

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 812**

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: **28.07.2015 PCT/US2015/042370**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16018858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2015 E 15747711 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3179989**

54 Título: **Polímeros acrílicos que contienen silicona para composiciones de administración transdérmica de fármacos**

30 Prioridad:

**31.07.2014 US 201462031325 P**

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

**03.12.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIAO, JUN;  
ZHANG, JILIN;  
LIU, PUCHUN y  
DINH, STEVEN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 733 812 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**

Polímeros acrílicos que contienen silicona para composiciones de administración transdérmica de fármacos

**Campo**

5 La presente invención se refiere en general a polímeros acrílicos que contienen silicona útiles, por ejemplo, en composiciones de administración transdérmica de fármacos, a métodos para prepararlos y usarlos, a composiciones de administración transdérmica de fármacos que los comprenden, en donde el fármaco se selecciona de anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina y a métodos de preparación y uso de tales composiciones de administración transdérmica de fármacos.

**Antecedentes**

10 Muchos factores influyen en el diseño y el rendimiento de las composiciones de administración transdérmica de fármacos. Estos incluyen los fármacos individuales en sí, las características físicas y químicas de los componentes de las composiciones y su desempeño 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 el inicio de la terapéutica, perfil de administración de fármacos deseado y la duración prevista de administración, entre otros.

15 Una elección de diseño importante en la preparación de una composición de administración transdérmica de fármacos se relaciona con los componentes poliméricos de la composición, por ej., los polímeros usados en la capa portadora que contiene el fármaco y/o cualquier capa polimérica que no contenga fármaco. Típicamente, los polímeros son adhesivos sensibles a la presión, pero diferentes polímeros adhesivos sensibles a la presión tienen diferentes propiedades que los hacen más o menos ventajosos para su uso en una composición dada. Los factores considerados al seleccionar polímeros para su uso en una composición de administración transdérmica de fármacos pueden incluir, por ej., la solubilidad del o de los fármacos a formular en el polímero, ya sea que el polímero incluya algún resto reactivo que pueda reaccionar con cualquier resto reactivo del fármaco u otros componentes de la composición, la compatibilidad física del polímero con otros componentes de la composición, las propiedades físicas deseadas de la composición (por ej., propiedades de adherencia y desgaste), las propiedades farmacocinéticas deseadas de la composición (por ej., la tasa y duración de la administración de los fármacos), etc.

20 Dos clases de adhesivos sensibles a la presión ampliamente utilizados en composiciones de administración transdérmica de fármacos incluyen adhesivos acrílicos sensibles a la presión y adhesivos de siliconas sensibles a la presión. En términos generales, la mayoría de los fármacos exhiben una solubilidad relativamente alta en adhesivos acrílicos sensibles a la presión y una solubilidad relativamente baja en adhesivos de siliconas sensibles a la presión. Para equilibrar estas propiedades se han utilizado mezclas de adhesivos acrílicos sensibles a la presión y adhesivos de siliconas sensibles a la presión. Por ejemplo, mientras que un fármaco tiene que solubilizarse en la composición vehículo para ser administrado por vía transdérmica, una alta solubilidad puede inhibir el flujo de fármaco desde la composición, de manera que puede requerirse una alta concentración de fármaco para lograr un resultado flujo satisfactorio del fármaco (por ej., terapéuticamente eficaz).

25 La formulación de una composición de administración transdérmica de fármacos con una alta concentración de fármaco también puede socavar las características físicas deseadas de la composición, ya que muchos fármacos tienen un efecto plastificante. Además, una cantidad relativamente grande de fármaco puede permanecer en la composición después de su uso. Por otro lado, la solubilidad de muchos fármacos en adhesivos de siliconas sensibles a la presión no es suficiente para lograr una carga de fármaco y un flujo de fármaco satisfactorios. Sin embargo, los adhesivos de siliconas sensibles a la presión pueden usarse en combinación con adhesivos acrílicos sensibles a la presión para equilibrar algunas de las propiedades descritas anteriormente.

30 Sin embargo, las composiciones que comprenden mezclas de adhesivos de siliconas sensibles a la presión y adhesivos acrílicos sensibles a la presión presentan otras desventajas. Por ejemplo, muchos adhesivos de siliconas sensibles a la presión y adhesivos acrílicos sensibles a la presión son físicamente incompatibles, de modo que es difícil lograr mezclas homogéneas de los polímeros, y las mezclas que se forman pueden exhibir una separación de fases durante el procesamiento o almacenamiento adicional. Además, los adhesivos de siliconas sensibles a la presión que incluyen grupos silanol pueden ser reactivos con fármacos que tienen un resto reactivo tipo amina, y pueden estar asociados con propiedades físicas deficientes y problemas de estabilidad química, tales como, por ejemplo, una resistencia al pelado del revestimiento de liberación que aumenta con el tiempo.

35 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de polímeros que sean útiles en composiciones de administración transdérmica de fármacos, incluyendo polímeros que sean útiles en composiciones transdérmicas de administración de fármacos para fármacos que contienen grupos amina seleccionados de anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.

55

## Sumario de la invención

De acuerdo con las reivindicaciones, se proporcionan composiciones para la administración transdérmica de un fármaco tipo amina en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende una matriz polimérica que comprende un fármaco tipo amina en el que dicho fármaco se selecciona de entre anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina, y un polímero acrílico que contiene silicona. En algunas realizaciones, el polímero acrílico que contiene silicona es un polímero acrílico no reactivo que contiene silicona fabricado a partir de uno o más monómeros acrílicos no reactivos y uno o más monómeros acrílicos no reactivos que contienen silicona, en donde los monómeros no reactivos y el polímero no reaccionan con los grupos amino del fármaco tipo amina. En algunas realizaciones, el polímero acrílico que contiene silicona se fabrica a partir de uno o más monómeros acrílicos no reactivos seleccionados del grupo que consiste en 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, octil- acrilamida, acrilato de hidroxietilo y monómeros que contienen grupos vinilo, tales como acetato de vinilo y vinilpirrolidona, y uno o más monómeros acrílicos que contienen silicona, no reactivos, en donde los monómeros no reactivos no reaccionan con los grupos amina del fármaco tipo amina. En algunas realizaciones, el polímero acrílico que contiene silicona se fabrica a partir de uno o más de monómeros de acrilato de metilo, monómeros de metacrilato de metilo, monómeros de acrilato de 2-etilhexilo, monómeros de acrilato de butilo, monómeros que contienen grupos amida y/o monómeros que contienen grupos vinilo, y uno o más monómeros acrílicos no reactivos que contienen silicona, en donde los monómeros no reactivos no reaccionan con los grupos amina del fármaco tipo amina.

De acuerdo con las reivindicaciones, el fármaco es un fármaco tipo amina seleccionado del grupo que consiste en anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.

El documento US 2014/188056 A1 describe composiciones que comprenden un agente antiinflamatorio no esteroideo y una matriz polimérica que comprende una mezcla de silicona y polímeros acrílicos. Las composiciones son para administración transdérmica de agentes antiinflamatorios no esteroideos.

El documento US 2006/078603 A1 describe sistemas de administración transdérmica de fármacos que comprenden una matriz de polímero adhesivo sensible a la presión que comprende una mezcla de al menos dos polímeros en combinación con un fármaco, tal que el fármaco se administra desde la composición adhesiva sensible a la presión y a través de la dermis cuando la composición adhesiva sensible a la presión está en contacto con la piel de un ser humano, y también describe la administración de un fármaco que tiene diferentes tamaños de cristal así como un fármaco que se puede solubilizar en la composición adhesiva sensible a la presión para controlar la velocidad de administración del fármaco desde la composición adhesiva sensible a la presión.

El documento US 5.474.783 A describe una composición de administración transdérmica de fármacos que comprende una mezcla de polímeros que tienen diferentes parámetros de solubilidad para controlar la administración de fármacos.

El documento US 2007/212410 A1 describe sistemas para la administración transdérmica de fármacos con funcionalidad amino, tales como la escopolamina. Los sistemas comprenden una mezcla de polímeros que comprende un polímero acrílico no funcional y un polímero de silicona rematado resistente a las aminas.

De acuerdo con cualquier realización, la composición puede comprender además un soporte y/o un revestimiento de liberación.

De acuerdo con otras realizaciones, se proporcionan métodos para la administración transdérmica de un fármaco tipo amina, en los que el fármaco tipo amina se selecciona entre anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina, que comprende la aplicación tópica de una composición como se describe en el presente documento a la piel o mucosa de un sujeto que lo necesite.

De acuerdo con otras realizaciones, se proporcionan usos de un polímero acrílico que contiene silicona en la preparación de un medicamento para la administración transdérmica de un fármaco tipo amina, en el que dicho fármaco se selecciona entre anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina, tal como para proporcionar tratamiento o prevención de cualquier afección para la cual el fármaco tipo amina sea útil para tratar o prevenir.

