



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 653**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/455** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05705748 .1**  
96 Fecha de presentación : **14.01.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1711170**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Dispositivo de administración transdérmica para antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina que contienen al menos un ácido graso.**

30 Prioridad: **14.01.2004 US 536344 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.12.2009**

73 Titular/es: **Lavipharm Laboratories, Inc.**  
**69 Princeton-Hightstown Road**  
**East Windsor, New Jersey 08536, US**

72 Inventor/es: **Osborne, James y**  
**Chavan, Meenal**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 330 653 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo de administración transdérmica para antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina que contienen al menos un ácido graso.

La presente invención se refiere a formulaciones para administrar antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina a través de la piel a una tasa suficiente para el tratamiento de la hipertensión durante hasta una semana.

La siguiente técnica anterior da a conocer diferentes tipos de dispositivos de administración transdérmica:

La solicitud de patente EP 0296 553 que da a conocer una composición farmacéutica para la absorción percutánea de fármacos que comprende 2-ciano-6-metil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 5-isopropil-3-metilo, y etanol y/o ácido graso superior insaturado; la solicitud de patente EP 0 680 759 que da a conocer una composición para la administración transdérmica de un antagonista de calcio de tipo dihidropiridina tal como nifedipina, nimodipina o nitrendipina comprende del 1 al 20% en peso del antagonista de calcio en un líquido mixto que comprende del 0,1 al 50% en moles de ácido cis-oleico y del 0,1 al 97% en moles de dimetilisorbida dispersada en una base de propilenglicol; documento científico de SQUILLANTE E. *ET AL.* "Optimization of *in vitro* nifedipine penetration enhancement through hairless mouse skin" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 15 de julio de 1998 PAÍSES BAJOS, vol 169, n° 2, 15 de julio de 1998 (15-07-1998), páginas 143-154, que da a conocer un sistema de administración tópica de fármacos; la solicitud de patente WO 2002/34206 que da a conocer que se logra un método para tratar eficazmente la hipertensión en seres humanos administrando felodipina por medio de una formulación transdérmica.

### Sumario de la invención

En una realización, la invención se refiere a un dispositivo de administración transdérmica que comprende una capa de soporte y un depósito de matriz de adhesivo. La capa de soporte puede ser opaca. El depósito de matriz de adhesivo se fija a un lado de la capa de soporte y está compuesto por un antagonista de calcio de tipo dihidropiridina y un potenciador de la permeación de ácido oleico y linoleico. En algunas realizaciones, el depósito de matriz de adhesivo está esencialmente libre de disolvente. La presente invención es adecuada para fármacos sensibles a la luz.

El potenciador de la permeación de ácido graso debe dar como resultado un aumento de la administración transdérmica de agregado a lo largo de 24 horas en un 5%. En algunas realizaciones preferidas, el potenciador de la permeación aumenta la administración transdérmica de agregado a lo largo de 24 horas en al menos un 20%. El depósito de matriz de adhesivo contiene dos potenciadores de la permeación de ácido graso distintos tales como ácidos oleico y linoleico. Los dos potenciadores de la permeación de ácido graso distintos difieren en el grado de insaturación o la longitud de cadena de la molécula.

El antagonista de calcio de tipo dihidropiridina puede comprender al menos el 20%, o al menos el 50% o más en peso del depósito de matriz de adhesivo.

En otro aspecto de la invención, la formulación puede incluir también un estabilizante, que previene la degradación del antagonista de calcio de tipo dihidropiridina. Los estabilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como BHT o BHA.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una tabla de datos que muestra polímeros básicos, intervalos de fármacos, intervalos de polímeros y potenciadores adecuados para la presente invención.

La figura 2A es una representación gráfica del perfil de permeación del antagonista de calcio de tipo dihidropiridina, felodipina, a partir de un dispositivo médico transdérmico que no contiene potenciador de la permeación.

La figura 2B es una representación gráfica del perfil de permeación de felodipina a partir de un dispositivo médico transdérmico que contiene el 3% de ácido linoleico y el 6% de ácido oleico como potenciadores de la permeación.

La figura 2C es una representación gráfica del perfil de permeación de felodipina a partir de un dispositivo médico transdérmico que contiene el 4% de ácido linoleico y el 8% de ácido oleico como potenciadores de la permeación.

La figura 3-A ilustra datos de permeación para el ejemplo 6.

La figura 3-B ilustra datos de permeación para el ejemplo 7.

La figura 3-C ilustra datos de permeación para el ejemplo 8.

La figura 3-D ilustra datos de permeación para el ejemplo 9.

La figura 4-A ilustra datos de permeación para el ejemplo 10.

## ES 2 330 653 T3

La figura 4-B ilustra datos de permeación para el ejemplo 11.

La figura 4-C ilustra datos de permeación para el ejemplo 12.

5 La figura 4-D ilustra datos de permeación para el ejemplo 13.

La figura 5-A ilustra datos de permeación para el ejemplo 14.

10 La figura 5-B ilustra datos de permeación para el ejemplo 15.

La figura 5-C ilustra datos de permeación para el ejemplo 16.

La figura 5-D ilustra datos de permeación para el ejemplo 17.

15 La figura 5-E ilustra datos de permeación para el ejemplo 18.

### Descripción detallada de la invención

#### Glosario

20

Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar un entendimiento de ciertos términos y expresiones usados frecuentemente en el presente documento.

25 La expresión “periodo de administración” significa el periodo de tiempo durante el que el dispositivo de administración libera un agente activo o una combinación de agentes activos en un sujeto.

El término y la expresión “fármaco” y “composición farmacológica” se usan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina.

