

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 879**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025627**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14714130 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2968198**

54 Título: **Composiciones de anfetamina transdérmicas estables y métodos de fabricación**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361790077 P

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

06.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NGUYEN, VIET;
LIAO, JUN y
PATEL, PRASHANT**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 702 879 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 de anfetamina transdérmicas estables y métodos de fabricación

5 Antecedentes

La presente invención se refiere en general a la entrega transdérmica de anfetamina, a composiciones de entrega transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina, a métodos de fabricación de composiciones de entrega transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina y a métodos terapéuticos que usan composiciones de entrega transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina. Las composiciones de entrega transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina son útiles para entregar anfetamina por vía transdérmica, tal como puede desearse para conseguir la estimulación del sistema nervioso central, para el tratamiento del trastorno por déficit de atención (TDA) y/o el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y/o para el tratamiento de la narcolepsia.

El documento WO 2005/042055 A2 se refiere a un sistema de entrega transdérmica para la aplicación tópica de uno o más agentes activos contenidos en una o más capas de vehículo polimérico y/o adhesivo, próximas a un recubrimiento polimérico y/o adhesivo que no contiene fármaco que se aplica en la lámina de soporte o protectora del sistema transdérmico.

El documento US 2003/170195 A1 describe una composición dérmica para la administración de un fármaco anfetamínico que comprende una mezcla de dos o más polímeros a base de acrílico que tienen diferentes funcionalidades para modular la solubilidad del fármaco en la matriz polimérica y la velocidad de administración del fármaco y métodos para ello.

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

Se conocen composiciones para la entrega transdérmica de anfetamina, pero sigue existiendo la necesidad de composiciones que sean estables frente a la formación de productos de reacción de anfetamina y productos de degradación.

Sumario

En el presente documento se proporcionan composiciones para la entrega transdérmica de anfetamina en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende una matriz polimérica que comprende anfetamina o lisdexanfetamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en el que la matriz polimérica comprende un polímero y un antioxidante seleccionado entre hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y combinaciones de los mismos, y en la que el polímero está libre de restos de acetato de vinilo y se selecciona entre el grupo que consiste en polímeros acrílicos que están libres de restos de acetato de vinilo y están hechos de uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en acrilato de butilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido acrílico, etil acrilato de hexilo, acrilato de hidroxietilo y octil acrilamida, y polímeros a base de caucho seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de poliisobutileno y copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno y mezclas de los mismos.

En cualquier realización, la matriz polimérica puede comprender adicionalmente un componente seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicón, resinas hidrocarbonadas hidrogenadas y copolímeros de bloques de estireno-isobutileno-estireno.

En algunas realizaciones, la composición es estable frente a la formación de N-acetil anfetamina. En algunas realizaciones, la composición es estable frente a la formación del compuesto B relacionado con la d-anfetamina.

En algunas realizaciones, el sistema de entrega transdérmica de fármacos incluye una capa de soporte. En algunas realizaciones, el sistema de entrega transdérmica de fármacos incluye una lámina protectora.

También se proporcionan métodos de fabricación de una composición de la invención que comprende formar una mezcla que comprende el polímero, un antioxidante y anfetamina o lisdexanfetamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en un disolvente que está libre de restos reactivos seleccionados entre el grupo que consiste en restos acetilo, restos acetato de vinilo, restos haluro de acilo, restos éster de carbonato, restos carboxilo y restos éster. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexano, hexano, pentano, éter de petróleo, dietil éter, terc-butil metil éter, alcohol terc-butílico, isopropanol, acetonitrilo, etanol, metanol, alcohol isobutílico, 1-propanol, 2-butanol, alcohol isoamílico, alcohol isoamílico, 1-octanol, p-xileno,

m-xileno, tolueno, dimetoxietano, benceno, 1-clorobutano, tetrahidrofurano, o-xileno, 2-etoxietiléter, n,n-dimetilacetamida, dietilenglicol dimetil éter, n,n-dimetilformamida, 2-metoxietanol, piridina y mezclas de dos o más de los mismos.

- 5 También se proporcionan métodos para fabricar una composición para la entrega transdérmica de anfetamina en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende formar una mezcla que comprenda un polímero y una anfetamina o lisdexanfetamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en un disolvente que esté libre de restos reactivos seleccionados entre el grupo que consiste en restos acetilo, restos acetato de vinilo, restos haluro de acilo, restos éster de carbonato, restos carboxilo y restos éster. En algunas realizaciones, el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexano, hexano, pentano, éter de petróleo, dietil éter, terc-butil metil éter, alcohol terc-butílico, isopropanol, acetonitrilo, etanol, metanol, alcohol isobutílico, 1-propanol, 2-butanol, alcohol isoamílico, alcohol isoamílico, 1-octanol, p-xileno, m-xileno, tolueno, dimetoxietano, benceno, 1-clorobutano, tetrahidrofurano, o-xileno, 2-etoxietil éter, n,n-dimetilacetamida, dietilenglicol dimetil éter, n,n-dimetilformamida, 2-metoxietanol, piridina y mezclas de dos o más de los mismos.
- 10 También se proporciona un sistema de entrega transdérmica de fármacos que comprende la composición de la invención y una capa de soporte. En una realización, el sistema de entrega transdérmica de fármacos comprende adicionalmente una lámina protectora.