De acuerdo con otras realizaciones, se proporcionan composiciones en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende una matriz polimérica que comprende un fármaco tipo amina, en donde dicho fármaco se selecciona entre anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina y un polímero acrílico que contiene silicona, para uso en la administración transdérmica de un fármaco tipo amina, tal como para uso en el tratamiento o prevención de cualquier afección para la cual el fármaco tipo amina es útil para tratar o prevenir.

De acuerdo con otras realizaciones, se proporcionan métodos de fabricación de una composición para la administración transdérmica de un fármaco tipo amina seleccionado de anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina, en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende formar una mezcla matriz de polímeros mezclando un fármaco tipo amina y un polímero acrílico que contiene silicona en un disolvente, aplicar la mezcla matriz de polímeros a una capa de soporte y eliminar cualquier disolvente restante.

De acuerdo con otras realizaciones, se proporcionan métodos para fabricar un polímero acrílico que contiene silicona, que comprenden copolimerizar monómeros acrílicos con monómeros acrílicos que contienen silicona. En realizaciones específicas, los monómeros acrílicos y los monómeros acrílicos que contienen silicona no son reactivos con los grupos amina. En algunas realizaciones, el polímero acrílico que contiene silicona está compuesto de 1-99% en peso de monómeros acrílicos y 99-1% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, basados en el peso seco total del polímero. En algunas realizaciones, el polímero acrílico que contiene silicona está compuesto por hasta un 50% en peso de monómeros acrílicos y al menos un 50% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, basados en el peso seco total del polímero. En otras realizaciones, el polímero acrílico que contiene silicona está compuesto de al menos un 50% en peso de monómeros acrílicos y hasta un 50% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, basados en el peso seco total del polímero.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los datos de flujo *in vitro* (flujo,  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) de metilfenidato desde una composición que comprende un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en este documento en comparación con Daytrana®.

La Figura 2 muestra los datos de flujo *in vitro* (flujo,  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) de metilfenidato desde una composición que comprende un adhesivo acrílico sensible a la presión en comparación con Daytrana®.

La Figura 3 muestra los datos de flujo *in vitro* (flujo,  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) de anfetamina desde una composición que comprende un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en este documento en comparación con una composición que comprende adhesivos acrílicos sensibles a la presión.

La Figura 4 muestra los datos de flujo *in vitro* (flujo,  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) de rivastigmina desde una composición que comprende un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en este documento en comparación con Exelon®.

La Figura 5 muestra los datos de flujo *in vitro* (flujo,  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) de paroxetina a partir de composiciones que comprenden un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en este documento.

### Descripción detallada

En este documento se describen polímeros acrílicos que contienen silicona útiles, por ejemplo, en composiciones de administración de fármacos por vía transdérmica. En realizaciones específicas, los polímeros son adecuados para uso con fármacos tipo amina, en donde el fármaco tipo amina se selecciona de anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.

### Definiciones

Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por un experto en la técnica a la que se refiere la presente invención, a menos que se defina lo contrario. En este documento se hace referencia a diversas metodologías conocidas por los expertos en la técnica.

Cualquier material adecuado y/o métodos conocidos por los expertos en la técnica pueden utilizarse 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 pueden obtenerse de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "uno (una) y "el(la)" designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designan el singular únicamente.

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 este documento, y se pretende que se refiera a intervalos sustancialmente dentro del intervalo indicado sin apartarse del ámbito de la invención. Tal como se usa en el presente documento, los expertos en la técnica entenderán "aproximadamente" y variará en cierta medida en el contexto en el que se usa. Si hay usos del término que no son claros para los expertos en la técnica dado el contexto en el que se utiliza, "aproximadamente" significará hasta más o menos el 10% del término en particular.

La frase "sustancialmente libre" como se usa en este documento significa que la composición descrita (por ej., matriz polimérica, etc.) comprende menos que aproximadamente 5%, menos que aproximadamente 3%, o menos de aproximadamente 1% en peso, basado en el peso total de la composición en cuestión, del o de los componentes excluidos.

Como se usa en este documento, "sujeto" denota cualquier mamífero que necesite terapia con fármacos, incluidos los seres humanos. Por ejemplo, un sujeto puede estar padeciendo o en riesgo de desarrollar una afección que puede tratarse o prevenirse con un fármaco tipo amina, o puede estar tomando un fármaco tipo amina con fines de mantenimiento de la salud.

5 Tal como se usa en el presente documento, los términos "tópico" y "tópicamente" significan la aplicación a la superficie de la piel o la mucosa de un mamífero, mientras que los términos "transdérmico" y "transdérmica" connotan un paso a través de la piel o la mucosa (incluyendo la mucosa oral, bucal, nasal, rectal y vaginal), en circulación sistémica. Por lo tanto, las composiciones descritas en este documento pueden aplicarse tópicamente a un sujeto para lograr la administración transdérmica de un fármaco tipo amina, en donde el fármaco tipo amina se selecciona de anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.

10 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

15 Como se usa en el presente documento, 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 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 descritas en el presente documento, incluso aunque los expertos en la técnica consideren que dicha dosis es una cantidad terapéuticamente eficaz. Solo por conveniencia, a continuación se proporcionan dosificaciones ejemplo, cantidades de administración de fármacos, cantidades terapéuticamente eficaces y niveles terapéuticos con referencia a sujetos humanos adultos. Los expertos en la técnica pueden ajustar tales cantidades de acuerdo con las prácticas estándar según sea necesario para tratar a un sujeto y/o afección/enfermedad específica.

20 Como se usa en este documento, "área de superficie activa" significa el área de superficie de la matriz de polímero que contiene el fármaco del sistema de administración transdérmica de fármacos.

25 Las composiciones descritas en el presente documento se encuentran en una "forma finita y flexible". 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. Tales sistemas en general son conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente, tales como parches de administración transdérmica de fármacos. Las composiciones comprenden una matriz polimérica que contiene fármacos que libera un agente activo (tal como un fármaco tipo amina) al aplicarse a la piel (o cualquier otra superficie señalada anteriormente). En algunas realizaciones, la composición en forma flexible y finita puede incluir una capa de soporte y/o una capa de revestimiento de liberación además de una capa de matriz polimérica que contiene fármacos.

35 Como se usa en el presente documento, "matriz polimérica que contiene fármacos" se refiere a una composición polimérica que contiene uno o más fármacos, tales como un fármaco tipo amina, 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 adherencia por sí mismo. Otros polímeros pueden funcionar como un adhesivo o bioadhesivo mediante la adición de agentes de adherencia, plastificantes, agentes de reticulación, potenciadores de la permeación de la piel u otros excipientes. Así, en algunas realizaciones, el polímero comprende opcionalmente agentes de adherencia, plastificantes, agentes de reticulación u otros aditivos conocidos en la técnica.

40 Como se usa en el presente 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 leve y permanece pegajoso permanentemente. Como se señaló anteriormente, un polímero es un polímero adhesivo sensible a la presión si tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión per se. Otros polímeros pueden funcionar como un adhesivo sensible a la presión mediante la mezcla con agentes de adherencia, plastificantes u otros aditivos. El término adhesivo sensible a la presión también incluye mezclas de diferentes polímeros.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "componente no reactivo" identifica componentes que no contienen grupos funcionales con átomos de hidrógeno activos o grupos funcionales con átomos de hidrógeno disponibles para reacción química o interacción con un fármaco tipo amina, tal como, por ejemplo, los grupos carboxilo, hidroxilo, amina, tiol, silanol, sulfoxilo o epoxi. Como se usa en este documento, los componentes no reactivos pueden incluir monómeros que contengan grupos amida (por ej., componentes con grupos amido).

50 En algunas realizaciones, la matriz polimérica es un adhesivo sensible a la presión a temperatura ambiente y exhibe propiedades físicas deseables, como una buena adherencia a la piel, la capacidad de ser pelada o eliminada de otro modo sin traumas importantes para la la piel, retención de adherencia con el envejecimiento, etc.

55 Como se usa en el presente documento, el término "fármacos tipo amina" se refiere a anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.

#### **Polímeros acrílicos que contienen silicona**

En este documento se describen polímeros acrílicos que contienen silicona que pueden fabricarse mediante la copolimerización de monómeros acrílicos con monómeros acrílicos que contienen silicona. En realizaciones específicas, los monómeros no incluyen grupos funcionales que sean reactivos con fármacos tipo amina, como se describe con más detalle a continuación. Es decir, en realizaciones específicas, los monómeros son monómeros no reactivos, como se trata con más detalle a continuación. En otras realizaciones específicas, los polímeros están compuestos únicamente por monómeros no reactivos, tal que los polímeros no son reactivos.

Como se usa en este documento, "monómero no reactivo" y "polímero no reactivo" incluyen cualquier monómero o polímero que no incluya grupos funcionales que sean reactivos con grupos amina de fármacos tipo amina.