30 La expresión “depósito de fármaco” significa una composición preparada para retener y liberar un fármaco para la administración transdérmica, composición que se produce combinando un fármaco y un material de matriz. El depósito de fármaco puede ser una composición de depósito de fármaco, una capa de depósito de fármaco sólido, una capa de adhesivo de depósito de fármaco sólido o una capa de depósito de fármaco líquido. En algunas realizaciones, un depósito de fármaco puede ser una capa de depósito de fármaco sólido en un dispositivo médico multilaminado de administración transdérmica de fármacos. Cuando se combina con un adhesivo, el depósito de fármaco puede ser también una capa de adhesivo de depósito de fármaco sólido, que puede usarse, por ejemplo, en un dispositivo médico monolito de administración transdérmica de fármacos. El depósito de fármaco también puede comprender potenciadores de la permeación, plastificantes y cualquier otro aditivo adecuado, a menos que se indique lo contrario.

40 La expresión “relación eficaz de transferencia de fármaco” significa que un dispositivo adaptado para la administración transdérmica de un fármaco se mantiene en contacto suficiente con la piel de un sujeto para permitir la entrada transdérmica del fármaco.

45 Las expresiones “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz” significan una cantidad suficiente pero no tóxica de un compuesto para proporcionar el efecto terapéutico local o sistémico deseado.

El término “flujo” significa la tasa de administración *in vitro* de fármaco por área unitaria a través de un área de piel de cadáver humano a 32°C.

50 El término “monolito” significa un dispositivo médico transdérmico en el que la capa de depósito de fármaco comprende un fármaco para la administración transdérmica y una composición de adhesivo que mantiene el dispositivo médico en la administración transdérmica de fármaco permitiendo el contacto con la piel. En algunas realizaciones, el monolito es una capa de adhesivo de depósito de fármaco que comprende una composición farmacológica, una composición de adhesivo y una composición de matriz.

55

El término “multilaminado” se refiere a un dispositivo médico transdérmico que comprende al menos dos capas, incluyendo una capa de depósito de fármaco. En algunas realizaciones, el dispositivo médico transdérmico multilaminado puede comprender una capa de depósito de fármaco sólido, una capa de membrana de control de la tasa, una capa de soporte y una capa de adhesivo.

60

La expresión “depósito de fármaco sólido” significa un depósito de fármaco que comprende menos del 1% p/p de cualquier disolvente usado en la producción de la composición de depósito de fármaco, y preferiblemente menos de 1000 ppm. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el depósito de fármaco sólido producido usando heptano y alcohol isopropílico comprende menos de 1000 ppm de heptano y menos de 1000 ppm de alcohol en el depósito de fármaco sólido.

65

La expresión “potenciador de la permeación” significa una molécula natural o sintética que facilita la absorción de un agente activo dado o una combinación de agentes activos a través del tejido.

## ES 2 330 653 T3

La expresión “adhesivo sensible a la presión” se refiere a un material viscoelástico que se adhiere a sustratos con la aplicación de presión y sigue siendo pegajoso permanentemente.

El término “sujeto” significa un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

La expresión “liberación sostenida” significa la liberación continua de un agente activo o una combinación de agentes activos a lo largo de un periodo de tiempo.

El “grosor”, a menos que se indique lo contrario, se mide en mils (un mil = una milésima de una pulgada) y puede determinarse midiendo la separación cuando se coloca un dispositivo médico de administración transdérmica de la presente invención entre dos portaobjetos microscópicos.

Administración “transdérmica” o “percutánea” significa la administración de un fármaco mediante su paso en y a través de la piel, y/u otras superficies corporales como portal para la administración de fármacos mediante aplicación tópica del fármaco a la misma.

La expresión “contenido en disolvente” es el disolvente de proceso residual en tanto por ciento (por ejemplo, agua, heptano, alcohol isopropílico) por dosis unitaria tal como se mide según el método de Karl Fisher (para el agua) o técnicas analíticas apropiadas (tales como cromatografía de gases y similares) y se expresa en partes por millón o como tanto por ciento del peso de un dispositivo de administración de la presente invención.

Los aumentos en la “administración transdérmica de agregado” se miden en piel de cadáver, determinándose la cantidad de agregado directamente o integrando el área bajo la curva de una serie de mediciones de flujo. El aumento es con respecto a la misma composición de depósito de matriz de adhesivo, pero sin el/los potenciador(es) de ácido graso.

Los “antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina” relevantes para la presente invención son aquéllos en los que las posiciones 2 y 6 del anillo de dihidropiridina están sustituidas con metilo, las posiciones 3 y 5 están sustituidas independientemente con propilo, acetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o metoximetoxicarbonilo (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>COO-), y la posición 4 está sustituida con un anillo de ciclopentilo o ciclohexilo que está sustituido con de 1 a 2 grupos sustractores de electrones seleccionados de nitro o cloro. La expresión “antagonista de calcio de tipo dihidropiridina” abarca sales farmacéuticamente aceptables del mismo, así como la forma de base del fármaco. En algunas realizaciones, el antagonista de calcio de tipo dihidropiridina es felodipina o isradipina. Los porcentajes en peso se refieren en el presente documento al compuesto normalizado para la forma no salina.

Los “potenciadores de la permeación de ácido graso” son ácidos oleico y linoleico que son eficaces para aumentar la administración transdérmica de agregado del agonista de calcio de tipo dihidropiridina respectivo.

Un “disolvente” es un compuesto que en forma pura es un líquido a 25°C. Es eficaz en la solubilización o suspensión de los componentes de la formulación. Normalmente, los disolventes preferidos son también volátiles de modo que los niveles residuales de disolvente se reducen fácilmente mediante calor moderado hasta un nivel inferior al 1% y preferiblemente inferior a 1000 ppm.

### Descripción detallada

La presente invención se describirá ahora adicionalmente a través de la siguiente descripción detallada de la presente invención, descripción detallada que es ilustrativa de las realizaciones preferidas de la presente invención y que no pretende limitar el alcance de la invención tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas. Aunque la siguiente descripción detallada describe la invención a través de la referencia a las realizaciones de la presente invención que utilizan antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina y derivados analgésicamente eficaces de los mismos como fármaco, debe entenderse que otros fármacos son también adecuados para su uso con las enseñanzas de la presente invención.

