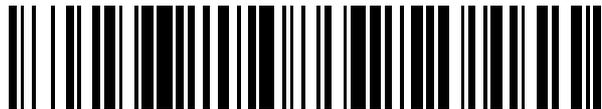


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 344**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/US2014/071406**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15100153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14824323 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3086783**

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

30 Prioridad:

23.12.2013 US 201361919955 P

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

24.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NGUYEN, VIET;
DINH, STEVEN y
LIAO, JUN**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 687 344 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para la administración transdérmica de anfetamina

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio a tenor de 35 U.S.C. § 119 (e) de la solicitud provisional de los Estados Unidos 61/919.955, presentada el 23 de diciembre de 2013.

10 Antecedentes

La presente invención se refiere en general a la administración transdérmica de anfetaminas, composiciones transdérmicas de administración de fármacos que comprenden anfetamina, métodos de fabricación de composiciones transdérmicas de administración de fármacos que comprenden anfetamina y métodos terapéuticos que usan composiciones transdérmicas de administración de fármacos que comprenden anfetamina, tal como se puede desear para lograr la estimulación del sistema nervioso central, como para el tratamiento del trastorno por déficit de atención (TDA), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o para el tratamiento de la narcolepsia.

Muchos factores influyen en el diseño y el rendimiento de las composiciones de administración transdérmica de fármacos. Estos incluyen los medicamentos individuales, las características físicas y químicas de los componentes de las composiciones y su rendimiento y comportamiento en relación con otros componentes, las condiciones externas y ambientales durante la fabricación y el almacenamiento, las propiedades del sitio de aplicación, la tasa deseada de administración de fármacos y aparición terapéutica, el perfil deseado de administración del medicamento y la duración prevista de la administración, entre otros.

Se conocen composiciones para la administración transdérmica de anfetamina, pero sigue existiendo la necesidad de composiciones que exhiban una buena estabilidad frente a la formación de productos de degradación, tales como productos de reacción y productos de degradación de anfetamina.

El documento US 2006/078604 A1 se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos para la aplicación tópica de agentes activos contenidos en capas portadoras poliméricas y/o adhesivas.

El documento WO2014/066585 A1 se refiere a composiciones para la administración transdérmica de anfetamina. Las composiciones comprenden una matriz polimérica que incluye anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma y una capa de refuerzo que comprende una capa de película de poliuretano y una capa de película de poliéster, con un adhesivo de poliuretano dispuesto entre ellas.

Sumario

La invención se refiere a composiciones para la administración transdérmica de anfetamina en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende una matriz polimérica que comprende un polímero y anfetamina o lisdexanfetamina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en el que la composición comprende poliuretano en una cantidad eficaz para controlar la presencia y/o prevenir la formación de fenilacetona en la matriz polimérica, en el que la composición comprende poliuretano en una cantidad eficaz para controlar la presencia y/o prevenir la formación de fenilacetona en la matriz polimérica, y en el que el poliuretano está incluido en la matriz polimérica y/o está comprendido en una capa adyacente a la matriz polimérica en forma de una fibra, partícula o polvo de poliuretano. En algunas realizaciones, la anfetamina incluye una base libre de anfetamina.

En algunas realizaciones, el poliuretano es un producto de reacción de un isocianato, tal como un isocianato seleccionado del grupo que consiste en diisocianato de difenilmetano, diisocianato de tolueno, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de naftaleno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de isoforona, diisocianato de 4,4'-diciclohexilmetilo, diisocianato de tetrametilxilileno y diisocianato de transciclohexano, y un poliol, tal como un poliol monomérico, tal como glicerina, etilenglicol, pentaeritritol o sacarosa, o un poliol polimérico, tal como polioles de aceite natural, polioles obtenidos por polimerización de dioles y ácidos dicarboxílicos, pololiéteres, polioles obtenidos por reacción de glicerina con óxido de propileno u óxido de etileno o una combinación de los mismos, poliolicarbonatos, poliolicaprolactonas, poliolibutadienos y poliolsulfuros, o una combinación de un poliol monomérico y un poliol polimérico.

En algunas realizaciones, la composición incluye una cantidad de poliuretano de aproximadamente 1/100 a aproximadamente 100 veces la cantidad de anfetamina en la composición.

En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende poliuretano, tal como fibras, partículas o polvos de poliuretano.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un soporte, en el que el soporte comprende

poliuretano, tal como un soporte que comprende una capa de película de poliuretano, o un soporte que comprende una capa que comprende un aditivo de poliuretano, como fibras, partículas o polvos de poliuretano.

En algunas realizaciones, la composición comprende además un forro de liberación.

5 También se describen métodos para fabricar una composición como se describe en este documento, que comprende formar una matriz polimérica que comprende un polímero y anfetamina o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que la matriz polimérica comprende poliuretano.

10 También se describen métodos para fabricar una composición como se describe en este documento, que comprende proporcionar una matriz polimérica que comprende un polímero y anfetamina con un soporte que comprende poliuretano, tal como un soporte que comprende una capa de película de poliuretano.

15 También se describen composiciones para su uso en la administración transdérmica de anfetamina producida mediante cualquier método descrito en este documento.

También se describen composiciones para su uso en la administración transdérmica de anfetamina a un sujeto que lo necesita, como para estimular el sistema nervioso central, tratar el trastorno por déficit de atención (TDA), tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o tratar la narcolepsia.

20 También se describen composiciones para usar en la preparación de un medicamento para administrar transdérmicamente anfetamina a un sujeto que lo necesita, como un medicamento para estimular el sistema nervioso central, tratar el trastorno de déficit de atención (ADD), tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o tratar la narcolepsia.