20 También se proporcionan composiciones para la entrega transdérmica de anfetamina fabricadas mediante un método de la invención y sistemas de administración de fármacos y medicamentos para la administración por vía transdérmica de anfetamina, que comprende la aplicación de una composición como se describe en el presente documento a la piel o la mucosa de un sujeto que lo necesite. También se proporcionan las composiciones para su uso en la entrega transdérmica de anfetamina a la piel o la mucosa de un sujeto que lo necesite o para conseguir la estimulación del sistema nervioso central o para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención (TDA) y/o Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) y/o para el tratamiento de la narcolepsia. También se proporciona el uso de anfetamina en la preparación de un medicamento en forma de una composición, para administrar anfetamina por vía transdérmica a la piel o la mucosa de un sujeto que lo necesite, o para conseguir la estimulación del sistema nervioso central o para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención (TDA) y/o el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH), y/o para el tratamiento de la narcolepsia.

30 Descripción detallada

En el presente documento se describen composiciones de entrega transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina, métodos de fabricación de composiciones de entrega transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina y usos terapéuticos para composiciones de entrega 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 anfetamina.

40 Definiciones

Los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los significados habitualmente entendidos por un experto habitual 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 habituales en la materia. Puede utilizarse cualquier material adecuado y/o métodos conocidos por los expertos en la materia para realizar 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 los ejemplos pueden obtenerse de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

50 Como se usan en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designan solamente el singular.

El término "aproximadamente" y el uso de intervalos en general, estén o no calificados por el término aproximadamente, significa que el número comprendido no se limita al número exacto establecido en el presente documento y se pretende que se refiera a intervalos sustancialmente dentro del intervalo mencionado sin apartarse del ámbito de la invención. Como se usa en el presente documento, los expertos habituales en la materia entenderán "aproximadamente" y variará en cierta medida en el contexto en el que se usa. Si hay usos del término que no están claros para los expertos habituales en la materia dado el contexto en el que se usan, "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, la matriz polimérica, etc.) comprende menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 3 % o menos de aproximadamente el 1 % en peso, basado en el peso total de la composición en cuestión, del componente o componentes excluidos.

65 La frase "libre de" como se usa en el presente documento significa que la composición descrita (por ejemplo, matriz polimérica, etc.) se formula sin añadir el componente o componentes excluidos como un componente previsto,

aunque puede haber presentes cantidades traza en otros componentes o como un subproducto o contaminante, de manera que la composición comprenda como máximo solamente cantidades traza del componente o componentes excluidos.

5 Como se usa en el presente documento, "sujeto" denota cualquier mamífero que necesite terapia con fármacos, incluyendo seres humanos. Por ejemplo, un sujeto puede estar sufriendo o estar en riesgo de desarrollar una afección que puede tratarse o prevenirse con anfetamina (tal como TDA, TDAH o narcolepsia) o puede estar tomando anfetamina para otros fines.

10 Como se usa en el presente documento, las expresiones "tópico" y "por vía tópica" significan la aplicación a una superficie de la piel o la mucosa de un mamífero, mientras que las expresiones "transdérmico" y "por vía transdérmica" connotan un paso a través de la piel o la mucosa (incluyendo la mucosa oral, bucal, nasal, rectal y vaginal), en la circulación sistémica. Por tanto, las composiciones que se describen en el presente documento pueden aplicarse por vía tópica a un sujeto para conseguir la entrega transdérmica de anfetamina.

15 Como se usan en el presente documento, las frases "cantidad terapéuticamente eficaz" y "nivel terapéutico" significan la dosificación del fármaco o la concentración plasmática en un sujeto, respectivamente, que proporcionan el efecto farmacológico específico para el cual el fármaco se administra en un sujeto que necesita dicho tratamiento. Se enfatiza que una cantidad terapéuticamente eficaz o un nivel terapéutico de un fármaco no siempre será eficaz en el tratamiento de las afecciones/enfermedades que se describen en el presente documento, incluso aunque los expertos en la materia consideren que dicha dosis es una cantidad terapéuticamente eficaz. Solo por comodidad, a continuación, se proporcionan dosis de ejemplo, cantidades de entrega 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.

20 Como se ha señalado anteriormente, las composiciones que se describen en el presente documento están en una "forma flexible y finita". Como se usa en el presente 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 son conocidos en general en la técnica y están disponibles en el mercado, tales como parches de entrega transdérmica de fármacos.

25 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 flexible y finita pueden tener una capa de soporte además de la capa de matriz polimérica que contiene fármaco. En algunas realizaciones, las composiciones en forma flexible y finita pueden tener una capa de película protectora además de una capa de matriz polimérica que contiene fármaco y una capa de soporte.