En una realización de la invención, se proporcionan composiciones que comprenden un material de matriz de adhesivo. Las matrices de adhesivo adecuadas incluyen, pero no se limitan a, acrilato, PIB, silicona y/o poliisobutileno. La matriz de adhesivo también puede incluir opcionalmente polidimetil siloxano.

Los materiales de soporte se conocen bien en la técnica y pueden comprender películas plásticas de polietileno, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliuretano y similares, láminas metálicas, material textil no tejido, tela y laminados comercialmente disponibles. El material de soporte tiene generalmente un grosor en el intervalo de 2 a 1000 micrómetros. En realizaciones preferidas, el material de soporte es sustancialmente impermeable al fármaco contenido en la capa de depósito de fármaco, así como los otros contenidos de la capa de depósito de fármaco. El soporte puede ser una película de polímero de múltiples capas que contiene una capa de aluminio. Por ejemplo, un material de soporte puede comprender un multilaminado de poli(tereftalato de etileno) (PET) y copolímero de polietileno-(acetato de vinilo) (EVA). Se reconocen en la técnica numerosos ejemplos de materiales de soporte apropiados. En algunas realizaciones, el soporte es opaco. Algunos ejemplos no limitativos, específicos de materiales de soporte incluyen: (1) un material de soporte de PET con una capa sellable de EVA (por ejemplo, acetato de vinilo al 12%, VA) recubierta sobre un lado del material de soporte de PET; (2) una película que

## ES 2 330 653 T3

comprende capas de PET de baja densidad, nailon, EVA y alcohol etilvinílico; (3) una película que comprende capas de polietileno de baja densidad, nailon y EVA; (4) una película de bicapa que comprende polietileno de baja densidad y nailon; (5) una monocapa de polietileno; o (6) una monocapa de PET.

5 También se conocen bien en la técnica diversos revestimientos de liberación desprendibles adecuados e incluyen una película de poliéster recubierta con fluoropolímero (por ejemplo, diacrilato de fluorocarbono) o silicona (polímeros de polisiloxano) producida a un grosor nominal de aproximadamente 3 mils. Los ejemplos de revestimientos de liberación comercialmente disponibles adecuados incluyen una película de poliéster recubierta con fluoropolímero de 5 mils fabricada por 3M (Minnesota, MN) vendida como SCOTCHPAK 9742™. También es posible usar películas compuestas por material diferente de poliéster o poli(tereftalato de etileno) (PET), con un recubrimiento de fluoropolímero. Por ejemplo, la película también puede estar compuesta por poliestireno o polipropileno. También pueden usarse los mismos materiales con recubrimientos diferentes tales como silicona. Para realizaciones preferidas en las que un polisiloxano es parte del sistema de adhesivo polimérico múltiple, el revestimiento de liberación debe ser compatible con el adhesivo de silicona. En ciertas realizaciones preferidas de la invención, un revestimiento comercialmente disponible adecuado es 1022 SCOTCH PAK™ de 3M, una película de poliéster recubierta con fluoropolímero producida a un grosor de aproximadamente 3 mils.

Preferiblemente, los dispositivos médicos de la invención comprenden un depósito de fármaco sólido en el que al menos una parte, y preferiblemente todos los bordes periféricos permanecen sin sellar. La expresión “borde periférico” del depósito de fármaco y la capa de soporte se refiere a las zonas alrededor de los bordes, que deberían sellarse entre sí para definir un depósito de fármaco a base de gel o líquido. A diferencia de los dispositivos médicos que comprenden un depósito de fármaco en gel o líquido, los depósitos de fármaco sólido de los dispositivos médicos de ciertas realizaciones de la presente invención no necesitan sellarse alrededor de sus bordes periféricos. Los bordes periféricos de una capa de depósito de fármaco en gel o líquido deben ser sustancialmente estancos a los fluidos para evitar el escape del fármaco del depósito a través del sello entre la capa de soporte y la membrana. En realizaciones preferidas, los dispositivos médicos de la invención que comprenden una capa de depósito sólida no presentan peligro de escape del fármaco si el parche se rasga, y no necesitan sellarse para garantizar que no se produzcan escapes. Evitar la necesidad de sellar la capa de depósito de fármaco puede reducir potencialmente los costes de producción evitando una o más etapas de procesamiento industrial adicionales.

En algunas realizaciones, los dispositivos médicos de la invención pueden comprender además una membrana de control de la tasa. Las membranas de control de la tasa tienen preferiblemente un grosor de 0,5 a 10 mils, preferiblemente un grosor de 1-5 mils, y pueden estar compuestas, por ejemplo, por polietileno de baja densidad (LDPE), copolímeros de EVA (por ejemplo, con hasta el 40% p/p y preferiblemente entre aproximadamente el 5 y el 19% p/p de VA), poliésteres termosellables, copolímeros de bloque de poliéster elastomérico, PVC y similares.

En algunas realizaciones, la membrana de control de la tasa puede comprender un material poroso o microporoso. Las membranas microporosas tienen una estructura de poro distinta con poros que oscilan en diámetro desde aproximadamente 0,08 hasta 0,5 micras, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta 0,4 micras y más preferiblemente desde aproximadamente 0,2 hasta 0,4 micras. Los ejemplos de membranas microporosas adecuadas incluyen películas de polietileno y polipropileno, nailon y película de nitrocelulosa. Otras realizaciones de la presente invención utilizarán membranas de polietileno microporosas, tales como Celgard K-256, disponible de Hoechst-Celanese, Charlotte, N.C. Las membranas porosas tienen poros mayores de aproximadamente 3 micras de diámetro. Tales materiales están disponibles como materiales textiles tejidos y no tejidos. Estos materiales también pueden fabricarse de nailon, polipropileno, polietileno, poliolefinas y similares.