Como se usa en este documento, "grupos funcionales" son grupos químicos reactivos presentes en unidades monoméricas de base acrílica que modifican directamente los polímeros de base acrílica o que proporcionan sitios para reacciones adicionales. Como se usa en el presente documento, "grupos funcionales" incluye grupos químicos que son reactivos con grupos de amina de fármacos tipo amina, y que no son reactivos con grupos amina de fármacos tipo amina. Los ejemplos generales de grupos funcionales incluyen grupos carboxilo, epoxi, hidroxilo, sulfoxilo y amino. Los monómeros típicos con funcionalidad carboxilo incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, ácido maleico y ácido crotonico. Los monómeros típicos con funcionalidad hidroxilo incluyen metacrilato 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroximetilo, metacrilato de hidroximetilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de hidroxibutilo, metacrilato de hidroxibutilo, acrilato de hidroxiamilo, metacrilato de hidroxiamilo, acrilato de hidroxihexilo, metacrilato de hidroxihexilo. De estos grupos funcionales, los grupos funcionales "no reactivos" son aquellos grupos que no son reactivos con grupos amina de fármacos tipo amina. Así, por ejemplo, los grupos hidroxilo y los grupos amino son grupos funcionales "no reactivos" en el contexto de los fármacos tipo amina. Los ésteres vinílicos, tales como el acetato de vinilo, pueden ser reactivos con fármacos tipo primaria (por ej., anfetamina) y fármacos tipo amina secundaria (por ej., metilfenidato), pero en general no son reactivos (por ej., son "no reactivos") con fármacos tipo amina terciaria. (por ej., rivastigmina y fentanilo). Por lo tanto, en algunas realizaciones, los polímeros con estos grupos funcionales pueden incluirse en una composición como polímeros "no reactivos", dependiendo del fármaco que se esté formulando. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, el polímero acrílico no incluye grupos funcionales reactivos, tales como grupos carboxilo, epoxi y sulfoxilo, que generalmente son reactivos con fármacos tipo amina.

Los ejemplos de monómeros acrílicos no reactivos adecuados incluyen acrilatos de alquilo y metacrilatos de alquilo, tales como 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 y metacrilato de tridecilo, monómeros que contienen grupos amida, tales como octil-acrilamida. Como se señaló anteriormente, dependiendo del fármaco que se formule, los monómeros acrílicos no reactivos adecuados adicionales pueden incluir monómeros que contienen grupos hidroxilo, tales como el acrilato de hidroxietilo, y monómeros que contienen grupos vinilo, tales como acetato de vinilo y vinilpirrolidona.

En realizaciones específicas, un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en el presente documento está hecho de monómeros que incluyen acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, monómeros que contienen grupos amida y monómeros que contienen grupos vinilo. En realizaciones específicas adicionales, un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en el presente documento está constituido por hasta cuatro tipos de monómeros seleccionados de (1) monómeros tipo acrilato de metilo o metacrilato de metilo; (2) monómeros tipo acrilato de 2-etilhexilo o acrilato de butilo, (3) monómeros que contienen grupos amida y (4) monómeros que contienen grupos vinilo. Así, por ejemplo, un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en el presente documento puede estar constituido por los siguientes monómeros: (1) acrilato de metilo o metacrilato de metilo; (2) acrilato de 2-etilhexilo o acrilato de butilo, (3) opcionalmente, un monómero que contenga grupos amida, y (4) opcionalmente, un monómero que contenga grupos vinilo.

Los ejemplos de monómeros acrílicos que contienen silicona adecuados incluyen monómeros acrílicos con un resto de silicona, tales como siloxi-silanos y polidimetilsiloxanos de diferentes pesos moleculares, tales como 3-acriloxipropil tri(trimetilsiloxi)silano, 3-metacriloxipropil tri(trimetilsiloxi)silano, polidimetilsiloxano mono-vinil terminado, (2-acriloxietil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxietil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxietil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxietil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxietil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxietil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-1-metiletil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-1-metiletil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-1-metiletil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1-metiletil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1-metiletil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxipropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxipropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxipropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxipropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxipropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxipropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxipropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxipropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxipropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxipropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxibutil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxibutil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxibutil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxibutil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxibutil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxibutil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxibutil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxibutil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxibutil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxibutil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxibutil)-

5 tris(trimetilsiloxi)-silano, (4-acriloxibutil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (4-acriloxibutil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (4-acriloxibutil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (4-metacriloxibutil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (4-metacriloxibutil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (4-metacriloxibutil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-2-metilpropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-2-metilpropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-2-metilpropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-2-metilpropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-2-metilpropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-2-metilpropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-1,2-dimetiletil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-1,2-dimetiletil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1,2-dimetiletil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1,2-dimetiletil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1,2-dimetiletil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-1,1-dimetiletil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-1,1-dimetiletil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1,1-dimetiletil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1,1-dimetiletil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-1,1-dimetiletil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-2,2-dimetiletil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (2-acriloxi-2,2-dimetiletil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-2,2-dimetiletil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-2,2-dimetiletil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (2-metacriloxi-2,2-dimetiletil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxi-1-metilpropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxi-1-metilpropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxi-1-metilpropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxi-1-metilpropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxi-1-metilpropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxi-1-metilpropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxi-2-metilpropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxi-2-metilpropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, (3-acriloxi-2-metilpropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxi-2-metilpropil)-dimetil-(trimetilsiloxi)-silano, (3-metacriloxi-2-metilpropil)-monometil-bis(trimetilsiloxi)-silano, y (3-metacriloxi-2-metilpropil)-tris(trimetilsiloxi)-silano, etc.

En realizaciones específicas, un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en el presente documento incluye metacrilato de 3-tris(trimetilsiloxi)propilo (TRIS), polidimetilsiloxano mono-vinil terminado (PDMS), o una combinación de los mismos.

25 Las propiedades de adhesión de los polímeros se pueden seleccionar y ajustar seleccionando y controlando los monómeros y las proporciones de monómeros. En general, el polímero puede estar compuesto por los monómeros acrílicos y monómeros acrílicos que contienen silicona en cualquier cantidad relativa. En algunas realizaciones, el polímero está compuesto por 1- 99% en peso de monómeros acrílicos y 99-1% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, en base al peso seco total del polímero. En realizaciones específicas, el polímero está compuesto
 30 por hasta un 50% en peso de monómeros acrílicos y al menos un 50% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, basado en el peso seco total del polímero. En otras realizaciones específicas, el polímero comprende al menos un 50% en peso de monómeros acrílicos y al menos un 50% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, en base al peso seco total del polímero.

#### **Matriz polimérica (capa que contiene el fármaco)**

35 Los polímeros acrílicos que contienen silicona descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, como un componente polimérico de una matriz polimérica de una composición de administración transdérmica de fármacos.

En algunas realizaciones, la composición de administración transdérmica de fármacos es un sistema monolítico en el que la matriz polimérica que comprende uno o más polímeros acrílicos que contienen silicona y el o los agentes activos es la única capa polimérica del sistema (aunque el sistema puede comprender adicionalmente un soporte y revestimiento de liberación). En otras realizaciones, la composición de administración transdérmica de fármacos es un sistema de múltiples capas, en el que el o los polímeros acrílicos que contienen silicona están presentes en una o más de una capa que contiene fármacos y una capa que no contiene fármacos.
 40

De acuerdo con cualquiera de estas realizaciones, la capa que contiene fármacos puede consistir en el o los polímeros acrílicos que contienen silicona y el o los agentes activos, por ej., la capa que contiene fármacos se formula únicamente con el o los polímeros acrílicos que contiene silicona y el o los agentes activos. Alternativamente, la capa que contiene fármacos puede incluir otros componentes. En algunas realizaciones, la capa que contiene fármacos incluye otro u otros polímeros, tal como puede ser efectivo para mejorar las propiedades físicas o farmacocinéticas de las composiciones, tales como la solubilidad de los fármacos, el flujo de los fármacos, la adhesión, la resistencia a la formación de cristales, la resistencia al flujo en frío, etc. El o los otros polímeros se pueden seleccionar de polímeros acrílicos, polímeros de silicona, polímeros a base de caucho, tales como uno o más adhesivos sensibles a la presión a base de caucho, tales como poliisopreno natural o sintético, polibutileno, poliisobutileno, polímeros de estireno-butadieno, copolímeros de bloques estireno-isopreno-estireno (tales como Kraton® D1111 KT), polímeros hidrocarbonados, tales como caucho butilo, polímeros que contienen halógenos, tales como poliacrílico-nitrilo, politetrafluoroetileno, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno) y policlorodieno, y otros copolímeros de los mismos. Adicional o alternativamente, como se discutió anteriormente, la matriz polimérica puede comprender un polímero no adhesivo, tal como etilcelulosa.
 45
 50
 55

En algunas realizaciones, la capa que contiene fármacos incluye uno o más de otros componentes, incluyendo otros componentes usados típicamente en composiciones de administración transdérmica de fármacos, tales como antioxidantes, potenciadores de la permeación de la piel, agentes de adherencia, plastificantes, agentes reticulantes u otros excipientes conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, cualquiera de tales componentes no es reactivo, como se trató anteriormente.
 60

5 Cuando los polímeros acrílicos que contienen silicona, como se describen en el presente documento, se usan para formular fármacos tipo amina, se puede lograr un flujo de fármaco más alto en comparación con la formulación de la misma cantidad del mismo fármaco en una composición correspondiente basada en polímeros acrílicos. Además, las composiciones fabricadas utilizando polímeros acrílicos que contienen silicona muestran una buena estabilidad y una fuerza de pelado del revestimiento de liberación satisfactoria (por ej., estable) a lo largo del tiempo.