30 Como se usa en el presente documento, "matriz polimérica que contiene fármaco" se refiere a una composición polimérica que contiene uno o más fármacos, tales como la anfetamina y un polímero, tal como un polímero adhesivo o un polímero bioadhesivo sensibles a la presión. Un polímero es un "adhesivo" o "bioadhesivo" si tiene propiedades de adherencia por sí mismo. Otros polímeros pueden actuar como un adhesivo o bioadhesivo mediante la adición de adhesivos, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes. De este modo, en algunas realizaciones, el polímero comprende opcionalmente adhesivos, plastificantes, agentes de reticulación u otros aditivos conocidos en la técnica.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "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 leve y permanece adhesivo permanentemente. Como se ha señalado anteriormente, un polímero es un polímero adhesivo sensible a la presión si tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión en sí. Otros polímeros pueden actuar como un adhesivo sensible a la presión mediante la mezcla con adhesivos, plastificantes u otros aditivos. La expresión adhesivo sensible a la presión también incluye mezclas de diferentes polímeros.

40 En algunas realizaciones, la matriz polimérica es un adhesivo sensible a la presión a temperatura ambiente y presenta propiedades físicas deseables, tales como una buena adherencia a la piel, la capacidad de desprenderse o retirarse de otro modo sin traumatismos sustanciales en la piel, la conservación de la adherencia con el envejecimiento, etc. En algunas realizaciones, la matriz polimérica tiene una temperatura de transición vítrea (T_v), medida usando un calorímetro diferencial de barrido, de entre aproximadamente $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

45 En algunas realizaciones, las composiciones en forma flexible y finita son sistemas "monolíticos" o "monocapa", de manera que la capa de matriz polimérica que contiene el fármaco es la única capa polimérica presente distinta de la capa de soporte y la lámina protectora, si está presente. En dichas realizaciones, la matriz polimérica actúa como vehículo farmacéutico y como medio para fijar el sistema a la piel o mucosa.

Anfetamina

La anfetamina (alfa-metilfenetilamina) es un fármaco quiral. El producto de anfetamina oral Adderall® disponible en el mercado incluye varias sales de anfetamina diferentes, incluyendo sulfato de anfetamina, sacarato de anfetamina y monohidrato de aspartato de anfetamina, en una relación global de d-anfetamina a l-anfetamina de 3:1. Las composiciones que se describen en el presente documento pueden formularse 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 del mismo. En realizaciones específicas, las composiciones comprenden d-anfetamina. En otras realizaciones específicas, el componente de anfetamina consiste esencialmente en d-anfetamina (por ejemplo, no contiene más que cantidades traza de otras especies de anfetamina). En otras realizaciones específicas adicionales, el componente de anfetamina consiste en d-anfetamina. En otras realizaciones específicas, la composición comprende un profármaco de d-anfetamina, tal como lisdexanfetamina, en la base libre o cualquier forma de sal, tal como dimesilato de lisdexanfetamina.

Además de las sales mencionadas anteriormente, las sales farmacéuticamente aceptables de anfetamina adecuadas de ejemplo son sales de ácidos inorgánicos y orgánicos débiles y sales de amonio cuaternario. Estas incluyen, sin limitación, sales con ácidos tales como ácido sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maleico, málico, succínico, tartárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico o sales de amonio cuaternario. con ésteres orgánicos de ácido sulfúrico, hidrohálico o ácidos sulfónicos aromáticos, tales como 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, clorohidrina de etileno, clorohidrina de propileno, bromuro de alilo, bromuro de metilalilo o ésteres de bromuro de crotilo.

Las composiciones que se describen en el presente documento incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de anfetamina o lisdexanfetamina y/o sal o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. En general, 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, basado en el peso seco total de la matriz polimérica. En realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 15 % en peso de anfetamina, basado en el peso seco total de la matriz polimérica. En otras realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 10 % en peso de anfetamina, basado en el peso seco total de la matriz polimérica. En otras realizaciones específicas, la matriz polimérica comprende aproximadamente el 20 % en peso de anfetamina, basado en el peso seco total de la matriz polimérica.

De acuerdo con cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento, la composición puede incluir de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mg de base de anfetamina o lisdexanfetamina, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, incluyendo aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25 o 30 mg de base de anfetamina o equivalente.

La anfetamina puede reaccionar con determinados componentes que normalmente se usan en la fabricación de composiciones de entrega 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 de carbonato o un resto carboxilo. Los ejemplos de dichos componentes incluyen polímeros, adhesivos, excipientes, disolventes u otros componentes que contengan un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de 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, tal como la N-acetil-anfetamina. La formación de un producto de reacción de anfetamina no es deseable 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, por tanto, puede reducir la cantidad de especies de anfetamina terapéuticamente eficaces, 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 degradantes en los productos farmacéuticos.

Las composiciones y los métodos que se describen en el presente documento 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 tanto, 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 de carbonato, restos carboxilo y restos éster. Adicionalmente o como alternativa, la matriz polimérica se fabrica usando disolventes de procesamiento que están libres de dichos restos reactivos.

