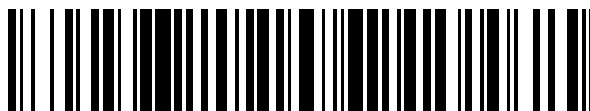


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 883**

51 Int. Cl.:

**B29C 47/16** (2006.01)

**B29C 47/08** (2006.01)

**B29C 47/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2007 PCT/US2007/064713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2007 WO07112285**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2007 E 07759187 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2010366**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un laminado extruido en estado fundido en caliente**

30 Prioridad:

**24.03.2006 US 785590 P**

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

**04.08.2017**

73 Titular/es:

**AUXILIUM INTERNATIONAL HOLDINGS, INC.  
(100.0%)  
1105 N. Market Street, Suite 1300  
Wilmington, DE 19801, US**

72 Inventor/es:

**CROWLEY, MICHAEL, M.;  
KEEN, JUSTIN, M.;  
KOLENG, JOHN, J. y  
ZHANG, FENG**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

ES 2 628 883 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

Procedimiento para la preparación de un laminado extrudido en estado fundido en caliente

Campo de la invención

5 La presente invención versa sobre un procedimiento para la preparación de un laminado extrudido en estado fundido en caliente (HME). En particular, la invención versa sobre un laminado multicapa que comprende al menos dos capas extrudidas en estado fundido en caliente que son coextrudidas para formar el laminado.

Antecedentes de la invención

10 Varias patentes dan a conocer formas farmacéuticas transdérmicas o bucales que contienen testosterona e incluyen películas moldeadas y extrudidas, incluyendo la patente estadounidense nº 6.585.997 (publicación de solicitud de preconcesión de patente estadounidense nº 20030044446), de Moro y otros, (Access Pharmaceuticals); la patente estadounidense nº 6.562.369, de Luo y otros, (Dermatrends Inc.); la patente estadounidense nº 6.555.131, de Wolff y otros, (Schwarz Pharma AG); las patentes estadounidenses nº 6.010.715, nº 5.679.373, nº 5.662.926 y nº 5.676.969, de Wick y otros, (Bertek Inc.); y la publicación de solicitud de patente internacional de PCT nº WO 00/19975.

15 Muchos investigadores han utilizado técnicas de extrusión en estado fundido en caliente para producir preparaciones farmacéuticas en formas diversas, incluyendo películas. Aitken-Nichol y otros, (Aitken-Nichol, C., F. Zhang y J. W. McGinity, Hot Melt Extrusion of Acrylic Films. Pharmaceutical Research, 1996. 13(5): pp. 804-808) usaron procedimientos de extrusión en estado fundido en caliente para producir películas poliméricas acrílicas que contenían el clorhidrato activo de lidocaína. Grabowski y otros, (Grabowski, S., y otros, *Solid active extrusion compound preparation containing low-substituted hidroxipropylcellulose*. 1999: US5939099 WO9625151 DE19504832 EP0809488) produjeron preparaciones farmacéuticas sólidas de activos en hidroxipropilcelulosa de baja sustitución usando técnicas de extrusión en estado fundido en caliente. Repka y McGinity (Repka, M. A. y J. W. McGinity, Hot-melt extruded films for transmucosal & transdermal drug delivery applications. Drug Delivery Technology, 2004. 4(7): pp. 40, 42, 44-47) usaron procedimientos de extrusión en estado fundido en caliente para producir películas bioadhesivas para aplicaciones con adhesión tópica y mucosal para la administración controlada de fármacos a diversos sitios mucosales (Repka, M.A., S. L. Repka, y J. W. McGinity, *Bioadhesive hot-melt extruded film for topical and mucosal zoom applications and drug delivery and process for preparation thereof*, 23 de abril de 2002: Patente estadounidense nº 6.375.963.

20 La laminación de películas extrudidas solidificadas o semisolidificadas es conocida en la industria de procesamiento de polímeros. Generalmente, se considera a la laminación un procedimiento en dos etapas en el que, en primer lugar, se preparan individualmente dos extrudidos, ya sea simultánea o secuencialmente, formando con ello extrudidos solidificados o semisolidificados (ablandados, pero no derretidos). A continuación, los extrudidos son laminados usando un procedimiento convencional de laminación. Tales procedimientos requieren normalmente el uso de un adhesivo entre las capas sólidas o semisólidas, seguido por un prensado conjunto de ellas y/o la aplicación de calor y presión a las capas haciéndolas atravesar simultáneamente rodillos calentados (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses nº 5.700.478, nº 5.851.551 y nº 5.998.431). El procedimiento de laminación también puede ser realizado inmediatamente después de la extrusión o algún tiempo después.

25 La coextrusión es un procedimiento por medio del cual dos o más flujos de alimentación de material, al menos uno de los cuales está fundido, se juntan y son puestos en contacto mutuo antes de salir atravesando una boquilla de extrusión. En un procedimiento, ambos flujos de alimentación de material son fundidos con anterioridad al momento en que son puestos en contacto mutuo. En un procedimiento alternativo, un flujo de alimentación de material es fundido y el segundo flujo de alimentación de material es un extrudido sólido o semisólido formado de antemano sobre el que se coloca el primer material antes de la extrusión a través de una boquilla. La coextrusión puede lograrse usando diferentes tipos de boquilla: una boquilla colectora doble (o colectora múltiple) o un conjunto de boquillas de un bloque de alimentación, cada una de las cuales es descrita posteriormente.

30 La solicitud de patente europea EP 1493561 (patente estadounidense nº 6.638.637) da a conocer la preparación de una película bicapa mediante coextrusión de una capa primaria que contiene copolímero de propileno con una segunda capa que contiene copolímero u homopolímero de propileno. El punto de fusión de las dos capas es diferente.

35 La patente estadounidense nº 6.753.370 (solicitud de patente japonesa nº JP 09327851) da a conocer la preparación de una película bicapa mediante coextrusión de una resina de poliamida (PA) con un copolímero saponificado de etileno-acetato de vinilo (EVOH), de modo que la viscosidad de la masa fundida de la resina de PA sea mayor que la del copolímero de EVOH.

40 La publicación de solicitud de preconcesión de patente estadounidense nº 2003000501 da a conocer un procedimiento de preparación de una película adhesiva multicapa en el que una composición adhesiva que contiene

un copolímero poco ácido de etileno-ácido metacrílico, modificado con aminas, que tiene un índice especificado de flujo en estado fundido es coextrudida con un copolímero de policetona alifática.

Blatz (PAP. FILM FOIL CONVERTER, vol. 53, n° 1, enero de 1979, pp. 102-104) da a conocer un procedimiento de empleo de adhesivos interlaminares para la laminación de películas para preparar películas multicapa.

5 Las patentes estadounidenses n° 6.010.715, n° 5.679.373, n° 5.662.926 y n° 5.676.969, de Wick y otros, (Bertek Inc.), dan a conocer un parche transdérmico para la liberación controlada de un agente activo en la piel o la mucosa de un anfitrión. Los parches son laminados de una capa de soporte y una capa monolítica vehicular formada a partir de una mezcla en estado fundido de un ingrediente activo con un polímero matricial termoplástico.

10 La patente estadounidense n° 6.375.963, de Repka y otros, da a conocer una composición de película bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente monocapa y multicapa que comprende un polímero termoplástico hinchable en agua o hidrosoluble y un polímero bioadhesivo que, opcionalmente, contiene un ácido orgánico, un superdesintegrante, un superabsorbente y/o un antioxidante.

15 La patente estadounidense n° RE 33,093, de Schiraldi y otros, describe una película bioadhesiva extrudida en estado fundido en caliente para la administración intraoral de fármacos y el procesamiento de la misma. La película comprende esencialmente una capa bioadhesiva que consiste en un 40-95% en peso de una hidroxipropilcelulosa (HPC), un 5-60% de un homopolímero de óxido de etileno (PEO), un 0-10% de un polímero no hidrosoluble, un medicamento y un 2-10% de un plastificante. La película se crea mediante un procedimiento de extrusión en estado fundido en caliente. Puede crearse una película multicapa.

20 La patente estadounidense n° 6.072.100, de Mooney y otros, da a conocer una composición extrudida que contiene "un polímero termoplástico hidrosoluble seleccionado del grupo constituido por hidroxipropilcelulosa y óxido de polietileno; un polímero hidrosoluble derivado del ácido acrílico; medicamento; y plastificante". Dan a conocer una composición monocapa o multicapa.

25 La publicación de patente internacional PCT n° WO 99/13812, de Moo-Young et al (The Population Council), da a conocer una formulación transdérmica extrudida en estado fundido para la administración de un andrógeno a través de la piel o la boca.

30 El documento US RE 33,093 E da a conocer una película delgada bioadhesiva multicapa extrudida, especialmente útil en la administración intraoral de liberación controlada, que tiene una capa bioadhesiva de matriz polimérica hidrosoluble o hinchable con el agua que puede adherirse a una superficie mucosa mojada, capa bioadhesiva que consiste especialmente en un 20-92% en peso de una hidroxipropil celulosa, un 5-60% de un homopolímero de óxido de etileno, un 0-10% de un polímero no hidrosoluble, tal como etil celulosa, propil celulosa, polietileno y polipropileno, y un 2-10% de un plastificante, teniendo incorporada dicha película un medicamento en la misma. Un ejemplo tiene una capa interior bioadhesiva hidrófila que comprende benzocaína y una capa protectora/barrera exterior que es más hidrófoba. Aquí, la capa interior contiene solo una calidad de PEO; la capa protectora/barrera exterior no contiene PEO.

35 Sin embargo, procedimientos de la técnica anterior para la preparación de laminados multicapa laminados por calor mediante coextrusión en estado fundido en caliente dan como resultado a menudo la formación de laminados no uniformes. Tales películas tienen una sección transversal no uniforme, lo que significa que la sección transversal del laminado varía siguiendo el eje longitudinal del laminado producido por coextrusión. La falta de uniformidad es muy poco deseable en la industria farmacéutica, ya que lleva a una potencia de dosificación variable de una dosis unitaria a otra.

40 Ninguna de estas referencias describe un laminado coextrudido en estado fundido en caliente ni un procedimiento a tal efecto que posean las propiedades ventajosas descritas en la presente memoria.

#### Sumario de la invención

45 La invención proporciona un laminado bicapa bioadhesivo coextrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio bioadhesiva y una capa de soporte, en el que

a) la capa reservorio comprende un agente activo;

50 b) cada una de la capa reservorio y de la capa de soporte comprende óxido de (poli)etileno (PEO) que comprende al menos dos calidades diferentes de PEO seleccionadas independientemente en cada caso;

c) el laminado tiene una sección transversal uniforme en la mayoría de su longitud a lo largo de su eje lineal; y

55 d) el índice de flujo en estado fundido de la capa reservorio está dentro del 50% del índice de flujo en estado fundido de la capa de soporte medidas por el procedimiento D1238 de ASTM usando los mismos parámetros instrumentales para medir ambas capas;

- en el que tanto el PEO de la capa reservorio como el PEO de la capa de soporte están seleccionados del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2 y PEO de calidad 3; en el que: el PEO de calidad 1 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000; el PEO de calidad 2 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000; y el PEO de calidad 3 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 -15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000.
- Además, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de múltiples dosis unitarias de un laminado multicapa bioadhesivo adaptado para la administración transdérmica de uno o más agentes activos, comprendiendo el procedimiento:
- a) proporcionar una composición inerte que comprende un polímero hidrófobo;
  - b) proporcionar una composición que contiene un agente activo que comprende el agente activo disperso dentro de una composición bioadhesiva termoplástica;
  - c) extrudir en estado fundido en caliente la composición inerte para formar una capa de soporte;
  - d) extrudir en estado fundido en caliente la composición que contiene un agente activo para formar una capa reservorio del agente activo;
  - e) laminar conjuntamente la capa de soporte y la capa reservorio del agente activo para formar con ello el laminado multicapa; y
  - f) dividir el laminado en múltiples dosis unitarias; en el que
  - g) la composición inerte y la composición que contiene el agente activo comprenden ambas al menos dos calidades de óxido de (poli)etileno (PEO);
  - h) el índice de flujo en estado fundido de la composición inerte está dentro del 50% del índice de flujo en estado fundido de la composición que contiene el agente activo, medidos por el procedimiento D1238 de ASTM usando los mismos parámetros instrumentales para medir ambos valores del índice de flujo;
  - i) el laminado tiene una sección transversal uniforme a lo largo de una porción principal de su longitud;
  - j) las dosis unitarias tienen una uniformidad de contenido del 85% - 115% de lo afirmado en la ficha técnica para el agente activo, del 90% - 110% de lo afirmado en la ficha técnica, o del 95% - 105% de lo afirmado en la ficha técnica —en algunas realizaciones, el contenido real de fármaco en las dosis unitarias individuales preparadas a partir de la misma tanda de laminado variaría en no más del  $\pm 15\%$ ,  $\pm 5\%$  o el  $\pm 2\%$  del contenido medio de fármaco determinado para todo el lote de dosis unitarias obtenidas a partir del mismo laminado—; y
  - k) la laminación se lleva a cabo por coextrusión en estado fundido en caliente de la composición inerte y la composición que contiene un agente activo o laminando por calor la capa de soporte y la capa reservorio del agente activo después de la extrusión, comprendiendo la capa reservorio y la capa de soporte óxido de (poli)etileno,
- en el que tanto el PEO de la capa reservorio como el PEO de la capa de soporte comprenden dos o tres calidades de PEO seleccionadas del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2 y PEO de calidad 3, en el que el PEO de cada capa está seleccionado del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2, PEO de calidad 3 y una combinación de los mismos, en el que: el PEO de calidad 1 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000; el PEO de calidad 2 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000; y el PEO de calidad 3 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 - 15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000;
- en el que, cuando hay incluidas tres calidades de PEO en la misma capa, el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 2, que tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1; cuando hay incluidas dos calidades de PEO en la misma formulación, hay las siguientes combinaciones posibles:
- i) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 2, en el que el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 2;
  - ii) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 1, en el que el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1; y

iii) PEO de calidad 2 + PEO de calidad 1, en el que el PEO de calidad 2 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1.

Tras la laminación o la coextrusión, el laminado puede ser dividido en múltiples dosis unitarias que tienen una elevada uniformidad de contenido para el agente activo.

5 Para el procedimiento de laminación, cada película puede ser extrudida individualmente o por separado de la otra película a la misma vez o en momentos diferentes. En otras palabras, las películas pueden ser extrudidas simultánea o secuencialmente y, subsiguientemente, ser laminadas en la forma solidificada o semisolidificada.

10 La invención proporciona, además, un procedimiento de preparación de un laminado bioadhesivo coextruido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva y una capa de soporte hidrófoba de baja permeabilidad, comprendiendo el procedimiento la etapa de:

coextrudir una primera composición termoplástica hidrófila y una segunda composición termoplástica hidrófoba para formar el laminado,

15 en el que la primera composición comprende óxido de (poli)etileno; un agente activo; y, opcionalmente, uno o más antioxidantes, uno o más lubricantes, uno o más polímeros hidrófobos, uno o más excipientes, o una combinación de los mismos,

20 en el que la segunda composición comprende óxido de (poli)etileno; al menos un polímero hidrófobo; un plastificante y, opcionalmente, uno o más polímeros hidrófilos, uno o más excipientes, o una combinación de los mismos;

25 en el que tanto el PEO de la capa reservorio como el PEO de la capa de soporte comprenden al menos dos calidades diferentes de PEO seleccionadas del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2 y PEO de calidad 3,

30 en el que el PEO de cada capa está seleccionado del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2, PEO de calidad 3, y una combinación de los mismos, en el que: el PEO de calidad 1 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000; el PEO de calidad 2 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000; y el PEO de calidad 3 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 - 15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000.

35 Por ello, la invención proporciona un procedimiento para preparar un laminado bicapa coextruido en estado fundido en caliente que tiene una sección transversal uniforme a lo largo de una porción principal de la longitud del laminado. La invención también proporciona productos del procedimiento. El procedimiento requiere una coextrusión en la que las capas se adhieren entre sí sin requerir un adhesivo entre las capas. La primera capa es una capa bioadhesiva hidrófila reservorio del fármaco extrudida en estado fundido en caliente que comprende un polímero termoplástico hidrosoluble, hinchable con agua o erosionable por agua, un polímero bioadhesivo, testosterona, un lubricante/antioxidante y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales. La segunda capa es una capa de soporte no bioadhesiva hidrófoba de baja permeabilidad extrudida en estado fundido en caliente que, opcionalmente, excluye un agente activo.

40 En la presente memoria, las composiciones primera y segunda comprenden al menos un polímero en común.

45 Por "comprender al menos un polímero en común" se quiere decir que la primera composición y la segunda composición comprenden un mismo polímero hidrófilo y/o un mismo polímero hidrófobo. No es necesario que el al menos un polímero en común tenga la combinación exacta de propiedades físicas en cada caso. Solo es necesario que el al menos un polímero en común tenga sustancialmente la misma fórmula química en cada caso, aunque el polímero pueda tener diferentes pesos moleculares medios en cada caso, o al menos que la composición del reservorio y la composición del soporte sean suficientemente miscibles para permitir una buena adhesión interlaminar mediante laminación catalizada por calor de extrusión en estado fundido en caliente. El PEO es el al menos un polímero en común; el PEO de la capa reservorio puede tener un peso molecular medio diferente (o viscosidad en solución) del del PEO de la capa de soporte. En otras palabras, el PEO puede estar presente en calidades diferentes en las dos capas, pero se seguiría considerando que es el al menos un polímero en común.

55 Si la primera composición comprende un polímero hidrófobo, está presente en una cantidad suficientemente baja para que la capa reservorio mantenga su naturaleza bioadhesiva e hidrófila en uso. Asimismo, si la segunda composición comprende un polímero hidrófilo, está presente en una cantidad suficientemente baja para que la capa de soporte mantenga su naturaleza no bioadhesiva e hidrófoba en uso. La invención proporciona realizaciones en las que las composiciones primera y segunda comprenden uno, dos, tres o más polímeros en común.

El laminado tiene un alto grado de uniformidad de contenido cuando es dividido en dosis unitarias. En algunas realizaciones, el laminado tiene una sección transversal uniforme a lo largo de una porción principal de su longitud. En algunas realizaciones, el laminado tiene una sección transversal longitudinal uniforme a lo largo de una porción principal de su longitud.

- 5 En algunas realizaciones, cada una de las capas es lo bastante flexible para facilitar la colocación manual en la mucosa, y la conformación manual a la misma, de un sujeto al que se aplica el laminado.

Algunas realizaciones de procedimiento requieren que las capas posean aproximadamente el mismo índice de flujo en estado fundido (índice de flujo en estado fundido, flujo en estado fundido), lo que significa que sus índices de flujo en estado fundido se encontrarán dentro de intervalos individuales predefinidos y que esos intervalos se solapan al menos hasta cierto grado predefinido. Por ejemplo, si el índice de flujo en estado fundido de la capa reservorio está dentro del intervalo X y el índice de flujo en estado fundido de la capa de soporte está dentro del intervalo Y, entonces el intervalo X se solapa con el intervalo Y o es idéntico al mismo. La invención proporciona realizaciones en las que el índice de flujo en estado fundido de la primera composición se encuentra entre 0,1 y 60.000 y el índice de flujo en estado fundido de la segunda composición se encuentra entre 0,8 y 40. La invención también incluye realizaciones en las que el índice de flujo en estado fundido de la primera composición está dentro del 50% del índice de flujo en estado fundido de la segunda composición, o viceversa. En algunas realizaciones, el índice de flujo en estado fundido de la primera composición está dentro del 200%, 100% 50% o el 10% del índice de flujo en estado fundido de la segunda composición. En términos de la proporción del índice de flujo en estado fundido de una composición con respecto al otro, la proporción puede variar de 10:1 a 1:10, 5:1 a 1:5, o 2:1 a 1:2. Los intervalos de viscosidad de la masa fundida definidos en la presente memoria fueron determinados según el o los procedimientos citados o descritos en la presente memoria. El índice de flujo en estado fundido se mide usando el procedimiento D1238 de ASTM. La comparación de valores del índice de flujo en estado fundido solo puede lograrse si ambos valores se obtuvieran usando los mismos parámetros instrumentales. Los valores del índice de flujo en estado fundido variarán dependiendo de la carga de la muestra, del peso usado, del diámetro del orificio y de la temperatura.

Según algunas realizaciones, la primera composición comprende dos o más polímeros termoplásticos e hinchables con el agua, hidrosolubles o erosionables con el agua; y/o la segunda composición comprende dos o más polímeros hidrófobos diferentes.

- 30 Opcionalmente, la segunda composición incluye un agente activo, de modo que algunas realizaciones excluyen un agente activo y otras realizaciones incluyen uno o más agentes activos.

El laminado es usado para tratar uno o más trastornos sensibles terapéuticamente al agente activo o a los agentes activos incluidos dentro del laminado. Por ejemplo, si el laminado comprende testosterona, entonces puede ser usado para tratar uno o más trastornos asociados con la deficiencia en testosterona, por ejemplo, hipogonadismo, enfermedad de La Peyronie, priapismo, impotencia, disfunción eréctil, libido reducida, pérdida de masa muscular, etc.

Durante el uso, la capa bioadhesiva absorbe agua, tal como agua aplicada o agua de la saliva o de otros líquidos corporales, y es aplicada transdérmicamente a un sujeto, con lo que el laminado empieza a soltar el agente activo de manera controlada. En una realización, el procedimiento de uso requiere la administración bucal de un dispositivo bicapa que contiene testosterona en una forma de liberación controlada.

- 40 Algunas realizaciones de la invención incluyen aquellas en las que el procedimiento comprende, además, la aplicación de una capa forro de liberación al laminado antes o después de dividir el laminado en múltiples dosis unitarias.

La invención puede incluir combinaciones de dos o más realizaciones dadas a conocer en la presente memoria.

Breve descripción de las figuras

- 45 Las siguientes figuras forman parte de la presente descripción y describen realizaciones ejemplares de la invención reivindicada. El experto en la técnica podrá, en vista de estas figuras y de la descripción de la presente memoria, poner en práctica la invención sin experimentación indebida.

Las FIGURAS 1a-f representan alzados en sección transversal de realizaciones ejemplares de laminados coextrudidos en estado fundido en caliente que tienen una sección transversal no uniforme a lo largo de una porción principal de su longitud antes de su división en dosis unitarias.

Las FIGURAS 2a-f representan alzados en sección transversal de realizaciones ejemplares de laminados coextrudidos en estado fundido en caliente que tienen una sección transversal uniforme a lo largo de una porción principal de su longitud antes de su división en dosis unitarias.

- 55 La FIG. 3a representa una vista superior en planta del laminado de la FIG. 1a.

- La FIG. 3b representa una vista superior en planta del laminado de las FIGURAS 1b y 1c.
- La FIG. 3c representa una vista superior en planta de otro laminado que tiene una sección transversal no uniforme.  
 Las FIGURAS 4a-4b representan alzados en sección transversal longitudinal a lo largo del eje lineal de laminados  
 5 que tienen una sección transversal longitudinal no uniforme en la anchura transversal del laminado.
- La FIG. 4c representa un alzado en sección transversal longitudinal del laminado de la FIG. 2a que tiene una sección transversal longitudinal uniforme en la anchura transversal del laminado.
- 10 La FIG. 5 representa una vista en perspectiva del laminado que tiene una sección transversal uniforme y una sección transversal longitudinal uniforme.
- La FIG. 6 representa una vista superior en planta de un laminado dividido en dosis unitarias individuales.
- 15 La FIG. 7 representa perfiles de liberación *in vitro* para las Formulaciones SR4 y SR12.
- La FIG. 8 representa perfiles de plasma *in vivo* para las Formulaciones A-D.
- La FIG. 9 representa perfiles de liberación *in vitro* para las Formulaciones E-J.  
 20 La FIG. 10 representa perfiles de plasma *in vivo* para las Formulaciones E-J.
- La FIG. 11 representa perfiles de liberación *in vitro* para las Formulaciones L-P.
- 25 La FIG. 12 representa perfiles de plasma *in vivo* para las Formulaciones L-P.
- Las FIGURAS 13a y 13b representan perfiles de liberación para diversas composiciones diferentes de HME de liberación prolongada creadas según el Ejemplo 11.
- 30 La FIG. 14a representa la concentración media de testosterona en plasma después de varios días de dosificación (día 3 de 13) para sujetos humanos a los que ha sido administrada una forma farmacéutica de liberación prolongada de la invención.
- La FIG. 14b representa la concentración media de testosterona en plasma después de la dosificación de un solo día  
 35 para sujetos humanos a los que se ha administrado una forma farmacéutica de liberación prolongada de la invención.
- La FIG. 15 representa una sección transversal longitudinal parcial de una boquilla de extrusión de colector doble.
- 40 La FIG. 16 representa una sección transversal longitudinal parcial de un conjunto de extrusión de tipo bloque de alimentación.

#### Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un laminado multicapa coextruido que comprende una capa reservorio HME que contiene un agente activo y una capa de soporte extrudida en estado fundido en caliente. La capa reservorio puede ser una matriz bioadhesiva termoplástica de liberación controlada. La capa de soporte es una capa de soporte  
 45 opcionalmente inerte. Con "capa de soporte opcionalmente inerte" se quiere decir que la capa de soporte es opcionalmente inerte. Por lo tanto, la capa de soporte puede ser inerte y excluir un agente activo, o puede ser terapéutica e incluir un agente activo.

Una dosis unitaria del laminado proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo tras la administración transdérmica a un sujeto. Según es usada en la presente memoria, se entiende que la expresión "administración transdérmica" significa la aplicación del laminado a una superficie dérmica o mucosal del cuerpo en un sujeto, por lo que la naturaleza bioadhesiva del laminado, en particular la capa reservorio, le hace que se adhiera de forma separable a la superficie. En consecuencia, transdérmico abarca el término transmucosal. Según es usada en la presente memoria, se entiende que la expresión "administración transmucosal" significa aplicación del  
 50 laminado a una superficie mucosal del cuerpo en un sujeto, por lo que la naturaleza bioadhesiva del laminado, en particular la capa reservorio, le hace que se adhiera de forma separable a la superficie. Los modos de administración dérmica y mucosal incluyen la administración dérmica, bucal, sublingual, subdérmica, uretral, rectal, nasal, vaginal, oftálmica u ótica, o como un dispositivo implantable de administración de fármacos.

La expresión "extrusión en estado fundido en caliente" o "extrudido en estado fundido en caliente" es usada en la presente memoria para describir un procedimiento por medio de cual una composición es calentada y/o comprimida hasta un estado fundido (o ablandado) y, subsiguientemente, obligada a atravesar un orificio en una boquilla en la que el producto extrudido recibe su forma final, en la que se solidifica tras enfriar. La composición mezclada es  
 60

transportada atravesando una o más zonas de calentamiento, normalmente mediante un mecanismo de tornillo. Se hace girar al tornillo o a los tornillos mediante un motor de velocidad variable dentro de un barril cilíndrico en el que solo existe un espacio pequeño entre el diámetro externo del tornillo y el diámetro interno del barril. En esta conformación, se crea mucha cizalladura en la pared del barril y entre las espiras del tornillo mediante la cual los diversos componentes de la mezcla en polvo son bien mezclados y disgregados. Según se usa en la presente memoria, el término "extrudido" se refiere a una composición HME. Se entiende que el término "coextrusión" significa un procedimiento de extrusión en el que al menos dos composiciones en estado fundido diferentes son extrudidas sustancialmente de forma sustancialmente simultánea a través de un orificio doble de confinamiento para formar las respectivas capas primera y segunda de un laminado, por lo que el área total suma de la sección transversal de las dos capas corresponde sustancialmente al área de la sección transversal del orificio de salida en la boquilla de extrusión. Se entiende que el término "laminación" significa un procedimiento de extrusión en el que al menos dos capas diferentes son extrudidas en estado fundido en caliente y combinadas tras salir del orificio de extrusión y luego unidas por un conjunto de rodillos opuestos. La laminación puede realizarse con calor, presión, adhesivo y/o disolvente.