25 Descripción detallada

En este documento se describen composiciones de administración transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina, métodos para preparar composiciones de administración transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina y métodos terapéuticos para usar composiciones de administración transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina. Las composiciones se proporcionan en una forma finita y flexible (por ejemplo, sistemas de tipo "parche") y comprenden una matriz polimérica que incluye un polímero y anfetamina, y también comprenden poliuretano. Las composiciones exhiben una buena estabilidad, que incluye estabilidad frente a la formación de productos de degradación, tales como productos de reacción de anfetamina y productos de degradación, tales como fenilacetona.

Definiciones

Los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los significados entendidos comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. En el presente documento se hace referencia a diversas metodologías conocidas por los expertos en la materia. Se pueden utilizar cualesquiera materiales y/o métodos adecuados conocidos por los expertos en la materia para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos específicos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos se pueden obtener de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designen únicamente el singular.

50 El término "aproximadamente" y el uso de intervalos en general, calificados o no por el término, significa que el número comprendido no está limitado al número exacto establecido en este documento, y está destinado a referirse a intervalos sustancialmente dentro del intervalo citado sin apartarse del alcance de la invención. Tal como se usa en el presente documento, las personas con experiencia en la materia comprenderán el término "aproximadamente" y variarán en cierta medida según el contexto en el que se use. Si hay usos del término que no están claros para las personas con experiencia en la materia, dado el contexto en el que se utiliza, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10 % del término particular.

60 La frase "sustancialmente libre" como se usa en el presente documento significa que la composición descrita (por ejemplo, matriz polimérica, etc.) comprende menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 3 %, o menos de aproximadamente el 1 % en peso, en base al peso total de la composición en cuestión, del componente o componentes excluidos.

Tal como se usa en la presente memoria, "sujeto" indica cualquier mamífero que necesite terapia farmacológica, incluidos los seres humanos. Por ejemplo, un sujeto puede estar sufriendo o en riesgo de desarrollar una afección que puede tratarse o prevenirse con anfetaminas (tal como ADD, ADHD o narcolepsia), o puede estar tomando anfetaminas para otros fines.

Tal como se usa en este documento, los términos "tópico" y "tópicamente" significan la aplicación a la piel o superficie de la mucosa de un mamífero, mientras que el término "transdérmico" connota el paso a través de la piel o mucosa (incluyendo la mucosa oral, bucal, nasal, rectal y vaginal) en la circulación sistémica. Por lo tanto, las composiciones descritas en este documento se pueden aplicar tópicamente a un sujeto para lograr la administración transdérmica de anfetamina.

Tal como se usa en la presente memoria, las frases "cantidad terapéuticamente eficaz" y "nivel terapéutico" significan la dosificación del fármaco o la concentración en plasma en un sujeto, respectivamente, que proporciona el efecto farmacológico específico para el que se administra el fármaco en un sujeto que necesita dicho tratamiento. Se enfatiza que una cantidad terapéuticamente eficaz o nivel terapéutico de un fármaco no siempre será eficaz en el tratamiento de las afecciones/enfermedades descritas en la presente memoria, incluso aunque los expertos en la materia consideren que dicha dosificación es una cantidad terapéuticamente eficaz. Por conveniencia solamente, a continuación se proporcionan dosificaciones ejemplares, cantidades de administración de fármacos, cantidades terapéuticamente eficaces y niveles terapéuticos con referencia a sujetos humanos adultos. Los expertos en la materia pueden ajustar dichas cantidades de acuerdo con las prácticas convencionales según sea necesario para tratar un sujeto y/o afección/enfermedad específicos.

Tal como se usa en el presente documento, "área de superficie activa" significa el área superficial de la matriz polimérica que contiene fármaco del sistema de administración transdérmica de fármaco.

Las composiciones descritas en este documento están en una "forma flexible y finita". Tal como se usa en este documento, la frase "forma flexible y finita" significa una forma sustancialmente sólida capaz de adaptarse a una superficie con la que entra en contacto, y capaz de mantener el contacto para facilitar la aplicación tópica. Dichos sistemas en general son conocidos en la materia y están disponibles en el mercado, tales como los parches de administración transdérmica de fármacos.

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

Tal como se usa en la presente memoria, matriz polimérica que contiene fármaco se refiere a una composición polimérica que contiene uno o más fármacos, tales como anfetamina, y un polímero, tal como un polímero adhesivo sensible a la presión o un polímero bioadhesivo. Un polímero es un "adhesivo" o "bioadhesivo" si tiene las propiedades de adhesividad per se. Otros polímeros pueden funcionar como adhesivos o bioadhesivos mediante la adición de agentes de adherencia, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende opcionalmente agentes de adherencia, plastificantes, agentes de reticulación u otros aditivos conocidos en la materia.

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

En algunas realizaciones, la matriz polimérica es un adhesivo sensible a la presión a temperatura ambiente y exhibe propiedades físicas deseables, tales como una buena adherencia a la piel, capacidad de desprenderse o retirarse de otro modo sin un traumatismo sustancial en la piel, retención de la adherencia con el envejecimiento, etc. En algunas realizaciones, la matriz polimérica tiene una temperatura de transición vítrea (T_g), medida usando un calorímetro de barrido diferencial, de entre aproximadamente -70 °C y 0 °C.

En algunas realizaciones, las composiciones en forma flexible y finita son sistemas "monolíticos" o "monocapa", de modo que la capa de matriz polimérica que contiene fármaco es la única capa polimérica presente distinta del soporte y el forro de liberación, si está presente. En dichas realizaciones, la matriz polimérica funciona tanto como vehículo del fármaco como medio para fijar el sistema a la piel o a la mucosa.