Matriz polimérica

Las composiciones de la invención comprenden una matriz polimérica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en anfetamina o lisdexanfetamina, o una de las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que la matriz polimérica comprende un polímero y un antioxidante seleccionado entre hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y combinaciones de los mismos, y en la que el polímero está libre de restos acetato de

vinilo y se selecciona entre el grupo que consiste en polímeros acrílicos que están libres de restos acetato de vinilo y están hechos de uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en acrilato de butilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido acrílico, acrilato de etilhexilo, acrilato de hidroxietilo y octil acrilamida, y polímeros a base de caucho seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de poliisobutileno y copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno y mezclas de los mismos.

En este contexto, la frase "consiste esencialmente en" significa que la matriz polimérica está sustancialmente libre de componentes que incluyen un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo o un resto éster, aunque puede incluir otros componentes normalmente utilizados en una composición de entrega transdérmica de fármacos, tales como potenciadores de la permeación de la piel, adhesivos, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes conocidos en la técnica, siempre que esos otros componentes no incluyan un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo o un resto éster.

En la invención, la matriz polimérica comprende un polímero acrílico que está libre de grupos acetato de vinilo, tal como un polímero acrílico adhesivo sensible a la presión que está libre de grupos de acetato de vinilo. Los ejemplos de dichos polímeros acrílicos incluyen polímeros acrílicos fabricados a partir de monómeros de acrilato de butilo, monómeros de acrilato de metilo, monómeros de metacrilato de metilo, monómeros de ácido acrílico, monómeros de acrilato de etil hexilo y/o monómeros de acrilato de hidroxietilo y monómeros de octil acrilamida. En realizaciones específicas adicionales, el polímero acrílico se fabrica a partir de cada uno de entre acrilato de etil hexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo y monómeros de octil acrilamida. En realizaciones específicas adicionales, la matriz polimérica incluye dos o más polímeros acrílicos, cada uno de los cuales se fabrica a partir de entre uno o más de monómeros de acrilato de etil hexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo y octil acrilamida. Los polímeros acrílicos adecuados pueden obtenerse en el mercado o mediante polimerización o copolimerización de monómeros adecuados tales como monómeros acrílicos y otros monómeros polimerizables, tales como los expuestos anteriormente.

Los monómeros de acrilato que pueden usarse incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de metilo, acrilato de butilo y octil acrilamida. En realizaciones específicas, el polímero acrílico sin grupo funcional ácido incluye monómeros de metacrilato y monómeros de acrilato de 2-etilhexilo. En otras realizaciones específicas, el polímero acrílico sin grupo funcional ácido incluye monómeros de metacrilato, monómeros de acrilato de 2-etilhexilo y monómeros que contienen grupos amida tales como octilacrilamida.

Los polímeros acrílicos adecuados que están disponibles en el mercado incluyen los comercializados por Henkel Norte América con la marca comercial 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. con la marca comercial Gelva® GMS, tales como Gelva® GMS 3071, GMS 3067, GMS 3087 y GMS 3235. Se conocen en la técnica otros polímeros acrílicos adecuados. Véanse, por ejemplo, los polímeros acrílicos sin grupo funcional ácido descritos en Satas, "*Acrylic Adhesives, HANDBOOK OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE TECHNOLOGY*", 2ª ed., págs. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, NY (1989); "*Acrylic and Methacrylic Ester Polymers*", *POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING*, Vol. 1, 2ª ed., páginas 234-268, John Wiley & Sons, (1984).

En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende adicionalmente o como alternativa un polímero a base de caucho. Los polímeros a base de caucho son polímeros de poliisobutileno y copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno y mezclas de los mismos.

Se conocen polímeros de poliisobutileno adecuados para su uso en una matriz polimérica de composiciones de entrega transdérmica de fármacos, e incluyen los vendidos por BASF con la marca Oppanol®, tal 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 pueden seleccionarse y adaptarse para producir un producto con propiedades físicas y farmacocinéticas satisfactorias.

Se conocen copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno adecuados para su uso en una matriz polimérica de composiciones de entrega transdérmica de fármacos, e incluyen los vendidos por Kraton con la marca Kraton®, tal como Kraton® D111 KT.

En algunas realizaciones, la matriz polimérica está sustancialmente libre de polímeros de silicona. En algunas realizaciones, la matriz polimérica está libre de polímeros de silicona. Por "libre de polímeros de silicona" se entiende que la composición está formulada sin polímeros de silicona, de manera que, como máximo, solo hay presentes cantidades traza como impurezas o contaminantes.

Cuando la matriz polimérica comprende más de un polímero, cada polímero puede incluirse en cualquier cantidad. Las cantidades relativas de cada polímero pueden seleccionarse y adaptarse para conseguir las propiedades físicas deseadas (por ejemplo, resistencia, adherencia, resistencia al desprendimiento, etc.), la solubilidad del fármaco/carga del fármaco deseada y/o las propiedades farmacocinéticas deseadas (por ejemplo, el inicio y la

duración de la entrega de fármacos y perfil de administración de fármacos, etc.).