### Antioxidantes

10 En algunas realizaciones, la matriz polimérica incluye un antioxidante. En algunas realizaciones, el antioxidante es butilhidroxitolueno (BHT) y/o butilhidroxianisol (BHA). En otras realizaciones, el antioxidante es, adicional o alternativamente, terc-butil-hidroquinona (TBHQ), alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, galato de propilo, ácido fumárico, ácido málico, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio y similares. En algunas realizaciones, el antioxidante es un componente no reactivo como se trató anteriormente. En realizaciones específicas, el antioxidante (o combinaciones de los mismos) se utiliza en una cantidad total de aproximadamente 0 a aproximadamente 1,0% en peso, incluyendo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0% en peso, tal como aproximadamente 0,1% en peso, aproximadamente 0,25 % en peso, y aproximadamente 0,5% en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica.

### Potenciadores de la penetración

20 En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende uno o más potenciadores de la penetración. Un "potenciador de la penetración" es un agente conocido por acelerar la administración del fármaco a través de la piel. Estos agentes también se han denominado acelerantes, adyuvantes y promotores de absorción, y se denominan colectivamente en la presente memoria como "potenciadores". Esta clase de agentes incluye aquellos con diversos mecanismos de acción, incluidos aquellos que tienen la función de mejorar la absorción percutánea, por ejemplo, cambiando la capacidad del estrato córneo para retener la humedad, suavizar la piel, mejorar la permeabilidad de la piel y actuar como asistentes de la penetración o agentes de apertura de los folículos capilares o cambiando el estado de la piel, incluida la capa límite. En algunas realizaciones, el potenciador de la penetración es un componente no reactivo como se trató anteriormente.

25 Los potenciadores de la penetración ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes polihídricos tales como dipropilenglicol, propilenglicol y polietilenglicol; aceites tales como aceite de oliva, escualeno y lanolina; éteres grasos tales como cetil éter y oleil éter; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo; urea y derivados de urea, tales como la alantoína, que afectan a la capacidad de la queratina para retener la humedad; disolventes polares tales como dimetildecilfosfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetilaurilamida, dodecilmirrolidona, isosorbitol, dimetilacetona, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido y dimetilformamida que afectan a la permeabilidad de la queratina; ácido salicílico que suaviza la queratina; aminoácidos que son asistentes de la penetración; nicotinato de bencilo que es un agente de apertura de los folículos pilosos; y tensioactivos alifáticos de alto peso molecular, tales como las sales de lauril-sulfato, que cambian el estado de la superficie de la piel y los fármacos administrados. Otros agentes incluyen los ácidos oleico y linoleico, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, oleato de propilo y palmitato de isopropilo.

En algunas realizaciones, la matriz polimérica no comprende un potenciador de la penetración.

40 Cuando está presente, un potenciador de la penetración se usa típicamente en una cantidad de hasta aproximadamente 30% en peso de la matriz polimérica, incluyendo hasta 30% en peso, hasta aproximadamente 20% en peso, incluyendo 20% en peso, o hasta aproximadamente 10% en peso, hasta 10% en peso, o hasta 5% en peso, incluyendo hasta 5% en peso, basado en el peso seco de la matriz polimérica.

### Agentes de adherencia

45 En algunas realizaciones, la matriz polimérica comprende uno o más agentes adherentes, tales como hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos alifáticos y aromáticos mixtos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos aromáticos sustituidos, ésteres hidrogenados, politerpenos, fluido de silicona, aceite mineral y colofonias de madera hidrogenadas. En algunas realizaciones, la matriz polimérica incluye uno o más agentes adherentes seleccionados de ésteres de colofonia, resinas hidrocarbonadas alifáticas, resinas hidrocarbonadas aromáticas, resinas terpénicas, polibuteno y polibuteno hidrogenado.

### Otros excipientes

50 En algunas realizaciones, la matriz polimérica incluye uno o más espesantes, cargas y/u otros aditivos o componentes conocidos para su uso en sistemas de administración transdérmica de fármacos.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la matriz polimérica incluye una o más de polivinilpirrolidonas solubles e insolubles (PVP), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, derivados de celulosa y dióxido de silicona (SiO<sub>2</sub>) y otros componentes.

55 En algunas realizaciones, la matriz polimérica incluye uno o más ligantes, tales como la lecitina, que se "unen" a los otros ingredientes; uno o más agentes reológicos (espesantes) que contienen silicona, tales como sílice pirógena,

arena de grado reactivo, sílice precipitada, sílice amorfa, dióxido de silicio coloidal, sílice fundida, gel de sílice, cuarzo y materiales silíceos en partículas comercialmente disponibles como Syloid®, Cabosil®, Aerosil® y Whitelite®, tales como para potenciar la consistencia uniforme o la fase continua de la composición o el revestimiento.

5 Otros aditivos y excipientes incluyen diluyentes, estabilizantes, cargas, arcillas, agentes tamponantes, biocidas, humectantes, antiirritantes, conservantes, agentes plastificantes, agentes reticulantes, agentes saborizantes, colorantes, pigmentos y similares.

10 Estas sustancias pueden estar presentes en cualquier cantidad suficiente para impartir las propiedades deseadas a la composición, y se usan típicamente en cantidades que totalizan hasta el 50%, incluyendo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, en peso basado en el peso seco del polímero de la matriz. Como se señaló anteriormente, en algunas realizaciones, cualquiera de tales componentes son componentes no reactivos.

15 En algunas realizaciones, una capa de matriz polimérica que contiene fármacos de una composición de administración transdérmica de fármacos comprende los siguientes componentes en peso, basado en el peso seco de la capa de matriz polimérica que contiene fármacos: 1% a 50% de fármaco, incluyendo 2% a 30 % de fármaco; 50% a 90% de copolímero(s) acrílico(s) que contiene(n) silicona, incluyendo 70% a 90% de copolímeros acrílicos que contienen silicona; 0% a 50% de otros componentes opcionales, tales como, por ejemplo, adhesivos acrílicos no reactivos sensibles a la presión, agentes de adherencia, antioxidantes, potenciadores de la absorción, etc.

### Agentes activos

20 Como se indicó anteriormente, los polímeros acrílicos que contienen silicona descritos en el presente documento son útiles, por ejemplo, como un componente polimérico de una matriz polimérica de una composición de administración de fármacos por vía transdérmica. En general, los polímeros son útiles en composiciones para la administración transdérmica de cualquier agente activo. En realizaciones específicas, los polímeros se usan en composiciones para la administración transdérmica de fármacos tipo amina. Cuando los polímeros se usan para formular fármacos tipo amina, puede ser particularmente ventajoso usar monómeros no reactivos, polímeros no reactivos y otros componentes no reactivos, como se trató anteriormente.

25 Como se mencionó anteriormente, la expresión "fármacos tipo amina" se refiere a anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.

30 La anfetamina (alfa-metilfenetilamina) es un fármaco quiral. El producto de anfetamina oral Adderall® disponible comercialmente incluye varias sales de anfetamina diferentes, que incluyen sulfato de anfetamina, sacarato de anfetamina y aspartato de anfetamina monohidrato, en una proporción global de *d*-anfetamina a *l*-anfetamina de 3:1. La anfetamina se puede usar, por ejemplo, para lograr la estimulación del sistema nervioso central, para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención (ADD) y/o el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (ADHD), y/o para el tratamiento de la narcolepsia.

35 El metilfenidato (éster metílico del ácido *a*-fenil-2-piperidinacético) es un fármaco quiral. Si bien los productos de metilfenidato disponibles comercialmente (tales como las pastillas para vía oral del producto Ritalin® y el parche transdérmico del producto Daytrana®) incluyen una mezcla 50:50 (racémica) de *d*- y *l*-treo-metilfenidato, se cree que el isómero *d*-treo-metilfenidato tiene mayor actividad farmacológica. Las composiciones descritas en el presente documento pueden formularse con cualquier isómero de metilfenidato, aunque las composiciones que comprenden una mezcla racémica de *d*- y *l*-treo-metilfenidato, o que comprenden principalmente el isómero *d*-treo-metilfenidato pueden ser las más relevantes comercialmente.

40 El metilfenidato, incluido en particular la base metilfenidato, tiene un resto de amina secundaria y un resto de éster metílico, y es inestable y sufre degradación en presencia de grupos funcionales reactivos, tales como átomos de hidrógeno activo o grupos funcionales con átomos de hidrógeno disponibles para reacción química o interacción con el metilfenidato, tales como, por ejemplo, grupos carboxilo, hidroxilo, amina, tiol, silanol o epoxi, que pueden estar presentes en polímeros, potenciadores, excipientes y otros componentes que típicamente se pueden usar en composiciones transdérmicas. Los principales degradantes del metilfenidato incluyen el ácido ritálico y el isómero eritol, cuyas concentraciones aumentan significativamente con cantidades crecientes (en peso) de grupos funcionales. Tal degradación puede reducir en gran medida la cantidad de especies activas presentes en una composición después del almacenamiento, reduciendo así la cantidad de metilfenidato activo disponible para la administración del fármaco. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las composiciones de metilfenidato descritas en el presente documento se formulan sin componentes que tengan tales grupos funcionales. Esto es, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se formulan solo con componentes no reactivos como se definió anteriormente y se trata con más detalle a continuación.