La configuración de los sistemas de administración transdérmica de la presente invención puede ser de cualquier forma o tamaño tal como sea necesario o deseable. Tamaños preferidos del parche son: de desde 5 hasta 60 cm<sup>2</sup>. Con el fin de administrar el fármaco a la tasa requerida durante la duración deseada, la carga del fármaco en el parche debe ser suficiente para mantener la saturación del fármaco. De manera ilustrativa, una única unidad de dosificación puede tener un área de superficie en el intervalo de 3,5 cm<sup>2</sup> para administrar aproximadamente 0,5 mg de fármaco al día. Con el fin de mantener la saturación durante siete días, el parche debe contener aproximadamente 3,5 mg de fármaco (7 días x 0,5 mg/día) en exceso de la cantidad necesaria para saturar el parche con fármaco. En la presente invención, la solubilidad del fármaco en la matriz se ha medido entre el 20-30%. Un peso de recubrimiento aceptable para la capa de fármaco/adhesivo de la presente invención es de 5-10 mg/cm<sup>2</sup>. Para fines ilustrativos, un parche de 3,5 cm<sup>2</sup> requiere 4,4 mg de fármaco para la saturación a un peso de recubrimiento de 5 mg/cm<sup>2</sup>, dando como resultado aproximadamente 7,9 mg (45%) de fármaco requeridos en el sistema. En otro ejemplo ilustrativo, un parche de 3,5 cm<sup>2</sup> requeriría 8,8 mg de fármaco para la saturación a un peso de recubrimiento de 10 mg/cm<sup>2</sup>, con una solubilidad supuesta del 25%, con un peso total de fármaco en el sistema de 12,3 mg (35%). De manera similar, se necesitan 6,6 mg de fármaco para la saturación con un peso de recubrimiento de 7,5 mg/cm<sup>2</sup> requiriéndose 10,1 mg (39%) de fármaco total en el sistema. Como resultado de la alta solubilidad del fármaco en la matriz de adhesivo de acrilato usada para este producto, se necesitan concentraciones de fármaco relativamente altas para mantener la saturación del fármaco en el sistema y una tasa de administración de fármaco constante durante hasta una semana.

En algunas realizaciones, las composiciones de matriz del sistema de administración transdérmica de fármaco pueden contener también, opcionalmente, agentes que se sabe que aceleran la administración del fármaco a través de la piel. Estos agentes se han denominado promotores de la sorción, adyuvantes, acelerantes y potenciadores de la penetración en la piel, y se denominan colectivamente en el presente documento “potenciadores de la permeación”.

## ES 2 330 653 T3

Esta clase de agentes incluye aquéllos con diversos mecanismos de acción incluyendo aquéllos que tienen la función de mejorar la solubilidad y difusibilidad del fármaco dentro del polímero múltiple y aquéllos que mejoran la absorción percutánea, por ejemplo, cambiando la capacidad del estrato córneo para retener la humedad, ablandando la piel, mejorando la permeabilidad de la piel, actuando como adyuvantes de la penetración o agentes de apertura del folículo piloso o cambiando el estado de la piel incluyendo la capa límite. Algunos de estos agentes tienen más de un mecanismo de acción, pero en esencia sirven para potenciar la administración del fármaco.

El potenciador de la permeación de debe dar como resultado un aumento de la administración transdérmica de agregado a lo largo de 24 horas en un 5%. En algunas realizaciones, el potenciador de la permeación aumenta la administración transdérmica de agregado a lo largo de 24 horas en al menos un 20%. En algunas realizaciones, el depósito de matriz de adhesivo contiene dos potenciadores de la permeación de ácido graso distintos. Los dos potenciadores de la permeación de ácido graso distintos puede diferir en el grado de insaturación tales como ácidos oleico y linoleico. La concentración de cada potenciador debe ser de entre el 0,5 y el 20%.

Los dispositivos médicos de la invención pueden proporcionarse además con diversos espesantes, cargas y otros aditivos conocidos por su uso con composiciones dérmicas. Cuando la composición tiende a absorber agua, por ejemplo, cuando se usa lecitina como codisolvente, son especialmente útiles cargas hidrófilas. La presente invención es particularmente muy adecuada para fármacos sensibles a la luz. Pueden realizarse fácilmente los métodos de la presente invención bajo luz amarilla para minimizar adicionalmente la degradación del/de los principio(s) activo(s).

Aunque algunos aspectos preferidos del dispositivo de la invención se describieron en general anteriormente, la invención puede ilustrarse adicionalmente con respecto a ciertas realizaciones seleccionadas ilustradas en las figuras y presentadas a continuación. Las realizaciones seleccionadas tratadas a continuación se incluyen para fines ilustrativos y no pretenden ni deben en ningún modo interpretarse para limitar el alcance de la invención descrita en general.

Los datos de la figura 1 muestran polímeros básicos, intervalos de fármacos, intervalos de polímeros y potenciadores adecuados para la presente invención. Se proporcionan en la tabla diversos polímeros básicos (adhesivos) adecuados para la invención, junto con el intervalo de concentraciones adecuadas para el fármaco y para el polímero básico. Para cada polímero básico, se proporciona una lista de potenciadores adecuados. Los adhesivos de acrilato son compatibles con el intervalo más amplio de potenciadores, y se proporciona por separado dentro de la tabla una lista de potenciadores que pueden usarse con adhesivos de acrilato. Están disponibles adhesivos de acrilato con diversos grupos funcionales, con y sin agentes reticulantes. Para esta invención, los más adecuados son adhesivos de acrilato sin agentes reticulantes o grupos funcionales químicamente reactivos. Dentro de estos adhesivos de acrilato, el ácido oleico y el ácido linoleico son los potenciadores más eficaces con los fármacos de dihidropiridina. Se enumeran también algunos disolventes adecuados en la tabla.

La figura 2 representa una serie de gráficas del perfil de permeación del antagonista de calcio de tipo dihidropiridina, felodipina, a partir de un dispositivo médico transdérmico. Específicamente, la figura 2 proporciona una representación gráfica de la tasa de flujo de antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina a partir del dispositivo médico, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , como función del tiempo, en horas.