Anfetamina

La anfetamina (alfa-metilfenetilamina) es un fármaco quirál. El producto de anfetamina oral disponible en el mercado Adderall® incluye varias sales de anfetamina diferentes, incluido el sulfato de anfetamina, el sacarato de anfetamina y el monohidrato de aspartato de anfetamina, en una relación global de d-anfetamina a l-anfetamina de 3:1. Las composiciones descritas en este documento se pueden formular con base libre de anfetamina o cualquier sal de anfetamina, o cualquier profármaco de la misma, o cualquier combinación de los mismos, y con cualquier

contenido isomérico, y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones específicas, las composiciones comprenden d-anfetamina. En realizaciones específicas adicionales, el componente de anfetamina consiste esencialmente en d-anfetamina (por ejemplo, no contiene más que trazas de otras especies de anfetamina). En aún otras realizaciones específicas, el componente de anfetamina consiste en d-anfetamina. En otras realizaciones específicas, la composición comprende un profármaco de d-anfetamina, tal como lisdexanfetamina, en la base libre o cualquier forma de sal, como el dimesilato de lisdexanfetamina.

Además de las sales mencionadas anteriormente, las sales de anfetamina farmacéuticamente aceptables adecuadas a modo de ejemplo son sales de ácidos inorgánicos y orgánicos débiles, y sales de amonio cuaternario. Estos incluyen sin limitación, sales con ácidos tales como ácido sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maleico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico o ascórbico, o sales de amonio cuaternario con ésteres orgánicos de ácidos sulfúricos, halohídricos, o ácidos sulfónicos aromáticos, como ésteres de cloruro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de butilo, cloruro de isobutilo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, bromuro de fenetilo, cloruro de naftilmetilo, sulfato de dimetilo, bencenosulfonato de metilo, toluenosulfonato de etilo, clorhidrina de etileno, clorhidrina de propileno, bromuro de alilo, bromuro de metilalilo o bromuro de crotilo.

Las composiciones descritas en este documento incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de anfetamina y/o sal o sales farmacéuticamente aceptables y/o el profármaco o profármacos de las mismas. Generalmente, la cantidad de anfetamina es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %, incluyendo de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 %, tal como de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 20 % en peso, en base al peso seco total de la matriz polimérica. En realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 15 % en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica. En otras realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 10 % en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica. En otras realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 20 % en peso de anfetamina, en base al peso seco total de la matriz polimérica.

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

Las anfetaminas pueden reaccionar con ciertos componentes que se usan habitualmente en la fabricación de composiciones de administración transdérmica de fármacos, tales como componentes que contienen un resto reactivo tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster carbonato, o un resto carboxilo. Los ejemplos de dichos componentes incluyen polímeros, adhesivos, excipientes, disolventes u otros componentes que contienen un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster carbonato, un resto carboxilo o un resto éster. Por ejemplo, la anfetamina puede reaccionar con dicho componente para formar un producto de reacción de anfetamina, como N-acetil anfetamina o fenil acetona.

La formación de un producto de reacción de anfetamina es indeseable desde al menos dos perspectivas. En primer lugar, la formación de un producto de reacción de anfetamina reduce la cantidad de anfetamina presente en la composición, y así puede reducir la cantidad de especies de anfetamina terapéuticamente efectivas, lo que puede perjudicar la eficacia de las composiciones. En segundo lugar, como principio general, es deseable minimizar la formación de productos de reacción y degradación en productos farmacéuticos. Por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. habitualmente requiere la caracterización y calificación de dichas sustancias cuando están presentes en una cantidad mayor o igual a aproximadamente el 0,5 %.

En algunas realizaciones, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria abordan este problema formulando y/o fabricando anfetamina de manera que se reduce, minimiza o evita la formación de productos de reacción de anfetamina. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende un polímero que está libre de restos acetato de vinilo. En otras realizaciones, la matriz polimérica está libre de componentes que incluyen restos reactivos, tales como restos acetilo, restos acetato de vinilo, restos haluro de acilo, restos éster carbonato, restos carboxilo y restos éster. Adicional o alternativamente, la matriz polimérica se prepara utilizando solventes de procesamiento que están libres de dichos restos reactivos. En algunas realizaciones, adicional o alternativamente, las composiciones y métodos descritos en este documento abordan este problema formulando la anfetamina en un sistema finito y flexible que incluye poliuretano, en la matriz polimérica o en una capa adyacente, como se describe en más detalle a continuación.

Matriz polimérica

De acuerdo con algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento comprenden una matriz polimérica que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en anfetamina y/o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y al menos un polímero.

Los monómeros de acrilato que pueden utilizarse incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo,