Se entiende que la expresión "extrudible en una masa fundida en caliente" se refiere a un material o una composición que puede ser extrudido en estado fundido en caliente sin ninguna degradación térmica significativa; por ejemplo, una degradación inferior al 5% en peso o inferior al 10% en peso. Se entiende que la expresión "térmicamente procesable" significa un material o una composición que se ablanda o se funde a la temperatura de procesamiento de la extrusión sin ninguna degradación térmica significativa.

La FIG. 1a representa un alzado conceptual en sección transversal de un laminado bicapa (1) extrudido en estado fundido en caliente que comprende un reservorio (3) de fármaco y una capa (2) de soporte. Después de la coextrusión y/o la laminación, pero antes de ser dividido en dosis unitarias, el laminado tiene una sección transversal no uniforme a lo largo de una porción principal de su longitud. La expresión "sección transversal no uniforme" se refiere a un laminado en el cual la sección transversal de una primera porción del laminado cambia sustancialmente con respecto a la sección transversal de una segunda porción del laminado. Por ejemplo, la forma de la sección transversal de las una o más de las capas del laminado cambia cuando se comparan dos porciones lineales diferentes del laminado separadas entre sí. La FIG. 3a representa una vista superior en planta del laminado (1). La forma de la capa (2) de soporte cambia cuando se la mira a lo largo del eje lineal (o longitud) del laminado, dando como resultado un cambio sustancial de la sección transversal de la película a lo largo de porciones diferentes de su longitud.

El laminado no uniforme (1) es el producto de un procedimiento de HME en el que el índice de flujo en estado fundido de cada una de las dos capas no está dentro de un intervalo necesario. En este ejemplo particular, el índice de flujo en estado fundido de la capa reservorio es inadecuadamente más alto que el índice de flujo en estado fundido de la capa de soporte. Este tipo de laminado no uniforme puede ser preparado con un conjunto de boquillas de tipo bloque de alimentación.

Las FIGURAS 1b-1c representan dos alzados conceptuales diferentes en sección transversal de un laminado bicapa (5) extrudido en estado fundido en caliente que tiene una sección transversal no uniforme a lo largo de su longitud y que comprende un reservorio (7) de fármaco y una capa (6) de soporte. La FIG. 3b representa una vista en planta del laminado (5) desde abajo. La sección transversal representada en la FIG. 1b es sustancialmente diferente de la sección transversal representada en la FIG. 1c. Esto es debido a que la forma de la capa reservorio de fármaco cambia sustancialmente según se determina a lo largo del eje lineal del laminado. En este ejemplo particular, el índice de flujo en estado fundido de la capa reservorio es inadecuadamente menor que el índice de flujo en estado fundido de la capa de soporte.

La FIG. 1d representa una sección transversal de un laminado semicilíndrico (11) que comprende una capa (12) de soporte y una capa reservorio (13) de fármaco. La capa de soporte tiene una sección transversal no uniforme según se determina a lo largo de la longitud del laminado.

La FIG. 1e representa un alzado en sección transversal de un laminado bicapa (15) con forma de varilla que comprende una capa 16 de soporte y una capa reservorio (17). El laminado tiene una sección transversal no uniforme a lo largo de su eje lineal según se determina comparando la sección transversal del laminado en dos o más puntos diferentes a lo largo de su longitud.

La FIG. 2a representa una sección transversal de un laminado bicapa (18) que comprende una capa (19) de soporte y una capa reservorio (20). Este laminado tiene una sección transversal uniforme, porque no cambia sustancialmente en la totalidad de una porción principal de la longitud del laminado. Se determinó la uniformidad comparando la sección transversal de un primer tramo del laminado con la sección transversal de un segundo tramo separado del laminado. La capa (19) de soporte comprende una porción secundaria del laminado (18) y la capa reservorio (20) comprende una porción principal del laminado.

La FIG. 2b también representa una sección transversal de un laminado (22) que tiene una sección transversal uniforme. El laminado comprende una capa (23) de soporte y una capa reservorio (24), cada una de las cuales comprende una porción aproximadamente igual del laminado.



La FIG. 2c representa una sección transversal de un laminado (26) que tiene una sección transversal uniforme. El laminado comprende una capa (27) de soporte y una capa reservorio (28). La capa de soporte comprende una porción principal del laminado, y la capa reservorio comprende una porción secundaria del laminado.

5 La FIG. 2d representa una sección transversal de un laminado semicilíndrico (30) que comprende una capa (32) de soporte, una capa forro (33) de liberación y una capa reservorio (31) de fármaco. El laminado tiene una sección transversal uniforme según se determina en la longitud del laminado. La capa forro de liberación puede ser añadida al laminado después de la coextrusión del laminado. Si no, puede ser coextrudida con las capas reservorio y de soporte del laminado.

10 La FIG. 2e representa una sección transversal de un laminado bicapa (35) con forma de varilla que comprende una capa (36) de soporte y una capa reservorio (37). Este laminado tiene una sección transversal uniforme según se determina comparando dos o más secciones transversales de porciones separadas a lo largo de la longitud del laminado.

15 La FIG. 3c representa una vista superior en planta de un laminado (40) que comprende una capa (41) de soporte y una capa reservorio (42). El laminado tiene una sección transversal no uniforme a lo largo de su longitud, dado que la anchura y/o la profundidad de la capa de soporte cambian a lo largo de la longitud del laminado.

20 Dependiendo del procedimiento usado, un laminado puede tener una sección transversal longitudinal uniforme o no uniforme. La FIG. 4a representa un laminado (52) que tenga una sección transversal longitudinal no uniforme. La forma de la sección transversal longitudinal de la capa (53) de soporte y la capa reservorio (54) cambia a lo largo del eje lineal (o longitud) del laminado. La uniformidad o la falta de uniformidad de la sección transversal longitudinal se determina comparando la sección transversal longitudinal de un laminado a lo largo de diferentes porciones de su anchura transversal. Por ejemplo, la sección transversal longitudinal de la porción más a la izquierda de un laminado puede ser comparada con la sección transversal longitudinal de la porción central o de más a la derecha del laminado.

25 La FIG. 4b representa un laminado (55) que tiene una sección transversal longitudinal no uniforme. La forma de la sección transversal longitudinal de la capa (56) de soporte y la capa reservorio (57) cambia a lo largo de la anchura transversal y la longitud (eje lineal) del laminado. En este laminado, la capa reservorio (57) comprende una porción principal del laminado.

30 La FIG. 4c representa un laminado (59) que tiene una sección transversal longitudinal uniforme. La sección transversal longitudinal de la capa (59) de soporte y la capa reservorio (60) no cambia sustancialmente a lo largo de la anchura transversal o la longitud (eje lineal) del laminado.

La FIG. 5 representa un laminado bicapa (70) que tiene una sección transversal uniforme y una sección transversal longitudinal uniforme. Aunque el laminado es una lámina plana, puede seguir siendo conformado de otra manera, según se describe en la presente memoria, mientras mantiene la uniformidad de sus secciones transversales.

35 El extrudido preparado según se detalla en la presente memoria proporciona un agente activo disperso dentro de una matriz bioadhesiva termoplástica que comprende polímero termoplástico, un polímero bioadhesivo y/o un polímero hidrosoluble y/o erosionable por el agua. Se considera que el polímero termoplástico es un aglutinante térmico, un aglutinante ablandable por presión o una combinación de los mismos.

40 Aglutinantes térmicos ejemplares incluyen: óxido de polietileno; óxido de polipropileno; polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona-co-vinilacetato; copolímeros de acrilato y metacrilato; polietileno; policaprolactona; polietileno-co-polipropileno; alquilcelulosas tales como metilcelulosa; hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa; hidroxialquil alquilcelulosas tales como hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa; almidones, pectinas; PLA y PLGA, poliésteres (goma laca), cera tal como cera de carnauba, cera de abeja; polisacáridos tales como celulosa, tragacanto, goma arábiga, goma guar y goma xantana.

45 En la invención, se usa PEO como material termoplástico formador de matrices. Una realización específica del aglutinante es el óxido de polietileno (PEO), que puede ser adquirido comercialmente de empresas tales como la Dow Chemical Company y Sumitomo Seika, que comercializan calidades ejemplares de PEO con un peso molecular medio entre aproximadamente 100.000 y aproximadamente 8.000.000. Algunas de las calidades de PEO que son adecuadas para ser usadas en esta invención son descritas en las tablas siguientes, que diferencian las calidades según sus pesos moleculares aproximados y la viscosidad de la solución.

Nombre comercial	Peso molecular aproximado	Intervalo de viscosidad de la solución acuosa a 25°C, mPa·s
WSR N-10	100.000	30-50 (solución al 5%)
PEO-1Z	150.000 - 400.000	50-200 (solución al 5%)
WSR N-80	200.000	55-90 (solución al 5%)
WSR N-750	300.000	600-1.200 (solución al 5%)

Nombre comercial	Peso molecular aproximado	Intervalo de viscosidad de la solución acuosa a 25°C, mPa·s
WSR N-3000	400.000	2250-4500 (solución al 5%)
WSR-205	600.000	4.500-8.800 (solución al 5%)
PEO-3Z	600.000 - 1.100.000	2.500-5.500 (solución al 5%)
WSR-1105	900.000	8.800-17.600 (solución al 5%)
WSR N-12K	1.000.000	400-800 (solución al 2%)
PEO-8Z	1.700.000 - 2.200.000	20-70 (solución al 0,5%)
WSR N-60K	2.000.000	2.000-4.000 (solución al 2%)
PEO-15Z	3.300.000 - 3.800.000	130-250 (solución al 0,5%)
WSR-301, UCARFLOC polímero 300	4.000.000	1.650-5.500 (solución al 1%)
PEO-18Z	4.300.000 - 4.800.000	250-430 (solución al 0,5%)
WSR coagulante, UCARFLOC polímero 302	5.000.000	5.500-7.500 (solución al 1%)
WSR-303, UCARFLOC polímero 304	7.000.000	7.500-10.000 (solución al 1%)
PEO-27	6.000.000 - 8.000.000	600-800 (solución al 0,5%)
WSR-308, UCARFLOC polímero 309	8.000.000	10.000-15.000 (solución al 1%)

En general, puede usarse cualquier material de PEO descrito en la presente memoria o cualquier PEO conocido que tenga las características de un material de PEO descrito en la presente memoria. Se entiende que la expresión "PEO de calidad 1" significa un óxido de polietileno con una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000. En la tabla anterior se enumeran ejemplos de PEO de calidad 1 e incluyen POLYOX WSR N-10, WSR N-80, WSR N-750, WSR N-3000, WSR N-205 o equivalentes de los mismos. Se entiende que la expresión "PEO de calidad 2" significa un óxido de polietileno con una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000. En la tabla anterior se enumeran ejemplos de PEO de calidad 2 e incluyen POLYOX WSR N-1105, WSR N-12K, WSR N-60 o equivalentes de los mismos. Se entiende que la expresión "PEO de calidad 3" significa un óxido de polietileno con una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 - 15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000. En la tabla anterior se enumeran ejemplos de PEO de calidad 3 e incluyen POLYOX WSR 301, WSR coagulante, WSR 303, WSR 308, o equivalentes de los mismos.

El PEO de calidad 1, el PEO de calidad 2 y/o el PEO de calidad 3 pueden estar presentes en la capa reservorio de fármaco, en la capa inerte de soporte o en ambas capas. En la realización en la que hay presente una calidad particular de PEO en la capa reservorio y la capa inerte de soporte, esa calidad de PEO es seleccionada de forma independiente en cada caso de su definición respectiva. En otras palabras, si hay presente PEO de calidad 1 en la capa reservorio y la capa de soporte, entonces se lo seleccionará en cada caso del grupo anteriormente especificado para el PEO de calidad 1. Asimismo para el PEO de calidad 2 y el PEO de calidad 3.

Cuando hay incluidas tres calidades de PEO en la misma capa, el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 2, que tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1. Cuando hay incluidas dos calidades de PEO en la misma formulación, hay varias combinaciones posibles: a) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 2, teniendo el PEO de calidad 3 una viscosidad mayor que el PEO de calidad 2; b) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 1, teniendo el PEO de calidad 3 una viscosidad mayor que el PEO de calidad 1; y c) PEO de calidad 2 + PEO de calidad 1, teniendo el PEO de calidad 2 una viscosidad mayor que el PEO de calidad 1.

Cuando hay presentes tres calidades diferentes de PEO, la cantidad de cada uno oscila entre el 0 y el 99,5% en peso de la capa. En realizaciones específicas de tal composición, la cantidad de PEO de calidad 1 puede ser del 5 al 50% en peso de la capa, tal como el 5%, 10%, 26,85%, 27,9%, 23,67%, 32,9%, 36,01%, 34%, 38,16%, 33,86% de la capa; la cantidad de PEO de calidad 2 puede ser del 5 al 50% en peso de la capa, tal como el 5%, 22,18%, 21,16%, 26,16%, 20,36%, 28,64%, 27%, 30,35%, 14,96%, 15,91%, 18,36%, 18,86%, 19,36%, 7,5% de la capa; y la cantidad de PEO de calidad 3 puede ser del 5 al 50% en peso de la capa, tal como el 13,79%, 16,29%, 16,79%, 17,44%, 19,1%, 18%, 20,24%, 29,93%, 31,83%, 36,5%, 45% en peso de la capa.

La cantidad total de PEO presente puede oscilar entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 70% en peso de la capa reservorio y hasta el 60% en peso de la capa de soporte. Hay PEO presente tanto en la capa reservorio como en la capa de soporte. La calidad o las calidades de PEO usadas en la capa reservorio serán seleccionadas en cada caso independientemente de la calidad o las calidades de PEO usadas en la capa de soporte.

Aglutinantes térmicos adecuados que pueden requerir o no un plastificante incluyen, por ejemplo, Eudragit™ RS PO, Eudragit™ S100, Kollidon SR (copolímero de acetato de polivinilo-co-polivinilpirrolidona), Ethocel™ (etilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), acetato-butilato de celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), óxido de polietileno (PEO), alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetil-celulosa sódica (CMC), copolímero de metacrilato dimetilaminoetilico-éster de ácido metacrílico, copolímero de etilacrilato-metilmacrilato (GA-MMA), C-5 o 60 SH-50 (Shin-Etsu Chemical Corp.), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), poliésteres (goma laca), ceras (cera de carnauba, cera de

abeja), acetato-ftalato polivinílico (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), copolímero de (poli)metacrilato-etilacrilato (1:1) (MA-EA), copolímero de (poli)metacrilato-metilmacrilato (1:1) (MA-MMA), copolímero de (poli)metacrilato-metilmacrilato (1:2), Eudragit L100 (MA-EA, 1:1), Eudragit L-100-55 (MA-EA, 1:1), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), Coateric (PVAP), policaprolactona, almidones, pectinas; polisacáridos tales como celulosa, tragacanto, goma arábiga, goma guar, azúcares y goma xantana.

Algunos de los aglutinantes anteriormente señalados son polímeros termoplásticos alcalinos bioadhesivos.

El PEO es considerado un polímero bioadhesivo, dado que se adhiere a una superficie biológica (por ejemplo, piel, mucosa). Sin embargo, una capa reservorio fabricada con PEO como polímero fundamental formador de la matriz termoplástica no es bioadhesiva *per se* en ausencia de agua. El PEO requiere activación con humedad para adherirse a la superficie. Durante su uso, una capa reservorio a base de PEO es humedecida ya sea con agua presente en el sitio de administración (por ejemplo, agua de la saliva o de una superficie mucosal) o con otra agua. Por esta razón, se califica al PEO como un polímero bioadhesivo activado por la humedad.

En una realización, el PEO es neutralizado o acidificado moderadamente con un componente ácido. El polímero es neutralizado granulándolo en mojado con los otros materiales, tales como POLOXÁMERO®, que han de ser incluidos en la matriz, y el componente ácido, tal como ácido cítrico y/o CARBOPOL®. La granulación en mojado se realiza con agua (o tampón) o con una solución alcohólica acuosa. Una vez que esta mezcla de excipientes ha sido preparada, es secada opcionalmente y luego mezclada con la testosterona, seguido por la extrusión en estado fundido en caliente de toda la mezcla.

El componente ácido puede ser mezclado con el PEO como un líquido o un sólido. Por ejemplo, el componente ácido puede ser disuelto, suspendido o mojado con el medio acuoso usado para la granulación en mojado. Alternativamente, el componente ácido puede ser añadido en forma sólida.

En una realización, el componente ácido se disolverá durante la etapa de granulación en mojado. En otra realización, no. Por ejemplo, cuando el componente ácido es un polímero ácido, puede disolverse o no durante la granulación en mojado. El componente ácido puede al menos hidratarse (o humedecerse) con el medio acuoso.

Otros materiales poliméricos que pueden ser incluidos en la matriz incluyen polímeros celulósicos que incluyen HPMC, HPC, HEC, metilcelulosa; alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo y otros polímeros autorizados para uso farmacéutico conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

La matriz termoplástica bioadhesiva alcalina puede comprender, además, otros materiales, en particular otros polímeros tales como KLUCEL (hidroxipropilcelulosa), CARBOPOL, policarbofil, GANTREZ, poloxámero y combinaciones de los mismos. La documentación del producto para CARBOPOL® indica que las soluciones acuosas que lo contienen tienen un pH en el intervalo de 2,5-4,0, lo que significa que es un polímero ácido, y es un polímero bioadhesivo. GANTREZ® es un copolímero de éter metil-vinílico y anhídrido maleico, y su pH de solución dependerá de la forma en que se proporcione. GANTREZ® MS es una sal mixta de calcio y sodio del polímero que tiene un pH de solución entre 5,5-7,0. GANTREZ® es un polímero bioadhesivo, pero no un polímero termoplástico. La documentación del producto para policarbofil, polímeros a base de ácido acrílico reticulado de alto peso molecular, indica que las soluciones acuosas que lo contienen tienen un pH inferior a 4,0, lo que significa que es un polímero ácido, y es un polímero bioadhesivo. El poloxámero 407 es un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol y, según la documentación del producto, tiene un pH de solución de 6,0-7,4. El poloxámero no es considerado un polímero bioadhesivo.

Un extrudido compuesto de PEO y poloxámero puede formar una matriz polimérica homogénea cuando es extrudida en estado fundido a 100°C. Pueden crearse composiciones que, además, comprendan HPMC, PVA o SLS.

Un solo polímero o una combinación de polímeros puede servir para dar a la matriz sus propiedades termoplásticas y bioadhesivas. En consecuencia, la matriz bioadhesiva termoplástica de la invención puede incluir una combinación de materiales, algunos de los cuales pueden ser o no hidrosolubles y/o erosionables por el agua, bioadhesivos o termoplásticos. Solo es importante que la matriz mantenga su naturaleza termoplástica bioadhesiva antes de la extrusión en estado fundido en caliente y que mantenga su naturaleza bioadhesiva después de la extrusión en estado fundido en caliente.

La matriz puede contener uno o más polímeros bioadhesivos y/o uno o más polímeros termoplásticos. En una realización, el polímero termoplástico es también el polímero bioadhesivo.

El instrumental de extrusión en estado fundido en caliente es normalmente un aparato de tornillo simple o doble, pero puede estar compuesto de más de dos elementos de tornillo. Un aparato típico de extrusión en estado fundido en caliente contiene una zona de mezclado/transporte, una zona de calentamiento/fusión y una zona de bombeo en sucesión hasta el orificio. En la zona de mezclado/transporte, se mezclan las mezclas en polvo y los áridos son reducidos a partículas primarias por la fuerza de cizalladura entre los elementos de tornillo y el barril. En la zona de calentamiento/fusión, la temperatura está en el punto de fusión o temperatura de transición vítrea del aglutinante

térmico o de los aglutinantes térmicos de la mezcla, o por encima del mismo, de modo que los sólidos transportados se funden al pasar por la zona. Un aglutinante térmico, en este contexto, describe un excipiente inerte, normalmente un polímero, que es suficientemente sólido a temperatura ambiente, pero se funde, se ablanda o se vuelve semilíquido cuando es expuesto a calor o presión elevados. El aglutinante térmico actúa como matriz en la que se dispersan el activo o los activos y otros ingredientes funcionales, o el adhesivo con el que están unidos, de modo que se forme un material compuesto en el orificio de salida. Una vez que está en un estado fundido, la mezcla homogeneizada es bombeada hasta el orificio atravesando otra zona de calentamiento que mantiene el estado fundido de la mezcla. En el orificio, puede darse a la mezcla fundida la forma de hilos, cilindros o películas. El extrudido que sale se solidifica entonces, normalmente mediante un proceso de enfriamiento por aire. El extrudido puede ser una sola capa o puede ser un laminado coextrudido o un laminado bicapa, tricapa o multicapa de otro tipo formado laminando dos o más capas conjuntamente. Una vez solidificado, el extrudido puede ser procesado entonces adicionalmente para formar perdigones, esferas, polvo fino, comprimidos y similares. Un ejemplo de un aparato de un solo tornillo similar a la descripción anterior es el modelo de Randcastle Taskmaster de 2,54 cm, 36:1.

La temperatura puede ser una variable importante de proceso que debe considerarse para la extrusión en estado fundido en caliente. La composición puede ser HME a cualquier temperatura deseada siempre y cuando no dé como resultado una degradación excesiva de la composición o de cualquiera de sus componentes. Los ejemplos siguientes detallan algunos intervalos operativos adecuados para la temperatura del barril de las diversas etapas de un extrusor de tornillo de múltiples etapas.

Otras variables de proceso, tales como la velocidad de avance y la velocidad del tornillo, están optimizadas para proporcionar una cizalladura y una mezcla adecuadas. El efecto de la velocidad de avance y de la velocidad del tornillo en variables tan dependientes como el nivel de cizalladura y de mezcla dentro del extrusor depende mucho del diseño de los equipos y, concretamente, de los elementos de tornillo. Generalmente, aumentar la velocidad del tornillo aumentará las fuerzas de cizalladura entre el elemento de tornillo y la pared del barril, permitiendo con ello una mezcla más rigurosa y un mayor grado de disgregación de las partículas. Disminuir la velocidad de avance (avance no de inundación) generalmente permitirá un mezclado y una disgregación de partículas más completos debido a una reducción en la cantidad de material dentro del extrusor. Reducir la cantidad de material también aumentará, a su vez, las fuerzas de cizalladura a las que es sometido el material debido a una disminución en la profundidad de canal efectiva.

También es importante considerar el orden o las formas en las que los componentes de una formulación deben ser suministrados al extrusor. Un procedimiento es premezclar todos los componentes de la formulación antes de que sean suministrados al extrusor. Esto puede hacerse mediante cualquier técnica tradicional de mezclado. Alternativamente, los componentes de la formulación pueden ser suministrados individualmente si ello se realiza simultáneamente, y dado que hay un mezclado adecuado de los componentes de la formulación en la zona de mezclado/transporte del extrusor. Por ejemplo, el fármaco es mezclado con la composición excipiente después de la formación de la composición excipiente. A continuación, la mezcla es extrudida en estado fundido en caliente. Además, también pueden suministrarse componentes distintos de los polímeros base corriente abajo de la boca de alimentación inicial para reducir su tiempo de permanencia en el extrusor, dado que hay un mezclado adecuado de los componentes de la formulación antes y en la última zona de mezclado. Por ejemplo, puede suministrarse una mezcla excipiente en la boca de alimentación inicial y puede suministrarse un componente sensible al calor a la última zona para minimizar el tiempo de exposición al calor. Además, un componente sólido que no se funde que aumente significativamente la viscosidad de la masa fundida puede ser suministrado corriente abajo para reducir la cantidad de energía requerida para hacer girar el tornillo del extrusor.

Otro procedimiento adecuado emplea una mezcla preformada de excipientes que puede ser preparada mediante diversos procedimientos diferentes. Un procedimiento particular es la granulación en mojado o en seco. En una realización, la mezcla de excipientes se prepara mediante granulación en mojado del polímero termoplástico bioadhesivo y uno o más excipientes adicionales en presencia de un medio acuoso. Opcionalmente, la mezcla de excipientes es secada después de la granulación en mojado. A continuación, la mezcla seca o mojada de excipientes es mezclada con el fármaco y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales, para formar una mezcla que, acto seguido, es extrudida en estado fundido en caliente. El medio acuoso puede ser añadido en porciones o en un bolo. El medio acuoso puede ser agua, tampón o una solución alcohólica acuosa. La mezcla de excipientes formada de antemano también puede ser formada mediante la extrusión en estado fundido en caliente de una mezcla física del polímero termoplástico bioadhesivo, de un componente ácido y, opcionalmente, de uno o más excipientes adicionales para formar un extrudido que, a continuación, es triturado, molido, formado como perdigones, cuentas o pulverizado para formar la mezcla de excipientes. Subsiguientemente, la mezcla de excipientes formada de antemano es mezclada con la testosterona y, opcionalmente, uno o más excipientes adicionales, y extrudida en estado fundido en caliente para formar la capa reservorio de fármaco.

La composición HME de la invención se crea según un procedimiento descrito en la presente memoria. En los ejemplos siguientes se detallan formulaciones ejemplares y procedimientos para su preparación.

En la presente memoria y en los ejemplos que siguen se detallan procedimientos generales para la extrusión en estado fundido en caliente del laminado multicapa.

5 Cuando se emplea la granulación en mojado para preparar la mezcla de excipientes, se usa un medio acuoso. Medios acuosos ejemplares incluyen agua, tampón, o agua (o tampón) que contengan un disolvente orgánico. En una realización, el disolvente orgánico es miscible con el agua. Disolventes adecuados miscibles con el agua incluyen metanol, etanol, propanol, iso-propanol, alcohol bencílico, ciclometicona, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol de bajo peso molecular, simeticona y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

La técnica de granulación en mojado (velocidad de adición de agua, tiempo de acidificación y contenido en agua) puede tener impacto sobre la estabilidad del agente activo. La velocidad de la adición de agua puede ser cambiada usando una adición de carga tipo "BOLO" contrapuesta a una de tipo "SERIE" (adición secuencial de porciones).

10 La cantidad total de agua en los excipientes puede tener un impacto sobre la estabilidad del agente activo en la formulación. Puede observarse una reducción en las impurezas fundamentales usando mayor carga de agua; por ejemplo, un 7,5% de agua en vez de un 5% de agua. Aun así, puede usarse una carga de agua de hasta el 98% siempre y cuando el extrusor esté equipado para gestionar las mayores cantidades de vapor formado usando mezclas de alimentación que tienen un alto contenido en agua.

15 En lugar de agua o tampón solo, el medio acuoso para la granulación en mojado puede ser una solución de granulación hidroalcohólica. La proporción entre agua y disolvente miscible con el agua (en particular alcohol) en la solución de granulación puede oscilar entre 5:95 y 95:5.