55 La rivastigmina, *N*-etil-*N*-metilcarbamato de (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo, es un fármaco tipo amina terciaria. Es un agente parasimpaticomimético o colinérgico aprobado para el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer y la demencia debida a la enfermedad de Parkinson. El fármaco se puede administrar por vía oral o transdérmica. El producto de rivastigmina para administración transdérmica disponible comercialmente (Exelon®) está diseñado para uso diario y comprende cuatro capas: una capa de soporte, una capa matriz de polímero-fármaco y una capa adhesiva y un revestimiento de liberación. El parche Exelon® está disponible en dos tamaños, un parche de 5

cm<sup>2</sup> que incluye 9 mg de rivastigmina y administra aproximadamente 4,6 mg de rivastigmina en 24 horas, y un parche de 10 cm<sup>2</sup> que incluye 18 mg de rivastigmina y administra aproximadamente 9,5 mg de rivastigmina en 24 horas. (La dosis efectiva recomendada es el parche de 10 cm<sup>2</sup> que proporciona una dosis de 9,5 mg/24 horas).

5 La paroxetina, (3S,4R)-3-[(2H-1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina, tiene un resto de amina secundaria, y se usa para tratar la depresión mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de pánico, la ansiedad social, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de ansiedad generalizada y los síntomas vasomotores (por ej., sofocos y sudores nocturnos) asociados con la menopausia.

10 La clonidina, N-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina, se usa para tratar la presión arterial alta, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, los trastornos de ansiedad, abstinencia (de alcohol, opioides o fumar), la migraña, el enrojecimiento de la menopausia, la diarrea y ciertas afecciones dolorosas. El producto de clonidina transdérmica disponible comercialmente, por ej., Catapres-TTS®, está diseñado para proporcionar una administración sistémica continuo de clonidina durante 7 días a una velocidad aproximadamente constante. Catapres-TTS® está disponible en tres tamaños, un parche de 3,5 cm<sup>2</sup> que incluye 2,5 mg de clonidina y administra aproximadamente 0,1 mg de clonidina por día, un parche de 7,0 cm<sup>2</sup> que incluye 5 mg de clonidina y administra aproximadamente 0,2 mg de clonidina por día y un parche de 10,5 cm<sup>2</sup> que incluye 7,5 mg de clonidina y administra aproximadamente 0,3 mg de clonidina por día.

15 La cantidad de fármaco a incorporar en la matriz polimérica varía dependiendo del fármaco específico, el efecto terapéutico deseado y el tiempo durante el cual el sistema debe proporcionar terapia. Por lo tanto, en una realización, la composición comprende una cantidad de fármaco suficiente para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de fármaco durante el período de aplicación previsto, tal como 12 horas, 24 horas, de 1 día a 3 días, 7 días o más, incluyendo por 1 día, por 2 días, por 3 días, por 4 días, por 5 días, por 6 días, por 7 días, o por más tiempo.

### Soporte

25 Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento puede incluir un soporte o película impermeable al fármaco, adyacente a una cara de la matriz polimérica. (Por "impermeable" al fármaco se entiende que no se observa una pérdida sustancial de fármaco a través de la capa de soporte). Cuando está presente, el soporte protege la matriz polimérica del ambiente y evita la pérdida del fármaco y/o la liberación de otros componentes al entorno durante el uso. Los materiales adecuados para uso como soportes son bien conocidos en la técnica y pueden comprender películas de poliéster, polietileno, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliuretanos y similares, láminas metálicas, tejidos no tejidos, telas y laminados disponibles comercialmente. 30 Un material soporte típico tiene un espesor en el intervalo de 2 a 1000 micrómetros. Los materiales soporte adecuados incluyen películas soportes disponibles comercialmente, tales como soportes transpirables tales como los soportes 3M CoTran™ que presentan una velocidad baja de transmisión de vapor y humedad y alta de transmisión de oxígeno, soportes de laminados no transpirables como los soportes 3M Scotchpak® (3M, St. Paul, MN ) y los soportes Dow® (Dow Chemical Company, Midland, MI).

### 35 Revestimiento de liberación

Cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento puede incluir un revestimiento de liberación, típicamente ubicado adyacente a la cara opuesta del sistema en comparación con la capa soporte. Cuando está presente, el revestimiento de liberación se retira del sistema antes de usarlo para exponer la capa de matriz de polímero antes de la aplicación tópica. Los materiales adecuados para su uso como revestimientos de liberación son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente, e incluyen revestimientos de liberación de polietileno, polipropileno, poliéster y poliestireno revestidos con silicona vendidos bajo la marca PRIMELINER™ suministrados por Loparex LLC (Cary, NC), revestimientos de liberación de poliéster revestidos con un fluoropolímero 3M Scotchpak™ suministrados por 3M (St. Paul, MN), tales como Scotchpak™ 1020, 1022, 9741, 9742, 9744, 9748 y 9755 (películas de poliéster revestidas con fluoropolímero) y productos disponibles comercialmente de Dow Corning Corporation designados como Bio-Release® y Syl-off® 7610 (ambos basados en silicona). En algunas realizaciones, cuando la matriz polimérica comprende un polímero acrílico que contiene silicona como se describe en el presente documento, se proporciona un adhesivo facial que no contiene silicona entre la matriz polimérica y un revestimiento de liberación revestido con silicona.

### Embalaje

50 El sistema de administración transdérmica de fármacos se puede embalar o proporcionar en un embalaje, tal como un material tipo estuche usado en la técnica anterior para los sistemas de administración transdérmica de fármacos en general o para los sistemas de administración transdérmica de fármacos para el fármaco tipo amina terciaria específico que se está formulando (por ej., rivastigmina, fentanilo o rotigotina). Por ejemplo, las películas de embalaje Surlyn® de DuPont o de Barex® de Graphic Packaging se pueden usar en un material tipo estuche.

### 55 Métodos de fabricación

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, tales como mezclar el (los) polímero(s) y cualquier otro componente con una cantidad apropiada del agente activo

(fármaco) en presencia de un disolvente apropiado, tal como un disolvente orgánico volátil, moldeo de la mezcla húmeda sobre un revestimiento de liberación, seguido de la evaporación del o de los disolventes volátiles en condiciones apropiadas de secado, estratificando la capa seca de fármaco en adhesivo en el revestimiento de liberación sobre una película de soporte.

- 5 Un método general ejemplo para preparar un producto final unitario de una composición como se describe en el presente documento en una forma flexible y finita, es el siguiente:
1. Las cantidades apropiadas de uno o más polímeros, disolvente(s) y/o codisolvente(s), y otros componentes opcionales se combinan y se mezclan completamente en un recipiente.
  - 10 2. El fármaco tipo amina se agrega a la mezcla y se agita hasta que el fármaco se mezcle uniformemente en la misma.
  3. La composición se transfiere a una operación de revestimiento en la que se reviste sobre un revestimiento de liberación a un espesor especificado controlado. La composición revestida se pasa a continuación a través de un horno con el fin de eliminar todos los disolventes de procesamiento volátiles.
  - 15 4. La composición revestida en el revestimiento de liberación se pone luego en contacto con una capa de soporte y se enrolla en rollos.
  5. Los sistemas de administración de tamaño y forma adecuados se troquelan a partir del material del rollo y luego se embolsan.

20 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 específicos, agentes activos, disolventes y/o codisolventes y componentes opcionales utilizados en la composición, pero estos factores pueden ser ajustados por los expertos en la técnica. El orden en el que se realiza cada etapa del método se puede cambiar si es necesario sin desvirtuar la invención.

25 De acuerdo con cualquiera de las realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento, el tamaño del producto final está, en algunas realizaciones, en el intervalo de aproximadamente 2 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 60 cm<sup>2</sup>, incluyendo de aproximadamente 15 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 30 cm<sup>2</sup>, incluyendo 12,5 cm<sup>2</sup>, 14,5 cm<sup>2</sup>, 15 cm<sup>2</sup>, 18,75 cm<sup>2</sup>, 22,5 cm<sup>2</sup>, 25 cm<sup>2</sup>, 30 cm<sup>2</sup>, 37,5 cm<sup>2</sup> y 45 cm<sup>2</sup>.

### Métodos de uso

30 Las composiciones descritas en el presente documento son útiles en métodos para la administración transdérmica de fármacos tipo amina, que incluyen métodos terapéuticos para tratar afecciones para las que se sabe que los agentes activos son útiles, como se ha descrito anteriormente. En tales realizaciones, se aplica tópicamente a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de fármacos tipo amina como se describe en el presente documento.