- metacrilato de metilo, acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de hexilo, metacrilato de hexilo, acrilato de 2-etilbutilo, metacrilato de 2-etilbutilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, metacrilato de decilo, acrilato de dodecilo, metacrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, metacrilato de tridecilo y acrilamida de octilo. En realizaciones específicas, el polímero acrílico no ácido funcional incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo) y monómeros de 2-etilhexilacrilato. En otras realizaciones específicas, el polímero acrílico no ácido funcional incluye monómeros de metacrilato (acrilato de metilo), monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, monómeros de acrilato de butilo y monómeros que contienen grupos amida tales como octilacrilamida.
- 10 Los polímeros acrílicos adecuados que están disponibles en el mercado incluyen los vendidos por Henkel North America bajo la marca Duro-Tak® tales como Durotak® 87-2353, 73-9257, 73-9259, 73-9261, 87-2097, 87 -2510, 87-4098, 87-9301A, 87-900A, 87-901A, 87-9082, 87-9085, 87-9088, y por Cytec Industries Inc. bajo la marca Gelva® GMS, como Gelva® GMS 3071, GMS 3067, GMS 3087 y GMS 3235. Otros polímeros acrílicos adecuados son conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, los polímeros acrílicos no ácidos funcionales descritos en Satas, "
- 15 Acrylic Adhesives, HANDBOOK OF PRESSURE- SENSITIVE ADHESIVE TECHNOLOGY, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, N. Y. (1989); "Acrylic and Methacrylic Ester Polymers," POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING, Vol. 1, 2nd ed., pp 234-268, John Wiley & Sons, (1984).
- 20 En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende adicional o alternativamente un polímero a base de caucho, tal como un polímero adhesivo a base de caucho. Los ejemplos de polímeros a base de caucho adecuados incluyen polímeros de poliisobutileno y copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno.
- 25 Se conocen polímeros de poliisobutileno adecuados para su uso en una matriz polimérica de composiciones de administración transdérmica de fármacos, e incluyen los comercializados por BASF con la marca Oppanol®, tales como Oppanol® B11. En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende dos o más polímeros de poliisobutileno de diferentes pesos moleculares. De acuerdo con estas realizaciones, las cantidades relativas de polímeros de poliisobutileno se pueden seleccionar y adaptar para producir un producto con propiedades físicas y farmacocinéticas satisfactorias.
- 30 Se conocen copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno adecuados para su uso en una matriz polimérica de composiciones de administración transdérmica de fármacos, e incluyen los vendidos por Kraton bajo la marca Kraton®, tales como Kraton® D111 KT.
- 35 En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende adicional o alternativamente un polímero a base de silicona, tal como un polímero adhesivo a base de silicona. El término polímero a base de silicona como se usa en la presente memoria se usa intercambiabilmente con los términos siloxano, polisiloxano y siliconas, como es convencional en la materia. El polímero a base de silicona puede ser un adhesivo sensible a la presión, tal como un adhesivo de polisiloxano preparado reticulando un elastómero, habitualmente un polidiorganosiloxano de alto peso molecular, con una resina, para producir una estructura de siloxano tridimensional, a través de una reacción de
- 40 condensación en un solvente orgánico apropiado. La relación de resina a elastómero puede ajustarse para modificar las propiedades físicas de los adhesivos de polisiloxano. Sobieski, et al., "Silicone Pressure Sensitive Adhesives", Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology. 2nd ed., pp. 508-517 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989). Más detalles y ejemplos de adhesivos sensibles a la presión de silicona que son útiles se describen en las siguientes patentes de EE.UU. n.º 4.591.622; 4.584.355; 4.585.836; y 4.655.767. Los adhesivos
- 45 sensibles a la presión de silicona adecuados están disponibles en el mercado e incluyen los adhesivos de silicona vendidos bajo las marcas comerciales BIO-PSA® por Dow Corning Corporation, Medical Products, Midland, Michigan (tales como -2685, -3027, -3122, -4101, - 4102, -4203, -4301, -4302, -4303, -4401-4403, -4501, -4503, -4602, -4603 y -4919). En algunas realizaciones, el polímero de silicona es un polisiloxano protegido terminalmente (o compatible con aminas). Un polímero de polisiloxano "protegido terminalmente" es uno que se ha tratado
- 50 químicamente para reducir o eliminar el contenido de hidroxilo unido a silicona, tal como por sustitución con un radical hidrocarburo tal como un grupo metilo. Ejemplos ilustrativos de polisiloxanos protegidos terminalmente incluyen los descritos en la patente de Estados Unidos n.º Re. 35.474 y la patente de Estados Unidos n.º 6.337.086 y que están disponibles en el mercado en Dow Corning Corporation bajo su serie de productos Bio-PSA X7-4100, -4200 y -4300. En algunas realizaciones, el polímero de silicona tiene un alto contenido de silanol (por ejemplo, un
- 55 contenido de hidroxilo unido a silicona mayor que aproximadamente 13.000), tales como los adhesivos a base de silicona que están disponibles en el mercado en Dow Corning Corporation bajo su serie de productos BIO-PSA 7-4400, -4500 y -4600.
- 60 Cuando la matriz polimérica comprende más de un polímero, cada polímero puede incluirse en cualquier cantidad. Las cantidades relativas de cada polímero se pueden seleccionar y adaptar para lograr las propiedades físicas deseadas (por ejemplo, resistencia, adherencia, resistencia al desprendimiento, etc.), la solubilidad deseada del fármaco/carga del fármaco y/o las propiedades farmacocinéticas deseadas (por ejemplo, inicio y duración de la administración de medicamentos y perfil de administración de medicamentos, etc.).

Poliuretano

Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, las composiciones de anfetamina descritas en este documento comprenden poliuretano. El poliuretano puede incluirse en la matriz polimérica con la anfetamina, o puede proporcionarse en otra capa del sistema, tal como en una capa adyacente a la capa de matriz polimérica que contiene fármaco, tal como en el soporte u otra capa, tal como una capa adhesiva o membrana que controla la velocidad adyacente a la capa de matriz polimérica que contiene fármaco. El poliuretano puede proporcionarse como componente de la capa que contiene fármaco u otra capa, tal como en forma de fibra, partícula o polvo, o puede proporcionarse como una capa, tal como una capa de película de poliuretano.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la formulación de anfetamina en una composición transdérmica de administración de fármacos con poliuretano controla la presencia y/o inhibe la formación de productos de reacción/degradación de anfetamina en la composición, como fenilacetona, por ejemplo, controla la presencia y/o inhibe la formación de productos de reacción/degradación de anfetamina tales como fenilacetona en la matriz polimérica que contiene fármaco. Sin estar limitados por la teoría, se cree que el poliuretano puede interactuar con la anfetamina de tal forma que se evita la formación de fenilacetona, que puede resultar de una reacción de oxidación.

Los poliuretanos adecuados pueden sintetizarse haciendo reaccionar un isocianato con un poliol. Por ejemplo, el isocianato puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en diisocianato de difenilmetano, diisocianato de tolueno, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de naftaleno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de isoforona, diisocianato de 4,4'-dicianolhexilmetilo, diisocianato de meta-tetrametilxilileno y diisocianato de transciclohexano. El poliol puede ser cualquier poliol monomérico o polimérico, o combinaciones de los mismos. Ejemplos de polioles monoméricos incluyen glicerina, etilenglicol, pentaeritritol, sacarosa y similares. Ejemplos de polioles poliméricos incluyen polioles oleosos naturales, polioles obtenidos por polimerización de dioles y ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, dietilenglicol y ácido ftálico), polioléteres tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(tetrametiléter) glicol, polioles obtenidos por reacción de la glicerina con óxido de propileno u óxido de etileno o una combinación de los mismos, poliolicarbonatos, poliolicaprolactonas, poliolibutadienos, poliolsulfuros y similares.

Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, se incluye poliuretano en la matriz polimérica con la anfetamina. Adicional o alternativamente, el poliuretano puede incluirse en otra capa, tal como otra capa adyacente a la capa de matriz polimérica que contiene anfetamina, tal como en el soporte o en cualquier otra capa que pueda estar presente, como una capa adhesiva o una capa de control de la velocidad, tal como una membrana que controla la velocidad. En cualquiera de estas realizaciones, el poliuretano puede proporcionarse como un adhesivo, tal como en forma de película, o como un aditivo, tal como en forma de polvo, partícula o fibra.

En algunas realizaciones, las composiciones de administración transdérmica de fármacos incluyen una cantidad de poliuretano que es eficaz para controlar la presencia y/o prevenir la formación de fenilacetona en la composición, por ejemplo, una cantidad de poliuretano que es efectiva para controlar la presencia y/o prevenir la formación de fenilacetona en la matriz polimérica que contiene el fármaco. En algunas realizaciones, la composición incluye una cantidad de poliuretano de 1/100 a 100 veces la cantidad de anfetamina presente, tal como de 1/100 a 100 veces la cantidad de base libre de anfetamina presente en la composición. Esta cantidad puede proporcionarse en una capa, tal como en la capa de matriz polimérica que contiene anfetamina o en una capa de soporte, o puede distribuirse a través de dos o más capas, como en la capa de matriz polimérica que contiene anfetamina y una capa de soporte, y/o en una o más capas distintas que pueden estar presentes.

Otros componentes

Como se ha indicado anteriormente, la matriz polimérica de las composiciones descritas en este documento opcionalmente además puede comprender otros componentes usados habitualmente en una composición de administración transdérmica de fármacos, tales como agentes de adherencia, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes conocidos en la materia. En algunas realizaciones, cualquiera de dichos componentes que están presentes no incluye un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster carbonato, un resto carboxilo o un resto éster.

La matriz polimérica puede comprender además diversos agentes adherentes, espesantes, cargas y otros aditivos o componentes conocidos para su uso en sistemas transdérmicos de administración de fármacos. Estos componentes opcionales incluyen agentes adherentes tales como hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos mixtos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos sustituidos, ésteres hidrogenados, resinas de hidrocarburos hidrogenados, copolímeros de bloques de estireno-isobutileno-estireno, politerpenos, fluido de silicona, aceite mineral y colofonias de madera hidrogenadas; aglutinantes, tales como lecitina que "se une" a los otros ingredientes; agentes reológicos (espesantes) que contienen silicona, como sílice pirógena, arena de grado reactivo, sílice precipitada, sílice amorfa, dióxido de silicio coloidal, sílice fundida, gel de sílice, cuarzo y materiales silíceos particulados disponibles en el mercado como Syloid®, Cabosil®, Aerosil®, y Whitelite®, para mejorar la consistencia uniforme o la fase continua de la composición o recubrimiento. Otros aditivos y excipientes incluyen diluyentes, estabilizadores, cargas, arcillas, agentes tamponantes, biocidas, humectantes, antiirritantes, antioxidantes, conservantes, agentes plastificantes, agentes de reticulación, agentes aromatizantes, colorantes,

pigmentos y similares. Dichas sustancias pueden estar presentes en cualquier cantidad suficiente para conferir las propiedades deseadas a la composición. Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, cualquiera de dichos componentes que están presentes no incluye un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster carbonato, un resto carboxilo.

5 Dichos aditivos o excipientes se usan habitualmente en cantidades que totalizan hasta el 50 %, que incluyen de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 30 %, en peso en base al peso seco de la matriz polimérica. Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, cualquiera de dichos componentes que están presentes no incluye un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster carbonato, un resto carboxilo.

10 La base de anfetamina generalmente no requiere un potenciador de la penetración. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la matriz polimérica está sustancialmente libre de potenciadores de la penetración. En algunas realizaciones, la matriz polimérica está libre de potenciadores de la penetración. Por "libre de potenciadores de la penetración" se entiende que la composición se formula sin potenciadores de la penetración, de manera que como máximo solo se encuentran cantidades traza como impurezas o contaminantes.

Sistemas transdérmicos de administración de fármacos

20 En realizaciones donde la matriz polimérica comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión, la matriz polimérica puede servir como porción adhesiva del sistema de administración transdérmica de fármacos (por ejemplo, un dispositivo reservorio), o puede servir como una o más capas de un sistema de múltiples capas. Alternativamente, una matriz polimérica que comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión con fármaco disuelto o disperso en el mismo puede constituir un sistema de administración de fármaco transdérmico monolítico. En realizaciones en las que la matriz polimérica no comprende un adhesivo, sino que, por el contrario, comprende un depósito polimérico de fármaco, se puede usar en combinación con una o más capas adhesivas, o con una porción adhesiva circundante, como es bien conocido por aquellos expertos en la materia. Adicional o alternativamente, en algunas realizaciones, el sistema de administración transdérmica de fármacos puede comprender una o más capas adicionales, tales como una capa de control de la velocidad, tal como una membrana que controla la velocidad.

25 En algunas realizaciones, un sistema de administración transdérmica de fármacos consiste esencialmente en la capa de matriz polimérica. Por "consiste esencialmente en la capa de matriz polimérica" significa que el sistema no contiene ninguna otra capa que afecte la administración del fármaco, tal como una capa de polímero de control de la velocidad adicional, membrana de control de la velocidad o capa de depósito de fármaco. Sin embargo, se entenderá que el sistema que consiste esencialmente en la capa de matriz polimérica puede comprender un soporte y/o forro de liberación.