La figura 2-A contiene los datos de flujo *in vitro* medidos a partir de una formulación prototipo que no contiene potenciador de la permeación. La formulación consiste en un depósito de adhesivo unido al soporte, consistiendo el depósito de adhesivo en adhesivo de acrilato, felodipina y un estabilizante, sin potenciador añadido. A partir de esta formulación, el flujo *in vitro* medido a lo largo de una semana aumentó hasta un pico de aproximadamente  $3,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  en aproximadamente 3 días y disminuyó durante el resto de la semana. Los detalles referentes a la figura 2-A se proporcionan en el ejemplo 1.

La figura 2-B contiene los datos de flujo *in vitro* medidos a partir de una formulación prototipo igual al prototipo presentado en la figura 2-A excepto porque el depósito de adhesivo contiene el 3% de ácido linoleico y el 6% de ácido oleico como potenciadores de la permeación. A partir de esta formulación, el flujo *in vitro* medido a lo largo de una semana aumentó hasta un pico de aproximadamente  $4,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  en aproximadamente 2,5 días y disminuyó durante el resto de la semana.

La figura 2-C contiene los datos de flujo *in vitro* medidos a partir de una formulación prototipo igual al prototipo presentado en la figura 2-A excepto porque el depósito de adhesivo contiene el 4% de ácido linoleico y el 8% de ácido oleico como potenciadores de la permeación. A partir de esta formulación, el flujo *in vitro* medido a lo largo de una semana aumentó hasta un pico de aproximadamente  $5,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$  en menos de 1 día y disminuyó durante el resto de la semana. La serie de gráficas de la figura 2 demuestran que la adición a la formulación de los potenciadores de la permeación, ácido linoleico y ácido oleico, aumenta la tasa de flujo *in vitro* y disminuye el lapso de tiempo hasta alcanzar la tasa de flujo máxima.

Aunque muchas de las realizaciones preferidas de la invención se refieren a parches de administración transdérmica que contienen antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina, la invención no se limita a dispositivos de parche. Tal como aprecia un experto en la técnica, puede prepararse y usarse según la presente invención una variedad de dispositivos de administración transdérmica que contienen antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina. Tales dispo-

sitivos de administración transdérmica no se limitan a la forma del artículo e incluyen, pero no se limitan a, artículos tales como una cinta, un parche, una lámina, un apósito o cualquier otra forma conocida por los expertos en la técnica. Generalmente, el dispositivo estará en forma de un parche de un tamaño adecuado para administrar una cantidad preseleccionada de antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina u otro fármaco a través de la piel.

5 Un experto en la técnica, dada la descripción anterior de las composiciones para capas de depósito de fármaco sólido o capas de adhesivo de depósito de fármaco en diversos dispositivos médicos de la presente invención, podrá producir esos dispositivos usando una variedad de métodos de procesamiento conocidos. Preferiblemente, las composiciones para preparar capas de depósito de fármaco sólido y capas de adhesivo de depósito de fármaco de la presente  
10 invención se producen usando el siguiente procedimiento descrito.

En realizaciones preferidas, la invención proporciona métodos de tratamiento de la enfermedad colocando un dispositivo médico que contiene antagonista de calcio de tipo dihidropiridina en flujo de fármaco percutáneo permitiendo el contacto con un área de piel de mamífero, preferiblemente piel humana. Puede usarse un dispositivo que contiene  
15 antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina según esta invención para tratar cualquier estado que pueda tratarse con antagonistas de calcio de tipo dihidropiridina, por ejemplo, hipertensión crónica y aguda. El dispositivo puede colocarse en la piel y dejar que permanezca durante un periodo de administración suficiente para lograr o mantener el efecto terapéutico pretendido. El tiempo que constituye un periodo de administración suficiente puede seleccionarse por los expertos en la técnica considerando la tasa de flujo del dispositivo de la invención y el estado que está  
20 tratándose. En realizaciones preferidas, los dispositivos médicos de la presente invención se mantienen en flujo de fármaco permitiendo el contacto con un área de piel de mamífero durante un periodo de administración médicamente apropiado.

La administración transdérmica de fármacos ofrece un medio de sortear los problemas de sobredosificación e infradosificación que están asociados con los métodos de administración de fármacos convencionales. Cuando se  
25 administra un fármaco por vía intravenosa o por vía oral, el nivel inicial de fármaco en la sangre se eleva rápidamente hasta un máximo, que es generalmente muy superior al nivel terapéuticamente eficaz del fármaco. Tras alcanzar el nivel máximo en la sangre, la concentración cae entonces lentamente a medida que el fármaco se distribuye, se metaboliza, se excreta o se degrada. Finalmente, la concentración en sangre del fármaco cae por debajo del nivel terapéuticamente  
30 eficaz (es decir, hay "infradosificación"). En este momento, es necesario volver a administrar el fármaco para lograr eficacia. El mantenimiento de la concentración en sangre del fármaco entre el nivel terapéuticamente eficaz mínimo y los niveles tóxicos es importante. Una forma de lograr esto es administrar dosis de fármaco inferiores al paciente más frecuentemente. Sin embarco, esto es una alternativa inaceptable en la mayoría de los casos, debido a problemas con la conformidad del paciente. La administración transdérmica de fármacos puede diseñarse de modo que la tasa  
35 de administración del fármaco sigue estrechamente la tasa de aclaramiento del fármaco del paciente, manteniendo así niveles constantes del fármaco en la sangre, y reduciendo el desperdicio del fármaco y problemas de sobredosificación.

Además de la ventaja de poder controlar las tasas de administración de los fármacos, la administración transdérmica  
40 de fármacos también proporciona un método cómodo, conveniente y no invasivo de administración de fármacos. Pueden reducirse o eliminarse la irritación gastrointestinal y otros efectos secundarios asociados con la administración oral de fármacos, y la ansiedad del paciente con respecto a métodos de administración invasivos, tales como agujas, también se elimina.