Otros componentes

5 Como se ha indicado anteriormente, la matriz polimérica de las composiciones que se describen en el presente documento puede comprender adicionalmente otros componentes normalmente utilizados en una composición de entrega de fármacos por vía transdérmica, tales como adhesivos, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, ninguno de dichos componentes que están presentes incluye un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo o un resto éster.

15 La anfetamina contiene un grupo amino primario que está sujeto a oxidación en presencia de un agente oxidante tal como oxígeno. Esto puede dar como resultado la formación de compuestos no deseados durante el procesamiento y/o el almacenamiento, tal como fenil acetona. La oxidación de la anfetamina puede reducirse, minimizarse o evitarse incluyendo un antioxidante en la matriz polimérica. El antioxidante es butilhidroxitolueno (BHT) y/o butilhidroxianisol (BHA). En otras divulgaciones, el antioxidante es, adicionalmente o como alternativa, butilhidroquinona terciaria (TBHQ). En otras divulgaciones, el antioxidante es, adicionalmente o como alternativa, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, galato de propilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio y similares. El antioxidante no incluye un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo o un resto éster. En realizaciones específicas, el antioxidante (o combinaciones del mismo) se usa en una cantidad total de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5,0 % en peso, incluyendo de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0 % en peso, tal como aproximadamente el 0,1 % en peso, aproximadamente el 0,25 % en peso y aproximadamente el 0,5 % en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica.

25 La matriz polimérica puede comprender adicionalmente diversos agentes adhesivos, espesantes, cargas y otros aditivos o componentes conocidos para su uso en sistemas de entrega transdérmica de fármacos. Estos componentes opcionales incluyen agentes adhesivos, 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 colofonia de madera hidrogenada; aglutinantes, tales como la lecitina que "se une" a los otros ingredientes; agentes reológicos (espesantes) que contienen silicona, tales como sílice pirógena, arena de calidad de 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®, tal como para potenciar la consistencia uniforme o la fase continua de la composición o recubrimiento. Otros aditivos y excipientes incluyen diluyentes, estabilizantes, rellenos, arcillas, agentes tamponantes, biocidas, humectantes, antiirritantes, antioxidantes, conservantes, agentes plastificantes, agentes reticulantes, agentes aromatizantes, colorantes, pigmentos y similares. Dichas sustancias pueden estar presentes en cualquier cantidad suficiente para transferir las propiedades deseadas a la composición. Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones, ninguno de dichos componentes que están presentes incluye un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo.

45 Dichos aditivos o excipientes se usan normalmente en cantidades totales de hasta el 50 %, incluyendo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 30 %, en peso basado en el peso seco de la matriz polimérica. Como se ha señalado anteriormente, en algunas realizaciones, ninguno de dichos componentes que están presentes incluye un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo.

50 En realizaciones específicas, la matriz polimérica incluye dióxido de silicona, tal como dióxido de silicona coloidal, en una cantidad de aproximadamente el 5,0 % a aproximadamente el 30 %, incluyendo aproximadamente el 15 % o aproximadamente el 20 %, en peso basado en el peso seco de la matriz polimérica.

55 En realizaciones específicas, la matriz polimérica incluye una resina hidrocarbonada hidrogenada, en una cantidad de aproximadamente el 5,0 % a aproximadamente el 50 %, incluyendo aproximadamente el 35 % en peso basado en el peso seco de la matriz polimérica.

60 En realizaciones específicas, la matriz polimérica incluye un copolímero de bloque de estireno-isobutileno-estireno, en una cantidad de aproximadamente el 5,0 % a aproximadamente el 50 %, incluyendo aproximadamente el 30 % en peso basado en el peso seco de la matriz polimérica.

65 La base de anfetamina generalmente no requiere un potenciador de la penetración. Por 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 está formulada sin potenciadores de la penetración, de manera que como máximo solo las cantidades mínimas están presentes como impurezas o contaminantes.

Sistemas de entrega transdérmica de fármacos

En realizaciones en las que la matriz polimérica comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión, la matriz polimérica puede servir como una porción adhesiva del sistema de entrega transdérmica de fármacos (por ejemplo, un dispositivo de depósito) o puede servir como una o más capas de un sistema multicapa. Como alternativa, una matriz polimérica que comprende un adhesivo o bioadhesivo sensible a la presión con un fármaco disuelto o disperso en él puede constituir un sistema monolítico de entrega transdérmica de fármacos. En realizaciones en las que la matriz polimérica no comprende un adhesivo, sino que, por ejemplo, comprende un depósito de fármaco polimérico, puede usarse en combinación con una o más capas adhesivas o con una parte adhesiva circundante, como es bien sabido por los expertos en la materia.

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

El sistema de entrega transdérmica de fármacos puede ser de cualquier forma o tamaño adecuados para la aplicación transdérmica.