30 El sistema de administración transdérmica de fármacos puede tener cualquier forma o tamaño adecuado para la aplicación transdérmica.

Soporte

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

40 Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, el soporte comprende poliuretano. De acuerdo con dichas realizaciones, el poliuretano puede proporcionarse como una película de poliuretano, por ejemplo, como una capa de la capa de soporte y/o como un aditivo en una capa de soporte constituida por otro material (por ejemplo, como polvo, partícula o fibra). En algunas realizaciones, el soporte comprende poliuretano en una cantidad efectiva para controlar la presencia y/o prevenir la formación de fenilacetona en el sistema. En algunas realizaciones, el soporte comprende poliuretano en una cantidad menor que dicha cantidad efectiva, pero el sistema como un todo incluye poliuretano en dicha cantidad efectiva. En algunas realizaciones, el soporte incluye una cantidad de poliuretano de 1/100 a 100 veces la cantidad de anfetamina presente en el sistema, tal como de 1/100 a 100 veces la cantidad de base libre de anfetamina presente en el sistema. En algunas realizaciones, el soporte comprende poliuretano en una capa, mientras que en otras realizaciones el soporte comprende poliuretano en más de una capa. En cualquiera de estas realizaciones, el sistema está configurado de manera que al menos parte del poliuretano puede entrar en contacto con la anfetamina presente en el sistema, tal como proporcionar al menos parte del poliuretano en una capa adyacente a la matriz polimérica que contiene el fármaco.

65 De acuerdo con realizaciones específicas, la capa de soporte comprende una capa de poliuretano que comprende una película de poliuretano aromático de poliéter, tal como ST-1882-82 disponible en Stevens Urethane

(Easthampton, MA), que tiene una gravedad específica de aproximadamente 1,14 y un intervalo de punto de fusión de aproximadamente 284 a 320 °F (aproximadamente de 140 a 160 °C), o ST-1882P-82 disponible en Stevens Urethane (Easthampton, MA) que tiene una gravedad específica de aproximadamente 1,14 y un intervalo de punto de fusión de aproximadamente 290 a 330 °F (aproximadamente de 143 a 166 °C). Se pueden usar otras películas de poliuretano, tales como las disponibles en 3M, tales como 3M CoTran™ 9701 (St. Paul, MN).

En realizaciones en las que el soporte comprende una capa de película de poliuretano, el soporte puede incluir una o más capas diferentes, en el otro lado de la capa de película de poliuretano de la capa que contiene el fármaco. Esto se debe a que una película de poliuretano puede no poseer la integridad estructural deseada habitualmente en un soporte, tal como la integridad física y la impermeabilidad a la humedad que puede desearse para un sistema flexible y finito que comprende anfetamina. En estas realizaciones, la una o más capas adicionales pueden comprender uno o más materiales conocidos en la materia y usados para dichos fines, tales como otra película de polímero (tal como una película de poliéster, una película de poliéster revestida de aluminio, una película de etileno acetato de vinilo, una película de copolímero de acrilato de metilo y acrilonitrilo, una película de polímero de ácido y etileno, etc.), papel, tela, papel de aluminio y similares. Por ejemplo, la película de poliuretano 3M CoTran™ 9701 se proporciona en el mercado con una capa de papel. En algunas realizaciones, el soporte incluye una capa de película de poliuretano y una capa de película de etileno y acetato de vinilo. En algunas realizaciones, el soporte incluye una capa de película de poliuretano y una película de poliéster revestida de aluminio. En algunas realizaciones, el soporte incluye una capa de película de poliuretano y una película de copolímero de acrilato de metilo y acrilonitrilo (por ejemplo, BAREX®, disponible en INOES USA LLC). En algunas realizaciones, el soporte incluye una capa de película de poliuretano y una película a base de polímero de ácido y etileno (por ejemplo, Surlyn®, disponible en DuPont). En algunas realizaciones en las que la capa de soporte comprende una capa de película de poliuretano, la capa de soporte tampoco incluye una capa de película de poliéster.

25 **Forro de liberación**

Las composiciones en forma flexible y finita pueden comprender además un forro de liberación, habitualmente localizado adyacente a la cara opuesta del sistema, como capa de soporte. Cuando está presente, el forro de liberación se retira del sistema antes de su uso para exponer la capa de matriz polimérica antes de la aplicación tópica. Los materiales adecuados para su uso como revestimientos de liberación son bien conocidos en la materia y están disponibles en el mercado, tales como revestimientos de liberación de poliéster, que incluyen revestimientos de liberación de poliéster recubiertos, tales como revestimientos de liberación de poliéster siliconados o recubiertos de flúor. En realizaciones específicas, el forro de liberación es un forro de liberación de poliéster revestido de silicona, tales como los disponibles en Loparex Inc. (Iowa City, IA), incluyendo los vendidos como producto D 3.0 CL PET 4000E/000, que tiene un espesor de aproximadamente 3 milésimas de pulgada (+/- 10 %). En otras realizaciones específicas, el forro de liberación es un revestimiento de liberación de poliéster revestido con fluoropolímero, tales como los disponibles en 3M (St. Paul, MN), incluyendo los vendidos como Scotchpak™ 9744, que tienen un espesor de aproximadamente 2,9 milésimas de pulgada (+/- 0,2 milésimas de pulgada).

40 **Métodos de fabricación**

Las composiciones descritas en este documento se pueden preparar mediante métodos conocidos en la materia. Como una etapa, las matrices poliméricas descritas en este documento se pueden preparar mediante métodos conocidos en la materia, tales como combinar (mezclar) el componente o componentes poliméricos en forma de polvo o líquido con una cantidad apropiada de fármaco en presencia de un disolvente apropiado, tal como un disolvente orgánico volátil, opcionalmente con otros excipientes. Para formar un producto final, la mezcla de fármaco/polímero/disolvente puede verse en un revestimiento de liberación, seguido de la evaporación del disolvente o disolventes volátiles, por ejemplo, a temperatura ambiente, temperatura ligeramente elevada o mediante una etapa de calentamiento/secado, para formar la matriz polimérica que contiene fármaco en un revestimiento de liberación. Se puede aplicar un soporte preformado para formar un producto final. Los sistemas de administración de tamaño y forma apropiados se cortan con troquel del material en rollo y luego se colocan en bolsas. Como se ha indicado anteriormente, de acuerdo con algunas realizaciones, el poliuretano se incluye en una o más capas.