35 En algunas realizaciones, las composiciones logran la administración transdérmica de agente activo durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas, que incluye un período de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas a al menos aproximadamente 12 horas, o más largo, incluyendo hasta e incluyendo aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan para una aplicación diaria.

40 En otras realizaciones, las composiciones logran la administración transdérmica de agente activo durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 7 días, o más largo. En algunas realizaciones, las composiciones se formulan para una o dos aplicaciones semanales.

Las composiciones descritas en el presente documento logran un flujo transdérmico de agente activo que es suficiente para tener un efecto terapéutico. Como se usa en este documento, "flujo" (también llamado "tasa de permeación") se define como la absorción de un medicamento a través de la piel o el tejido de la mucosa, y se describe por la primera ley de difusión de Fick:

$$45 \quad J = -D \left( \frac{dC_m}{dx} \right)$$

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

50 De acuerdo con otras realizaciones, se proporcionan composiciones como se describen en el presente documento para uso en la administración transdérmica de agente activo, tal como para uso por aplicación tópica sobre la piel o mucosa de un sujeto que lo necesite.

Los siguientes ejemplos específicos se incluyen como ilustrativos de las composiciones descritas en este documento. Estos ejemplos no tienen la intención de limitar el alcance de la invención. Otros aspectos de la invención serán

evidentes para los expertos en la técnica a la que se refiere la invención.

### Ejemplo 1

Los copolímeros acrílicos que contienen silicona se sintetizan por copolimerización utilizando metodologías conocidas en la técnica. Por ejemplo, los monómeros acrílicos se copolimerizan con monómeros acrílicos que contienen silicona en un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo, con un iniciador apropiado, tal como 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN), a una temperatura apropiada.

El copolímero acrílico A que contiene silicona se prepara como sigue: en un matraz de fondo redondo de 2 L, que se equipa con un termómetro, condensador, agitador de acero inoxidable, baño de agua y embudo de adición se mezcla una carga inicial que contiene 9,7 g de acrilato de metilo (MA), 20,9 g de acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA), 95,1 g de metacrilato de 3-(tris(trimetilsililo)propilo) (TRIS), 0,074 g de AIBN y 125,5 g de acetato de etilo (disolvente). Con agitación, la carga inicial se calienta a 80°C y se deja a reflujo durante 15 minutos. Luego se agrega uniformemente durante 2 horas una mezcla de 29,0 g de MA, 62,5 g de 2-EHA, 285,3 g de TRIS, 0,22 g de AIBN y 377,0 g de acetato de etilo. Después de la adición, el matraz se mantiene de 80°C a reflujo durante la noche. Luego, la disolución resultante que contiene el polímero A se enfría y se vierte en un recipiente. El contenido de sólidos de la disolución de polímero A se ensayó al 55,8% (p/p).

Se siguió un procedimiento similar para fabricar los polímeros que contienen silicona B, C, D y E. Las propiedades de estos polímeros se resumen en la siguiente tabla. El peso molecular de los polímeros se midió mediante el método de cromatografía de permeación por gel (GPC). Las propiedades adhesivas se probaron de acuerdo con procedimientos de ensayo estándar.

	Componentes (relación en peso)	Mw promedio	Adherencia de la sonda (g/ 0,5 cm <sup>2</sup> )	Pelado del revestimiento de liberación, g/1,27 cm (g/0,5")	Pelado del acero inoxidable, g/1,27cm (g/0,5")	Cizalla (min, anchura 1,91 cm (0,75"), 250 g)
A	MA/EHA/TRIS (7,7/16,5/75,8)	184,926	1072	11,2	1603,7	3,7
B	MA/EHA/PDMS (33,3/33,3/33,3)	460,256	14,5	0,5	86,6	78,8
C	MA/EHA/TRIS (20/5/75)	324,339	460,7	4,3	455,3	246,0
D	MA/EHA/TRIS/PDMS (40/10/30/20)	629,506	317,6	4,0	393,7	1414
E	MMA/EHA/TRIS (12,5/7,5/80)	175,287	255	15,3	333,4	201,3

PDMS: poldimetilsiloxano mono-vinil terminado  
MMA: metacrilato de metilo

Como se ve comparando los componentes del monómero y las propiedades del polímero, las propiedades de los polímeros se pueden seleccionar, ajustar y controlar seleccionando los monómeros y las proporciones de monómeros. Además, como se trató anteriormente, para los fármacos que son menos solubles en polímeros de silicona que en polímeros acrílicos (por ej., la mayoría de los fármacos), se espera que el aumento de la cantidad relativa del o de los monómeros que contienen silicona en los polímeros disminuya la solubilidad del fármaco, dando como resultado un aumento en el flujo de fármaco para una concentración dada de fármaco.

### Ejemplo 2

Se formuló metilfenidato en el polímero acrílico B que contiene silicona (descrito anteriormente) para preparar una composición que comprendía 20% de metilfenidato y 80% de polímero B. Se evaluó *in vitro* el flujo de fármaco a través de la piel de un cadáver humano durante 24 horas. Los resultados en comparación con los resultados obtenidos con la matriz polimérica del producto comercial Daytrana® (20% de metilfenidato, 80% de mezcla de polímero acrílico adhesivo sensible a la presión y polímero de silicona adhesivo sensible a la presión) se muestran en la Figura 1 y se sumarizan a continuación.

Lote nº	Formulación (Soporte SP 9732)	Flujo en 94 h (mcg/cm <sup>2</sup> /h)	Relación flujos
65654	Daytrana	9,10	1,0
RN070-132-4L	20% de MPH + 80% de copolímero B	10,48	1,15

Los resultados muestran que la composición basada en el polímero B logró un flujo de fármaco comparable al de Daytrana®.

Para comparar, en la Figura 2 se representa el flujo *in vitro* de una composición preparada con 20% de metilfenidato en 80% de adhesivo acrílico sensible a la presión (Gelva® 3087) y de Daytrana® y se resumen a continuación.

Lote nº	Formulación (Soporte SP 9732)	Flujo en 94 h (mcg/cm <sup>2</sup> /h)	Relación flujos
40794	Daytrana	31,7	1,0
RN007-141-2L	20% de MPH + 80% de Gelva 3087	17,6	0,56

5 Los resultados indican que el adhesivo acrílico sensible a la presión logra un flujo significativamente menor que la matriz polimérica del producto Daytrana®.

### Ejemplo 3

La composición de metilfenidato/polímero B descrita anteriormente se aplicó a un soporte y un revestimiento de liberación, y se evaluó durante 4 meses la fuerza de desprendimiento del revestimiento de liberación. Los resultados en comparación con los resultados obtenidos con el producto comercial Daytrana® se muestran a continuación.

Lote nº	Formulación (p/p)	Pelado del revestimiento de liberación, g/1,27 cm, n=3 (g/0,5", n = 3)			
		1M	2M	3M	4M
RN056-32-4L	Daytrana recién fabricado	9,2	22,4	39,9	80,6
RN070-132-4L	20% de MPH + 80% de Copolímero B	23,3	25,0	22,4	18,7

10 Los resultados muestran que la fuerza de desprendimiento para la composición del polímero B se mantuvo estable y baja, mientras que la del producto Daytrana® aumentó con el tiempo.

### Ejemplo 4

15 La anfetamina se formuló en el polímero acrílico B que contiene silicona (descrito anteriormente) para preparar una composición que comprende un 15% de anfetamina y un 85% de polímero B. Se evaluó *in vitro* durante 24 horas el flujo de fármaco a través de la piel de un cadáver humano. Los resultados se muestran en la Figura 3 en comparación con el flujo de una composición de matriz polimérica preparada con un 15% de anfetamina en polímeros acrílicos adhesivos sensibles a la presión sin ningún resto de silicona.

20 La composición de anfetamina/polímero B descrita anteriormente se aplicó a un soporte y un revestimiento de liberación, y se evaluó durante 4 meses la fuerza de pelado del revestimiento de liberación. Los resultados en comparación con los resultados conseguidos con la matriz de polímero acrílico adhesivo sensible a la presión se muestran a continuación.

Lote nº	Formulación (p/p)	Pelado del revestimiento de liberación, g/1,27 cm, n=3 (g/0,5", n = 3)			
		1M	2M	3M	4M
RM049-64-4L	15% de Anfetamina + 42,5% de Gelva 3087 + 42,5% de BioPSA 4102	13,9	62,1	51,8	91,5
RN076-39-3L	15% de Anfetamina + de 85,0% de Copolímero B	-	14,8	7,6	4,4

### Ejemplo 5

25 Se formuló rivastigmina en el polímero acrílico B que contiene silicona (descrito anteriormente) para preparar una composición que comprendía 20% de rivastigmina y 80% de polímero B. Se evaluó *in vitro* durante 24 horas el flujo de fármaco a través de la piel de un cadáver humano. Los resultados se muestran en la Figura 4 en comparación con el flujo del producto comercial Exelon® que incluye 20% de rivastigmina. Los resultados muestran que el flujo de la composición del polímero B fue significativamente mayor que el del producto comercial Exelon®.