Capa de soporte

El sistema de entrega transdérmica de fármacos también puede incluir una capa o película de soporte impermeable al fármaco. (Por "impermeable" al fármaco se entiende que no se observa ninguna cantidad sustancial de pérdida de fármaco a través de la capa de soporte). En algunas realizaciones, la capa de soporte es adyacente a una cara de la capa de matriz polimérica. Cuando está presente, la capa de soporte protege la capa de matriz polimérica (y cualquier otra capa presente) del entorno y evita la pérdida del fármaco y/o la liberación de otros componentes al entorno durante el uso. Los materiales adecuados para su uso como capas de soporte son bien conocidos en la técnica y pueden comprender películas de poliéster, polietileno, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, poliuretano y similares, papel de metal, tejidos no tejidos, telas y laminados disponibles en el mercado. Un material de soporte habitual tiene un espesor en el intervalo de 2 a 1000 micrómetros. Por ejemplo, el material de soporte Scotch Pak™ 1012, 9732, 1109, 9680, 9734, 9700, 9719 o 9722 de 3M (una película de poliéster con una capa de sellado térmico de copolímero de vinil acetato de etileno) es útil en los sistemas de entrega transdérmica de fármacos que se describen en el presente documento.

Película protectora

El sistema de entrega transdérmica de fármacos también puede incluir una película protectora, normalmente situada adyacente a la cara opuesta del sistema en comparación con la capa de soporte. Cuando está presente, la película protectora se retira del sistema antes de usarlo para exponer la capa de matriz polimérica y/o una capa adhesiva antes de la aplicación tópica. Los materiales adecuados para su uso como películas protectoras son bien conocidos en la técnica e incluyen los productos disponibles en el mercado recubrimiento Bio-Release® y Syl-off® 7610 diseñados por Dow Corning Corporation (ambos a base de silicona) y Scotchpak™ 1020, 1022, 9744, 9748 y 9749 de 3M (películas de poliéster recubiertas con fluoropolímero).

El sistema de entrega transdérmica de fármacos puede envasarse o proporcionarse en un envase, tal como un material de bolsa utilizado en la técnica anterior para sistemas de entrega transdérmica de fármacos. Por ejemplo, puede utilizarse DuPont's Surlyn® en un material de bolsa.

Como se ha indicado anteriormente, un sistema "monolítico" de entrega transdérmica de fármacos puede incluir una capa de soporte y/o una lámina protectora y puede proporcionarse en un envase.

Métodos de fabricación de composiciones y sistemas de entrega transdérmica de fármacos

Las matrices poliméricas que se describen en el presente documento pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el material de matriz polimérica puede aplicarse a una capa de soporte y una lámina protectora mediante métodos conocidos en la técnica y puede conformarse en tamaños y formas adecuados para su uso. Por ejemplo, después de formarse la matriz polimérica, puede ponerse en contacto con una capa de soporte, tal como una capa de película protectora o una capa de soporte, de cualquier forma conocida por los expertos en la materia. Dichas técnicas incluyen un recubrimiento de calandrado, un recubrimiento de fusión en caliente, un recubrimiento en solución, etc.

Por ejemplo, puede prepararse una matriz polimérica mezclando los componentes de la matriz polimérica, aplicando el material de matriz a una capa de soporte tal como una capa de soporte o una lámina protectora, y retirar cualquier disolvente restante. Los agentes terapéuticamente activos pueden añadirse en cualquier etapa. En una realización,

se mezclan juntos todos los componentes de la matriz polimérica, incluyendo los agentes terapéuticamente activos. En otra realización, los componentes de la matriz polimérica distintos de los agentes terapéuticamente activos se mezclan juntos y, después, los agentes terapéuticamente activos se disuelven o se dispersan en ellos. El experto en la materia puede determinar y optimizar el orden de las etapas, la cantidad de ingredientes y la cantidad y el tiempo de agitación o mezcla. Un método general de ejemplo es como se indica a continuación:

5 Se combinan y se mezclan exhaustivamente en un recipiente cantidades apropiadas de polímero o polímeros, potenciador o potenciadores y disolvente o disolventes orgánicos.

10 La formulación se transfiere a una operación de recubrimiento en la que se reviste sobre una lámina protectora con un espesor específico controlado.

El producto recubierto se hace pasar a través de un horno con el fin de eliminar todos los disolventes de procesamiento volátiles.

15 Después, el producto secado sobre la película protectora se une al material de soporte y se enrolla para su almacenamiento.

Los "sistemas" de tamaño y forma apropiados se troquelan a partir del material del rollo y después se embolsan.

20 Se conocen otros métodos de fabricación en la técnica que son adecuados para fabricar los sistemas que se describen en el presente documento.