El orden de las etapas, la cantidad de los ingredientes, y la cantidad y el tiempo de agitación o mezcla pueden ser variables importantes del proceso que dependerán de los polímeros, agentes activos, solventes y/o codisolventes específicos y excipientes opcionales utilizados en la composición, pero estos factores pueden ser ajustados por los expertos en la materia. El orden en el que se realiza cada etapa del método puede cambiarse si es necesario sin desviarse de la invención.

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en este documento, el peso del revestimiento de la matriz polimérica puede ser, en algunas realizaciones, de aproximadamente 3 mg/cm² a aproximadamente 10 mg/cm², en base al área superficial activa de la matriz polimérica. Los pesos de revestimiento ejemplares incluyen aproximadamente 3 mg/cm², aproximadamente 4 mg/cm², aproximadamente 5 mg/cm², aproximadamente 5,5 mg/cm², aproximadamente 6 mg/cm², aproximadamente 6,5 mg/cm², aproximadamente 7 mg/cm², aproximadamente 7,5 mg/cm², aproximadamente 8 mg/cm², aproximadamente 8,5 mg/cm², aproximadamente 9 mg/cm², aproximadamente 9,5 mg/cm², y aproximadamente 10 mg/cm². En realizaciones

específicas, el peso del revestimiento de la matriz polimérica es de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0 mg/cm², que incluye aproximadamente 7,0 mg/cm², en base al área superficial activa de la matriz polimérica.

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en este documento, la anfetamina puede estar presente, en algunas realizaciones, en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/cm² a aproximadamente 3 mg/cm², en base al área de superficie activa de la matriz polimérica, tal como aproximadamente 1 mg/cm², que incluye aproximadamente 1,05 mg/cm², en base al área de superficie activa de la matriz polimérica. Otras cantidades ejemplares incluyen aproximadamente 0,75 mg/cm², 0,8 mg/cm², 0,9 mg/cm², 1,0 mg/cm², 1,05 mg/cm², 1,1 mg/cm², 1,2 mg/cm² y 1,25 mg/cm², 1,5 mg/cm², 2,0 mg/cm², 2,5 mg/cm², y 3,0 mg/cm².

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en este documento, el tamaño del producto final (por ejemplo, la composición en forma de un sistema final flexible) puede estar, en algunas realizaciones, en el intervalo de aproximadamente 2 cm² a aproximadamente 60 cm², incluyendo de aproximadamente 5 cm² a aproximadamente 30 cm², incluyendo aproximadamente 4,75 cm², 5 cm², 10 cm², 15 cm², 20 cm², 25 cm² y 30 cm². En realizaciones específicas, el producto final incluye una cantidad de anfetamina de aproximadamente 1,05 mg/cm², de modo que, por ejemplo, un sistema finito flexible de 5 cm² incluye aproximadamente 5,25 mg de anfetamina y sistemas finitos flexibles que tienen un tamaño de 10 cm², 15 cm², 20 cm², 25 cm² y 30 cm² tienen cantidades proporcionales de anfetamina.

Métodos de uso

Las composiciones descritas en este documento son para su uso en la administración transdérmica de anfetamina, que incluye su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y/o narcolepsia. En dichas realizaciones, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de anfetamina como se describe en este documento es para su uso en la aplicación tópica a un sujeto que lo necesite.

En general, las composiciones logran la administración transdérmica de anfetaminas durante un período de tiempo de aproximadamente 8 a 10 horas, incluido un período de aproximadamente 9 horas, aunque la composición puede permanecer en el sitio de aplicación durante un período de tiempo más largo.

Las composiciones descritas en la presente memoria logran un flujo transdérmico de anfetamina (y/o una o más de sus sales farmacéuticamente aceptables) que es suficiente para tener un efecto terapéutico. Tal como se usa en este documento, "flujo" (también llamado "índice de permeación") se define como la absorción de un fármaco a través de la piel o el tejido de la mucosa, y se describe mediante la primera ley de difusión de Fick:

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

donde J es el flujo en g/cm²/s, D es el coeficiente de difusión del fármaco a través de la piel o la mucosa en cm²/s y dCm/dx es el gradiente de concentración del fármaco a través de la piel o la mucosa.

Los siguientes ejemplos específicos se incluyen como ilustrativos de las composiciones descritas en este documento. Estos ejemplos de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Se evalúa la formación de fenilacetona a partir de sistemas de administración transdérmica de fármacos compuestos por el mismo forro de liberación, la misma capa de matriz polimérica y diferentes soportes. La capa de matriz polimérica comprende el 15 % en p/p de base libre de anfetamina y el 85 % en p/p de adhesivo sensible a la presión. El forro de liberación es un forro de liberación de poliéster recubierto de silicona. Los soportes se exponen en la tabla a continuación.

Los sistemas se almacenan durante un mes a 40 °C y el contenido de fenilacetona se determina por HPLC. Los resultados se muestran en la tabla, con el contenido de fenilacetona informado como p/p de la anfetamina presente.

Capa de soporte	Película de Poliuretano 1882P-82 de 1,5 milésimas de pulgada	Película de poliuretano laminada con película de poliéster	Película de poliéster	Película de acetato de vinilo	Película de poliéster recubierta de vapor de aluminio
Contenido de fenilacetona después de 1 mes a 40 °C	0,1 %	0,2 %	2,4 %	3 %	2,5 %

Los resultados muestran que la formulación de anfetamina en una composición con una capa de soporte de poliuretano adyacente a la capa de matriz polimérica que contiene fármaco controla la presencia y/o inhibe la formación de fenilacetona.