20 El peso medio de una dosis unitaria ejemplar (SR4, Ejemplos 3 y 9, FIG. 7) es de 109,5 mg. Por ejemplo, una dosis unitaria de laminado puede tener una longitud media de 20,77 mm, una anchura media de 11,61 mm y un grosor medio de 0,42 mm, proporcionando así un área superficial media de 241 mm<sup>2</sup> para la superficie del reservorio al descubierto y una proporción entre área superficial y dosis de 12,1 mm<sup>2</sup>/mg de testosterona basada en la superficie del reservorio al descubierto. Según se usa en la presente memoria, la expresión "superficie del reservorio al descubierto" significa la superficie de la capa reservorio que está adaptada para hacer contacto con un sujeto durante su administración transdérmica.

25 La dosis unitaria ejemplar (SR12, Ejemplos 3 y 9, FIG. 7) proporciona una liberación prolongada de testosterona en la que la cantidad total de tiempo durante el cual la testosterona es liberada puede variar según la composición de la capa reservorio. El laminado de la invención puede ser adaptado para liberar fármaco durante un periodo de aproximadamente 4 horas (laminado SR4) o 12 horas (laminado SR12), respectivamente, después de su exposición inicial a un entorno acuoso. En otras palabras, un laminado SR4 puede liberar agente activo, tal como testosterona, de forma sustancialmente continua durante un periodo prolongado de aproximadamente cuatro horas, una vez que el laminado ha sido puesto en el medio de ensayo acuoso. Un laminado SR12 puede liberar testosterona de forma sustancialmente continua durante un periodo prolongado de aproximadamente doce horas una vez que el laminado ha sido puesto en el medio de ensayo acuoso.

35 El rendimiento *in vivo* de las formulaciones SR4 y SR12 puede ser evaluado por medio de la administración de cada laminado a la mucosa bucal de diferentes sujetos. Por ejemplo, puede efectuarse un estudio cruzado *in vivo* en un solo centro, en tres periodos, en un número predeterminado de varones con hipogonadismo, sanos en lo demás. Cada sujeto recibiría una sola dosis de una o más formulaciones de película bucal. Cada dosis estaría separada de las demás en al menos 7 días para que se pasase su efecto. Acto seguido, se obtendrían y analizarían datos farmacocinéticos para cada participante del estudio. Los datos farmacocinéticos útiles incluirían, a título de ejemplo y sin limitación, ABC<sub>(0-24)</sub> (medida como ng·h/dL), C<sub>max</sub> (medida como ng/dL) y T<sub>max</sub> (medida en horas desde el momento de administración). Sería útil incluir una formulación farmacéutica conocida como control en el estudio para que sirva de base para la comparación de las dosis unitarias del laminado de la invención.

45 Se evaluó el perfil de liberación *in vitro* para los laminados de las Formulaciones A, B, C y D, que liberan testosterona durante un periodo total de aproximadamente 12 horas a 18 horas después de su exposición inicial a un entorno acuoso. Los laminados liberan testosterona de forma sustancialmente continua durante un periodo prolongado de aproximadamente doce a dieciocho horas una vez que el laminado ha sido puesto en el medio de ensayo acuoso. Las Formulaciones A-D comprenden una capa de soporte diferente que las formulaciones SR4 y SR12. La capa de soporte para las Formulaciones A-D fue preparada mediante extrusión en estado fundido y fue aplicada al reservorio de fármaco usando un adhesivo. Las dimensiones y el área superficial de las dosis también difirieron (Ejemplo 9).

55 Se evaluó el rendimiento *in vivo* de las Formulaciones A-D por medio de la administración de cada laminado a la mucosa bucal de diferentes sujetos. Un estudio *in vivo* fue un estudio cruzado cuádruple en un solo centro en 12 varones con hipogonadismo, sanos en lo demás. Cada sujeto recibió una sola dosis unitaria de 4 formulaciones en película bucal de testosterona (A, B, C y D). Cada dosis estuvo separada de las demás en al menos 72 horas para que se pasase su efecto. En las tablas siguientes se presentan los datos farmacocinéticos.

Resumen farmacocinético ABC<sub>(0-24)</sub> (con ajuste de la línea base, ng·h/dL)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
A	12	10462	9838	3743	38,4%	5667	16417

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
B	12	11081	9929	5409	52,1%	5392	19946
C	12	11057	10036	4522	53,2%	2996	18598
D	12	11015	10652	2905	28,0%	6532	15694

Comparaciones de tratamientos e intervalos de confianza del 95% ABC<sub>(0-24)</sub> (con ajuste de la línea base)

Comparación	Proporción	Intervalo de confianza del 95%
A con B	99,1%	(81,2%; 120,9%)
A con C	98,0%	(80,3%; 119,6%)
A con D	92,4%	(75,7%; 112,7%)
B con C	98,9%	(81,1%; 120,7%)
B con D	93,2%	(76,4%; 113,7%)
C con D	94,2%	(77,2%; 115,0%)

Resumen farmacocinético C<sub>max</sub> (con ajuste de la línea base, ng/dL)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
A	12	1526	1435	636	35,5%	920	3177
B	12	1370	1310	411	32,7%	759	1973
C	12	1563	1476	561	36,3%	902	2592
D	12	1378	1343	332	23,9%	1019	2035

Comparaciones de tratamientos e intervalos de confianza del 95% C<sub>max</sub> (con ajuste de la línea base)

Comparación	Proporción	Intervalo de confianza del 95%
A con B	109,5%	(89,9%; 133,4%)
A con C	97,3%	(79,8%; 118,5%)
A con D	106,8%	(87,7%; 130,1%)
B con C	88,8%	(72,9%; 108,2%)
B con D	97,6%	(80,1%; 118,8%)
C con D	109,8%	(90,2%; 133,8%)

- 5 La FIG. 8 representa el perfil de plasma obtenido cuando los laminados de las Formulaciones A-D fueron administradas bucalmente. Las Formulaciones A, B y D proporcionaron un perfil bimodal (bifásico) de concentración en el plasma para la testosterona. En estas formulaciones particulares, la concentración de la testosterona en el plasma alcanzó un máximo dos veces: 1) la Formulación A presentó un primer pico de concentración en plasma de 1200-1300 ng/dL a las 2-4 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 600-800 ng/dL a las 8-12 horas después de la administración; 2) la Formulación C presentó un primer pico de concentración en plasma de 1200-1300 ng/dL a las 3-5 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 600-800 ng/dL a las 6-10 horas después de la administración; y 3) la Formulación D presentó un primer pico de concentración en plasma de 800-1000 ng/dL a las 2-6 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 1000-1100 ng/dL a las 8-12 horas después de la administración. Por otro lado, la Formulación B proporcionó un perfil monomodal (monofásico) de concentración en el plasma que tuvo una concentración pico en el plasma de 900-1100 ng de testosterona/dL a aproximadamente las 4-8 horas después de la administración.

- 10 Las diferencias clave entre las Formulaciones A-D con respecto a los laminados SR4 y SR12 son: las Formulaciones A-D comprenden de dos a tres calidades diferentes de PEO (óxido de polietileno); excluyen policarbofil; y las Formulaciones A-D son procesadas a temperaturas mucho más altas. La dosis para todas las formulaciones fue de 20 mg, salvo para la Formulación D, que fue de 15 mg. Las dimensiones, el área superficial y el grosor variaron según se ha descrito anteriormente.

- 15 Las Formulaciones E-J de laminado se preparan según el Ejemplo 3 y el rendimiento *in vitro* (FIG. 9) e *in vivo* (FIG. 10) de las mismas es evaluado según se describe en la presente memoria. Los laminados proporcionan una liberación prolongada de testosterona en la que la cantidad total de tiempo durante la que se libera testosterona puede variar según la composición de la capa reservorio. Los laminados de las Formulaciones E-J liberan testosterona durante un periodo total de aproximadamente 12 horas a 24 horas después de su exposición inicial a un entorno acuoso. Las Formulaciones E-J difieren entre sí en la cantidad de cada calidad de PEO incluida, en la dosis de testosterona y en las dimensiones de la película (longitud, anchura, área superficie y grosor), según se describe posteriormente.

- 20 Las Formulaciones E-J difieren de las Formulaciones A-D en la cantidad de cada calidad de PEO incluida y en la presencia de carbopol en cada una de las Formulaciones E-J. Además, las Formulaciones E-J son extrudidas a temperaturas mayores que las Formulaciones A-D. Además, las Formulaciones E-J comprenden una capa de soporte diferente que las de las formulaciones SR4 y SR12 y las Formulaciones A-D. La película de soporte fue modificada usando Eudragit RS PO en lugar de Eudragit E PO para reducir la permeabilidad y proporcionar una barrera mejorada. Esta película de soporte fue aplicada al reservorio de fármaco usando un adhesivo. En otras

palabras, cada laminado libera testosterona de forma sustancialmente continua durante un periodo prolongado de aproximadamente 24 horas una vez que el laminado ha sido puesto en el medio de ensayo acuoso. El rendimiento *in vivo* (FIG. 10) de las Formulaciones E-J fue evaluado por medio de la administración de cada laminado a la mucosa bucal de diferentes sujetos, según se describe en la presente memoria.

- 5 Las Formulaciones E-J pueden proporcionar una Cmax inferior a 900 ng/dL con un Tmax aproximadamente 4 a 8 horas después de la administración bucal. Estas formulaciones también pueden proporcionar un nivel de testosterona en plasma entre aproximadamente 300 y aproximadamente 900 ng/dL en todo el periodo de aproximadamente 1 a 15 horas, o aproximadamente 1 a 12 horas, después de la administración bucal a un sujeto.

10 La FIG. 10 representa el perfil de plasma obtenido cuando se administraron bucalmente los laminados de las Formulaciones E-J. Cada formulación proporcionó un perfil bimodal concentración en plasma para la testosterona. En estas formulaciones particulares, la concentración en plasma alcanzó un máximo dos veces: 1) la Formulación E presentó un primer pico de concentración en plasma de 700-900 ng/dL a las 2-6 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 700-900 ng/dL a las 6-10 horas después de la administración; 2) la Formulación F presentó un primer pico de concentración en plasma de 600-800 ng/dL a las 2-5 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 500-700 ng/dL a las 8-12 horas después de la administración; 3) la Formulación G presentó un primer pico de concentración en plasma de 600-800 ng/dL a las 2-6 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 500-700 ng/dL a las 6-10 horas después de la administración; 4) la Formulación H presentó un primer pico de concentración en plasma de 800-1000 ng/dL a las 2-4 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 800-1000 ng/dL a las 6-11 horas después de la administración; 5) la Formulación I presentó un primer pico de concentración en plasma de 900-1000 ng/dL a las 2-6 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 700-900 ng/dL a las 6-11 horas después de la administración; y 6) la Formulación J presentó un primer pico de concentración en plasma de 900-1100 ng/dL a las 2-6 horas después de la administración y un segundo pico de concentración en plasma de 900-1100 ng/dL a las 6-10 horas después de la administración.

La Formulación K puede proporcionar una Cmax menor de 900 ng/dL con un Tmax aproximadamente 3 a 9 horas después de la administración bucal. Esta formulación también puede proporcionar un nivel de testosterona en plasma entre aproximadamente 300 y aproximadamente 900 ng/dL en todo el periodo de aproximadamente 0,5 a 15 horas, o aproximadamente 1 a 12 horas, después de la administración bucal a un sujeto.

30 Las Formulaciones L-P de laminado fueron preparadas según el Ejemplo 11 y su rendimiento *in vitro* (FIG. 11) e *in vivo* (FIG. 12) fue evaluado según se describe en la presente memoria. Los laminados bicapa comprenden una capa reservorio de fármaco extrudida en estado fundido en caliente y una capa inerte de soporte extrudida en estado fundido en caliente. El laminado proporciona una liberación prolongada de la testosterona. La FIG. 11 representa el perfil de liberación *in vitro* para las Formulaciones L-P de laminado, que liberan testosterona durante un periodo total de aproximadamente 18 horas a 24 horas después de su exposición inicial a un entorno acuoso. Las Formulaciones L-P difieren de las Formulaciones SR4 y SR12 en la cantidad de cada calidad de PEO incluida, en la presencia de poloxámero en las Formulaciones L-P, y en la presencia de carbopol (5% en peso) en las Formulaciones L-P, en contraposición con la presencia de policarbofil (2% en peso, Formulaciones SR4 y SR12). Además, las Formulaciones L-P son extrudidas a mayores temperaturas que las Formulaciones SR4 y SR12. Además, las Formulaciones L-P comprenden una capa de soporte diferente de la de las formulaciones SR4 y SR12.

45 Las Formulaciones L-P difieren de las Formulaciones A-D en la cantidad de cada calidad de PEO incluida, en la presencia de poloxámero en las Formulaciones L-P, en contraposición con su ausencia en las Formulaciones A-D, y en la presencia de carbopol (5% en peso), en contraposición con su ausencia (Formulaciones A-D). Además, las Formulaciones L-P comprenden una capa de soporte diferente de la de las Formulaciones A-D. Las Formulaciones L-P fueron preparadas usando un procedimiento de coextrusión en el que el reservorio de fármaco y la capa de soporte fueron preparados simultáneamente en dos extrusores diferentes y unidos en una boquilla común (boquilla de película de doble colector), fusionando con ello las dos capas entre sí antes de salir de la boquilla. Las Formulaciones L - P también tenían dimensiones diferentes, según se describe posteriormente. En otras palabras, cada laminado libera testosterona de forma sustancialmente continua durante un periodo prolongado de aproximadamente 24 horas una vez que el laminado ha sido puesto en el medio de ensayo acuoso.

50 El rendimiento *in vivo* de las Formulaciones L-P fue evaluado por medio de la administración del laminado a la mucosa bucal de diferentes sujetos. Los sujetos recibieron una dosis de las Formulaciones L-P durante siete días consecutivos. En las tablas siguientes se presentan los datos farmacocinéticos.

Resumen farmacocinético ABC<sub>(0-24)</sub> del día 1 (<sup>ng·h</sup>/dL)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	16596	16215	3898,1	24,0	11865	21555
M	6	17948	17817	2328,1	13,5	14872	20088
N	6	17728	17182	4973,2	27,7	12459	26133
P	6	16403	16188	2790,0	18,4	11796	19715

ES 2 628 883 T3

Resumen farmacocinético ABC<sub>(0-24)</sub> del día 1 con ajuste de la línea base (<sup>ng</sup>/<sub>dL</sub>)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	6705	6108	3331,7	48,7	3600	12360
M	6	10368	9963	3372,0	30,8	7662	15821
N	6	8165	8061	1378,2	18,0	5929	10005
P	6	9530	8168	5486,1	70,0	3074	16388

Resumen farmacocinético ABC<sub>(0-24)</sub> del día 7 (<sup>ng</sup>/<sub>dL</sub>)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	15238	14574	4634,9	34,9	8318	19935
M	6	14405	13741	5150	33,7	8923	23908
N	6	14577	13466	6807,8	45,5	7065	27437
P	6	13845	13771	1602,4	11,3	12138	16589

Resumen farmacocinético ABC<sub>(0-24)</sub> del día 7 con ajuste de la línea base (<sup>ng</sup>/<sub>dL</sub>)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	5774	4175	5138,0	114,8	8318	19935
M	6	7790	6366	6024,0	76,4	8923	23908
N	6	6215	5568	3027,5	56,4	3111	9719
P	6	7417	6499	4097,8	61,5	3621	13187

Comparaciones de tratamientos e intervalos de confianza del 95% ABC<sub>(0-24)</sub> del día 7 con ajuste de la línea base

Comparación	Proporción	Intervalo de confianza del 95%
L con M	65,6%	(28,6%; 150,3%)
L con N	75,0%	(32,7%; 171,9%)
L con P	64,2%	(28,0%; 147,3%)
M con N	114,3%	(49,9%; 262,1%)
M con P	98,0%	(42,7%; 224,5%)
N con P	85,7%	(37,4%; 196,4)

Resumen farmacocinético Cmax del día 1 (<sup>ng</sup>/<sub>dL</sub>)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	1233	1215	231,7	19,5	892	1557
M	6	1316	1305	181,6	14,2	1041	1562
N	6	1214	1190	251,0	23,1	785	1533
P	6	1644	1550	633,7	38,5	1026	2548

Resumen farmacocinético Cmax del día 1 con ajuste de la línea base (<sup>ng</sup>/<sub>dL</sub>)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	810	753	333,8	45,1	379	1357
M	6	996	978	214,3	20,7	739	1385
N	6	812	793	180,9	24,9	541	977
P	6	1349	1179	778,7	61,2	635	2477

Resumen farmacocinético Cmax del día 7 (<sup>ng</sup>/<sub>dL</sub>)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	1384	1194	933,5	61,1	619	3192
M	6	1016	960	347,9	39,8	497	1457
N	6	1203	1186	209,4	18,7	864	1432
P	6	1416	1355	494,4	32,4	892	2353

Resumen farmacocinético Cmax del día 7 con ajuste de la línea base (<sup>ng</sup>/<sub>dL</sub>)

Tratamiento	N	Media	Media geométrica	DT	CV <sub>b</sub> (%)	Mín	Máx
L	6	961	630	1063	122,5	221	2992
M	6	696	607	343,0	69,8	196	1173
N	6	801	776	218,4	28,3	525	1131
P	6	1121	996	607,9	57,8	444	2201

Comparaciones de tratamientos e intervalos de confianza del 95% Cmax del día 7 con ajuste de la línea base

Comparación	Proporción	Intervalo de confianza del 95%
L con M	103,8%	(47,6%; 226,4%)
L con N	81,2%	(37,2%; 177,2%)
L con P	63,3%	(29,0%; 138,1%)
M con N	78,3%	(35,9%; 170,8%)



Comparación	Proporción	Intervalo de confianza del 95%
M con P	61,0%	(28,0%; 133,1%)
N con P	77,9%	(35,7%;170,0%)

Resumen farmacocinético T<sub>max</sub> (hr) del día 7

Tratamiento	N	Media	DT	Mín	Máx
L	6	8,5	3,6	3	12
M	6	8,0	5,6	2	15
N	6	10,0	7,3	4	24
P	6	6,7	2,4	4	10

Las Formulaciones M y N proporcionan una C<sub>max</sub> menor de 900 ng/dL con un T<sub>max</sub> aproximadamente 3 a 12 horas después de la administración bucal. Estas formulaciones también proporcionan un nivel de testosterona en plasma entre aproximadamente 300 y aproximadamente 900 ng/dL en todo el periodo de aproximadamente 0,5 a 15 horas, o aproximadamente 1 a 12 horas, después de la administración bucal a un sujeto. Estas formulaciones también proporcionan un nivel de testosterona en plasma entre aproximadamente 600 y aproximadamente 900 ng/dL en todo el periodo de aproximadamente 2 a 14-15 horas después de la administración bucal a un sujeto. Las Formulaciones L y P proporcionan una C<sub>max</sub> superior a aproximadamente 900 ng/dL a aproximadamente 1200 ng/dL con un T<sub>max</sub> aproximadamente 7-9 horas después de la administración bucal. Estas formulaciones también proporcionan un nivel de testosterona en plasma entre aproximadamente 300-1200 ng/dL en todo el periodo de aproximadamente 1 a 12 horas después de la administración bucal a un sujeto.

Se prepararon dos formulaciones usando diferentes cargas de carbopol en las que el grosor diana de la película fue 1,50 mm. Estas formulaciones fueron preparadas mediante la técnica de granulación hidroalcohólica en mojado en la que la vitamina E y el succinato de vitamina E fueron emulsionados con el poloxámero. Las FIGURAS 13a y 13b presentan los perfiles de disolución *in vitro*. Las formulaciones diferían en la cantidad de polímero CARBOPOL presente: 12,5% (FIG. 13a); 15% (FIG. 13b). Puede concluirse que aumentar el grosor de la dosis y el contenido de carbopol en la formulación retarda la velocidad de disolución *in vitro*. El grosor de la capa reservorio puede oscilar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 20 mm o, si no, puede ser creado en cualquier tamaño adaptado para un fin particular.

El laminado de la invención proporciona un perfil de plasma reproducible durante la administración de un solo día a múltiples días. La FIG. 14a representa la concentración media en plasma para el tercer día de administración de testosterona de un ciclo de trece días en sujetos humanos a los que ha sido administrada una forma farmacéutica de liberación prolongada de la invención. El laminado fue administrado dos veces al día. La FIG. 14b representa la concentración media en plasma para el primer día de administración de testosterona de un ciclo de administración de once días en sujetos humanos a los que ha sido administrada una forma farmacéutica de liberación prolongada de la invención. El laminado fue administrado dos veces al día.

Para los laminados de las FIGURAS 14a y 14b, el perfil de la concentración diaria total en plasma fue bimodal debido a la administración del laminado dos veces al día. En otras palabras, el laminado individual proporcionó un perfil monomodal de plasma cuando se administraba una sola vez (una vez al día) y proporcionaba un perfil bimodal (bifásico) de plasma cuando se administraba dos veces al día.

Los polímeros POLYOX (PEO) contienen sales residuales de calcio provenientes del catalizador durante la síntesis. Puede añadirse un componente ácido o agente acidificante al polímero de PEO para neutralizar estos materiales alcalinos antes o durante la extrusión en estado fundido en caliente. En un ejemplo, el componente ácido fue añadido en forma líquida a la masa de granulación o al medio líquido de granulación. El componente ácido total está presente en una cantidad suficiente para neutralizar las especies alcalinas presentes en la matriz. En otras palabras, la concentración molar total de componente ácido (o del total de grupos ácidos) supera la concentración molar del total de grupos alcalinos presentes en la composición. Un componente ácido puede tener 1, 2 o más moles de grupos ácidos por mol de componente ácido.

Opcionalmente, no se requiere ninguna granulación en mojado. En esta realización, todos los materiales que han de ser añadidos a una formulación son mezclados y luego extrudidos en estado fundido en caliente. Sin embargo, este procedimiento solo es adecuado cuando se usan componentes ácidos hidrosolubles, ya que los componentes ácidos no hidrosolubles, tales como el CARBOPOL®, no estabilizan la película tan bien en este tipo de procedimiento. Esto se debe a que el CARBOPOL® requiere agua para la hidratación para que ejerza su propiedad ácida. Una forma de superar esta desventaja es mojar el componente ácido no hidrosoluble antes de la granulación con el polímero termoplástico alcalino bioadhesivo y extender el tiempo de granulación suficientemente para permitir la interacción del componente ácido no hidrosoluble con el polímero termoplástico alcalino bioadhesivo para formar una mezcla de excipientes neutra o moderadamente ácida.

Según se usa en la presente memoria, la expresión "componente ácido" o "agente acidificante" significa uno o más polímeros ácidos (por ejemplo, Carbopol®, policarbofil, ácido poliacrílico), uno o más ácidos inorgánicos (por ejemplo, un ácido mineral, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido

bromhídrico), uno o más ácidos orgánicos (ácido carboxílico no polimérico, tal como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, aminoácido, ácido alfa-hidroxiílico, ácido ascórbico o adípico), o una combinación de los mismos. Un componente ácido también incluye la forma o tampón de sal de un ácido, teniendo la sal un pH de solución de menos de 7 o menos de 6 cuando está disuelta en agua. Los componentes ácidos anteriormente enumerados son meramente ilustrativos y no limitantes. Cualquier componente ácido que tuviera un pKa de menos de 7 o menos de 6 sería adecuado para ser usado en la presente invención. Realizaciones específicas incluyen aquellas en las que el componente ácido se selecciona del grupo constituido por: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico y una combinación de los mismos. Un componente ácido puede ser una combinación de un polímero ácido y un ácido orgánico, un polímero ácido y un ácido inorgánico, o un ácido inorgánico y un ácido orgánico. Un componente ácido también puede ser una combinación de dos o más polímeros ácidos, dos o más ácidos inorgánicos o dos o más ácidos orgánicos. A continuación, se detallan formulaciones ejemplares que contienen un componente ácido en la capa reservorio.

Las formulaciones de dosificación sólida de la invención pueden adoptar cualquier forma conocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. La forma farmacéutica puede ser una esfera, un comprimido, una barra, una placa, un paraboloide de revolución, un elipsoide de revolución u otra conocida a las personas con un dominio normal de la técnica. La forma farmacéutica sólida también puede incluir marcas en la superficie, cortes, surcos, letras y/o números con fines de decoración, identificación y/u otros fines.

La matriz y/o los excipientes funcionales adicionales pueden estar formulados para proporcionar un perfil predeterminado de liberación aproximada en condiciones predeterminadas. El fármaco puede ser liberado según un perfil de liberación del fármaco sostenida, controlada, lenta o prolongada.

La composición farmacéutica puede administrar uno o más agentes activos en forma de liberación prolongada, y los mecanismos empleados para tal administración pueden incluir una liberación del agente activo que sea independiente del pH; controlada por difusión o disolución; controlada por erosión; pseudo orden cero (se aproxima a la liberación de orden cero), orden cero, pseudo orden uno (se aproxima la liberación de orden uno) o primer orden; o liberación lenta o sostenida o una liberación controlada de otro modo. El perfil de liberación in vitro para el agente activo también puede ser sigmoidal en forma, en la que el perfil de liberación comprende una velocidad de liberación lenta inicial, seguida por una velocidad de liberación media más rápida y una velocidad de liberación final lenta del agente activo.

Según se usa en la presente memoria, la expresión perfil de "liberación prolongada" adopta la definición ampliamente reconocida en la técnica de las ciencias farmacéuticas. Una forma farmacéutica de liberación prolongada liberará el fármaco a una velocidad sustancialmente constante durante un periodo de tiempo prolongado o se liberará incrementalmente una cantidad sustancialmente constante durante un periodo de tiempo prolongado. Un comprimido de liberación prolongada generalmente efectúa al menos una doble reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado en una forma farmacéutica convencional (por ejemplo, una solución o formas farmacéuticas sólidas convencionales de liberación rápida).

Por "liberación controlada" se quiere decir una liberación de un agente activo a un entorno durante un periodo de aproximadamente ocho horas hasta aproximadamente 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, un día o más de un día. Por "liberación sostenida" se quiere decir una liberación prolongada de un agente activo para mantener un nivel constante de fármaco en la sangre o en un tejido diana de un sujeto al que se administra el dispositivo. La expresión "liberación controlada", en lo referente a la liberación del fármaco, incluye las expresiones "liberación extendida", "liberación prolongada", "liberación sostenida" o "liberación lenta" según se usan estas expresiones en las ciencias farmacéuticas. Una liberación controlada puede comenzar pocos minutos después de la administración o después de que expire un periodo de retardo (acción diferida) después de la administración.

Una forma farmacéutica de liberación lenta es aquella que proporciona una velocidad lenta de liberación del fármaco, de modo que el fármaco sea liberado de forma lenta y aproximadamente continua a lo largo de un periodo de 3 h, 6 h, 12 h, 18 h, un día, 2 o más días, una semana o 2 o más semanas, por ejemplo.

Un perfil de liberación de pseudo primer orden es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden. Un perfil de liberación de primer orden caracteriza al perfil de liberación de una forma farmacéutica que libera un porcentaje constante de una carga inicial de fármaco por unidad de tiempo.

Un perfil de liberación de pseudo orden cero es aquel que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero. Un perfil de liberación de orden cero caracteriza al perfil de liberación de una forma farmacéutica que libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo.