Lote nº	Formulación (Soporte SP 9732)	Flujo en 24 h (mcg/cm <sup>2</sup> /h)	Relación flujos
Exelon	Exelon	19,11	1,0
RN083-44-3L	20% de Rivastigmina + 80% de Copolímero B	33,25	1,74

30 La composición de rivastigmina/polímero B descrita anteriormente se aplicó a un soporte y a un revestimiento de liberación, y se evaluó durante 4 meses la fuerza de pelado del revestimiento de liberación.

Lote nº	Formulación (p/p)	Pelado del revestimiento de liberación, g/1,27 cm, n=3 (g/0,5", n = 3)			
		1M	2M	3M	4M
RN083-44-3L	20% de Rivastigmina + 80,0% de Copolímero B	8,8	21,8	31,9	20,8

Los resultados muestran que la fuerza de pelado del revestimiento de liberación de la composición del polímero B se mantuvo estable y baja después del almacenamiento durante 4 meses en condiciones ambientales.

#### Ejemplo 6

- 5 Se formuló paroxetina en un polímero acrílico E que contiene silicona (descrito anteriormente) para preparar composiciones que comprenden un 2,5% de paroxetina y un 97,5% de polímero E y un 5% de paroxetina y un 95% de polímero. Se evaluó *in vitro* durante 72 horas el flujo de fármaco a través de la piel de un cadáver humano. Los resultados se muestran en la Figura 5. Los resultados muestran que el flujo de la composición del polímero E se correlacionó directamente con la concentración de carga del fármaco.
- 10 Las composiciones de paroxetina/polímero E descritas anteriormente se aplicaron a un soporte y a un revestimiento de liberación, y se evaluó durante 4 meses la fuerza de pelado del revestimiento de liberación en condiciones ambientales. Los resultados se muestran a continuación.

Lote nº	Formulación (p/p)	Pelado del revestimiento de liberación, (g/1,27 cm, n=3) (g/0,5", n=3)		
		0	2M	4M
RN 100-122-1 L	2,5% de Paroxetina + 97,5% de copolímero E	37,5	29,3	21,7
RN100-122-2L	5% de Paroxetina + 95% de copolímero E	42,4	19,2	17,0

- 15 Los resultados muestran que la fuerza de pelado del revestimiento de liberación de la composición del polímero E se mantuvo baja después del almacenamiento durante 4 meses en condiciones ambientales.

#### Ejemplo 7

- 20 Se formuló clonidina en los polímeros acrílicos B, C o D que contienen silicona (descritos anteriormente) para preparar una composición que comprendía 2% de clonidina y 98% de los polímeros B, C o D. Las composiciones se aplicaron a soportes y revestimientos de liberación, y se evaluó durante 4 meses la fuerza de pelado del revestimiento de liberación en condiciones ambientales.

Lote nº	Formulación (p/p)	Pelado del revestimiento de liberación, (g/1,27 cm, n=3) (g/0,5", n=3)			
		1M	2M	3M	4M
RN090-90-1L	2% de Clonidina + 98,0% de Copolímero B	10,4	14,6	12,4	13,6
RN090-90-2L	2% de Clonidina + 98,0% de Copolímero C	10,8	14,3	14,4	16,6
RN090-90-3L	2% de Clonidina + 98,0% de Copolímero D	10,9	14,3	17,1	22,5

Los resultados muestran que la fuerza de pelado del revestimiento de liberación de las composiciones de polímeros acrílicos que contienen silicona se mantuvo baja y estable después del almacenamiento durante 4 meses en condiciones ambientales.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración transdérmica de un fármaco tipo amina en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende una matriz polimérica que comprende un fármaco tipo amina y un polímero acrílico que contiene silicona que comprende monómeros acrílicos con monómeros acrílicos que contienen silicona, en donde el fármaco tipo amina se selecciona de anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.
2. La composición según la reivindicación 1, en la que el polímero acrílico que contiene silicona es un polímero acrílico no reactivo que contiene silicona constituido por uno o más monómeros acrílicos no reactivos y uno o más monómeros acrílicos no reactivos que contienen silicona, en donde los monómeros y el polímero no reactivos no reaccionan con los grupos amina del fármaco tipo amina.
3. La composición según la reivindicación 1, en la que el polímero acrílico que contiene silicona está constituido por uno o más monómeros acrílicos no reactivos seleccionados del grupo que consiste en 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, octil-acrilamida, acrilato de hidroxietilo, y vinilpirrolidona, acetato de vinilo, y uno o más monómeros acrílicos no reactivos que contienen silicona, en donde los monómeros no reactivos no reaccionan con los grupos amina del fármaco tipo amina.
4. La composición según la reivindicación 1, en la que el polímero acrílico que contiene silicona está constituido por (i) uno o más monómeros acrílicos seleccionados del grupo que consiste en monómeros de acrilato de metilo, monómeros tipo metacrilato de metilo, monómeros tipo acrilato de 2-etilhexilo, monómeros tipo acrilato de butilo, monómeros que contienen grupos amida y monómeros que contienen grupos vinilo, y (ii) uno o más monómeros acrílicos no reactivos que contienen silicona, en donde los monómeros no reactivos no reaccionan con los grupos amina del fármaco tipo amina.
5. La composición según la reivindicación 1, en la que el polímero acrílico que contiene silicona está constituido por (i) hasta cuatro tipos de monómeros acrílicos seleccionados del grupo que consiste en (1) monómeros tipo acrilato de metilo y metacrilato de metilo; (2) monómeros tipo acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de butilo, (3) monómeros que contienen grupos amida, y (4) monómeros que contienen grupos vinilo, y (ii) uno o más monómeros acrílicos no reactivos que contienen silicona, en donde los monómeros reactivos no reaccionan con los grupos amina del fármaco tipo amina.
6. La composición según la reivindicación 1, en la que el polímero acrílico que contiene silicona está constituido por uno o más monómeros acrílicos que contienen silicona seleccionados del grupo que consiste en siloxi-silanos y polidimetilsiloxanos, y uno o más monómeros acrílicos; o en el que el polímero acrílico que contiene silicona está constituido por uno o más monómeros acrílicos no reactivos que contienen silicona seleccionados del grupo que consiste en 3-acriloxipropil tri(trimetilsiloxi)silano, 3-metacriloxipropil tri(trimetilsiloxi)silano y polidimetilsiloxano monovinil terminado y uno o más monómeros acrílicos no reactivos, en donde los monómeros no reactivos no reaccionan con los grupos amina del fármaco tipo amina.
7. La composición según la reivindicación 1, que comprende además un soporte; que además comprende opcionalmente un revestimiento de liberación.
8. Un método para fabricar una composición para la administración transdérmica de un fármaco tipo amina en forma de un sistema finito flexible para aplicación tópica, que comprende formar una mezcla de matriz polimérica mezclando un fármaco tipo amina y un polímero acrílico que contiene silicona que comprende monómeros acrílicos con monómeros acrílicos que contienen silicona en un disolvente, aplicar la mezcla de matriz polimérica a una capa de soporte y eliminar cualquier disolvente restante, en donde el fármaco se selecciona del grupo que consiste en anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina y clonidina.
9. El método según la reivindicación 8, en el que el polímero acrílico que contiene silicona está compuesto por 1-99% en peso de monómeros acrílicos y un 99-1% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, basados en el peso seco total del polímero, en donde opcionalmente los monómeros acrílicos y los monómeros acrílicos que contienen silicona no son reactivos con los grupos amina.
10. El método según la reivindicación 9, en el que el polímero acrílico que contiene silicona está compuesto por hasta 50% en peso de monómeros acrílicos y al menos 50% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, basados en el peso seco total del polímero.
11. El método según la reivindicación 9, en el que el polímero acrílico que contiene silicona está compuesto por al menos 50% en peso de monómeros acrílicos y hasta 50% en peso de monómeros acrílicos que contienen silicona, basados en el peso seco total del polímero.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en la administración transdérmica de un fármaco tipo amina.