## 45 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención, pero, por supuesto, no deben interpretarse de ningún modo como limitativos de su alcance.

### 50 Ejemplo 1

Se preparó disolución de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en la tabla 1 para producir una formulación con una composición en seco del 30,0% p/p de felodipina, el 69,5% p/p  
55 de adhesivo de acrilato (disolución multipolimérica 3071 de Gelva, poliacrilato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos) y el 0,5% p/p de BHT. Se dispersó la felodipina en acetato de etilo mediante sonicación a 35°C durante 30 minutos. Se añadió disolución de adhesivo de acrilato y se sonicó la mezcla de nuevo a 35°C durante 30 minutos. Se añadió BHT y se hizo pasar la mezcla en un molino de rodillos durante aproximadamente 24 horas para conseguir una dispersión uniforme. Se moldeó por colada esta disolución de recubrimiento sobre el revestimiento de liberación  
60 (Medirelease 2249, película de poliéster siliconizado) usando la recubridora a una velocidad muy baja y usando un calibre adecuado para obtener un grosor en seco de aproximadamente 2 mils. Se secaron las películas coladas en el horno de secado a 90°C durante 20 minutos para eliminar los disolventes. Se laminó entonces la película de soporte (Scotchpak 1109, película de polímero de múltiples capas con capa de aluminio) en la superficie expuesta del adhesivo colado secado sobre el revestimiento de liberación.

65

# ES 2 330 653 T3

TABLA 1

Formulación para el ejemplo 1

Componente	Base húmeda (% p/p)	Base seca (% p/p)
Felodipina	15,5	30,0
Disolución multipolimérica 3071	75,1	69,5
BHT	0,27	0,5
Acetato de etilo	9,1	0,0

Procedimiento de permeación: Se midió el flujo de felodipina a través de piel de cadáver humano usando equipo de toma de muestras automatizado en línea. Se ejecutó el experimento durante 7 días usando disolución ac. de etanol al 40% como disolución receptora mantenida a  $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Se cortó un parche circular de  $0,62\text{ cm}^2$  de área del laminado; se retiró el revestimiento de liberación, y se colocó la formulación sobre un trozo de piel (lado del estrato córneo) con la capa de adhesivo de fármaco secado en contacto con la piel. Se puso el trozo de piel junto con el parche en la celda con la capa de piel dispuesta entre la capa de adhesivo de fármaco y la disolución receptora. A intervalos de tiempo periódicos, se recogió disolución receptora que fluía a través de la celda bajo la piel y se analizó para determinar el contenido en felodipina mediante HPLC. Se muestran los resultados de permeación para el ejemplo 1 en la figura 2-A, que expresa el flujo en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  frente al tiempo en horas.

## Ejemplo 2

Se preparó disolución de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en la tabla 2 para producir una formulación con una composición en seco del 30,0% p/p de felodipina, el 60,5% p/p de adhesivo de acrilato (disolución multipolimérica 3071 de Gelva, poliácrlato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos), el 3,0% de ácido linoleico (Crossential L98, potenciador de la permeación), el 6,0% de ácido oleico (ácido oleico Super Refined, potenciador de la permeación) y el 0,5% p/p de BHT. Se dispersó la felodipina en acetato de etilo mediante sonicación a  $35^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se añadió disolución de adhesivo de acrilato y se sonicó la mezcla de nuevo a  $35^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Se añadieron ácido linoleico, ácido oleico y BHT y se hizo pasar la mezcla en un molino de rodillos durante aproximadamente 24 horas para conseguir una dispersión uniforme. Se moldeó por colada esta disolución de recubrimiento sobre el revestimiento de liberación (Medirelease 2249, película de poliéster siliconizado) usando la recubridora a una velocidad muy baja y usando un calibre adecuado para obtener un grosor en seco de aproximadamente 2 mils. Se secaron las películas coladas en el horno de secado a  $90^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos para eliminar los disolventes. Se laminó entonces la película de soporte (Scotchpak 1109, película de polímero de múltiples capas con capa de aluminio) en la superficie expuesta del adhesivo colado secado sobre el revestimiento de liberación.

## ES 2 330 653 T3

TABLA 2

*Formulación para el ejemplo 2*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	16,5	30,0
Disolución multipolimérica 3071	69,2	60,5
Ácido linoleico	1,6	3,0
Ácido oleico	3,3	6,0
BHT	0,27	0,5
Acetato de etilo	9,1	0,0

Procedimiento de permeación: Se siguió el procedimiento para el experimento de permeación tal como se describió en el ejemplo 1. Se muestran los resultados de permeación para el ejemplo 2 en la figura 2-B, que expresa el flujo en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  frente al tiempo en horas.

### Ejemplo 3

Se preparó disolución de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en la tabla 3 para producir una formulación con una composición en seco del 30,0% p/p de felodipina, el 57,5% p/p de adhesivo de acrilato (disolución multipolimérica 3071 de Gelva, poliácrlato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos), el 4,0% de ácido linoleico (Crossential L98, potenciador de la permeación), el 8,0% de ácido oleico (ácido oleico Super Refined, potenciador de la permeación) y el 0,5% p/p de BHT. El procedimiento de fabricación era el mismo que se describió en el ejemplo 2.

TABLA 3

*Formulación para el ejemplo 3*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	16,8	30,0
Disolución multipolimérica 3071	67,1	57,5
Ácido linoleico	2,3	4,0
Ácido oleico	4,5	8,0
BHT	0,27	0,5
Acetato de etilo	9,1	0,0

## ES 2 330 653 T3

Procedimiento de permeación: Se siguió el procedimiento para el experimento de permeación tal como se describió en el ejemplo 1. Se muestran los resultados de permeación para el ejemplo 3 en la figura 2-C, que expresa el flujo en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$  frente al tiempo en horas.