Materiales adecuados que se pueden usar en la preparación de la matriz de la capa de soporte incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, EUDRAGIT, etilcelulosa, polietileno, acetato-butirato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, cera, alcohol polivinílico, acetato-ftalato de polivinilo, poliéster, goma laca, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos. La capa de soporte puede ser extrudida según se describe en la presente memoria. En una realización, la capa de soporte es impermeable al medio acuoso y al fármaco. Materiales ejemplares no limitantes adecuados para este tipo de capa

de soporte incluyen etilcelulosa, EUDRAGIT RS, cera, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos. En otra realización, es semipermeable, lo que significa que es impermeable al fármaco y permeable al medio acuoso. Materiales ejemplares no limitantes adecuados para este tipo de capa de soporte incluyen PEO y etilcelulosa, PEO y EUDRAGIT RS, acetato de celulosa y sus derivados, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos. En otra realización adicional, es permeable al medio acuoso y al fármaco. Materiales ejemplares no limitantes adecuados para este tipo de capa de soporte incluyen PEO y EUGRAGIT E, otros materiales que en las técnicas químicas se reconoce que tienen propiedades físicas similares, o una combinación de los mismos.

Se crearon capas ejemplares de soporte según los ejemplos que siguen. En una realización, la composición hidrófoba de la capa de soporte es extrudida por separado de la composición hidrófila de la capa reservorio. En una realización, la composición hidrófoba de la capa de soporte es coextrudida con la composición hidrófila de la capa reservorio. En una realización, la capa de soporte y la capa reservorio son extrudidas individualmente y, poco después, laminadas conjuntamente con calor, disolvente o adhesivo durante la fabricación. En otra realización, una capa es extrudida sobre la otra capa que ha sido preformada; por ejemplo, mediante extrusión o moldeo. En otra realización, la capa de soporte y la capa reservorio son extrudidas por separado y, subsiguientemente, laminadas conjuntamente con calor, disolvente o adhesivo.

La etapa de laminación catalizada por calor se lleva a cabo haciendo pasar la capa de soporte y la capa reservorio, en contacto mutuo, simultáneamente a través de una laminadora que aplica presión y, opcionalmente, calor a las capas enfrentadas. Si las capas están suficientemente calientes antes de la laminación, no es preciso que vuelvan a ser calentadas cuando se colocan en la laminadora. Si las capas no están suficientemente calientes antes de la laminación para permitir una laminación adecuada, entonces son calentadas inmediatamente antes de la laminación y/o durante la misma. La fuente de calor puede estar situada dentro de la laminadora o ser externa a la misma. Generalmente, las capas se calentarán hasta aproximadamente 100-170°C o al menos aproximadamente 60°C antes de la laminación y/o durante la misma. La temperatura para la laminación estará por debajo de la temperatura a la que se degrada la capa.

También puede lograrse la laminación por disolvente sin calor aplicando una fina neblina de agua o de otro disolvente u otro plastificante adecuados a una o a ambas de las dos capas enfrentadas inmediatamente antes de combinarlas bajo presión. Este procedimiento de laminación con disolvente es adecuado cuando la capa reservorio y la capa de soporte comprenden cada una un material adhesivo activado por disolvente o activado por plastificante, tal como PEO.

La laminadora puede ser un conjunto de rodillos opuestos movidos por uno o dos motores. La laminadora aplicará presión a ambas capas durante la etapa de laminación. Generalmente, la presión de contacto será de al menos 70 newtons por centímetro lineal o en el intervalo de aproximadamente 70 - 1050 newtons por centímetro lineal. Los rodillos de la laminadora serán lo suficientemente rígidos para soportar las fuerzas ejercidas. Los rodillos pueden ser huecos y estar divididos internamente para permitir el uso de un fluido de transferencia térmica. Los rodillos pueden estar comprendidos por múltiples metales y/o aleaciones que proporcionen una dureza adecuada y puedan contener revestimientos adecuados para proporcionar una liberación adecuada del polímero calentado. Revestimientos adecuados para los rodillos incluyen, por ejemplo, Teflon®, nitruro de titanio, cromo y otro material u otros materiales usados en la industria de los polímeros para el revestimiento de laminadoras térmicas.

Aunque la invención incluye un procedimiento y un laminado en el que la capa reservorio y la capa de soporte son laminadas por medio de coextrusión o laminación catalizada por calor, puede colocarse un adhesivo entre las capas antes de la laminación por calor. El adhesivo es un material que en el campo de los polímeros se sabe que es adecuado para adherir las dos capas entre sí. El adhesivo específico variará según la composición química, las propiedades químicas y las propiedades físicas de la capa reservorio y la capa de soporte. Un adhesivo ejemplar no limitante comprende KLUCEL y EUDRAGIT E100. Por ejemplo, una capa reservorio bioadhesiva que comprenda una matriz HME hidrófila puede ser adherida a una capa de soporte no bioadhesiva que comprenda una matriz HME hidrófoba aplicando un material adhesivo en la superficie de contacto entre las dos capas y prensando las dos capas subsiguientemente. Puede aplicarse peso o presión a las capas, seguido opcionalmente por el secado para eliminar el disolvente, si está presente, del adhesivo.

La proporción entre el grosor de la capa reservorio y el grosor de la capa de soporte puede variar según se necesite, dependiendo del rendimiento deseado para el laminado. En una realización, la proporción oscila entre aproximadamente 0,05:1 y aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 2:1 a 4:1 o aproximadamente 3:1.

Cuando la capa de soporte y la capa reservorio son laminadas conjuntamente mediante laminación o coextrusión, tendrán, preferentemente, al menos un polímero en común. La capa reservorio contiene PEO, y la capa de soporte contiene PEO como el polímero en común. La capa de soporte y la capa reservorio pueden tener uno, dos, tres o más polímeros en común. Con ello, la resistencia de la adhesión entre capas entre la capa de soporte y la capa reservorio aumenta en comparación con un laminado afín en el que las capas no tienen un polímero en común. Cuanto mayor sea la cantidad de polímero que las capas tengan en común, mayor será la resistencia de la adhesión

entre capas. Asimismo, cuando mayor sea el número de los polímeros que las capas tienen en común, mayor será la resistencia de la adhesión entre capas.

5 En algunas realizaciones, la capa de soporte y la capa reservorio comprenden cada una al menos el 10% en peso, o al menos el 95% en peso del polímero o de los polímeros que tienen en común. Por ejemplo, si la capa reservorio comprende un 50% en peso de PEO y la capa de soporte comprende un 20% en peso de PEO, entonces cada una de las capas comprende al menos un 20% en peso de PEO en común.

En algunas realizaciones, la capa reservorio y la capa de soporte comprenden no más del 55% en peso o no más del 10% en peso de polímero en común. De esta manera, la capa reservorio mantiene su bioadhesividad y la capa de soporte mantiene su hidrofobicidad y su deficiente permeabilidad.

10 La selección del polímero para ser usado en las capas individuales del laminado, así como para ser usadas como el al menos un polímero en común puede efectuarse determinan el parámetro de solubilidad de los componentes individuales de las composiciones usadas para crear las capas. Los parámetros de solubilidad ( $\delta$ ) pueden ser usados para predecir la miscibilidad de fármacos con excipientes y polímeros en una dispersión de sólidos, tal como la capa reservorio del presente laminado. Se puede usar el procedimiento de Greenhalgh y otros, (Journal of  
15 Pharmaceutical Sciences, (1999), 88(11): pp. 1182-1190) para estimar las interacciones entre grupos de enlace polar ( $\delta_p$ ) y de hidrógeno ( $\delta_h$ ), que afectan significativamente la solubilidad de los compuestos. Esos valores pueden ser empleados en la estimación de los parámetros de solubilidad de Hildebrand, que explican únicamente las fuerzas de dispersión ( $\delta_d$ ) de los materiales en la formulación. Se puede usar el procedimiento de Hoftzyer y van  
20 Krevelen (Properties of polymers: Their correlation with chemical structure, their numerical estimation and prediction from additive group contributions, 3ª ed. 1900, Ámsterdam: Elsevier. 875) para estimar el parámetro de solubilidad de Hansen usando los valores ( $\delta_i$ ) según se describe en la ecuación siguiente.

$$\delta_i = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2}$$

25 Es probable que los compuestos con valores similares para  $\delta$  sean miscibles, porque la energía de la mezcla derivada de las interacciones intramoleculares se equilibra con la energía de la mezcla derivada de las interacciones intermoleculares. La diferencia entre los parámetros de solubilidad ( $\Delta\delta$ ) de dos materiales da una estimación de la probabilidad de que sean miscibles. Greenhalgh y otros, demostraron que compuestos con  $\Delta\delta_i < 7 \text{ Mpa}^{1/2}$  era probable que fueran miscibles y que los compuestos con  $\Delta\delta_i > 10 \text{ Mpa}^{1/2}$  era probable que fueran inmiscibles.

La siguiente tabla muestra los parámetros de solubilidad calculados para guaifenesina, cetoprofeno y óxido de polietileno.

	$\delta_d$	$\delta_p$	$\delta_h$	$\delta_t$
Guaifenesina	20,3	0,31	18,4	27,5
Cetoprofeno	18,7	0,18	7,5	20,2
PEO	17,8	0,56	0,1	20,0

30 El valor  $\Delta\delta_i$  para guaifenesina y PEO es 7,5 (GFN - PEO) = 7,5 y para cetoprofeno y PEO es 0,2 (KTP - PEO). En función de esto, cabría esperar que el cetoprofeno fuera fácilmente soluble en PEO; por lo tanto, el PEO sería un polímero adecuado para ser usado en una capa reservorio que contuviera cetoprofeno. Puede realizarse el mismo tipo de cálculo con otras combinaciones de polímero y fármaco o polímero y excipiente para facilitar la selección de materiales adecuados para formular la capa reservorio.

35 Pueden determinarse parámetros de solubilidad para polímeros individuales en cada capa y, según los principios anteriores, pueden ser usados para desarrollar formulaciones que tengan las propiedades deseadas.

40 Los polímeros y las mezclas poliméricas se seleccionan en función de su probabilidad predicha de miscibilidad. La miscibilidad de los polímeros promueve la adhesión durante la laminación y la coextrusión por los enredos de la cadena polimérica entre las dos capas. La capa reservorio y la capa de soporte tienen PEO como el al menos un polímero en común. El PEO puede estar presente como una sola calidad de polímero o como una combinación de dos, tres o más calidades diferentes de polímero. En algunas realizaciones, la capa reservorio tiene dos polímeros en común, incluyendo hidroxipropil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, gantrez y otros conocidos a una persona con un dominio normal de la técnica.

45 La fuerza de adhesión entre capas en un laminado será lo bastante alta para que la capa reservorio y la capa de soporte no puedan ser separadas mediante tracción manual. La adhesión entre las dos capas puede medirse usando un instrumento Instron (procedimiento D882 - 02 de ASTM). En esta técnica, se aplican mordazas a cada capa y se aplica la fuerza requerida para provocar una ruptura.

Cuando la capa de soporte y la capa reservorio no tienen una cantidad suficiente de polímero en común o una miscibilidad suficiente, la fuerza de adhesión entre capas será inaceptablemente baja y las capas, en su totalidad o porciones significativas de las mismas, pueden ser separadas traccionando manualmente.

Generalmente, la capa reservorio y la capa de soporte poseen índices de flujo en estado fundido que no son demasiado diferentes si las capas han de ser coextruidas. Esto sucede en particular cuando se usa un conjunto de boquillas de un bloque de alimentación. Esto podría no ser necesariamente requerido si se usa una boquilla de extrusión de colector doble para coextrudir la capa. Para la coextrusión, sus índices de flujo en estado fundido se encontrarán generalmente dentro de los intervalos individuales predefinidos, y esos intervalos se solapan al menos hasta cierto punto predefinido. Según la invención, el índice de flujo en estado fundido de la capa reservorio está dentro de no más del 50% del índice de flujo en estado fundido de la capa de soporte. Según se usa en la presente memoria, se entiende que la expresión índice de flujo en estado fundido significa la cantidad, en gramos, de una resina que puede ser obligada a atravesar un plastómetro o un reómetro (según se define en ASTM D1238) en diez minutos a una temperatura y una fuerza dadas.

Generalmente, el índice de flujo en estado fundido de la composición de la capa reservorio se encontrará en el intervalo de 0,1-80 o al menos de 0,5 y/o no más de 200 o aproximadamente 2 a aproximadamente 20. El índice de flujo en estado fundido de la composición de la capa de soporte se encontrará en el intervalo de, preferentemente, 10:1 o, más preferentemente, 5:1, siendo lo más preferible 1:1 con respecto a la capa reservorio. Como consecuencia de mantener el índice de flujo en estado fundido de las capas individuales dentro de un cierto porcentaje mutuo, el laminado poseerá una sección transversal uniforme y/o una sección transversal longitudinal uniforme.

El índice de flujo en estado fundido de una capa puede ser regulado aumentando o disminuyendo la cantidad de uno o más materiales dentro de una capa. El índice de flujo en estado fundido puede ser disminuido incluyendo en una capa una mayor cantidad (o un porcentaje relativo mayor) de un polímero de elevada viscosidad. Generalmente, un polímero de peso molecular elevado posee mayor viscosidad que un polímero de peso molecular bajo; por lo tanto, aumentar en la capa la cantidad (o el porcentaje relativo) de polímero de peso molecular elevado aumentará su índice de flujo en estado fundido. Por ejemplo, aumentar la cantidad de PEO de calidad 3 en una capa aumentará el índice de flujo en estado fundido de la capa. En cambio, disminuir la cantidad (o el porcentaje relativo) de polímero de mayor peso molecular provocará una disminución en el índice de flujo en estado fundido de una capa. Asimismo, aumentar la cantidad de un sólido disperso en una capa aumentará el índice de flujo en estado fundido.

Dado que algunos polímeros tienen viscosidad muy elevada, son usados en combinación con un plastificante para hacer el polímero extrudible en estado fundido en caliente. En consecuencia, el índice de flujo en estado fundido de una capa también puede ser aumentado disminuyendo la cantidad (o el porcentaje relativo) de un plastificante en la capa. En cambio, el índice de flujo en estado fundido de una capa puede ser disminuido aumentando la cantidad (o el porcentaje relativo) de plastificante en la capa.

El procedimiento de la invención de extrusión en estado fundido en caliente puede realizarse con muchos tipos diferentes de boquillas y conjuntos de extrusión. La FIG. 15 representa una vista en sección transversal parcial de un conjunto (80) de boquillas de película (o lámina) de coextrusión de colector doble (multicolector). El conjunto comprende dos bocas (81 y 82) de alimentación a través de las cuales el material fundido de alimentación (la composición del fármaco y la composición de la capa de soporte en estado fundido) son obligadas a meterse en el conjunto en la dirección de las flechas (A y B, respectivamente). A medida que el material fundido atraviesa el conjunto, cada composición es formada individualmente creando una capa fundida cuyo grosor es controlado con las respectivas barras regulables (83 y 84) de estrangulación. Mientras se encuentran en el estado fundido, las capas hacen entonces contacto mutuo en un conducto común en el que son obligadas a juntarse antes de salir del conjunto de extrusión a través del orificio (85) de la boquilla en la dirección de la flecha (D). El tornillo (86) de regulación sirve para controlar el grosor final del laminado controlando la posición del reborde (87) de la boquilla. La composición fundida en el barril de la boquilla está representada como una composición bicapa, dado que el colector recibió la composición del fármaco a través de la boca (81) y la composición de soporte a través de la boca (82).

La FIG. 16 representa una vista en sección transversal de un conjunto (90) de extrusión de tipo bloque de alimentación que comprende un bloque (91) de alimentación y una boquilla (92) de extrusión. El bloque de alimentación recibe una composición fundida (en la dirección de las flechas A-C) a través de dos o más bocas. Mientras se encuentran en el estado fundido y antes de que las boquillas les den forma, las composiciones fundidas son obligadas a juntarse para formar un laminado fundido que, a continuación, es obligado a atravesar la boquilla para salir a través del orificio (93) de la boquilla en la dirección de la flecha (D). La composición fundida en el barril de la boquilla es representada como una composición bicapa, dado que el bloque de alimentación recibió la composición del fármaco a través de la boca A y la composición de soporte a través de la boca B.

Normalmente, el laminado de la invención posee una uniformidad de contenido, con respecto al agente activo, suficientemente elevada para hacerlo apto para uso farmacéutico. La uniformidad de contenido del laminado se determina mediante HPLC. Normalmente, un laminado de la invención posee una uniformidad de contenido de menos del  $100 \pm 15\%$  de lo afirmado en la ficha técnica. El elevado grado de uniformidad de contenido puede depender o no del tamaño de la dosis unitaria; sin embargo, la invención contempla que una dosis unitaria del laminado será lo bastante grande como para permitir su manipulación manual y su administración por parte de un sujeto y lo bastante pequeña como para permitir una administración transdérmica a la superficie prevista de un sujeto.

5 Cuando un laminado de la invención tiene una sección transversal uniforme y/o una sección transversal longitudinal  
uniformes, puede ser dividido en dosis unitarias de igual tamaño que tienen un grado elevado de uniformidad de  
contenido. La FIG. 6 representa un laminado (70) en forma de plancha que tiene una sección transversal uniforme y  
una sección transversal longitudinal uniforme. Según se ha indicado, el laminado es cortado en dosis unitarias de  
10 igual tamaño. Cuando el laminado tiene una sección transversal uniforme, el contenido de dosis de la dosis unitaria  
(73) será aproximadamente igual al contenido de dosis de la dosis unitaria (76). Cuando el laminado tiene una  
sección transversal longitudinal uniforme, el contenido de dosis de la dosis unitaria (73) será aproximadamente igual  
al contenido de dosis de la dosis unitaria (72). Cuando el laminado tiene una sección transversal uniforme y una  
sección transversal longitudinal uniforme, el contenido de dosis de la dosis unitaria (72-77) distribuido por todo el  
laminado será sustancialmente igual; por lo tanto, el laminado tendrá un alto grado de uniformidad de contenido. Por  
"alto grado de uniformidad de contenido" se quiere decir que la dosis de agente activo en las dosis unitarias  
individuales obtenidas del mismo laminado no variará en más de un  $\pm 15\%$  de la cantidad media del agente activo  
presente por dosis unitaria.

15 Una dosis unitaria puede ser cortada de una forma predeterminada con dimensiones que proporcionen que se  
administre una dosis eficaz, buena adhesión y comodidad durante la administración. En algunas realizaciones, la  
dosis unitaria tiene un área superficial media y al descubierto entre 32 y 250 mm<sup>2</sup>, tal como 32 - 137 (o 30 - 140)  
mm<sup>2</sup> para dosis de 5 mg, 40 - 55 mm<sup>2</sup> para dosis de 7,5 mg, 130 - 145 mm<sup>2</sup> para dosis de 10 mg, 99 - 121 (o 95 a  
125) mm<sup>2</sup> para dosis de 12,5 mg, 91 - 142 (o 90 - 145) mm<sup>2</sup> para dosis de 15 mg y 107 - 241 (o 105 - 245) mm<sup>2</sup> para  
20 dosis de 20 mg. En otras realizaciones, la dosis unitaria tiene una proporción entre área superficial y dosis de 5 a 35  
mm<sup>2</sup>/mg de testosterona en función de la superficie del reservorio al descubierto, tal como 6 - 33 (o 5 a 35) mm<sup>2</sup>/mg  
para dosis de 5 mg, 6 - 8 (o 5-10) mm<sup>2</sup>/mg para dosis de 7,5 mg, 13 - 15 (o 10 - 15) mm<sup>2</sup>/mg para dosis de 10 mg, 8  
- 10 (o 5 - 10) mm<sup>2</sup>/mg para dosis de 12,5 mg, 6 - 10 (o 5 - 10) mm<sup>2</sup>/mg para dosis de 15 mg, y 7 - 12 (o 5 - 15)  
mm<sup>2</sup>/mg para dosis de 20 mg.

25 En algunas realizaciones del laminado, la dosis unitaria proporciona un perfil de plasma de tipo de ritmo circadiano  
para el o los agentes activos incluidos dentro del laminado. Se define el perfil de plasma de tipo de ritmo circadiano  
como una dosis unitaria que proporciona un perfil de liberación sustancialmente similar en cada periodo de 24 horas.  
En algunas realizaciones, el perfil de ritmo circadiano está caracterizado por dos fases: una fase elevada, en la que  
la concentración en plasma del agente activo es mantenida a una concentración predeterminada en plasma o por  
encima de la misma, y una fase reducida, en la que la concentración en plasma del agente activo es mantenida a  
30 una concentración predeterminada en plasma o por debajo de la misma. Por ejemplo, el laminado puede  
proporcionar un perfil de plasma bifásico que tiene una primera fase a una concentración predeterminada del activo  
en plasma o por encima de la misma durante un periodo predeterminado tras su administración a un sujeto, y una  
fase reducida subsiguiente a una concentración predeterminada del activo en plasma o por debajo de la misma  
durante un periodo predeterminado tras su administración a un sujeto. En realizaciones ejemplares, la fase elevada  
35 puede mantenerse entre aproximadamente 8 y 15 horas, tal como aproximadamente 12 horas, manteniéndose en la  
fase reducida el resto del perfil de liberación, aproximadamente 16 a 9 horas, respectivamente, en un periodo de 24  
horas.

40 Por ejemplo, una dosis unitaria que comprenda testosterona puede proporcionar un perfil bifásico de plasma que  
tiene una primera fase elevada por encima de 500 ng/dL para el periodo de 0,5 a 4 horas después de su  
administración y una fase reducida subsiguiente de 500 ng/dL o menor para un periodo de 20 a 23,5 horas,  
respectivamente, tras su administración, en un periodo de 24 horas. Tal laminado puede ser adecuado para una  
administración de hasta 6 veces al día. En algunas realizaciones, el laminado proporciona un perfil bifásico de  
45 plasma que tiene una primera fase elevada por encima de 500 ng/dL para el periodo de 0,5 a 12 horas después  
de su administración y una fase reducida subsiguiente de 500 ng/dL o menos para el periodo de 12 a 23,5 horas,  
respectivamente, tras su administración en un periodo de 24 horas. Tal laminado puede ser adecuado para una  
administración de hasta dos veces al día. En algunas realizaciones, el laminado proporciona un perfil bifásico de  
plasma que tiene una primera fase elevada por encima de 500 ng/dL para el periodo de 1 a 15 horas después de su  
administración y una fase reducida subsiguiente de 500 ng/dL o menos para el periodo de 9 a 23 horas,  
50 respectivamente, después de su administración en un periodo de 24 horas. Tal laminado puede ser adecuado para  
una administración de hasta dos veces al día. En algunas realizaciones, el laminado proporciona un perfil bifásico de  
plasma que tiene una primera fase elevada por encima de 500 ng/dL para el periodo de 2 a 12 horas después de su  
administración y una fase reducida subsiguiente de 500 ng/dL o menos para el periodo de 12 a 22 horas,  
respectivamente, después de su administración en un periodo de 24 horas. Tal laminado puede ser adecuado para  
55 una administración de hasta dos veces al día. En algunas realizaciones, el laminado proporciona un perfil bifásico de  
plasma que tiene una primera fase elevada por encima de 500 ng/dL para el periodo de 1 a 15 horas después de su  
administración y una fase reducida subsiguiente de 500 ng/dL o menos para el periodo de 9 a 23 horas,  
respectivamente, después de su administración en un periodo de 24 horas. Tal laminado puede ser adecuado para  
una administración de hasta dos veces al día. En algunas realizaciones, el laminado proporciona un perfil bifásico de  
60 plasma que tiene una primera fase elevada por encima de 350 ng/dL para el periodo de 0,5 a 12 horas después de  
su administración y una fase reducida subsiguiente de 350 ng/dL o menos para el periodo de 12 a 23,5 horas,  
respectivamente, después de su administración en un periodo de 24 horas. Tal laminado puede ser adecuado para  
una administración de hasta dos veces al día.

Realizaciones ejemplares incluyen aquellas en las que una dosis unitaria del laminado proporciona una concentración en plasma sanguíneo de testosterona en el intervalo de aproximadamente 300-1000 ng/dl durante un periodo de al menos 6 horas, tal como al menos 8 horas o al menos 12 horas después de la aplicación bucal mucosal a un sujeto. En algunas realizaciones, la dosis unitaria de la película proporciona una concentración en plasma sanguíneo de testosterona en el intervalo de aproximadamente 300-1000 ng/dl durante un periodo de aproximadamente 30 horas, tal como aproximadamente 24 horas después de la aplicación bucal mucosal a un sujeto. La dosis unitaria de película puede ser administrada una vez al día y es mantenida en contacto con la mucosa bucal durante al menos 6 horas, tal como al menos 8 horas o al menos 12 horas o durante 24 horas. Algunas realizaciones de la invención incluyen una dosis unitaria que proporciona un perfil monomodal o bimodal de concentración de testosterona en plasma *in vivo* tras la administración transdérmica.

En algunas realizaciones, una dosis unitaria del laminado puede comprender de 0,1 a 20 mg de testosterona, tal como entre el 1 y el 30% en peso de la capa reservorio, tal como entre el 10 y el 20% en peso (por ejemplo, aproximadamente el 15% en peso).

Cuando hay presente una capa forro de liberación, se adhiere temporalmente a la capa bioadhesiva durante el almacenamiento de la composición HME, y es eliminable a mano antes de la administración de la composición HME a un sujeto. La capa de liberación puede o no ser coextrudida con las otras dos capas. La capa forro de liberación está fijada de forma separable a la capa reservorio y/o a la capa de soporte. Cualquier capa forro de liberación que pueda adherirse temporalmente a la capa reservorio será adecuada para su uso según la invención. Capas ejemplares adecuadas no limitantes de liberación obtenibles de fuentes comerciales incluyen DOW SARANEX™, DOW BLF, 3M CoTran y SCOTCHPAK, Delstar Stratex y Delnet.

La capa de liberación se fija al lado de la capa reservorio que está frente a la capa de soporte, de modo que la capa de liberación y la capa de soporte estén mutuamente enfrentadas. En otras palabras, la capa reservorio está entre la capa de liberación y la capa de soporte. El área de la superficie de contacto de la capa de liberación puede ser del mismo tamaño o mayor que la de la correspondiente superficie de contacto de la capa reservorio.

El laminado también puede contener diversos excipientes funcionales, tales como: polímeros hidrófilos, antioxidantes, superdesintegrantes, tensioactivos —incluyendo moléculas anfifílicas—, humectantes, estabilizantes, retardantes, lubricantes térmicos, colorantes, solubilizantes, quelantes, excipientes funcionales similares o combinaciones de los mismos, y plastificantes, incluyendo ésteres de citratos, polietilenglicoles, PG, triacetina, ftalato dietílico, aceite de ricino y otros conocidos a las personas con un dominio normal de la técnica. El laminado también puede incluir un acidificante, un adsorbente, un alcalinizante, un agente tampón, un colorante, un aromatizante, un edulcorante, un diluyente, un opacante, un agente formador de complejos, una fragancia, un conservante o una combinación de los mismos.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “adsorbente” signifique un agente capaz de retener otras moléculas en su superficie por medios físicos o químicos (quimiosorción). Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, carbón vegetal en polvo y activado y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica.