FIGURA 1

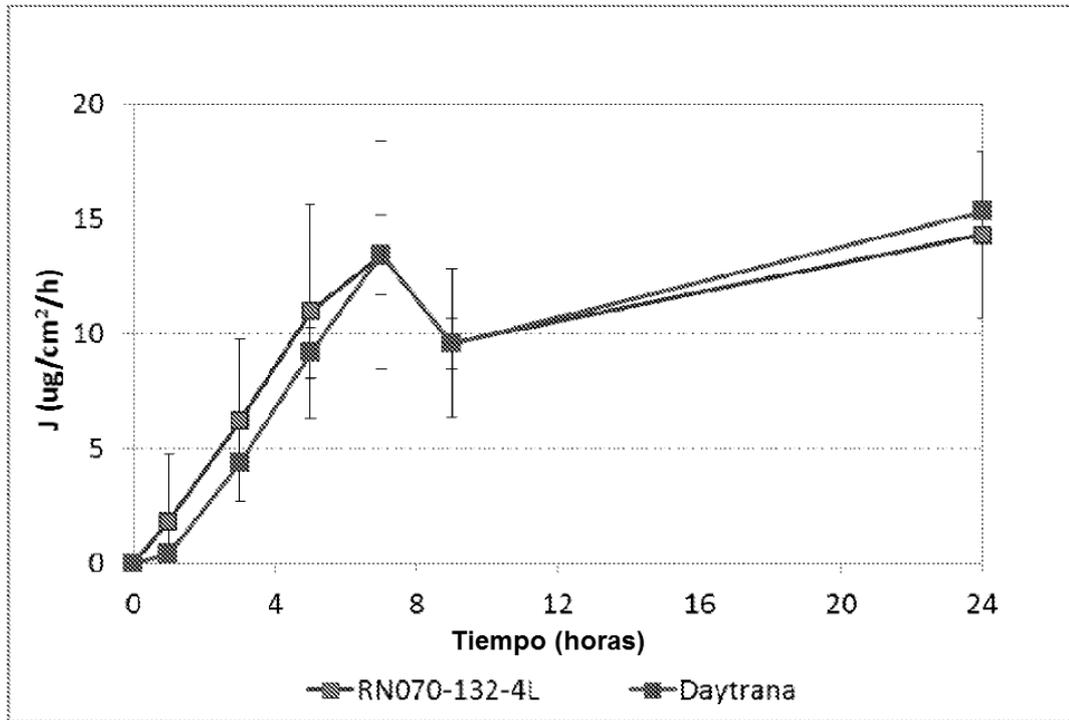


FIGURA 2

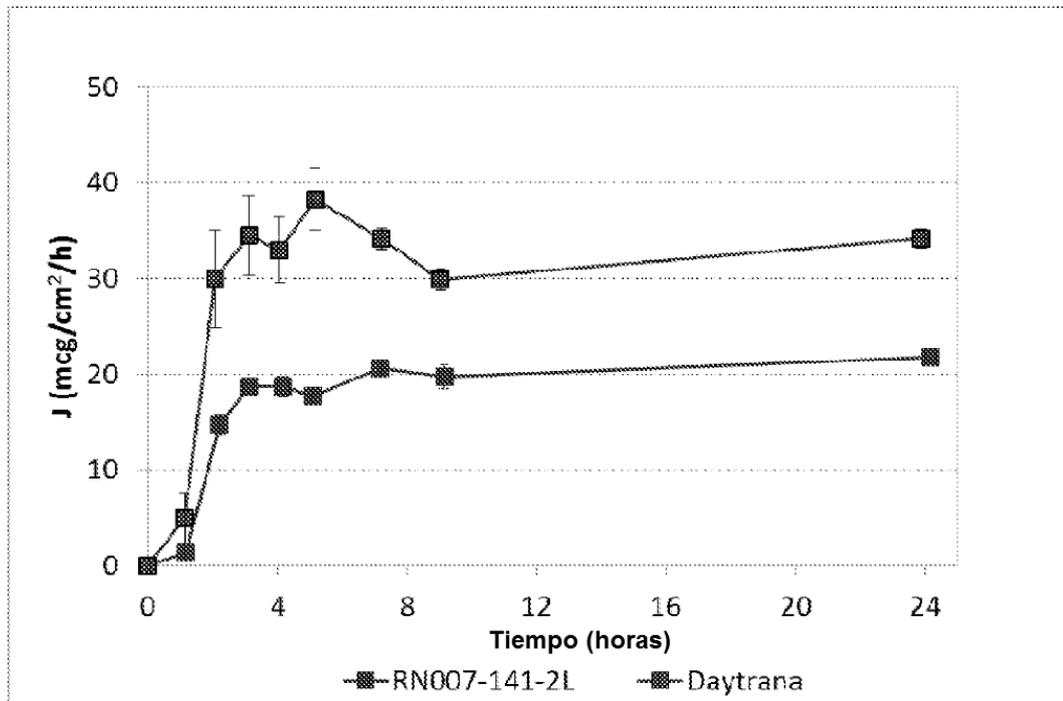


FIGURA 3

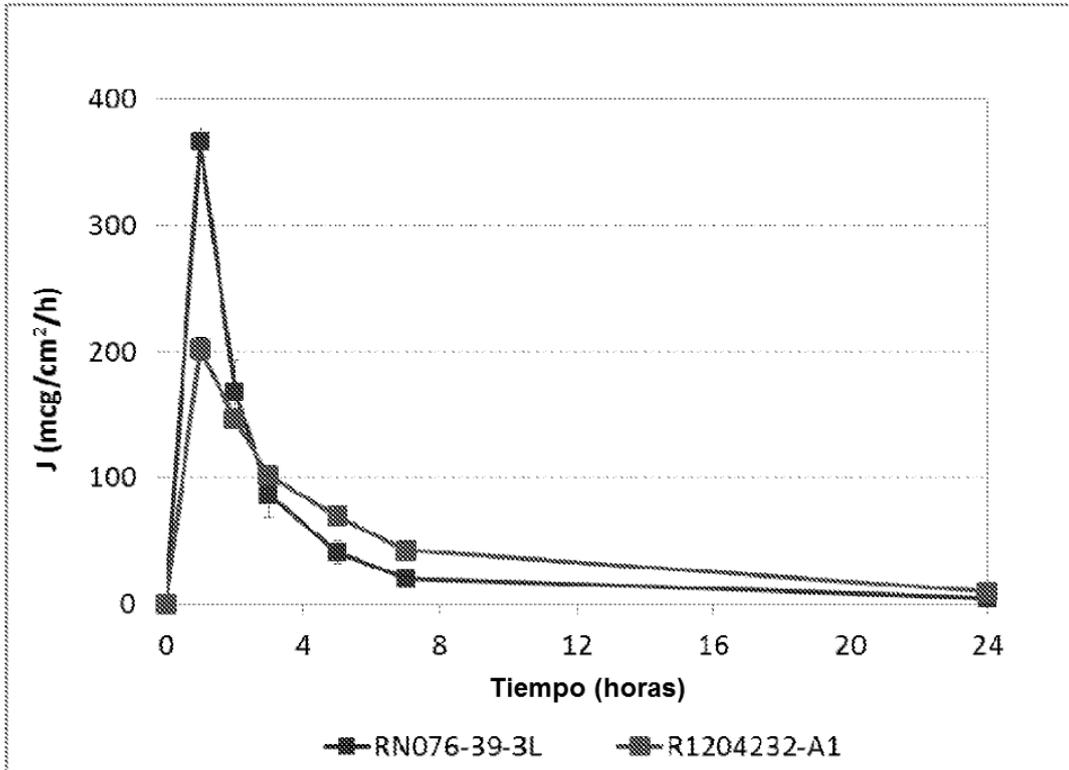


FIGURA 4

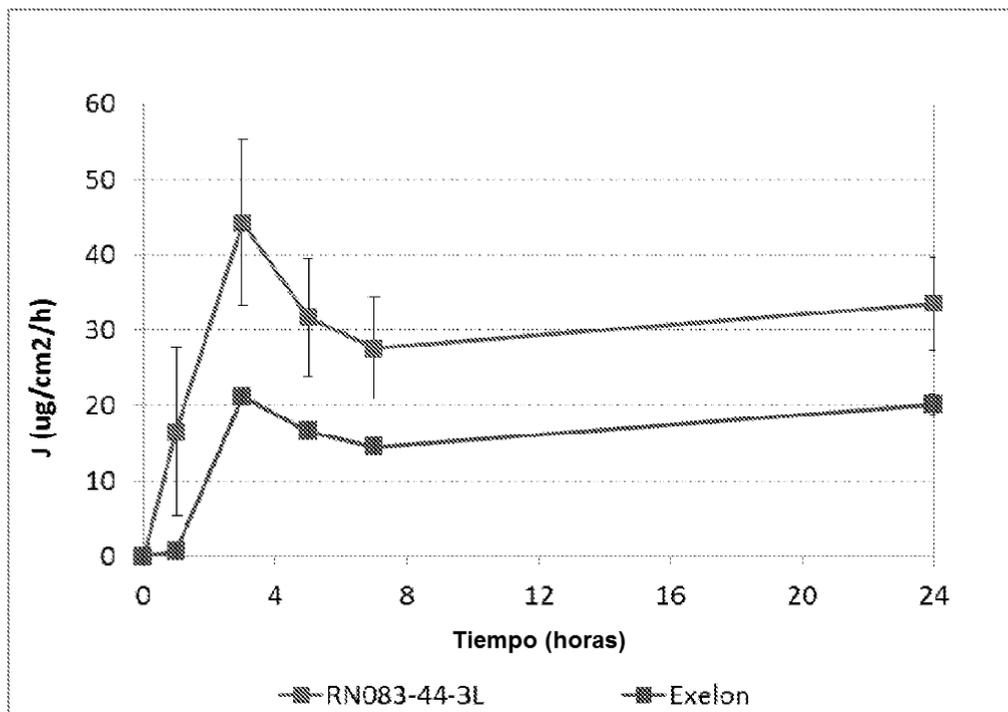


FIGURA 5