También se proporcionan métodos de fabricación de composiciones de entrega transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina usando disolventes de procesamiento que se eligen de manera de reducir, minimizar o evitar el uso de disolventes que incluyen un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo o un resto éster. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se fabrica una composición de entrega transdérmica de fármacos sin el uso de disolventes que incluyen un resto reactivo, tal como un resto acetilo, un resto acetato de vinilo, un resto haluro de acilo, un resto éster de carbonato, un resto carboxilo o un resto éster. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se fabrica una composición de entrega transdérmica de fármacos sin el uso de acetato de etilo, que tiene un resto éster, que puede dar como resultado la formación de acetil anfetamina.

Los disolventes de procesamiento adecuados que no incluyen un resto reactivo incluyen ciclohexano, hexano, pentano, éter de petróleo, dietil éter, terc-butil metil éter, alcohol terc-butílico, isopropanol, acetonitrilo, etanol, metanol, alcohol isobutílico, 1-propanol, 2-butanol, alcohol isoamílico, alcohol isoamílico, 1-octanol, p-xileno, m-xileno, tolueno, dimetoxietano, benceno, 1-clorobutano, tetrahidrofurano, o-xileno, 2-etoxietil éter, n,n-dimetilacetamida, dietilenglicol dimetil éter, n,n-dimetilformamida, 2-metoxietanol, piridina y similares. En realizaciones específicas, se usa uno o más de estos disolventes para preparar una matriz polimérica. Por ejemplo, todos los componentes poliméricos, la anfetamina y cualquier componente opcional pueden formularse en uno o más de estos disolventes, u otros disolventes que no incluyan un resto reactivo, y después la formulación resultante puede aplicarse a una capa de soporte (por ejemplo, una capa de soporte o lámina protectora) y se procesa adicionalmente como se ha descrito anteriormente.

Usos terapéuticos

45 Las composiciones que se describen en el presente documento son para su uso en métodos para la entrega transdérmica de anfetamina, incluidos en métodos para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención (TDA) y/o el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) y/o la narcolepsia. En dichas realizaciones, una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de anfetamina como se describe en el presente documento se aplica por vía tópica a un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, las composiciones consiguen la entrega transdérmica de anfetamina durante un período de tiempo de aproximadamente 8 a 10 horas, incluyendo un período de tiempo de aproximadamente 9 horas, aunque la composición puede permanecer en el sitio de aplicación durante un período de tiempo más largo.

55 Las composiciones que se describen en el presente documento consiguen un flujo transdérmico de anfetamina (y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de la misma) que es suficiente para que tengan un efecto terapéutico. Como se usa en el presente documento, "flujo" (también denominado "tasa de permeación") se define como la absorción de un fármaco a través de la piel o el tejido de la mucosa, y se describe por la primera ley de difusión de Fick:

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

65 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 dC_m/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 que se describen en el presente documento. Estos ejemplos no pretenden limitar de ninguna manera el alcance de la invención. Otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a la que se refiere la invención.

5 **Ejemplos ilustrativos 1 y 2**

Se prepararon composiciones de matriz polimérica como se expone a continuación, usando ciclohexano o acetato de etilo como disolvente de procesamiento. La composición formulada usando acetato de etilo como disolvente de procesamiento presentó la formación de N-acetil-anfetamina.

10

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Base de anfetamina	15 %	15 %
Polímero acrílico (monómeros: hexil acrilato de etilo; acrilato de metilo, acrilato de butilo; octil acrilamida)	85 %	85 %
Disolvente de procesamiento	Ciclohexano	Acetato de etilo
N-acetil-anfetamina	0,0 %	0,3 %

Ejemplos ilustrativos 3-5

15 Se prepararon composiciones de matriz polimérica como se expone a continuación, usando diferentes componentes poliméricos. Las composiciones formuladas con un polímero que comprende restos acetato de vinilo presentaron una mayor formación de N-acetil anfetamina.

Ingrediente	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Base de anfetamina	15 %	15 %	15 %
Polímero acrílico (monómeros: hexil acrilato de etilo; acrilato de metilo, acrilato de butilo; octil acrilamida)	85 %		
Polímero acrílico (monómeros: hexil acrilato de etilo; acrilato de metilo)		85 %	
Acrílico Polímero (monómeros: hexil acrilato de etilo; acetato de vinilo)			85 %
N-acetil anfetamina	0,0 %	0,3 %	13,2 %

20 **Ejemplos ilustrativos 6-8**

Se prepararon composiciones de matriz polimérica como se expone a continuación, usando diferentes componentes excipientes. Las composiciones formuladas con un excipiente que comprende un resto acetato de vinilo presentaron la formación de N-acetil anfetamina.

Ingrediente	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Base de anfetamina	15 %	15 %	15 %
Polímero acrílico (monómeros: hexil acrilato de etilo; acrilato de metilo, acrilato de butilo; octil acrilamida)	85 %	65 %	55 % de
Excipiente que contiene dióxido de silicón		2 %	
Excipiente que contiene copolímero de 72 % de etileno y 28 % de acetato de vinilo			30 %
N acetil anfetamina	0,0 %,	0,0 %	0,4 %

25

Ejemplos 9-12

30 Se prepararon composiciones de matriz polimérica como se expone a continuación, con y sin BHT y/o BHA. Las composiciones formuladas sin BHT y BHA presentaron una mayor formación de compuesto B relacionado con d-anfetamina.