Se usa un agente tampón para resistir el cambio en el pH tras la disolución o la adición de un ácido o un álcali. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de potasio, acetato monobásico de sodio y citrato de sodio anhidro y dihidratado, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, sales de bases inorgánicas u orgánicas y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que la expresión “agente alcalinizante” signifique un compuesto usado para proporcionar un medio alcalino para la estabilidad de un producto. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, solución de amonio, carbonato amónico, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “colorante” signifique un compuesto usado para impartir color a preparaciones farmacéuticas sólidas (por ejemplo, comprimidos). Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, Rojo nº 3 para alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C), Rojo nº 20 FD&C, Amarillo nº 6 FD&C, Azul nº 2 FD&C, Verde nº 5 D&C, Anaranjado nº 5 D&C, Rojo nº 8 D&C, caramelo, y óxido férrico, rojo, otras tinciones FD&C y colorantes naturales tales como el extracto de piel de uva, el polvo rojo de remolacha, beta caroteno, achiote, carmín, cúrcuma, pimentón dulce y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica. La cantidad de colorante usada variará según se desee.

Quelantes ejemplares incluyen EDTA, ácidos policarboxílicos, poliaminas, derivados de los mismos y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Polímeros hidrófilos ejemplares que pueden ser un vehículo polimérico primario o secundario que pueda ser incluido en la composición incluyen alcohol polivinílico (PVA), polietilen-polipropilenglicol (por ejemplo, poloxámero), carbómero, policarbofil o quitosán. Los “polímeros hidrófilos” de la presente invención incluyen una o más de

5 hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil celulosa, metilcelulosa, gomas naturales tales como goma guar, goma arábica, goma tragacanto o goma xantana, y povidona. Los “polímeros hidrófilos” también incluyen óxido de polietileno, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil metil celulosa, hidroximetil celulosa, carboxipolimetileno, polietilenglicol, ácido algínico, gelatina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, polimetacrilamidas, polifosfacinas, polioxazolidinas, ácidos (poli)hidroxialquilcarboxílicos, alginatos de carragenato, carbómero, alginato amónico, alginato sódico o mezclas de los mismos.

Polímeros hidrófobos ejemplares incluyen alquilcelulosas, etil celulosa, Eudragit RS, ceras, poliésteres, combinaciones de los mismos, y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

10 Lubricantes térmicos incluyen monoestearato de glicerilo, succinato de vitamina E, monooleato de glicerol, combinaciones de los mismos, y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Solubilizantes incluyen ciclodextrinas, povidona, combinaciones de las mismas, y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

15 Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “antioxidante” signifique un agente que inhibe la oxidación y que, así, es usado para prevenir el deterioro de preparaciones por oxidación debido a la presencia de radicales de oxígeno libres o de metales libres en la composición. Tales compuestos incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido hipofosforoso, monotioglicerol, ascorbato sódico, sulfoxilato formaldehído de sodio y metabisulfito sódico y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica. Otros antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, vitamina C, BHT, BHA, bisulfito sódico, vitamina E y sus derivados, galato propílico o un derivado de sulfito.

20 Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “desintegrante” signifique un compuesto usado en formas farmacéuticas sólidas para promover la disgregación de una masa (capa) sólida en partículas menores que son dispersas o disueltas más fácilmente. Desintegrantes ejemplares incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, almidones tales como almidón de maíz, fécula de patata, almidones pregelatinizados y modificados de los mismos, edulcorantes, arcillas, bentonita, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, ácido algínico, alginato de sodio, celulosa poliacrilina de potasio (por ejemplo, Amberlite™), alginatos, glicolato sódico de almidón, gomas, agar, guar, algarroba, karaya, pectina, tragacanto, crospovidona y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica. Un superdesintegrante es un desintegrante de acción rápida. Superdesintegrantes ejemplares incluyen crospovidona y HPC de sustitución baja.

30 Los tensioactivos adecuados incluyen Polisorbato 80, monooleato de sorbitano, sulfato laurílico de sodio u otros. Pueden emplearse como tensioactivos jabones y detergentes sintéticos. Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácidos grasos. Detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos —por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amónico, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina—; detergentes aniónicos —por ejemplo, sulfonatos alquílicos, arílicos y de olefinas, sulfatos alquílicos, de olefinas, éteres y monoglicéridos, y sulfosuccinatos—; detergentes no iónicos —por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de bloques de (poli)oxietileno-(poli)oxipropileno—; y detergentes anfotéricos —por ejemplo, alquil β-aminopropionatos y sales cuaternarias de 2-alquilimidazolina amónica—; y mezclas de los mismos.

40 Un humectante es un agente que disminuye la tensión superficial de un líquido. Los humectantes incluirían alcoholes, glicerina, proteínas, péptidos, disolventes miscibles con el agua tales como glicoles, polímeros hidrófilos, Polisorbato 80, monooleato de sorbitano, sulfato laurílico de sodio, sales de metales alcalinos, amonio y trietanolamina de ácidos grasos, haluros de dimetil dialquil amónico, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos —por ejemplo, sulfonatos alquílicos, arílicos y de olefinas, sulfatos alquílicos, de olefinas, éteres y monoglicéridos, y sulfosuccinatos—; detergentes no iónicos —por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de bloques de (poli)oxietileno-(poli)oxipropileno—; y detergentes anfotéricos —por ejemplo, alquil β-aminopropionatos y sales cuaternarias de 2-alquilimidazolina amónica—; y mezclas de los mismos.

50 Los retardantes son agentes que son polímeros insolubles o ligeramente solubles con una Tg por encima de 45°C, o por encima de 50°C antes de ser plastificados por otros agentes de la formulación, que incluyen otros polímeros y otros excipientes necesarios para el procesamiento. Los excipientes incluyen ceras, acrílicos, celulósicos, lípidos, proteínas, glicoles y similares.

55 Puede usarse un desecante para contribuir a almacenar una formulación según la invención. Desecantes adecuados incluyen sulfato sódico, sulfato cálcico, sulfato de magnesio, hidróxido sódico, bicarbonato sódico, arcilla, vermiculita, papel, alúmina activada, zeolita, cloruro cálcico, un tamiz molecular o productos químicos anhidros. En algunos casos se necesita un desecante si los materiales de la matriz o el fármaco son higroscópicos, dado que la humedad puede afectar a la estabilidad de la composición HME y/o al fármaco que hay en la misma.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término “opacante” signifique un compuesto usado para hacer opaca una composición. Puede ser usado solo o en combinación con un colorante. Tales compuestos



incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, dióxido de titanio y otros materiales conocidos para una persona con un dominio normal de la técnica.

Algunos de los materiales enumerados en la presente memoria pueden ser demasiado quebradizos o pueden tener valores de T<sub>g</sub> que son generalmente demasiado elevados, lo que los hace demasiado difíciles de extrudir. La temperatura de transición vítrea se reduce tras la adición de un plastificante. Según se usa en la presente memoria, se entiende que la temperatura de transición vítrea significa la temperatura a la que un material sólido se ablanda o se funde (o la temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) es la temperatura a la que un polímero cambia durante el ciclo térmico, pasando de una sustancia quebradiza (vidrio) a una masa cauchotosa). Tales materiales pueden combinarse con uno o más plastificantes para hacerlos termoformables. Los plastificantes, tales como PEG de bajo peso molecular, amplían generalmente el peso molecular medio de un polímero en el que están incluidos, disminuyendo con ello su temperatura de transición vítrea o punto de ablandamiento. Generalmente, los plastificantes también reducen la viscosidad de un polímero. Es posible que el plastificante imparta algunas propiedades físicas particularmente ventajosas a la película de la invención.

Los plastificantes útiles en la invención pueden incluir, a título de ejemplo y sin limitación, polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que tengan hidroxilos alifáticos, plastificantes de tipo éster, éteres de glicol, (poli)propilenglicol, polímeros multibloque, polímeros de un solo bloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificantes de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Tales plastificantes también pueden incluir etilenglicol, 1,2-butlenglicol, 2,3-butlenglicol, estirenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de polietilenglicol, monopropilenglicol éter monoisopropílico, éter monoetilico de propilenglicol, éter monoetilico de etilenglicol, éter monoetilico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato etílico, lactato butílico, glicolato etílico, sebacato dibutílico, citrato acetiltributílico, citrato trietilico, citrato acetiltriético, citrato tributílico y glicolato de alilo. Todos los plastificantes de ese tipo están comercialmente disponibles en fuentes tales como Aldrich o Sigma Chemical Co. También se contempla y está dentro del alcance de la invención, que pueda usarse en la presente formulación una combinación de plastificantes. Los plastificantes a base de PEG están disponibles comercialmente o pueden ser fabricados mediante diversos procedimientos, según se da a conocer en Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J. M. Harris, Ed.; Plenum Press, Nueva York), cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia.

Los conservantes incluyen compuestos usados para impedir el desarrollo de microorganismos. Conservantes adecuados incluyen, a título de ejemplo y sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercurio y tiomersal y otros conocidos para las personas con un dominio normal de la técnica.

Según se usa en la presente memoria, se pretende que el término "aromatizante" signifique un compuesto usado para impartir un sabor y, a menudo, un olor agradables a una preparación farmacéutica. Aromatizantes o saborizantes ejemplares incluyen aceites aromatizantes sintéticos y aromatizantes saborizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos, etcétera, y combinaciones de los mismos. Estos también pueden incluir aceite de canela, esencia de gaulteria, esencias de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. Otros sabores útiles incluyen vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etcétera. Aromatizantes que se ha hallado que son particularmente útiles incluyen los aromatizantes comercialmente disponibles de naranja, uva, cereza y goma de mascar y mezclas de los mismos. La cantidad de aromatizante puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado. Los aromas estarán presentes en cualquier cantidad deseada por las personas con un dominio normal de la técnica. Sabores particularmente preferidos son los sabores de uva y cereza, y los sabores cítricos tales como la naranja.

Debería entenderse que los compuestos usados en la técnica de formulación farmacéutica generalmente sirven diversos propósitos o funciones. Así, si un compuesto nombrado en la presente memoria es mencionado solo una vez o es usado para definir más de un término en la presente memoria, no debería interpretarse que su propósito o función esté limitado únicamente a ese o esos propósitos o funciones.

La composición extrudida en estado fundido en caliente de la invención incluirá al menos una cantidad efectiva de testosterona. Por la expresión "cantidad efectiva" se entiende que, con respecto, por ejemplo, a productos farmacéuticos, se contempla una cantidad terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad o la cantidad de fármaco que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando sea administrada a un paciente.

Cuando sea posible, cualquiera de los materiales empleados en la presente memoria puede estar presente en su forma de ácido libre, de base libre o de sal farmacéuticamente aceptable. Según se usa en la presente memoria, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados, estando modificado el compuesto creando sales ácidas o básicas del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen,

sin limitación, sales ácidas minerales u orgánicas del fármaco. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales; por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como aminoácidos, acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico, y otros conocidos a las personas con un dominio normal de las ciencias farmacéuticas. Las listas de sales adecuadas se encuentran en textos tales como Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed. (Alfonso R. Gennaro, ed.; Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (Lippincott, Williams & Wilkins, 1995); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc., 1999); The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics, 12ª ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press, Londres, 1994); The United States Pharmacopeia: The National Formulary (United States Pharmacopeial Convention); y Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics (Louis S. Goodman y Lee E. Limbird, eds.; McGraw Hill, 1992).

La frase "farmacéuticamente aceptable" es empleada en la presente memoria para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que sean, dentro del alcance de la opinión médica sólida, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción razonable beneficio/riesgo.

Según se usa en la presente memoria, el término testosterona significa todas las formas disponibles del compuesto, incluyendo las formas cristalina, semicristalina, amorfa, hidratada, anhidra, diaestereomérica y enantiomérica. El término "testosterona" también incluye derivados de la misma, tales como los ésteres C17 de la misma. La testosterona (17β-hidroxiandrost-4-en-3-ona) está disponible comercialmente en varias fuentes comerciales, incluyendo: Pharmacia & Upjohn (Kalamazoo, Michigan, 49001); y Diosynth B.V. (una sección de Akzo Nobel) (Holanda).

La testosterona y cualesquiera otros materiales incluidos en el laminado pueden estar presentes en cualquier tamaño de partícula adecuado para su extrusión en estado fundido en caliente. Pueden usarse tamaños finos de partículas y tamaños mayores de partículas. Pueden ser añadidas como un líquido, un sólido, una emulsión o de cualquier otra forma adecuada. Antes de su inclusión en la capa reservorio, el ingrediente farmacéutico activo (API) de testosterona puede tener un tamaño medio de partícula de menos de 250 μ y, tras su inclusión, la testosterona puede ser homogéneamente dispersa por toda la capa reservorio. Se define homogéneamente disperso con el significado de distribuido y mezclado uniformemente en la estructura o la composición en toda la matriz.

Hay varios procedimientos muy conocidos en la bibliografía farmacéutica para producir partículas finas de fármacos en el intervalo de tamaños micro o nanométricos. Estos procedimientos pueden dividirse en tres categorías primarias: (1) micronización mecánica, (2) separación de fases basada en una disolución y (3) técnicas de liofilización rápida. Las partículas de fármacos creadas según cualquiera de estas técnicas serán adecuadas para ser usadas en la presente composición farmacéutica.

Tales procedimientos incluyen una trituración mecánica por un molino de bolas, un molino de chorro u otro procedimiento de molienda similar; técnicas de separación de fases basadas en una disolución, tales como secado por pulverización, emulsificación/evaporación, emulsificación/extracción por disolvente, coacervación compleja, precipitación de antidisolvente gaseoso (GAS), precipitación con un antidisolvente comprimido (PCA), sistema de extracción por disolvente aerosol (ASES), precipitación evaporativa en una solución acuosa (EPAS), antidisolvente supercrítico (SAS), dispersión mejorada por disolución mediante fluidos supercríticos (SEDS), expansión rápida de soluciones supercríticas a acuosas (RESAS), separación de fases inducida por la presión (PIPS); o técnicas de liofilización tales como congelación de pulverización en líquido (SFL) y congelación ultrarrápida (URF). En las referencias citadas en la presente memoria, la totalidad de cuyas divulgaciones son incorporadas a la presente memoria por referencia, se incluyen descripciones detalladas de estos procedimientos.

Lo más frecuente es que la micronización mecánica se realice mediante técnicas de trituración que pueden producir partículas en el intervalo de 1 a 20 micrómetros. Los procedimientos más comunes utilizados para este tipo de reducción mecánica del tamaño de las partículas son la molienda por bolas y chorro.

Hay muchos procedimientos de separación de fases basada en una disolución documentados en la bibliografía farmacéutica para producir partículas de fármaco de tamaño micro o nanométrico. Algunos de los procedimientos más comúnmente conocidos son el secado por pulverización, la emulsificación/evaporación, la emulsificación/extracción por disolvente y la coacervación compleja. Algunos de los procedimientos menos conocidos, en aras de la brevedad, son enumerados a continuación junto con sus respectivas referencias ilustrativas: a) precipitación de antidisolvente gaseoso (GAS) - WO9003782, EP0437451, DK59091; b) precipitación con un antidisolvente comprimido (PCA) - US 5.874.029; c) sistema de extracción por disolvente aerosol (ASES); d) precipitación evaporativa en una solución acuosa (EPAS) - solicitud de patente estadounidense 20040067251; e)

antisolvente supercrítico (SAS); f) dispersión mejorada por disolución mediante fluidos supercríticos (SEDS); y g) expansión rápida de soluciones supercríticas a acuosas (RESAS).

Las técnicas de congelación para producir partículas de fármaco de tamaño micro o nanométrico son enumeradas a continuación junto con sus respectivas referencias ilustrativas: a) congelación de pulverización en líquido (SFL) - W002060411 Solicitudes USPTO n<sup>os</sup> 2003054042 y 2003024424; y b) congelación ultrarrápida (URF).

Las partículas que contienen el fármaco pueden o no experimentar una agregación o una aglomeración sustanciales durante la extrusión en estado fundido en caliente y/o se disgregarán formando esencialmente partículas primarias durante la extrusión en estado fundido en caliente debido a la mezcla y la agitación intensas que ocurren durante el procedimiento. En algunos casos, el extrudido puede precisar ser procesado más de una vez a través del extrusor para proporcionar el grado deseado de disgregación. Según se usa en la presente memoria, el término "disgregar", usado con referencia a partículas que contienen fármaco, significa reducir un aglomerado poco cohesionado a esencialmente sus partículas constituyentes primarias. Según se usa en la presente memoria, el término "aglomerar" o "aglomeración", usado con referencia a las partículas que contienen fármaco, significa que las partículas individuales forman una partícula mayor.

Según se usan en la presente memoria, las expresiones "compuesto terapéutico", "agente terapéutico", "agente activo" y "fármaco" son usadas de forma intercambiable, a no ser que se especifique algo distinto. El procedimiento de la invención puede ser usado para preparar composiciones y formas farmacéuticas que comprenden esencialmente uno cualquiera o más agentes activos. Los agentes activos incluyen sustancias fisiológicas o sustancias farmacológicamente activas que producen un efecto o efectos sistémicos o localizados en animales y seres humanos.

Los agentes activos incluyen pesticidas, herbicidas, insecticidas, antioxidantes, instigadores del crecimiento vegetal, esterilizantes, catalizadores, reactivos químicos, productos alimenticios, nutrientes, cosméticos, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, inhibidores de la esterilidad, instigadores de la fertilidad, microorganismos, aromatizantes, edulcorantes, limpiadores y otros compuestos tales para aplicaciones farmacéuticas, veterinarias, hortícolas, domésticas, alimentarias, culinarias, agrícolas, cosméticas, industriales, de limpieza, confiteras y aromatizantes. El agente activo puede estar presente en su forma neutra, iónica, sal, básica, ácida, natural, sintética, diaestereomérica, isomérica, enantioméricamente pura, racémica, hidrato, quelato, derivado, análogo u otra forma común.

El laminado de la invención puede incluir uno o más fármacos adicionales que se sabe que son útiles para la coadministración con testosterona. Fármacos esteroideos representativos son prednisona, prednisolona, cortisona, cortisol y triamcinolona; esteroides androgénicos tales como metiltesterona, testosterona y fluoxmesterona; esteroides estrogénicos tales como 17 $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol,  $\alpha$ -estradiol 3 benzoato y éter 17-etinilestradiol-3-metilico; esteroides progestágenos tales como progesterona, 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona, 17-hidroxi-19-nor-17- $\alpha$ -pregn-5(10)-eno-20-in-3-ona, 17 $\alpha$ -etiinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-ona, y 9 $\beta$ ,10 $\alpha$ -pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

Fármacos representativos antagonistas-agonistas de estrógenos son citrato de clomifeno y clorhidrato de raloxifeno.

Compuestos terapéuticos adicionales que pueden ser formulados en la presente composición también incluyen una sustancia antibacteriana, antihistamina (inhibidor del receptor de histamina), un descongestivo, agente antiinflamatorio, agente antiparasitario, agente antiviral, anestésico local, agente antifúngico, agente amebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivo, agente antidepresivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, relajante muscular, agente depresivo, agente hipnótico, agente sedante, psicotónico, tranquilizante, agente antipárkinson, contrayente muscular, agente antimicrobiano, agente antipalúdico, agente hormonal, agente anticonceptivo, agente simpatomimético, agente diurético, agente hipoglucémico, agente oftálmico, agente anti-hipercolesterolemia, agente anti-hipocolesterolemia, electrolito, agente diagnóstico, fármaco cardiovascular, vitamina, nutriente y otros tipos de compuestos terapéuticos conocidos para las personas con un dominio normal de las ciencias farmacéuticas, y combinaciones de los mismos.

Compuestos terapéuticos representativos incluyen nutrientes y agentes nutritivos, agentes hematológicos, agentes endocrinos y metabólicos, agentes cardiovasculares, agentes renales y genitourinarios, agentes respiratorios, agentes del sistema nervioso central, agentes gastrointestinales, agentes antiinfecciosos, agentes biológicos e inmunológicos, agentes dermatológicos, agentes oftálmicos, agentes antineoplásicos y agentes diagnósticos. Nutrientes y agentes nutritivos ejemplares incluyen minerales, elementos traza, aminoácidos, agentes lipotrópicos, enzimas y agentes quelantes. Agentes hematológicos ejemplares incluyen agentes hematopoyéticos, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes, derivados de la cumarina y la indandiona, coagulantes, agentes trombolíticos, agentes antidepranocitemia, agentes hemorreológicos, agentes antihemofílicos, hemostáticos, expansores del plasma y hemina. Agentes endocrinos y metabólicos ejemplares incluyen hormonas sexuales, agentes activos uterinos, bisfosfonatos, agentes antidiabéticos, agentes elevadores de la glucosa, esteroides adrenocorticales, hormona paratiroidea, fármacos tiroideos, hormonas del crecimiento, hormonas de la pituitaria posterior, acetato de octreotida, imiglucerasa, calcitonina de salmón, fenilbutirato sódico, betaína anhidra, bitartrato de cisteamina, benzoato sódico y fenilacetato sódico, mesilato de bromocriptina, cabergolina, agentes para la gota y antídotos.

Agentes cardiovasculares ejemplares incluyen agentes nootrópicos, agentes antiarrítmicos, agentes bloqueadores del canal de calcio, vasodilatadores, antiadrenérgicos/simpatolíticos, antagonistas sistémicos de la renina-angiotensina, combinaciones antihipertensivas, agentes para el feocromocitoma, agentes para emergencias hipertensivas, agentes antihiperlipidémicos, productos de combinación antihiperlipidémicos, vasopresores usados en conmociones, resinas eliminadoras del potasio, edetato disódico, soluciones cardioplégicas, agentes para el conducto arterioso permeable y agentes esclerosantes. Agentes renales y genitourinarios ejemplares incluyen agentes de la cistitis intersticial, fosfato sódico de celulosa, agentes antiimpotencia, ácido acetohidroxámico (aha), irrigantes genitourinarios, agentes de agotamiento de la cistina, alcalinizantes urinarios, acidificantes urinarios, anticolinérgicos, colinérgicos urinarios, aglutinantes poliméricos de fosfato, preparaciones vaginales y diuréticos.

Agentes respiratorios ejemplares incluyen broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de la formación de leucotrieno, descongestivos nasales, enzimas respiratorias, tensoactivos pulmonares, antihistamínicos, antitusivos no narcóticos y expectorantes. Agentes ejemplares del sistema nervioso central incluyen estimulantes del SNC, analgésicos agonistas narcóticos, analgésicos agonistas-antagonistas narcóticos, analgésicos centrales, paracetamol, salicilatos, analgésicos no narcóticos, agentes antiinflamatorios no esteroidales, agentes para la migraña, agentes antieméticos/antivértigo, agentes antiansiedad, antidepresivos, agentes antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, sedantes e hipnóticos no barbitúricos, inductores del sueño sin receta, sedantes e hipnóticos barbitúricos, anestésicos generales, anticonvulsivos, relajantes musculares, agentes antipárkinson, fosfato de adenosina, estimulantes musculares colinérgicos, disulfiram, disuasores contra el vicio de fumar, riluzol, derivados del ácido hialurónico y toxinas botulínicas. Agentes gastrointestinales ejemplares incluyen agentes de *H pylori*, antagonistas H2 de la histamina, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato, prostaglandinas, antiácidos, anticolinérgicos/antiespasmódicos gastrointestinales, mesalamina, olsalacina sódica, balsalazida disódica, sulfasalazina, celecoxib, infliximab, esomeprazol, famotidina, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, maleato de tegaserod, laxantes, antidiarreicos, antiflatulentos, inhibidores de la lipasa, estimulantes GI, enzimas digestivas, acidificantes gástricos, hidrocoleréticos, agentes solubilizantes de piedras de la vesícula biliar, productos para la boca y la garganta, desodorantes sistémicos y preparaciones anorrectales. Agentes antiinfecciosos ejemplares incluyen penicilinas, tales como amoxicilina, cefalosporinas y antibióticos afines, carbapenem, monobactamas, cloranfenicol, quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, tales como azitromicina, claritromicina y similares, espectinomina, estreptograminas, vancomicina, oxalodionas, lincosamidas, aminoglucósidos orales y parenterales, colistimetato sódico, sulfato de polimixina B, bacitracina, metronidazol, sulfonamidas, nitrofuranos, metenaminas, antagonistas del folato, agentes antifúngicos, tales como fluconazol, voriconazol y similares, preparaciones antipalúdicas, agentes antituberculosis, amebicidas, agentes antivirales, agentes antirretrovirales, leprostáticos, antiprotozoarios, antelmínticos y agentes antiinfecciosos de los Centros Estadounidenses para el Control y la Prevención de Enfermedades. Agentes biológicos e inmunológicos ejemplares incluyen inmunoglobulinas, agentes anticuerpos monoclonales, antivenenos, agentes para la inmunización activa, extractos alérgicos, agentes inmunológicos y agentes antirreumáticos. Agentes antineoplásicos ejemplares incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antimitóticos, epipodofilotoxinas, antibióticos, hormonas, enzimas, productos radiofarmacéuticos, complejo de coordinación del platino, antraquinona, ureas sustituidas, derivados de la metilhidrazina, derivados de la imidazoltetrazina, agentes citoprotectores, inhibidores de las topoisomerasas de ADN, modificadores de la respuesta biológica, retinoides, rexinoides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de las proteína-tirosina quinasas, porfímero sódico, mitotano (o, p'-ddd) y trióxido de arsénico. Agentes diagnósticos ejemplares incluyen ayudas diagnósticas *in vivo*, agentes biológicos diagnósticos *in vivo* y agentes radioopacos.

Sustancias antibacterianas representativas son antibióticos de beta-lactamas, tetraciclinas, cloranfenicol, neomicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos de aminoglucósidos, tobramicina, nitrofurazona, ácido nalidíxico, penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, eritromicina, cefalosporinas y análogos y la combinación antimicrobiana de fludalanina/pentizidona. Otros agentes antibacterianos representativos del tipo del ácido piridonacarboxílico, poco hidrosoluble, incluyen benfloxacina, ácido nalidíxico, enoxacina, ofloxacina, amifloxacina, flumequina, tosfoxacina, ácido piromídico, ácido pipemídico, miloxacina, ácido oxolínico, cinoxacina, norfloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, enrofloxacina, danofloxacina, binfloxacina, sarafloxacina, ibafloxacina, difloxacina y sales de los mismos.

Compuestos antiparasitarios representativos son ivermectina, befenio, hidroxinaftoato, praziquantel, nifurtimox, benznidazol, diclorofeno y dapsona. Compuestos antipalúdicos representativos son 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas y pirimetamina.

Compuestos antivirales representativos son inhibidores de la proteasa, inhibidores de la neuramidinasa, compuestos disponibles comercialmente, aciclovir e interferón.

Fármacos antiinflamatorios representativos incluyen inhibidores específicos o selectivos del receptor COX-2, rofecoxib, celecoxib, etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, nabumetona, piroxicam, suprofeno, tolmetina, zileutón, esteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa, cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, flucortolona, prednisolona, fenilbutazona, triamcinolona, sulindac, indometacina, salicilamida, naproxeno, colchicina, fenoprofeno, diclofenaco, indoprofeno, dexametasona, alopurinol, oxifenbutazona, probenecid y salicilamida de sodio.

Fármacos analgésicos representativos son diflunisal, aspirina, ibuprofeno, compuestos de tipo profeno, morfina, codeína, levorfanol, hidromorfona, oximorfona, oxicodona, hidrocodona, naloxona, levalorfanol, etorfina, fentanilo, bremazocina, meperidina, naloifina, tramadol y paracetamol.