### 5 Ejemplo 4

Se preparó disolución de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en la tabla 4 para producir una formulación con una composición en seco del 35,0% p/p de felodipina y el 65% p/p de adhesivo de acrilato (Duro-Tak<sup>®</sup> 87-4098, poliacrilato-acetato de vinilo, reticulado, grupos hidroxilo). Se añadió felodipina a la disolución de adhesivo de acrilato y se hizo pasar la mezcla en un molino de rodillos durante aproximadamente 24 horas para conseguir una dispersión uniforme. Se moldeó por colada esta disolución de recubrimiento sobre el revestimiento de liberación (Medirelease 2249, película de poliéster siliconizado) usando la recubridora a una velocidad muy baja y usando un calibre adecuado para obtener un grosor en seco de aproximadamente 2 mils. Se secaron las películas coladas en el horno de secado a 65°C durante 20 minutos para eliminar los disolventes. Se laminó entonces la película de soporte (Scotchpak 9733, laminado de película de poliéster) en la superficie expuesta del adhesivo colado secado sobre el revestimiento de liberación.

TABLA 4

*Formulación para el ejemplo 4*

Componente	Base húmeda (% p/p)	Base seca (% p/p)
Felodipina	17,1	35,0
Disolución multipolimérica 3071	82,9	65,0

### 40 *Análisis de felodipina*

Se analizaron las formulaciones para el ensayo de felodipina y la presencia de productos de degradación mediante HPLC. El análisis a tiempo cero mostró la presencia de producto de degradación de felodipina, es decir, compuesto A relacionado con felodipina. Se almacenaron las formulaciones a 40°C/75% de HR durante 10 días para evaluar el efecto sobre la cantidad de degradación. Se observó un aumento en la cantidad de producto de degradación tras 10 días de almacenamiento a 40°C/75% de HR. Los resultados se expresan en la tabla 4-A.

TABLA 4A

	% de contenido de felodipina	Producto de degradación (% p/p de activo)
Ejemplo 4 - Ensayo (tiempo cero)	95,6	3,7
Ejemplo 4 - Ensayo (40°C/75% de HR / 10 días)	85,9	9,7

## ES 2 330 653 T3

### Ejemplo 5

Se preparó disolución de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en la tabla 5 para producir una formulación con una composición en seco del 30,0% p/p de felodipina, el 63,5% p/p de adhesivo de acrilato (disolución multipolimérica 3071 de Gelva, poliacrilato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos), el 2,0% de ácido linoleico (Crossential L98, potenciador de la permeación), el 4,0% de ácido oleico (ácido oleico Super Refined, potenciador de la permeación) y el 0,5% p/p de BHT. El procedimiento de fabricación era el mismo que se describió en el ejemplo 2.

TABLA 5

*Formulación para el ejemplo 5*

Componente	Base seca (% p/p)	Base seca (% p/p)
Felodipina	16,2	30,0
Disolución multipolimérica 3071	71,5	63,5
Ácido linoleico	1,1	2,0
Ácido oleico	2,2	4,0
BHT	0,4	0,5
Acetato de etilo	8,6	0,0

### *Análisis de felodipina*

Se analizaron las formulaciones para el ensayo de felodipina y la presencia de productos de degradación mediante HPLC. El análisis a tiempo cero no mostró la presencia de producto de degradación de felodipina, es decir, compuesto A relacionado con felodipina. Se almacenaron las formulaciones a 40°C/75% de HR durante 12 semanas para evaluar el efecto sobre la cantidad de degradación. No se observó degradación en muestras almacenadas hasta 12 semanas a 40°C/75% de HR. Estos datos demuestran que BHT es eficaz en la prevención de la degradación de felodipina a compuesto A relacionado con felodipina.

### Ejemplos 6, 7, 8 y 9

Para el adhesivo de acrilato (disolución multipolimérica con baja  $T_g$ , poliacrilato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos), se prepararon cuatro formulaciones diferentes como en los ejemplos 6 a 9 que contenían el 35% de fármaco y diferentes razones de potenciadores. Se prepararon disoluciones de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en las tablas 6 a 9 para producir las formulaciones secas especificadas en las tablas 6 a 9 respectivas. Se dispersó felodipina en acetato de etilo mezclando a una baja velocidad usando una pala de hélice durante 30 minutos. Se añadió disolución de adhesivo de acrilato y se mezcló la mezcla de nuevo a baja velocidad durante 30 minutos. Se añadieron ácido linoleico (Crossential L98, potenciador de la permeación, ácido oleico (ácido oleico Super Refined, potenciador de la permeación) y BHT (antioxidante) (requerido por la formulación) y se mezcló la mezcla de nuevo a baja velocidad durante 30 minutos. Se hizo pasar entonces la mezcla en un molino de rodillos durante aproximadamente 24 horas para conseguir una dispersión uniforme. Se moldeó por colada esta disolución de recubrimiento sobre el revestimiento de liberación (Medirelease 2249, película de poliéster siliconizado) usando la recubridora a una velocidad muy baja y usando un calibre adecuado para obtener un grosor en seco de aproximadamente 3 mils. Se secaron las películas coladas en el horno de secado a 90°C durante 20 minutos para eliminar los disolventes. Se laminó entonces la película de soporte (Scotchpak 1109, película de polímero de múltiples capas con capa de aluminio) en la superficie expuesta del adhesivo colado secado sobre el revestimiento de liberación.