5 **Ejemplo 2**

10 La capacidad de un soporte que comprende una capa de poliuretano para reducir la fenilacetona presente en un sistema de administración transdérmica de fármacos se compara con la de BHT (hidroxitolueno butilado, un antioxidante) cuando se formula en la matriz polimérica. Se prepararon sistemas de administración transdérmica de fármacos comprenden base libre de anfetamina (AMPH), adhesivo sensible a la presión (PSA) y, opcionalmente BHT, como se describe a continuación y el contenido de fenilacetona se evaluó poco después de la fabricación mediante HPLC.

15 Los resultados se muestran en la tabla, con el contenido de fenilacetona informado como p/p de la anfetamina presente.

Soporte	Película de poliuretano laminada con película de poliéster	Película de poliéster/acetato de etilenvinilo	Película de poliéster/acetato de etilenvinilo
Matriz	15 % AMPH 85 % PSA	15 % AMPH 84 % PSA 1 % BHT	15 % AMPH 85 % PSA
Contenido de fenilacetona	0,2 %	0,8 %	1,4 %

20 Los resultados muestran que un soporte que comprende una capa de película de poliuretano adyacente a la capa de matriz polimérica que contiene fármaco controla la presencia y/o inhibe la formación de fenilacetona en mayor medida que la formulación de la matriz polimérica que contiene fármaco con BHT, aunque el BHT sí muestra algún impacto sobre el contenido de fenilacetona en comparación con una matriz formulada sin BHT y provista de un soporte no de poliuretano.

25 **Ejemplo 3**

La capacidad del soporte que comprende una capa de poliuretano para reducir la fenilacetona presente en un sistema de administración transdérmica de fármacos se evalúa en comparación con la de un soporte que comprende BHT. Los sistemas de administración transdérmica de fármacos se prepararon como se describe a continuación y el contenido de fenilacetona se evaluó poco después de la fabricación mediante HPLC.

30 Los resultados se muestran en la tabla, con contenido de fenilacetona informado como p/p de la anfetamina presente.

Soporte	Película de Poliuretano (ST-1882P-82 de 1,5 milésimas de pulgada)	Película de poliéster/acetato de etilenvinilo	Película de poliéster/acetato de etilenvinilo
Matriz	15 % AMPH 85 % PSA	15 % AMPH 85 % PSA	15 % AMPH 85 % PSA
Fenilacetona	No detectada	0,4 %	0,4 %

35 Los resultados muestran que un soporte que comprende una capa de película de poliuretano adyacente a la capa de matriz polimérica que contiene fármaco controla la presencia y/o inhibe la formación de fenilacetona, mientras que la presencia de BHT en el soporte no (comparar los resultados con los dos soportes de poliéster/acetato de etilenvinilo, que difieren por la presencia de BHT).

40

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración transdérmica de anfetamina en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende una matriz polimérica que comprende un polímero y anfetamina o lisdexanfetamina o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en el que la composición comprende poliuretano en una cantidad efectiva para controlar la presencia y/o evitar la formación de fenilacetona en la matriz polimérica, y en el que el poliuretano se incluye en la matriz polimérica y/o está comprendido en una capa adyacente a la matriz polimérica en forma de fibra, partículas o polvo de poliuretano.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la anfetamina incluye una base libre de anfetamina.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que el poliuretano es un producto de reacción de un isocianato y un polioliol, opcionalmente en el que el poliuretano es un producto de reacción de (i) un isocianato seleccionado del grupo que consiste en diisocianato de difenilmetano, diisocianato de tolueno, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de naftaleno, diisocianato de hexametileno, diisocianato de isoforona, diisocianato de 4,4'-d ciclohexilmetano, diisocianato de meta-tetrametilxilileno y diisocianato de transciclohexano y (ii) un polioliol.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el polioliol es un polioliol monomérico, opcionalmente en el que el polioliol monomérico se selecciona del grupo que consiste en glicerina, etilenglicol, pentaeritritol y sacarosa.
5. La composición de la reivindicación 3, en la que el polioliol es un polioliol polimérico, opcionalmente en la que el polioliol polimérico se selecciona del grupo que consiste en polioles de aceites naturales, polioles obtenidos por polimerización de dioles y ácidos dicarboxílicos, polioliéteres, polioles obtenidos por reacción de glicerina con óxido de propileno u óxido de etileno o una combinación de los mismos, polioliocarbonatos, polioliocaprolactonas, polioliobutadienos y polioliulfuros.
6. La composición de la reivindicación 3, en la que el polioliol es una combinación de un polioliol monomérico y un polioliol polimérico.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición incluye una cantidad de poliuretano de aproximadamente 1/100 a aproximadamente 100 veces la cantidad de anfetamina en la composición.
8. La composición de la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica comprende poliuretano.
9. La composición de la reivindicación 1, que comprende además un soporte y/o un forro de liberación.
10. La composición de la reivindicación 1, en la que el poliuretano está comprendido en una capa adyacente a la matriz polimérica en forma de una fibra, partícula o polvo de poliuretano.
11. Un método de fabricación de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende formar una matriz polimérica que comprende un polímero y anfetamina o lisdexanfetamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en el que la matriz polimérica comprende poliuretano.
12. Un método de fabricación de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende proporcionar una matriz polimérica que comprende un polímero y anfetamina o lisdexanfetamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas con una capa adyacente a la matriz polimérica que comprende una fibra, partícula o polvo de poliuretano.
13. Una composición preparada según un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12 para su uso en la administración transdérmica de anfetamina.
14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o 13, para su uso en la administración transdérmica de anfetamina a un sujeto que lo necesita.
15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o 13, para su uso en la estimulación del sistema nervioso central, el tratamiento del trastorno por déficit de atención (ADD), el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o el tratamiento de la narcolepsia.