- 5 Antihistamínicos y descongestivos representativos son acrivastina, astemizol, norastemizol, bronfeniramina, cetirizina, clemastina, difenhidramina, ebastina, famotidina, fexofenadina, meclizina, nizatidina, perilamina, prometazina, ranitidina, terfenadina, clorfeniramina, cimetidina, tetrahidrozolina, tripolidina, loratadina, desloratadina, antazolina y pseudoefedrina.

Fármacos antiasmáticos representativos son teofilina, efedrina, dipropionato de beclometasona y epinefrina.

Anticoagulantes representativos son heparina, bishidroxicumarina y warfarina.

- 10 Psicotónicos representativos son isocoboxazida, nialamida, fenelzina, imipramina, tranicpromina y pargileno.

Anticonvulsivos representativos son clonazepam, fenobarbital, mefobarbital, primidona, enitabas, difenilhidantoína, ethtion, feneturida, etosuximida, diazepam, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, lorazepam, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, ácido valproico, clorazepato, gabapentina, felbamato, tiagabina y zonisamida.

- 15 Antidepresivos representativos son amitriptilina, clordiazepóxido, perfenazina, protriptilina, imipramina, doxepina, venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, citalopram, escitalopram, bupropión, clomipramina, desipramina, nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, paroxetina, fenelzina, tranilcipromina, sertralina, trazodona, trimipramina y amoxapina.

- 20 Antidiabéticos representativos son sulfonilureas, tales como tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metanilurea, carbutamida, glibornurida, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxépida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, gliimidina, glipinamida, fenbutamida y tolclclamida; tiazolidinedionas (glitazonas), tales como rosiglitazona, pioglitazona y troglitazona; biguanidinas, tales como metformina; y otros agentes antidiabéticos, tales como nateglinida, repaglinida, insulina, somatostatina y sus análogos, clorpropamida, insulina isofánica, suspensión de insulina protamina de cinc, insulina globina de cinc y suspensión de insulina de cinc de administración prolongada.

- 25 Antineoplásicos representativos son clorambucilo, ciclofosfamida, trietilenmelamina, tiotepa, hexametil-melamina, busulfán, carmustina, lomustina, dacarbazina, arabinósido de citosina, mercaptopurina, azatiplina, vincristina, vinblastina, taxol, etopósido, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; cisplatino; hidroxurea, procarbazona, aminoglutetimida, tamoxifeno, adriamicina, fluorouracilo, metotrexato, mecloretamina, mostaza de uracilo, 5-fluorouracilo, 6-6-tioguanina y procarbazona, asparaginasa.

- 30 Fármacos esteroideos representativos son prednisona, prednisolona, cortisona, cortisol y triamcinolona; esteroides androgénicos tales como metiltesterona, testosterona y fluoxmesterona; esteroides estrogénicos tales como 17 $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol,  $\alpha$ -estradiol 3 benzoato y éter 17-etinilestradiol-3-metilico; esteroides progestágenos tales como progesterona, 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona, 17-hidroxi-19-nor-17- $\alpha$ -pregn-5(10)-eno-20-in-3-ona, 17 $\alpha$ -etiinil-17-hidroxi-5(10)-estren-3-ona, y 9 $\beta$ ,10 $\alpha$ -pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

- 35 Fármacos representativos antagonistas-agonistas de estrógenos son citrato de clomifeno y clorhidrato de raloxifeno.

Antipsicóticos representativos son proclorperazina, carbonato de litio, citrato de litio, tioridazina, molindona, flufenazina, trifluoperazina, perfenazina, amitriptilina, trifluopromazina, clorpromazina, clozapina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, pimozida, besilato de mesoridazina, clorprotixeno y tiotixeno.

- 40 Hipnóticos y sedantes representativos son pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital, tiopental, hipnóticos heterocíclicos, dioxopiperidinas, imidazopiridinas, tales como tartrato de zolpidem, glutarimidias, dietilisovaleramida,  $\alpha$ -bromoisovalerilo urea, uretano, disulfanos.

- 45 Antihipertensivos representativos son nifedipina, verapamilo, diltiazem, felodipina, amlodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina, nimodipina, bepridil, enalapril, captopril, lisinopril, benazepril, enalaprilato, espirapril, fosinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril, trandolapril, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torsemida, muzolimida, azosemida, piretanida, tripamida, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metozalona, ciclopentiazida, xipamida, mefrusida, dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, etoxzolamida, ciclotiazide, clopamida, diclorfenamida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, polittiazida, benzotiazida, espirolactona, metildopa, hidralazina, clonidina, clortiazida, deserpidina, timolol, propranolol, metoprolol, pindolol, acebutolol, clorhidrato de prazosina, metildopa (L- $\beta$ -3,4-dihidroxifenilalanina), éster pivaloiloietílico de clorhidrato dihidratado de  $\alpha$ -metildopa, candesartán cilexetilo, mesilato de eprosartán, losartán potásico, olmersartán medoxomilo, telmisartán, valsartán y reserpina.

- 50 Los agentes antiincontinencia representativos incluyen oxibutinina, darifenacina y tolderodina.

- Tranquilizantes representativos son clorpromazina, promazina, flufenazina, reserpina, deserpidina, meprobamato y benzodiazepinas (ansiolíticas, sedantes e hipnóticas) tales como alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam y triazolam.
- 5 Antiespasmódicos y contrayentes musculares representativos son atropina, escopolamina, metoscopolamina, oxifenonio, papaverina y prostaglandinas tales como PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>1α</sub>, PGF<sub>2α</sub> y PGA.
- Anestésicos locales representativos son benzocaína, procaína, lidocaína, maepaína, piperocaína, tetracaína y dibucaína.
- 10 Relajantes musculares representativos son alcurnonio, alosetrón, aminofilina, baclofeno, carisoprodol, clorfenesina, carbamato de clorfenesina, cloroxazona, clormezanona, dantroleno, decametonio, difilina, eperisona, etaverina, trietioyoduro de galamina, hexafluorenio, metaxalona, yoduro de metocurina, orfenadrina, pancuronio, papaverina, pipecuronio, teofilina, tizanidina, tolperisona, tubocurarina, vecuronio, idrocilamida, ligustilida, cnidilida, senquiunolida, cloruro de succinilcolina, dantroleno, ciclobenzaprina, metocarbamol, diazepam, mefenesina, metocarbamol, trihexifenidilo, pridinol (pridinolum) y biperideno.
- 15 Agentes antipákinson representativos son carbidopa, levodopa, ropinirol, mesilato de pergolida, rasagilina, pramipexol, entacapona, benzacida, bromocriptina, selegilina, amantadina, trihexifenidilo, biperideno, mesilato de pridinol y tolcapona.
- Agentes representativos antidemencia y de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son memantina, donepezilo, galantamina, rivastigmina y tacrina.
- Fármacos simpatomiméticos representativos son albuterol, epinefrina, anfetamina, efedrina y norepinefrina.
- 20 Fármacos cardiovasculares representativos son procainamida, clorhidrato de procainamida, nitrito de amilo, nitroglicerina, dipiredamol, nitrato sódico y nitrato de manitol.
- Diuréticos representativos son clortiazida, acetazolamida, metazolamida, triamtereno, furosemida, indapamida y flumetiazida.
- 25 Beta bloqueadores representativos son carvedilol, pindolol, propranolol, practolol, metoprolol, esmolol, oxprenolol, timolol, atenolol, alprenolol y acebutolol.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa representativos son clorhidrato de vardenafilo y citrato de sildenafilo.
- Agentes antilipemiantes representativos son atorvastatina, cerivastatina, clofibrato, fluvastatina, gemfibrozil, lovastatina, ácido mevinolínico, niacina, pravastatina y simvastatina.
- Fármacos antigota representativos son colchicina, alopurinol, probenecid, sulfpirazona y benzbromadona.
- 30 Agentes nutritivos representativos son ácido ascórbico, niacina, nicotinamida, ácido fólico, colina, biotina, ácido pantoténico y vitamina B<sub>12</sub>, aminoácidos esenciales; grasas esenciales.
- Electrolitos representativos son gluconato de calcio, lactato de calcio, cloruro potásico, sulfato potásico, cloruro sódico, fluoruro potásico, lactato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, fumarato ferroso y lactato sódico.
- 35 Fármacos representativos que actúan sobre los receptores α-adrenérgicos son clorhidrato de clonidina, prazosina, tamsulosina, terazosina y doxazosina.
- Estimulantes suaves del SNC representativos son cafeína, modafinilo y clorhidrato de metilfenidato.
- 40 No debería considerarse que los agentes (fármacos) activos enumerados en la presente memoria sean exhaustivos, y son meramente ejemplares de las muchas realizaciones consideradas dentro del alcance de la invención. Pueden administrarse muchos otros agentes activos con la formulación de la presente invención. Los fármacos adecuados son seleccionados de la lista de fármacos incluidos en la presente memoria, así como otros fármacos aceptados por la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (USFDA) o por otro organismo similarmente reconocido en Canadá (Salud de Canadá), México (Departamento de Salud de México), Europa (Agencia Europea de Medicamentos (EMA)), Sudamérica (en particular en Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)) y Brasil (Ministério da Saúde)), Australia (Departamento de Salud y del Envejecimiento), África (en particular en Sudáfrica (Departamento de Salud) y Zimbabue (Ministerio de Salud y Bienestar Infantil)) o Asia (en particular Japón (Ministerio de Salud, Trabajo y Asistencia Social), Taiwán (Departamento de Salud del Yuan Ejecutivo), y China (Ministerio de Salud de la República Popular China)) como adecuados para su administración a seres humanos o animales. Algunas realizaciones preferentes de la invención incluyen aquellas en las que la sustancia activa es farmacológica o biológicamente activa o en las que el entorno de uso es el tracto GI de un mamífero.
- 45
- 50

La cantidad de compuesto terapéutico incorporada en cada forma farmacéutica será al menos una o más dosis unitarias y puede ser seleccionada según los principios de farmacia conocidos. Se contempla específicamente una cantidad efectiva del compuesto terapéutico. Por la expresión "cantidad efectiva" se entiende que, con respecto, por ejemplo, a productos farmacéuticos, se contempla una cantidad farmacéuticamente efectiva. Una cantidad farmacéuticamente efectiva es la cantidad de fármaco o de sustancia farmacéuticamente activa que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada o, en otras palabras, la cantidad que es suficiente para provocar una respuesta biológica apreciable cuando es administrada a un paciente. La respuesta biológicamente apreciable puede producirse como resultado de la administración de una sola dosis unitaria o de múltiples dosis unitarias de una sustancia activa. Una dosis unitaria del laminado puede comprender aproximadamente 0,1 - 30 mg de testosterona.

La expresión "dosis unitaria" es usada en la presente memoria con el significado de una forma farmacéutica que contiene una cantidad del compuesto terapéutico, dicha cantidad siendo tal que puedan proporcionarse una o más unidades predeterminadas como una sola administración terapéutica.

Las dimensiones físicas de una dosis unitaria del laminado variarán según las dimensiones físicas de las capas reservorio y de soporte individuales, así como según la concentración y la cantidad de testosterona presente en la capa reservorio. En general, y en particular para la administración transmucosal, el laminado puede estar conformado como un cuadrado, un rectángulo o un óvalo, y el área superficial de la superficie de contacto de la capa reservorio en una dosis unitaria se encontrará en el intervalo de aproximadamente 0,1 - 3 cm<sup>2</sup>. El grosor (la altura) del laminado será menor o igual a aproximadamente 2,0 mm.

La cantidad total de testosterona en una dosis unitaria puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 - 20 mg o 0,1 - 30 mg. Por lo tanto, la concentración de testosterona en la capa reservorio estaría en el intervalo de aproximadamente 6 - 33 mm<sup>2</sup>/mg.

Una forma farmacéutica según la invención que comprende dos o más agentes activos puede incluir cantidades subterapéuticas de uno o más de esos agentes activos, de modo que la forma farmacéutica proporcione un beneficio clínico mejorado aditivo o sinérgico. Por "cantidad subterapéutica" se quiere decir una cantidad inferior a la normalmente reconocida como terapéutica por sí sola en un sujeto al que se administra la forma farmacéutica. Por lo tanto, una forma farmacéutica puede comprender una cantidad subterapéutica de un primer fármaco y una cantidad terapéutica de un segundo fármaco. Alternativamente, una forma farmacéutica puede comprender una cantidad subterapéutica de un primer fármaco y una cantidad subterapéutica de un segundo fármaco.

El laminado es administrado transdérmicamente poniendo el tamaño de una dosis unitaria del laminado en contacto con una superficie dérmica, tal como la piel o una superficie mucosal. Debería haber una cantidad suficiente de humedad en la superficie dérmica para mojar la superficie de contacto del laminado, iniciando con ello la bioadhesión del laminado a la superficie dérmica. Cuando es administrado bucalmente, el laminado puede ser administrado de modo que la superficie bioadhesiva de contacto esté en contacto directo con la mucosa en cualquier lugar dentro de la cavidad bucal. Por ejemplo, la mucosa puede ser de superficies mucosales de la encía, de la mejilla interna, del labio interior o sublinguales. La capa de soporte opcionalmente inerte (lo que significa que podría ser inerte o no) puede ser no bioadhesiva, eliminando así una adhesión no deseable a superficies mucosales opuestas. Por ejemplo, un laminado colocado en la superficie distal de la encía no se adherirá también simultáneamente a la mejilla interior o las superficies labiales interiores. La capa de soporte puede ser sustancialmente impermeable a la difusión de testosterona, lo que significa que a través de la capa de soporte se libera menos del 10% o menos del 5% de la carga de testosterona de la capa reservorio.

En vista de la anterior descripción y de los ejemplos que siguen, una persona con un dominio normal de la técnica podrá poner en práctica la invención reivindicada sin experimentación indebida. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que detallan ciertos procedimientos para la preparación de formulaciones según la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos son para fines ilustrativos. No se debería considerar que los siguientes ejemplos sean exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo algunas de las muchas realizaciones contempladas por la presente invención.

#### Ejemplo 1 de referencia

Preparación de un laminado bicapa por extrusión en estado fundido en caliente de ambas capas

Los ingredientes de la capa reservorio de fármaco son extrudidos en estado fundido en caliente según se describe en la presente memoria. Los ingredientes de la capa de soporte son extrudidos en estado fundido en caliente de una manera sustancialmente similar al procedimiento usado para la capa reservorio. A continuación, las dos capas son laminadas entre sí mediante una laminación catalizada por calor en la que las dos capas son prensadas entre sí mientras se calienta.

Los ingredientes para la capa reservorio de fármaco extrudida en estado fundido en caliente son los siguientes:

Materia prima	% p/p
Agente activo	1 - 30
Polímero bioadhesivo termoplástico alcalino	10 - 99
Antioxidante opcional	0 - 10
Componente ácido opcional	0 - 40
Polímero hidrófilo opcional	0 - 75
Polímero hidrófobo opcional	0 - 75
Polímero opcional hidrosoluble y/o erosionable por agua	0 - 50
Polímero bioadhesivo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 60
Plastificante opcional	0 - 20
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

5 La capa de soporte extrudida en estado fundido en caliente comprende al menos un polímero termoplástico y al menos un polímero hidrófobo. En la capa de soporte se incluyen opcionalmente uno o más polímeros termoplásticos adicionales. En la capa de soporte se incluyen opcionalmente uno o más plastificantes. En la capa de soporte se incluyen opcionalmente uno o más polímeros hidrófobos adicionales. En la capa de soporte se incluyen opcionalmente uno o más polímeros hidrófilos adicionales. En la capa de soporte se incluyen uno o más opacantes. En la capa de soporte se incluyen opcionalmente uno o más lubricantes. En la capa de soporte se incluyen opcionalmente uno o más antioxidantes. En la capa de soporte se incluyen opcionalmente uno o más excipientes adicionales. A continuación, se detallan intervalos adecuados para las cantidades de cada ingrediente.

Materia prima	% p/p
Polímero termoplástico	30 - 90
Polímero hidrófobo	25 - 85
Polímero hidrófilo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 50
Componente ácido opcional	0 - 40
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubricante térmico opcional	0 - 20
Opacante opcional	0 - 5

Ejemplo 2

10 Se usó el proceso siguiente para preparar una composición extrudida en estado fundido en caliente según la invención. En la preparación de composiciones extrudidas en estado fundido en caliente de control y muestra que contenían testosterona (Ts) como agente activo se usaron los ingredientes siguientes en las cantidades indicadas.

Procedimiento A. Extrusión de la capa reservorio en estado fundido en caliente

15 Se hizo funcionar un extrusor Randcastle Taskmaster de estado fundido en caliente equipado con una boquilla plana de 15,24 cm a 60 - 90 RPM, 6 - 9 amperios de corriente con una temperatura de extrusión de aproximadamente 65 - 135°C para preparar la composición. Todos los polvos fueron mezclados en una mezcladora de carcasa en V antes de la extrusión. Las zonas de temperatura se establecieron como sigue: zona 1: 65°C, zona 2: 120°C, zona 3: 125°C, zona 4: 135°C, temperatura de la boquilla: 135°C. La mezcla en polvo fue puesta en una tolva de alimentación que está situada al comienzo de un tornillo horizontal, de modo que el material sea suministrado de forma restringida por un controlador de flujo de masa regulado a 1,5 kg/h. El tiempo de permanencia del material en el extrusor fue de aproximadamente tres a cinco minutos. El extrudido fue cortado en secciones de 20 aproximadamente 30,5 cm tras salir de la boquilla y puesto sobre una plancha de aluminio y dejado enfriar a condiciones ambientales. En una realización, la masa granulada mojada fue puesta en la tolva de alimentación.

Esquemas alternativos de temperaturas de procesamiento incluyen:

Zona	Temperatura (°C)
1	65
2	85
3	95
4	105
Boquilla	105

Zona	Temperatura (°C)
1	65
2	120
3	125



## ES 2 628 883 T3

Zona	Temperatura (°C)
4	135
Boquilla	135

Zona	Temperatura (°C)
1	65
2	125
3	135
4	140
Boquilla	135

Procedimiento B. Extrusión de la capa de soporte en estado fundido en caliente

5 Se hizo funcionar un extrusor Randcastle Taskmaster de estado fundido en caliente equipado con una boquilla plana de 15,24 cm a 60 - 90 RPM, 6 - 9 amperios de corriente con una temperatura de extrusión de aproximadamente 65 - 135°C para preparar la composición. Todos los polvos fueron mezclados en una mezcladora de carcasa en V antes de la extrusión. Las zonas de temperatura se establecieron como sigue: zona 1: 65°C, zona 2: 120°C, zona 3: 130°C, zona 4: 130°C, adaptador: 135°C, tubo de transferencia: 135°C, temperatura de la boquilla: 140°C. La mezcla en polvo fue puesta en una tolva que está situada al comienzo de un tornillo horizontal, de modo que el material sea suministrado de forma restringida por un controlador de flujo de masa regulado a 0,5 kg/h. El tiempo de permanencia del material en el extrusor fue de aproximadamente cinco minutos. El extrudido fue cortado en secciones de aproximadamente 30,5 cm tras salir de la boquilla y puesto sobre una plancha de aluminio y dejado enfriar a condiciones ambientales.

Ejemplo 3

Formulaciones ejemplares para ser usadas como la composición de reservorio usada para formar el laminado

15 Se usaron los ingredientes siguientes en las cantidades indicadas para preparar composiciones de muestra extrudidas en estado fundido en caliente que contenían testosterona (Ts) como agente activo.

Formulación i	
Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	20,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

Formulación ii	
Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	20,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

Formulación iii	
Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	20,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Ácido cítrico monohidratado	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

## ES 2 628 883 T3

### Formulación iv

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	20,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	6,00

### Formulación v

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	18,86
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	7,50

### Formulación vi

Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	19,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	2,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	9,00

### Formulación SR4

Materia prima	% p/p
PolyOx WSR N80	72,00
Testosterona, USP	20,00
Policarbofil	2,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00

### Formulación SR12

Materia prima	% p/p
PolyOx WSR N80	43,20
PolyOx WSR N12K	28,80
Testosterona, USP	20,00
Policarbofil	2,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00

### Formulaciones A-D

Componente	Formulación (% p/p)			
	A	B	C	D
PolyOx WSR N80	43,20	45,50	43,00	34,00
PolyOx WSR N12K	30,80	32,50	21,00	27,00
PolyOx WSR 301			10,00	18,00
Testosterona, USP	20,00	16,00	20,00	15,00
Succinato de vitamina E	5,00	5,00	5,00	5,00
Dióxido de titanio	1,00	1,00	1,00	1,00
Dosis de testosterona (mg)	20	20	20	15

### Formulaciones E-J

Componente	Formulación (% p/p)					
	E	F	G	H	I	J
PolyOx WSR N80	36,01	34,00	38,16	33,86	33,86	36,01

Componente	Formulación (% p/p)					
	E	F	G	H	I	J
PolyOx WSR N12K	28,64	27,00	30,35	14,96	14,96	15,91
PolyOx WSR 301	19,10	18,00	20,24	29,93	29,93	31,83
Testosterona, USP	10,00	10,00	5,00	15,00	15,00	10,00
Succinato de vitamina E	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Carbopol 974P	0,25	5,00	0,25	0,25	0,25	0,25
Dióxido de titanio	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Dosis de testosterona (mg)	10,0	10,0	5,0	15,0	12,5	10,0

Formulación K

Componente	% p/p
PolyOx WSR N80	32,90
PolyOx WSR N12K	26,16
PolyOx WSR 301	17,44
Carbopol 974P	5,00
Testosterona, USP	12,50
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Dosis de testosterona (mg)	12,5

## Ejemplo 4

## Determinación de la liberación del fármaco

5 Muestras del comienzo, la mitad y el final de un lote de laminado extrudido (capa reservorio que contenía testosterona y capa de soporte sin fármaco) fueron sometidas a muestreo y se realizaron estudios de disolución en 1.000 mL de fluido salivar simulado (sulfato laurílico de sodio al 0,1% con un pH de 6,75) a 100 rpm usando las palas. Se retiraron muestras a las 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas y sometidas a ensayo para encontrar el contenido de testosterona mediante HPLC. El procedimiento de HPLC empleado variará según el fármaco incluido en la composición HME. Tales procedimientos se encuentran en HPLC in the Pharmaceutical Industry (editado por 10 Godwin W. Fong, Stanley K. Lam, Nueva York: M. Dekker, 1991) o HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis (de George Lunn y Norman R. Schmuff. Nueva York: John Wiley & Sons, 1997).

15 Las dosis fueron sometidas a ensayo *in vitro* usando fluido salivar simulado (sulfato laurílico de sodio al 0,10% ajustado a pH 6,75  $\pm$  0,05 con ácido fosfórico) a 37,0  $\pm$  0,5°C usando el procedimiento de las palas (100 rpm) con discos de pomada cubiertos con una malla de teflón de tamiz 17. La altura de la pala fue ajustada 2,5 cm por encima de la parte superior de los discos de pomada. Se retiraron muestras (3 mL) y se sustituyeron los medios procedentes de cada recipiente a las horas 1, 2, 4, 6, 8 y 12 y se filtraron a través de un filtro de disolución de flujo libre de polietileno de 10  $\mu$ m en tubo de ensayo etiquetado. Las muestras resultantes fueron analizadas en busca de su contenido en testosterona mediante un procedimiento de HPLC de gradiente usando una columna Prodigy™ ODS-2, de 5  $\mu$ m, 150Å, de 4,6  $\times$  250 mm a una longitud de onda de detección de 243 nm. La fase móvil A fue 55/45 20 metanol/agua, v/v, y la fase móvil B fue 100% metanol. El caudal fue de 1,0 mL/min, la temperatura de la columna fue 40°C, el volumen de inyección fue 25 mL y el tiempo de elución fue 25 minutos.

## Ejemplo 5

## Preparación de una película de soporte

## Procedimiento A

25 Se preparó una película ejemplar de soporte por extrusión en estado fundido en caliente de una composición hidrófoba que contenía los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas.

Materia prima	% p/p
PolyOx WSR N80	10,00
PolyOx WSR 205	7,50
PolyOx WSR 301	36,50
Eudragit RS PO	35,00
Etil celulosa estándar 100	6,25
Rojo 40 Lago FD&C	0,15
Dióxido de titanio	0,60
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Sebacato dibutílico	3,00

## ES 2 628 883 T3

### Procedimiento B

Se preparó otra película ejemplar de soporte por extrusión en estado fundido en caliente de una composición hidrófoba que contenía los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas.

Materia prima	% p/p
PolyOx WSR N80	5,00
PolyOx WSR 205	5,00
PolyOx WSR 301	45,00
Eudragit RS PO	35,00
Etil celulosa estándar 100	6,25
Rojo 40 Lago FD&C	0,15
Dióxido de titanio	0,60
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Sebacato dibutílico	3,00

### Ejemplo 6

Preparación de un laminado bicapa por coextrusión

- 5 Se preparó un laminado bicapa ejemplar que comprendía una capa de soporte y una capa reservorio por coextrusión en estado fundido en caliente de una composición hidrófoba (según se ha descrito en el Ejemplo 5) y una composición hidrófila, respectivamente, que contenía los ingredientes siguientes en las cantidades especificadas.

Capa reservorio (composición hidrófila)		
Compuesto	% p/p	
	Lote 1	Lote 2
Testosterona, USP	15,00	15,00
PolyOx WSR N80	26,85	26,85
PolyOx WSR N12K	18,36	18,36
PolyOx WSR 301	16,29	13,79
Carbopol 974P	12,50	15,00
Succinato de vitamina E	3,00	3,00
Vitamina E	2,00	2,00
Dióxido de titanio	1,00	1,00
Poloxámero F127	5,00	5,00
Total	100,00	100,00

- 10 Las películas fueron extrudidas con la formulación acidificada de la película de soporte descrita anteriormente. El grosor de la capa del fármaco era 1,10 mm y el grosor de la película de soporte era 0,40 mm. Se cortaron dosis para proporcionar una dosis de testosterona de 15 mg.

### Ejemplo 7

Preparación de un laminado bicapa por coextrusión

- 15 Se modificó una formulación clínica para lograr un perfil de disolución más lenta. Se disminuyó la concentración de testosterona del 15% al 8,18% y se aumentó la concentración de carbopol del 10% al 15%. La tanda fue preparada usando testosterona, adquirida en Diosynth, mediante granulación en mojado y acidificación con 50 mM de ácido clorhídrico al 5%, y etanol al 5%. La granulación fue coextrudida con la película acidificada de soporte. Estas mezclas fueron coextrudidas como un laminado bicapa con una proporción 2,75:1 entre la capa del fármaco y la capa de soporte y un grosor diana total de 1,50 mm usando la línea de coextrusión del aparato Randcastle a una temperatura máxima de procesamiento de 135°C. El contenido de humedad de la mezcla antes de la extrusión fue del 2,0%.
- 20

### Ejemplo 8

Preparación de un laminado bicapa por coextrusión

- 25 Se siguieron los procedimientos del Ejemplo 2 para preparar un laminado bicapa que comprendía los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas.