Ingrediente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo comparativo 12
Anfetamina	15 %	15 %	15 %	15 %
Polímero acrílico (monómeros: hexil acrilato de etilo; acrilato de metilo; acrilato de butilo; octil acrilamida)	85 %	65 %	55 %	55 %
Excipiente que contiene dióxido de silicón	20 %	20 %	20 %	20 %

Ingrediente	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo comparativo 12
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,5 %	0,0 %	0,25 %	0,0 %
Hidroxianisol butilado (BHA)	0,0 %	0,5 %	0,25 %	0,0 %
Compuesto B relacionado con d-anfetamina	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,5 %

Ejemplos13-15

- 5 Se prepararon composiciones de matriz polimérica como se expone a continuación, ya sea con una resina hidrocarbonada hidrogenada (HHR) o estireno-isobutileno-estireno (SIBS). Las composiciones formuladas con BUT y HHR o SIBS presentaron menos formación de compuesto B relacionado con d-anfetamina que las composiciones con adhesivo solamente.

Ingrediente	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo comparativo 15
Anfetamina	15 %	15 %	15 %
Polímero acrílico (monómeros: hexil acrilato de etilo; acrilato de metilo; acrilato de butilo; octil acrilamida)	50 %	54 %	85 %
Excipiente que contiene resina hidrocarbonada hidrogenada (HHR)	34 %		-
Excipiente que contiene estireno-isobutileno-estireno (SIBS)		30 %	-
Hidroxitolueno butilado (BHT)	1 %	1 %	-
Compuesto B relacionado con d-anfetamina	0,0 %	0,1 %	1,7 %

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la entrega transdérmica de anfetamina en forma de un sistema finito flexible para la aplicación tópica, que comprende una matriz polimérica que comprende anfetamina o lisdexanfetamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en la que la matriz polimérica comprende un polímero y un antioxidante seleccionado entre hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), y combinaciones de los mismos, y en la que el polímero está libre de restos acetato de vinilo y se selecciona entre el grupo que consiste en polímeros acrílicos que están libres de restos acetato de vinilo y se fabrican a partir de uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en acrilato de butilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido acrílico, hexil acrilato de etilo, acrilato de hidroxietilo y octil acrilamida, y polímeros a base de caucho seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros de poliisobutileno y copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno y mezclas de los mismos.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero comprende un polímero acrílico fabricado a partir de uno o más monómeros seleccionados entre el grupo que consiste en acrilato de butilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, ácido acrílico, acrilato de etil hexilo, acrilato de hidroxietilo y octil acrilamida.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero es un polímero a base de caucho seleccionado entre el grupo que consiste en polímeros de poliisobutileno y copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que la matriz polimérica está libre de componentes que incluyen un resto reactivo seleccionado entre el grupo que consiste en restos acetilo, restos acetato de vinilo, restos haluro de acilo, restos éster de carbonato, restos carboxilo y restos éster.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la matriz polimérica comprende adicionalmente un componente seleccionado entre el grupo que consiste en dióxido de silicón, resinas hidrocarbonadas hidrogenadas y copolímeros de bloques de estireno-isobutileno-estireno.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición es estable frente a la formación de N-acetil anfetamina y/o fenilacetona.
7. Un sistema de entrega transdérmica de fármacos que comprende una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y una capa de soporte.
8. El sistema de entrega transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende adicionalmente una lámina protectora.
9. Un método de fabricación de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende formar una mezcla que comprende el polímero, antioxidante y anfetamina o lisdexanfetamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en un disolvente que está libre de restos reactivos seleccionados entre el grupo que consiste en restos acetilo, restos acetato de vinilo, restos haluro de acilo, restos éster de carbonato, restos carboxilo y restos éster.
10. El método de la reivindicación 9, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexano, hexano, pentano, éter de petróleo, dietil éter, terc-butil metil éter, alcohol terc-butílico, isopropanol, acetonitrilo, etanol, metanol, alcohol isobutílico, 1-propanol, 2-butanol, alcohol isoamílico, alcohol isoamílico, 1-octanol, p-xileno, m-xileno, tolueno, dimetoxietano, benceno, 1-clorobutano, tetrahidrofurano, o-xileno, 2-etoxietiléter, n,n-dimetilacetamida, dietilenglicol dimetil éter, n,n-dimetilformamida, 2-metoxietanol, piridina y mezclas de dos o más de los mismos.
11. Una composición para la entrega transdérmica de anfetamina fabricada mediante un método de la reivindicación 9 o 10.
12. Un medicamento en forma de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en la entrega transdérmica de anfetamina a la piel o mucosa de un sujeto que los necesite.
13. Un medicamento en forma de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para su uso en conseguir la estimulación del sistema nervioso central o para su uso en el tratamiento del trastorno por déficit de atención (TDA) y/o el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), y/o para su uso en el tratamiento de la narcolepsia.