Capa reservorio	
Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	8,18
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	22,18
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	15,00

Materia prima	% p/p
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

Capa de soporte	
Materia prima	% p/p
PolyOx WSR N80	10,00
PolyOx WSR 205	7,50
PolyOx WSR 301	36,50
Eudragit RS PO	35,00
Etil celulosa estándar 100	6,25
Rojo 40 Lago FD&C	0,15
Dióxido de titanio	0,60
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Sebacato dibutílico	3,00

Ejemplo 9

Preparación de un laminado bicapa por coextrusión

- 5 Se siguieron los procedimientos del Ejemplo 2 para preparar un laminado bicapa que comprendía los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas. La formulación de la capa de soporte fue según se ha descrito en el Ejemplo 5.

Capa reservorio	
Materia prima	% p/p
Testosterona, USP	8,18
PolyOx WSR N80	23,67
PolyOx WSR N12K	20,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	15,00
Monooleato de glicerilo	5,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titanio	1,00
Poloxámero 407	5,00

- 10 La viscosidad de la masa fundida de la formulación aumentó significativamente en comparación con otra formulación que contenía menos carbopol. Las condiciones de procesamiento fueron modificadas para evitar presurizar el extrusor en exceso. La velocidad del tornillo fue aumentada un 22% y la velocidad de avance fue disminuida un 46% para lograr una presión aceptable en el adaptador.

Ejemplo 9

Preparación de múltiples dosis unitarias a partir de un laminado bicapa coextrudido en estado fundido en caliente

- 15 Después de la coextrusión, el laminado fue cortado en subtramos manejables. Cada subtramo fue entonces cortado (dividido) en porciones de dosis unitarias. Alternativamente, el laminado fue cortado directamente en dosis unitarias tras la laminación. En algunas realizaciones, el agente activo en la dosis unitaria es testosterona. Se hicieron dosis unitarias ejemplares como sigue:

*Procedimiento A: Dosis unitaria de testosterona de 20 mg de potencia*

Formulación	SR4	SR12	A	B	C	D
Potencia de la dosis unitaria (mg)	20	20	20	20	20	20
Peso medio de la dosis unitaria (mg)	109,5	107,9	186	214	171	173
Longitud media de la dosis unitaria (mm)	20,77	11,74	15,15	16,62	14,98	15,67
Anchura media de la dosis unitaria (mm)	11,61	9,7	9,65	10,16	9,78	9,8
Grosor medio de la dosis unitaria (mm)	0,42	0,87	1,23	1,27	1,22	1,13
Área superficial media de la dosis unitaria (mm <sup>2</sup> )	241	114	146	169	146	154
Proporción entre el área superficial media de la dosis unitaria y la potencia de la dosis (mm <sup>2</sup> /mg)	12,1	5,7	7,3	8,45	7,3	10,3

*Procedimiento B: Otras dosis unitarias de testosterona*

Formulación	E	F	G	H	I	J	K
Potencia de la dosis unitaria (mg)	10	10	5	15	12,5	10	12,5
Peso medio de la dosis unitaria (mg)	156	157	164	168	151	158	155

Formulación	E	F	G	H	I	J	K
Longitud media de la dosis unitaria (mm)	22,42	21,51	21,47	21,9	19,29	22,41	21,03
Anchura media de la dosis unitaria (mm)	6,46	6,31	6,36	6,48	6,29	6,48	6,29
Grosor medio de la dosis unitaria (mm)	1,12	1,16	1,21	1,2	1,2	1,13	1,17
Área superficial media de la dosis unitaria (mm <sup>2</sup> )	145	133	137	142	121	145	132
Proporción entre el área superficial media de la dosis unitaria y la potencia de la dosis (mm <sup>2</sup> /mg)	14,5	13,3	32,8	9,5	9,7	14,5	10,6

## Ejemplo 10

Preparación de un laminado bicapa mediante coextrusión en estado fundido en caliente

Los ingredientes en polvo de las tablas siguientes fueron mezclados para formar sus respectivas composiciones y luego coextrudidos en estado fundido en caliente formando un laminado bicapa según las condiciones detalladas a continuación.

5

## Formulaciones de la capa reservorio

	L	M	N	P
Testosterona, USP	12,50	12,50	15,00	15,00
PolyOx WSR N80	27,90	27,90	26,85	26,85
PolyOx WSR N12K	21,16	21,16	20,36	20,36
PolyOx WSR 301	17,44	17,44	16,79	16,79
Carbopol 974P	10,00	10,00	10,00	10,00
Succinato de vitamina E	5,00	5,00	5,00	5,00
Dióxido de titanio	1,00	1,00	1,00	1,00
Poloxámero 407	5,00	5,00	5,00	5,00
Dosis de testosterona (mg)	12,5	12,5	15	15

## Formulaciones poco permeables de la capa de soporte

PolyOx WSR N80	5,00
PolyOx WSR 205	5,00
PolyOx WSR 301	45,00
Copolímero de ácido metacrílico	35,00
Etil celulosa	6,25
Rojo 40 Lago FD&C	0,15
Dióxido de titanio	0,60
Sebacato dibutílico	3,00

## Parámetros de procesamiento fundido en caliente

Extrusor A (película del fármaco)		Extrusor B (película de soporte)	
Zona de calentamiento	Temperatura (°C)	Zona de calentamiento	Temperatura (°C)
Zona 1	65	Zona 1	65
Zona 2	120	Zona 2	120
Zona 3	140	Zona 3	130
Zona 4	145	Zona 4	130
Adaptador	145	Adaptador	135
Tubo de transferencia	145	Tubo de transferencia	135
Bloque de alimentación	145	Boquilla	140

10

Los laminados bicapa resultantes fueron cortados en dosis unitarias que presentaban una liberación unidireccional del fármaco según se representa en los perfiles de liberación *in vitro* (FIG. 11) y en los perfiles de liberación *in vivo* (FIG. 12). El tamaño de la dosis unitaria y las potencias de las dosis se detallan a continuación.

MUESTRA	L	M	N	P
Potencia de la dosis unitaria (mg)	12,5	12,5	15	15
Peso medio de la dosis unitaria (mg)	155	135	130	145
Longitud media de la dosis unitaria (mm)	18,17	15,76	14,58	15,1
Anchura media de la dosis unitaria (mm)	6,29	6,28	6,28	6,28
Grosor medio de la dosis unitaria (mm)	1,21	1,19	1,22	1,35
Área superficial media de la dosis unitaria (mm <sup>2</sup> )	114	99	91,5	95
Proporción entre el área superficial media de la dosis unitaria y la potencia de la dosis (mm <sup>2</sup> /mg)	9,1	7,9	6,1	6,3

## ES 2 628 883 T3

### Ejemplo 11

Formulaciones ejemplares para una composición estabilizada por ácidos en una capa reservorio del laminado de la invención.

Procedimiento A (para referencia)	
Materia prima	% p/p
Testosterona	5 - 20
Polímero bioadhesivo termoplástico	40 - 85
Componente ácido	0,001 - 10
Antioxidante opcional	0 - 10
Polímero hidrófilo opcional	0 - 75
Polímero hidrófobo opcional	0 - 75
Polímero bioadhesivo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 60
Plastificante opcional	0 - 20
Lubricante térmico opcional	0 - 10
Opacante opcional	0 - 5

Procedimiento B (para referencia)	
Materia prima	% p/p
Testosterona	5 - 20
PEO	5,00 - 75,0
Componente ácido	0,01 - 15,00
Antioxidante	0,10 - 25,00
Polímero hidrófilo opcional	0,00 - 50,00
Polímero hidrófobo opcional	0,00 - 60,00
Polímero bioadhesivo opcional	0,001 - 10,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 25,00
Plastificante opcional	0,00 - 10,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 20,00
Opacante opcional	0,00 - 5,00

Procedimiento C (para referencia)	
Materia prima	% p/p
Testosterona	5 - 20
PEO	5,00 - 75,0
Componente ácido polimérico	0,25 - 35,00
Componente ácido no polimérico opcional	0,00 - 15,00
Antioxidante	0,10 - 25,00
Polímero hidrófilo	2,00 - 10,00
Polímero hidrófobo opcional	0,00 - 50,00
Polímero bioadhesivo opcional	0,00 - 60,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 20,00
Plastificante opcional	0,00 - 10,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 20,00
Opacante opcional	0,00 - 5,00

Procedimiento D	
Materia prima	% p/p
Testosterona	5 - 20
PEO de calidad 1	5,00 - 50,00
PEO de calidad 2	5,00 - 50,00
PEO de calidad 3	5,00 - 50,00
Componente ácido polimérico	0,25 - 35,00
Antioxidante	0,10 - 25,00
Polímero hidrófilo	5,00 - 10,00
Componente ácido no polimérico opcional	0,00 - 75,00
Polímero hidrófobo opcional	0,00 - 50,00
Polímero bioadhesivo opcional	0,00 - 60,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 20,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 20,00
Plastificante opcional	0,00 - 10,00
Opacante opcional	0,00 - 5,00

Procedimiento E	
Materia prima	% p/p

## ES 2 628 883 T3

Materia prima	% p/p
Testosterona	5 - 20
PEO de calidad 1	5,00 - 50,00
PEO de calidad 2	5,00 - 50,00
PEO de calidad 3	5,00 - 50,00
CARBOPOL	0,25 - 25,00
POLOXÁMERO	2,00 - 10,00
Antioxidante	0,10 - 20,00
Opacante	0,25 - 5,00
Componente ácido no polimérico opcional	0,00 - 50,00
Polímero hidrófobo opcional	0,00 - 60,00
Polímero bioadhesivo opcional	0,00 - 20,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 20,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 10,00
Plastificante opcional	0,00 - 15,00

Las FIGURAS 13a y 13b representan los perfiles de liberación *in vitro* para algunos laminados ejemplares creados según este ejemplo.

Ejemplo 12

Formulaciones ejemplares para una capa de soporte extrudida en estado fundido en caliente en un laminado de la invención.

5

Procedimiento A (para referencia)	
Materia prima	% p/p
Polímero termoplástico	10,00 - 99,90
Polímero hidrófobo	5,00 - 10,00
Polímero hidrófilo opcional	0,00 - 50,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 75,00
Componente ácido opcional	0,00 - 10,00
Plastificante opcional	0,00 - 20,00
Antioxidante opcional	0,00 - 15,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 20,00
Opacante opcional	0,00 - 5,00

Procedimiento B (para referencia)	
Materia prima	% p/p
PEO	5,00 - 75,00
Polímero hidrófobo	5,00 - 55,00
Polímero hidrófilo opcional	0,00 - 50,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 75,00
Componente ácido opcional	0,00 - 10,00
Plastificante opcional	0,00 - 20,00
Antioxidante opcional	0,00 - 15,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 20,00
Opacante opcional	0,00 - 5,00

Procedimiento C	
Materia prima	% p/p
PEO de calidad 1	5,00 - 50,00
PEO de calidad 2	5,00 - 50,00
PEO de calidad 3	5,00 - 50,00
Polímero hidrófobo	5,00 - 55,00
Polímero hidrófilo opcional	0,00 - 50,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 75,00
Componente ácido opcional	0,00 - 10,00
Plastificante opcional	0,00 - 20,00
Antioxidante opcional	0,00 - 15,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 20,00
Opacante opcional	0,00 - 5,00

Procedimiento D	
Materia prima	% p/p
PEO de calidad 1	5,00 - 50,00
PEO de calidad 2	5,00 - 50,00



## ES 2 628 883 T3

Materia prima	% p/p
PEO de calidad 3	5,00 - 50,00
Polímero de poliacrilato	10,00 - 85,00
Etil celulosa	1,00 - 45,00
Polímero termoplástico opcional	0,00 - 75,00
Componente ácido opcional	0,00 - 10,00
Plastificante opcional	0,00 - 20,00
Antioxidante opcional	0,00 - 15,00
Lubricante térmico opcional	0,00 - 20,00
Opacante opcional	0,00 - 5,00

### Ejemplo 13

Se usó el método D1238 de ASTM para determinar el índice de flujo en estado fundido de la composición (hidrófila) del agente activo y de la composición (hidrófoba) de soporte.

**REIVINDICACIONES**

1. Un laminado bicapa bioadhesivo coextrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio bioadhesiva y una capa de soporte, en el que
- 5 a) la capa reservorio comprende un agente activo;
- b) cada una de la capa reservorio y la capa de soporte comprende óxido de (poli)etileno (PEO) que comprende al menos dos calidades diferentes de PEO seleccionadas independientemente en cada caso;
- 10 c) el laminado tiene una sección transversal uniforme en la mayoría de su longitud a lo largo de su eje lineal; y
- d) el índice de flujo en estado fundido de la capa reservorio está dentro del 50% del índice de flujo en estado fundido de la capa de soporte, medidos por el procedimiento D1238 de ASTM usando los mismos parámetros instrumentales para medir ambas capas;
- 15 en el que tanto el PEO de la capa reservorio como el PEO de la capa de soporte están seleccionados entre el grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2 y PEO de calidad 3;
- en el que: el PEO de calidad 1 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000; el PEO de calidad 2 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000; y el PEO de calidad 3 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 - 15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000.
- 20 2. El laminado de la reivindicación 1 en el que la capa reservorio comprende dos o más polímeros bioadhesivos termoplásticos hinchables con el agua, hidrosolubles o erosionables por el agua.
- 25 3. El laminado de la reivindicación 1 en el que la capa de soporte comprende dos o más polímeros hidrófobos.
4. El laminado de la reivindicación 1 en el que el laminado comprende una composición terapéutica de liberación controlada; sostenida, lenta o prolongada.
5. El laminado de la reivindicación 1 en el que el agente activo es testosterona.
- 30 6. El laminado de la reivindicación 1 en el que cada una de la capa de soporte y la capa reservorio comprende al menos un 10% en peso de PEO.
7. El laminado de la reivindicación 1 en el que el PEO de la capa reservorio comprende PEO de calidad 1, PEO de calidad 2 y PEO de calidad 3.
- 35 8. Una dosis unitaria que comprende un laminado según la reivindicación 1 en la que la capa reservorio comprende un área media de superficie descubierta entre 90 y 250 mm<sup>2</sup>.
9. La dosis unitaria de la reivindicación 8 en la que el laminado comprende una forma farmacéutica adaptada para la administración transdérmica, transmucosal, rectal, nasal, vaginal, ocular u ótica del fármaco, o como un dispositivo implantable de administración de fármaco.
- 40 10. Múltiples dosis unitarias, cada una de las cuales comprende una dosis unitaria según la reivindicación 8, teniendo las múltiples dosis unitarias una uniformidad de contenido del 85% - 115% de lo afirmado en la ficha técnica para el agente activo.
11. Un procedimiento para la fabricación de múltiples dosis unitarias de un laminado multicapa bioadhesivo adaptado para la administración transdérmica de uno o más agentes activos, comprendiendo el procedimiento:
- 45 a) proporcionar una composición inerte que comprende un polímero hidrófobo;
- b) proporcionar una composición que contiene un agente activo que comprende el agente activo disperso dentro de una composición bioadhesiva termoplástica;
- 50 c) extrudir en estado fundido en caliente la composición inerte para formar una capa de soporte;
- d) extrudir en estado fundido en caliente la composición que contiene un agente activo para formar una capa reservorio del agente activo;

- e) laminar conjuntamente la capa de soporte y la capa reservorio del agente activo para formar con ello el laminado multicapa; y
- 5 f) dividir el laminado en múltiples dosis unitarias; en el que
- g) la composición inerte y la composición que contiene el agente activo comprenden ambas al menos dos calidades de óxido de (poli)etileno (PEO);
- 10 h) el índice de flujo en estado fundido de la composición inerte está dentro del 50% del índice de flujo en estado fundido de la composición que contiene el agente activo, medidos por el procedimiento D1238 de ASTM usando los mismos parámetros instrumentales para medir ambos valores del índice de flujo;
- i) el laminado tiene una sección transversal uniforme a lo largo de una porción principal de su longitud;
- 15 j) las dosis unitarias tienen una uniformidad de contenido del 85% - 115% de lo afirmado en la ficha técnica para el agente activo; y
- k) la laminación se lleva a cabo por coextrusión en estado fundido en caliente de la composición inerte y la composición que contiene un agente activo o laminando por calor la capa de soporte y la capa reservorio del agente activo después de la extrusión, donde la capa reservorio y la capa de soporte comprenden óxido de (poli)etileno,
- 20 en el que tanto el PEO de la capa reservorio como el PEO de la capa de soporte comprenden dos o tres calidades de PEO seleccionadas del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2 y PEO de calidad 3,
- en el que el PEO de cada capa está seleccionado del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2, PEO de calidad 3 y una combinación de los mismos, en el que: el PEO de calidad 1 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000; el PEO de calidad 2 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000; y el PEO de calidad 3 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 - 15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000;
- 25 en el que, cuando hay incluidas tres calidades de PEO en la misma capa, el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 2, que tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1; cuando hay incluidas dos calidades de PEO en la misma formulación, hay las siguientes combinaciones posibles:
- 35 i) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 2, en el que el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 2;
- ii) PEO de calidad 3 + PEO de calidad 1, en el que el PEO de calidad 3 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1; y
- 40 iii) PEO de calidad 2 + PEO de calidad 1, en el que el PEO de calidad 2 tiene mayor viscosidad que el PEO de calidad 1.
12. Un procedimiento de preparación de un laminado bioadhesivo coextrudido en estado fundido en caliente que comprende una capa reservorio hidrófila bioadhesiva y una capa de soporte hidrófoba de baja permeabilidad, comprendiendo el procedimiento la etapa de:
- 45 coextrudir una primera composición termoplástica hidrófila y una segunda composición termoplástica hidrófoba para formar el laminado,
- 50 en el que la primera composición comprende óxido de (poli)etileno; un agente activo; y, opcionalmente, uno o más antioxidantes, uno o más lubricantes, uno o más polímeros hidrófobos, uno o más excipientes, o una combinación de los mismos,
- en el que la segunda composición comprende óxido de (poli)etileno; al menos un polímero hidrófobo; un plastificante y, opcionalmente, uno o más polímeros hidrófilos, uno o más excipientes, o una combinación de los mismos;
- 55 en el que tanto el PEO de la capa reservorio como el PEO de la capa de soporte comprenden al menos dos calidades diferentes de PEO seleccionadas del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2 y PEO de calidad 3,
- 60 en el que el PEO de cada capa está seleccionado del grupo constituido por PEO de calidad 1, PEO de calidad 2, PEO de calidad 3, y una combinación de los mismos, en el que: el PEO de calidad 1 es óxido de polietileno con (i)

5 una viscosidad de solución en el intervalo de 12 - 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 100.000 - 600.000; el PEO de calidad 2 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 8800 mPa·s a 25°C en una solución al 5% a 4000 mPa·s a 25°C en una solución al 2% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 900.000 - 2.000.000; y el PEO de calidad 3 es óxido de polietileno con (i) una viscosidad de solución en el intervalo de 1650 - 15.000 mPa·s a 25°C en una solución al 1% o (ii) un intervalo de peso molecular aproximado de 4.000.000 - 8.000.000.

13. El procedimiento de la reivindicación 12 que, además, comprende la etapa de dividir el laminado en dosis unitarias.

FIG. 1a

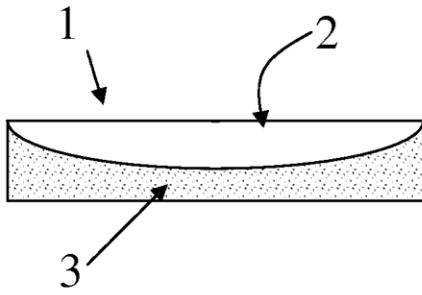


FIG. 1b

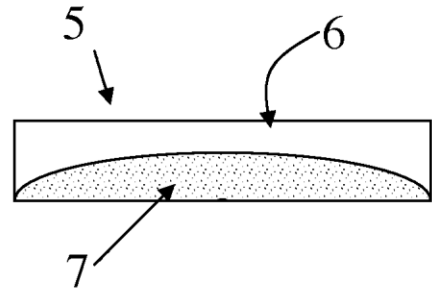


FIG. 1c

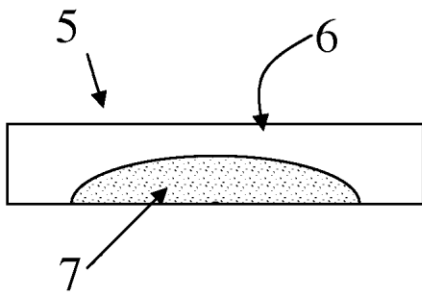


FIG. 1d

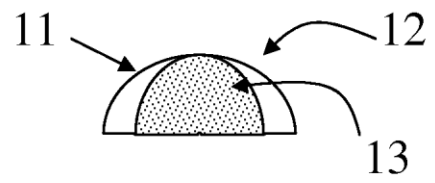


FIG. 1e

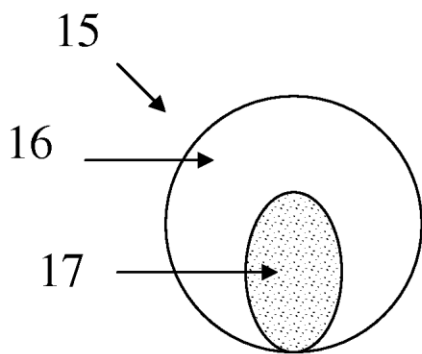


FIG. 2a

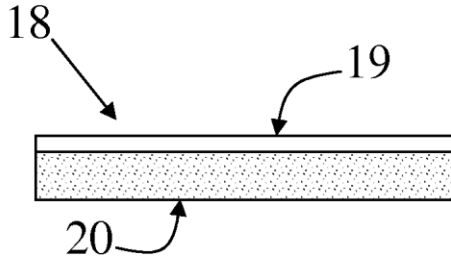


FIG. 2b

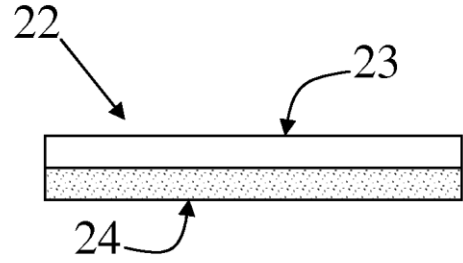


FIG. 2c

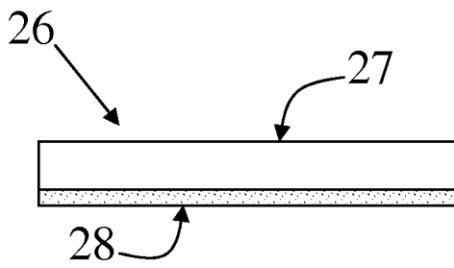


FIG. 2d

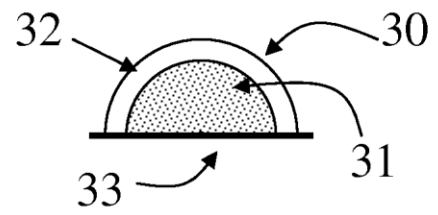


FIG. 2e

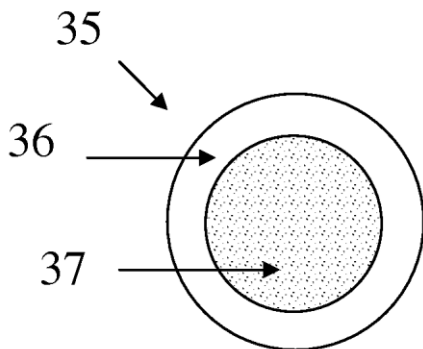


FIG. 3a

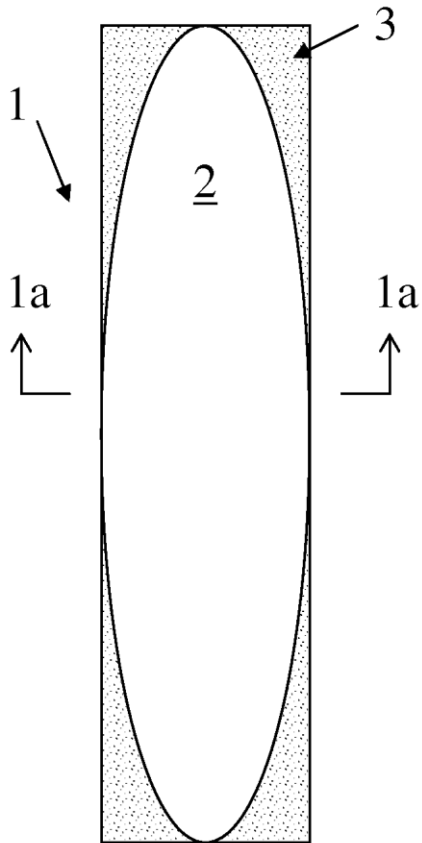


FIG. 3b

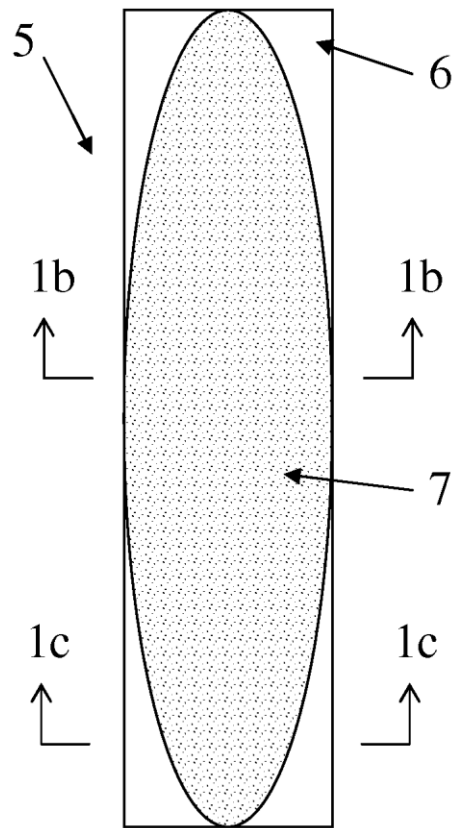


FIG. 3c

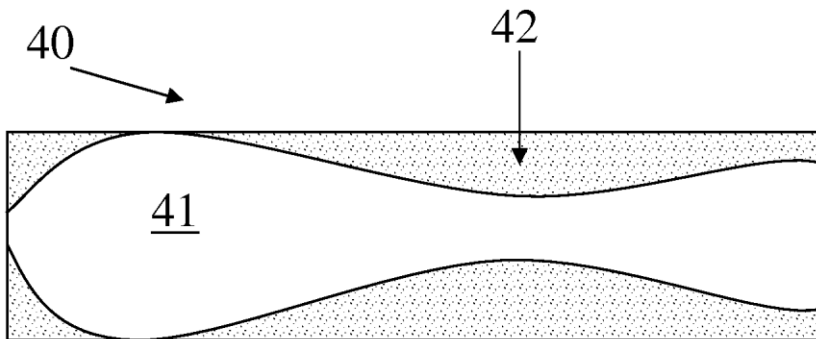


FIG. 4a

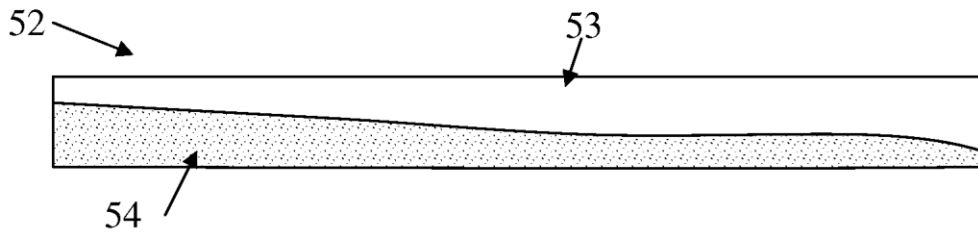


FIG. 4b

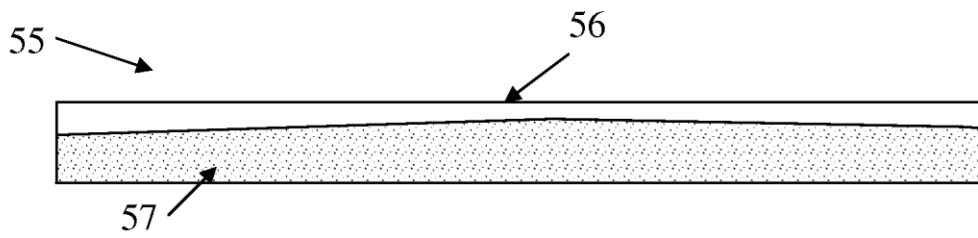


FIG. 4c

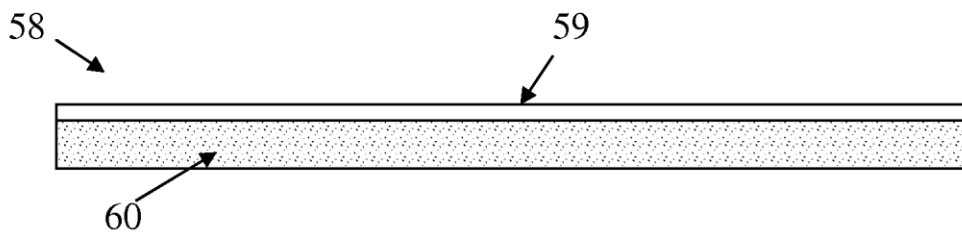




FIG. 5

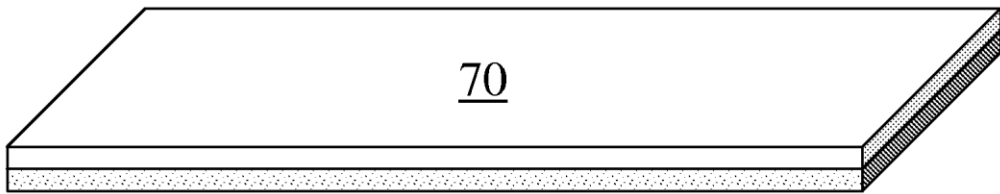


FIG. 6

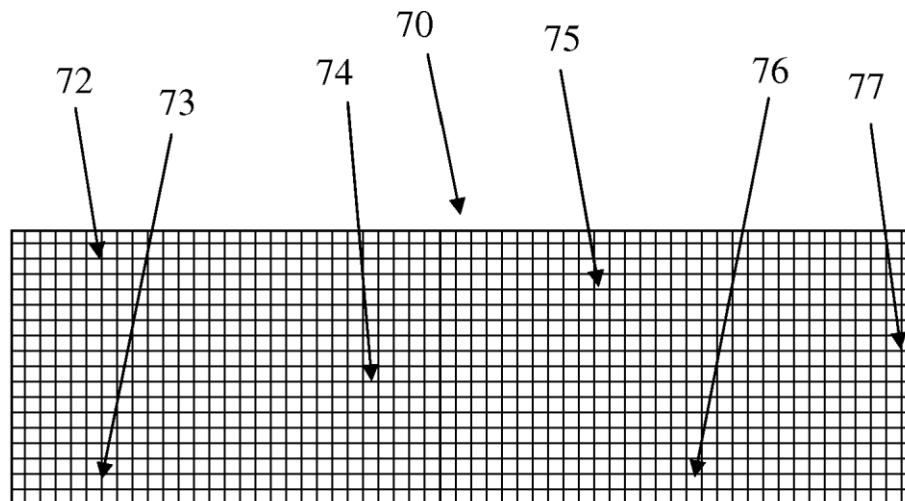


FIG. 7

Disolución de una película bucal de testosterona de 20 mg

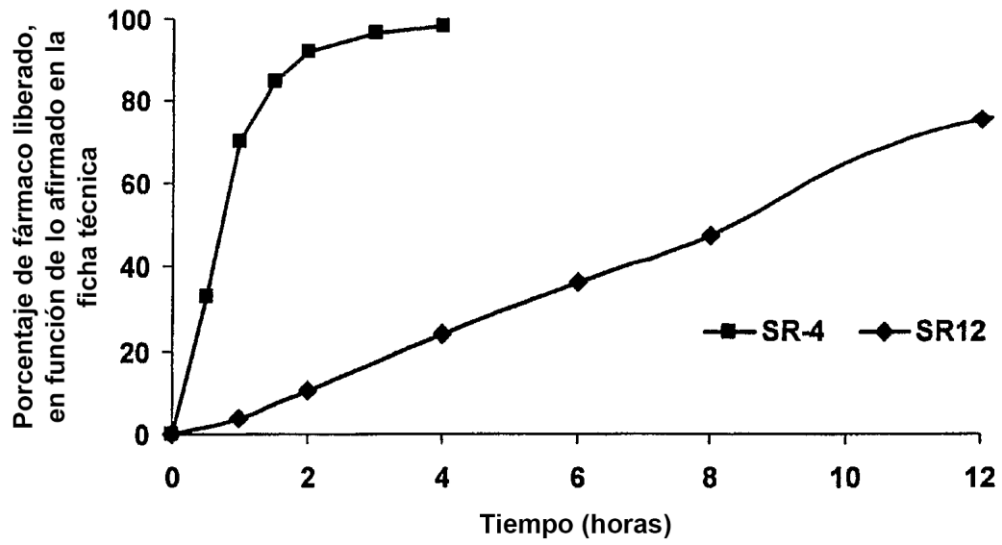


FIG. 8

Concentraciones medias con ajuste de la línea base

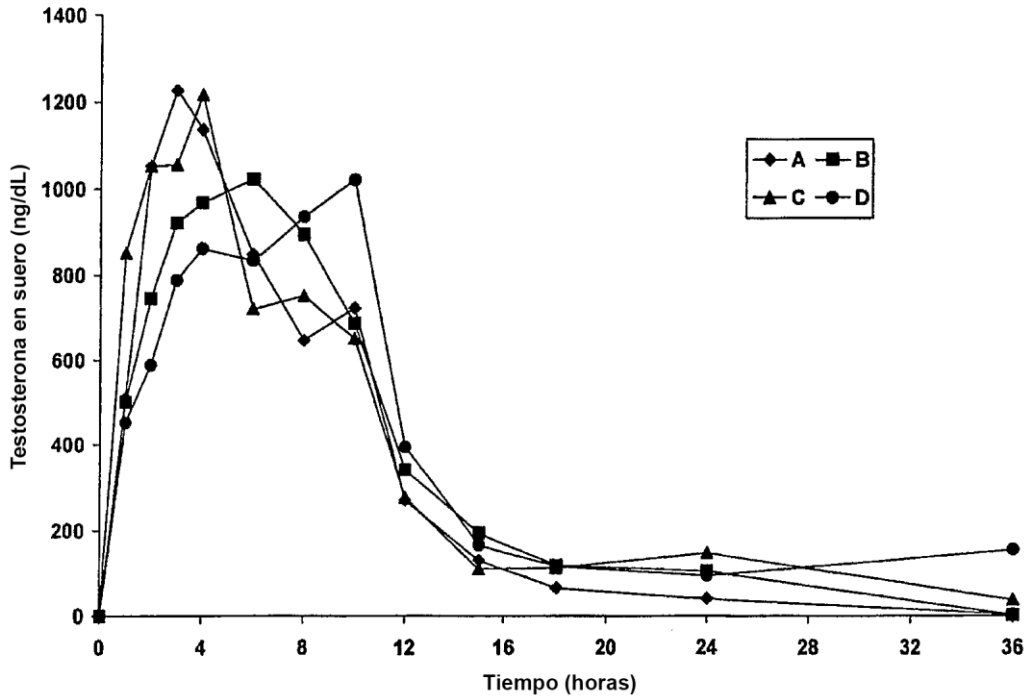


FIG. 9

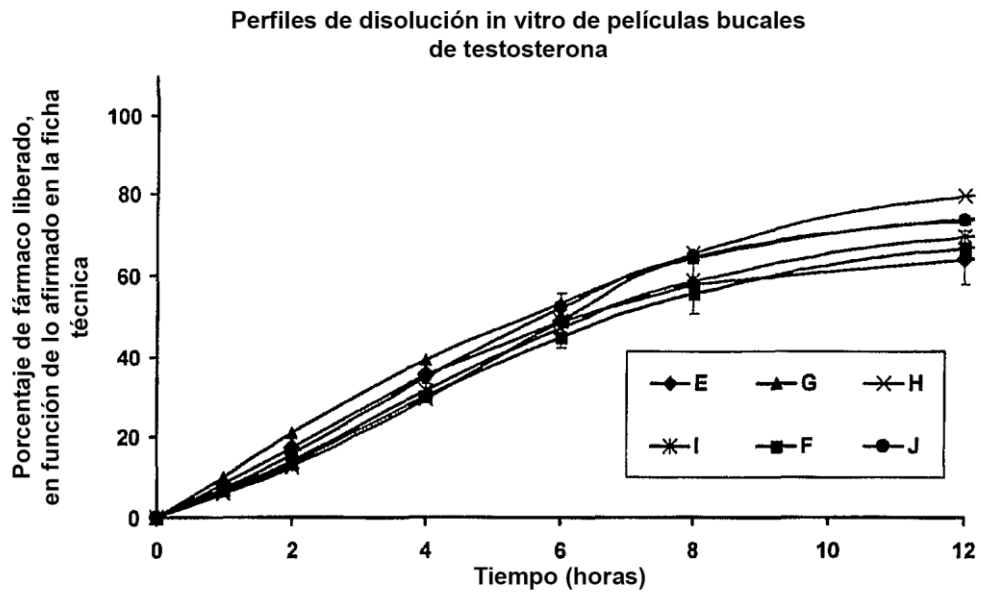


FIG. 10

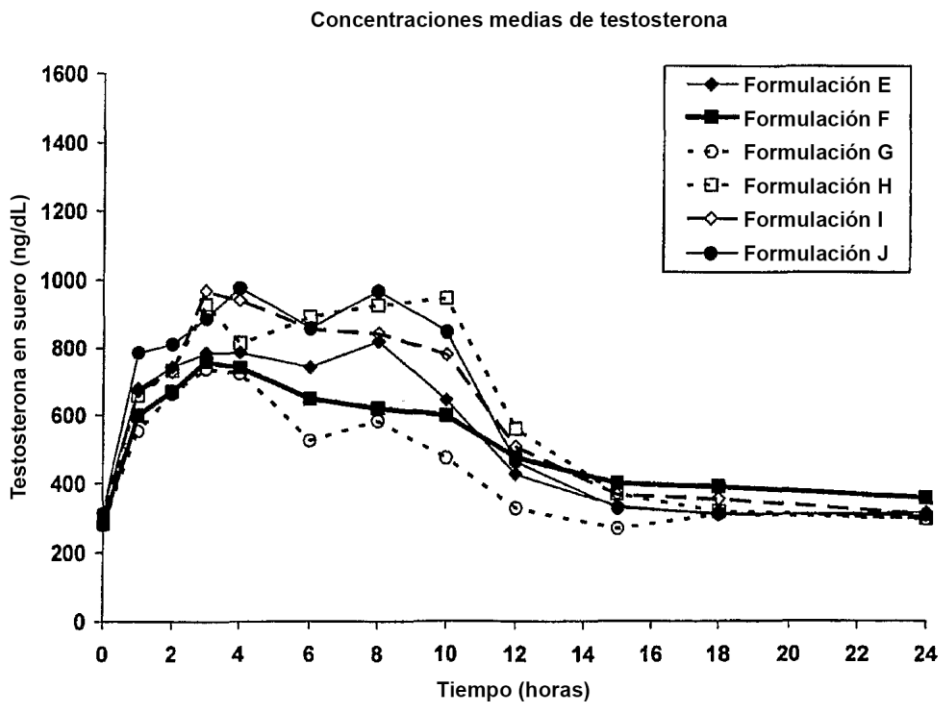


FIG. 11

Perfiles de disolución in vitro de películas bucales de testosterona

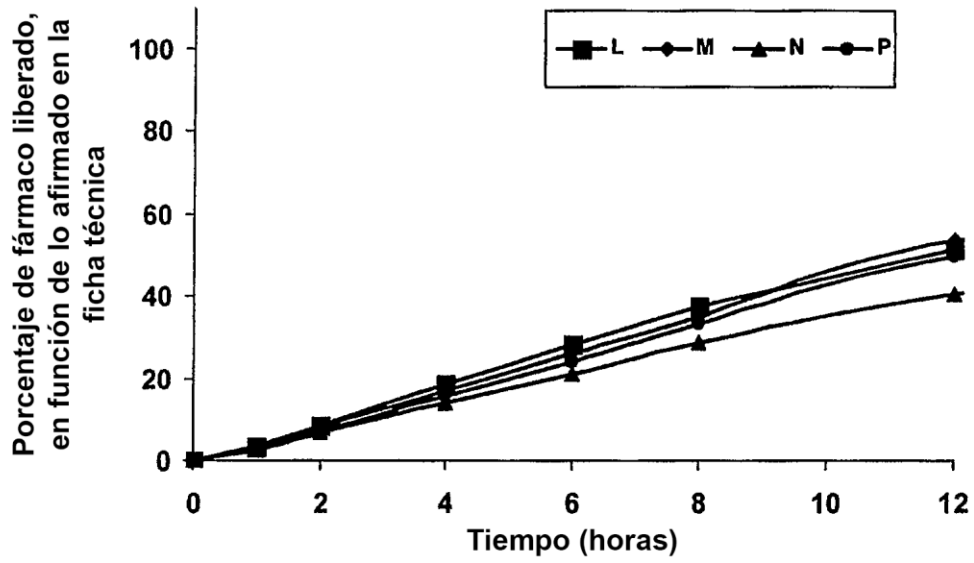


FIG. 12

AUX-TF-505  
Concentraciones medias de testosterona  
Día 7

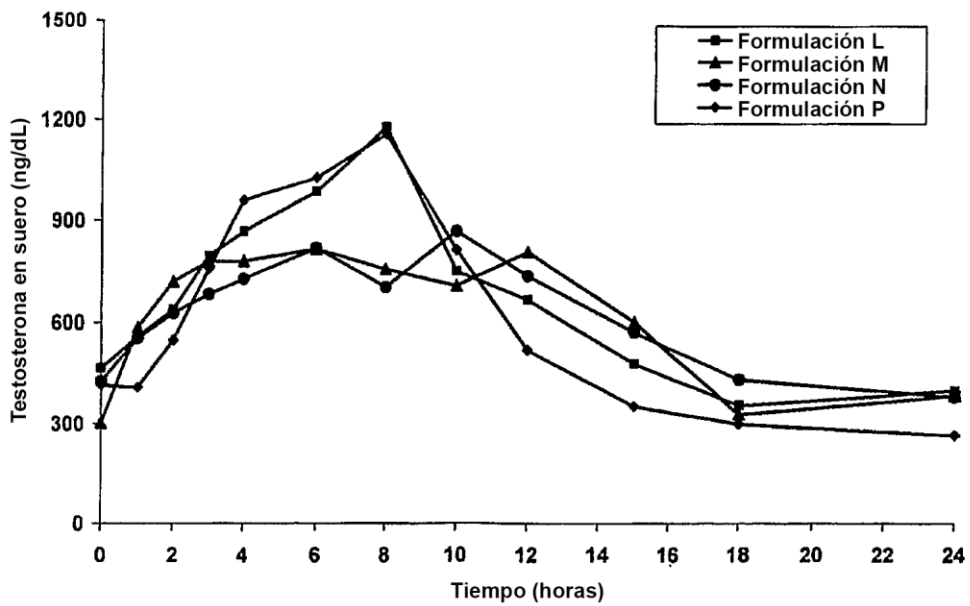


FIG. 13a

Liberación de fármaco de la película transmucosal de testosterona al 11% en SLS al 0,1% en SSF de pH 6,75

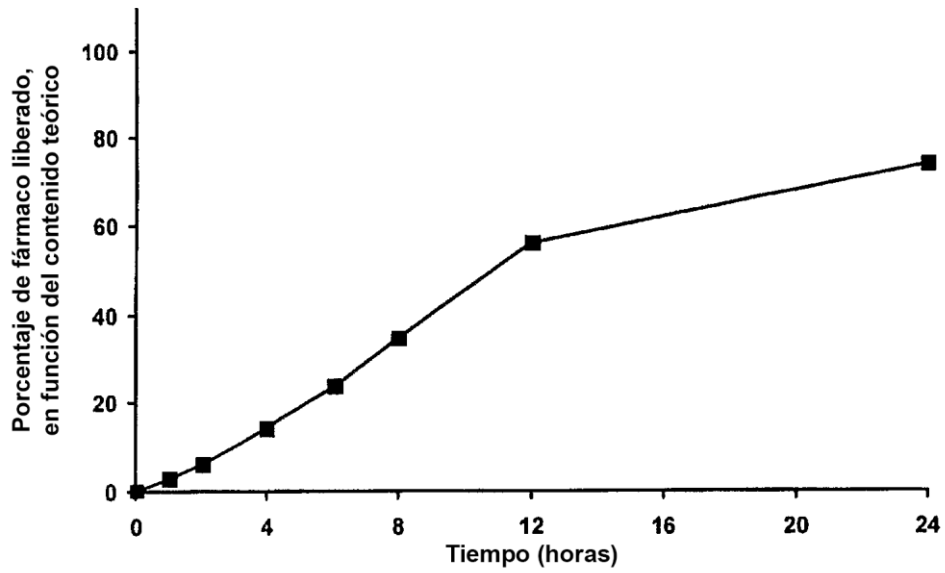


FIG. 13b

Liberación de fármaco de la película transmucosal de testosterona al 11% en SLS al 0,1% en SSF de pH 6,75

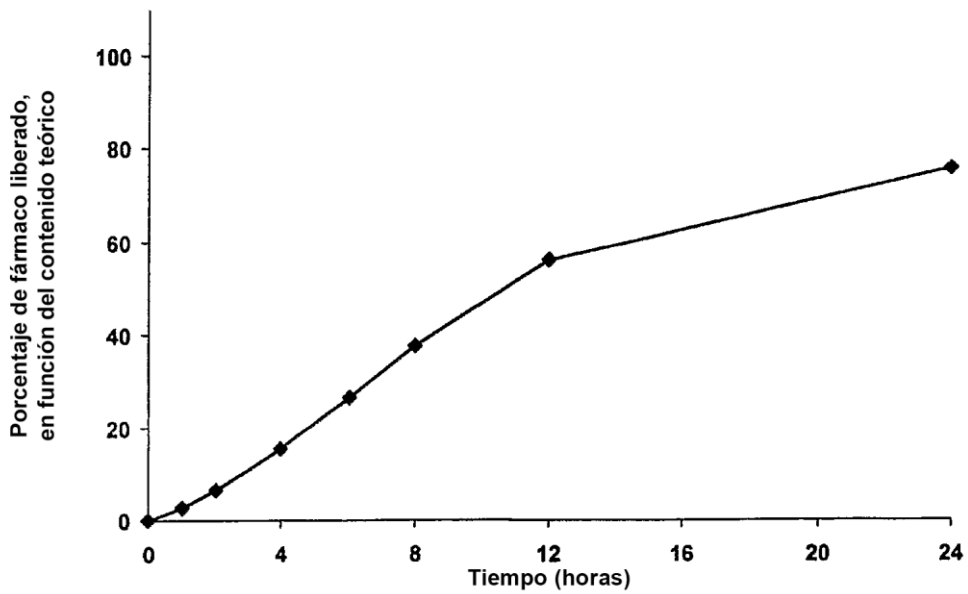


Fig. 14a

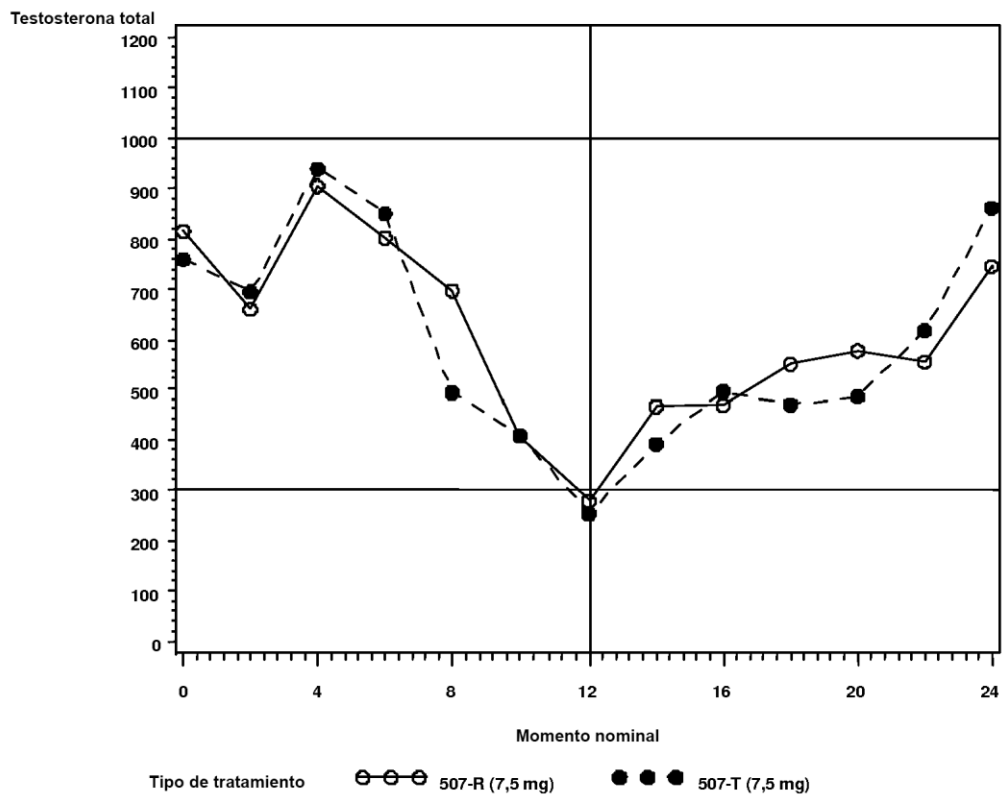


Fig. 14b

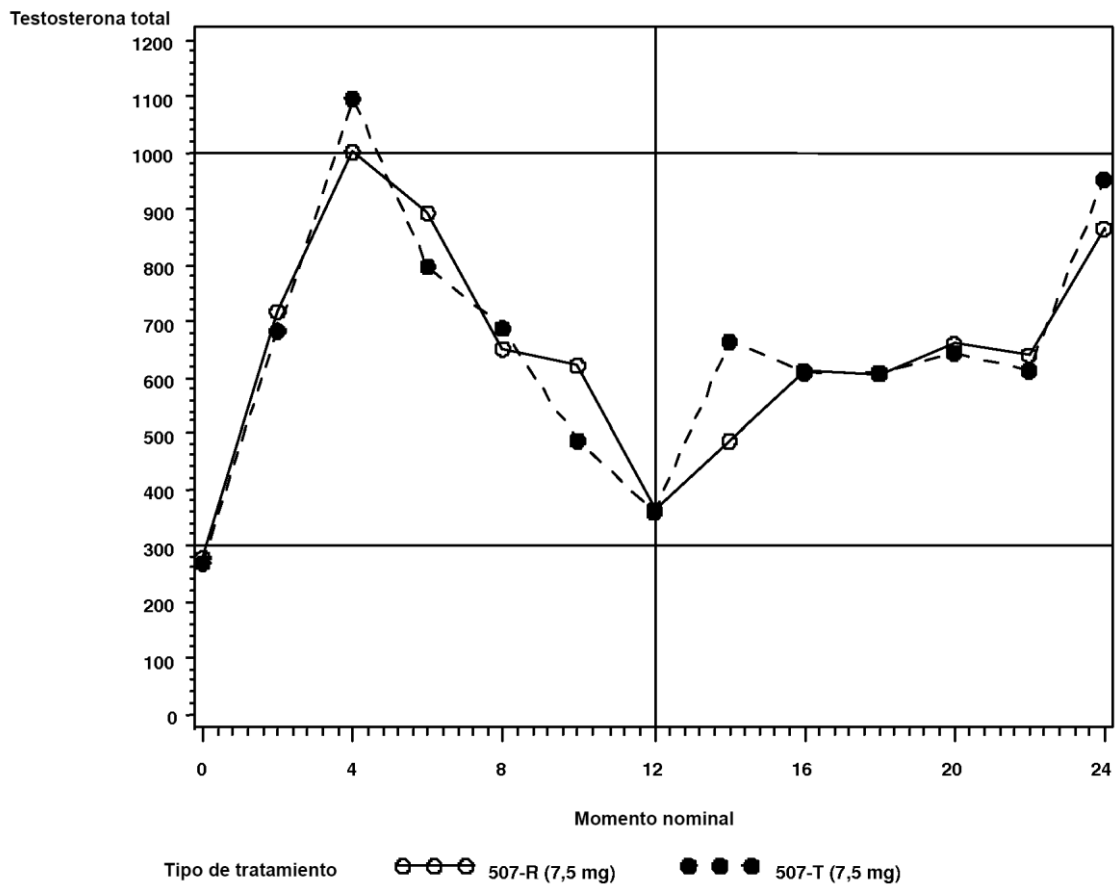


Fig.15

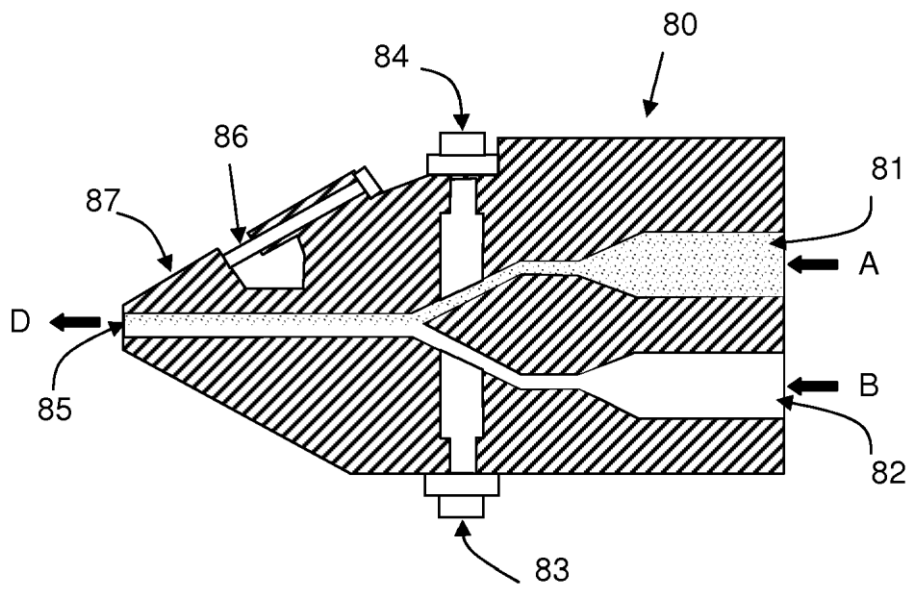


Fig. 16.