# ES 2 330 653 T3

TABLA 6

*Formulación para el ejemplo 6*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	20,6	35,0
Disolución multipolimérica con baja T <sub>g</sub>	79,4	64,9
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

TABLA 7

*Formulación para el ejemplo 7*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	20,9	35,0
Disolución multipolimérica con baja T <sub>g</sub>	77,2	61,9
Ácido linoleico	0,6	1,0
Ácido oleico	1,2	2,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

# ES 2 330 653 T3

TABLA 8

Formulación para el ejemplo 8

Componente	Base húmeda (% p/p)	Base seca (% p/p)
Felodipina	21,4	35,0
Disolución multipolimérica con baja T <sub>g</sub>	74,9	58,9
Ácido linoleico	1,2	2,0
Ácido oleico	2,4	4,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

TABLA 9

Formulación para el ejemplo 9

Componente	Base húmeda (% p/p)	Base seca (% p/p)
Felodipina	22,2	35,0
Disolución multipolimérica con baja T <sub>g</sub>	70,0	52,9
Ácido linoleico	2,6	4,0
Ácido oleico	5,1	8,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

## 55 A. Permeación

60 Procedimiento: Se midió el flujo de felodipina a través de piel de cadáver humano usando equipo de toma de muestras automatizado en línea. Se ejecutó el experimento durante 7 días usando disolución ac. de etanol al 40% como disolución receptora mantenida a  $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Se cortó un parche circular de  $0,62 \text{ cm}^2$  de área del laminado; se retiró el revestimiento de liberación, y se colocó la formulación sobre un trozo de piel (lado del estrato córneo) con la capa de adhesivo de fármaco secado en contacto con la piel. Se puso el trozo de piel junto con el parche en la celda con la capa de piel dispuesta entre la capa de adhesivo de fármaco y la disolución receptora. A intervalos de tiempo periódicos, se recogió disolución receptora que fluía a través de la celda bajo la piel y se analizó para determinar el contenido en felodipina mediante HPLC.

65 Se muestran los resultados de permeación para los ejemplos 6 a 9 en las figuras 3-A, 3-B, 3-C y 3-D, respectivamente, que expresan el flujo en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  frente al tiempo en horas.

## ES 2 330 653 T3

Ejemplos 10, 11, 12 y 13

Para el adhesivo de acrilato (disolución multipolimérica con alta  $T_g$ , poliacrilato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos), se prepararon cuatro formulaciones diferentes como en los ejemplos 10 a 12 que contenían el 35% de fármaco y diferentes razones de potenciadores. Se prepararon disoluciones de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en las tablas 10 a 12 para producir las formulaciones secas especificadas en las tablas 10 a 12 respectivas. Se siguió el procedimiento de fabricación tal como se describió en los ejemplos 6, 7, 8 y 9.

TABLA 10

*Formulación para el ejemplo 10*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	17,4	35,0
Disolución multipolimérica con alta $T_g$	82,6	64,9
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

TABLA 11

*Formulación para el ejemplo 11*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	17,8	35,0
Disolución multipolimérica con alta $T_g$	80,6	61,9
Ácido linoleico	0,5	1,0
Ácido oleico	1,0	2,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

# ES 2 330 653 T3

TABLA 12

Formulación para el ejemplo 12

Componente	Base húmeda (% p/p)	Base seca (% p/p)
Felodipina	18,2	35,0
Disolución multipolimérica con alta T <sub>g</sub>	78,6	58,9
Ácido linoleico	1,1	2,0
Ácido oleico	2,2	4,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

TABLA 13

Formulación para el ejemplo 13

Componente	Base húmeda (% p/p)	Base seca (% p/p)
Felodipina	19,1	35,0
Disolución multipolimérica con alta T <sub>g</sub>	74,2	52,9
Ácido linoleico	2,2	4,0
Ácido oleico	4,4	8,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

## C. Permeación

Procedimiento: Se siguió el procedimiento para el experimento de permeación tal como se describió en los ejemplos 6, 7, 8 y 9.

Se muestran los resultados de permeación para los ejemplos 10 a 13 en las figuras 4-A, 4-B, 4-C y 4-D, respectivamente, que expresan el flujo en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  frente al tiempo en horas.

## ES 2 330 653 T3

Ejemplos 14, 15, 16, 17 y 18

Para el adhesivo de acrilato (disolución multipolimérica con  $T_g$  media, poliacrilato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos), se prepararon cinco formulaciones diferentes como en los ejemplos 14 a 18 que contenían el 35% de fármaco y diferentes razones de potenciadores. Se prepararon disoluciones de fármaco-adhesivo mezclando componentes en una base húmeda tal como se indica en las tablas 14 a 18 para producir las formulaciones secas especificadas en las tablas 14 a 18 respectivas. Se siguió el procedimiento de fabricación tal como se describió en los ejemplos 6, 7, 8 y 9.

TABLA 14

*Formulación para el ejemplo 14*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	20,6	35,0
Disolución multipolimérica con $T_g$ media	79,4	64,9
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

TABLA 15

*Formulación para el ejemplo 15*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	20,9	35,0
Disolución multipolimérica con $T_g$ media	77,2	61,9
Ácido linoleico	0,6	1,0
Ácido oleico	1,2	2,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

# ES 2 330 653 T3

TABLA 16

*Formulación para el ejemplo 16*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	21,4	35,0
Disolución multipolimérica con T <sub>g</sub> media	74,9	58,9
Ácido linoleico	1,2	2,0
Ácido oleico	2,4	4,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

TABLA 17

*Formulación para el ejemplo 17*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	22,2	35,0
Disolución multipolimérica con T <sub>g</sub> media	70,0	52,9
Ácido linoleico	2,6	4,0
Ácido oleico	5,1	8,0
BHT	0,1	0,1
Acetato de etilo	10,0	0,0

# ES 2 330 653 T3

TABLA 18

*Formulación para el ejemplo 18 (no de la invención)*

<b>Componente</b>	<b>Base húmeda (% p/p)</b>	<b>Base seca (% p/p)</b>
Felodipina	18,7	35,0
Disolución multipolimérica con T <sub>g</sub> media	69,8	62,8
Ácido linoleico	1,1	2,0
BHT	0,1	0,2
Acetato de etilo	10,4	0,0

## 25 D. Permeación

Procedimiento: Se siguió el procedimiento para el experimento de permeación tal como se describió en los ejemplos 6, 7, 8 y 9.

30 Se muestran los resultados de permeación para los ejemplos 14 a 18 en las figuras 5-A, 5-B, 5-C y 5-D, respectivamente, que expresan el flujo en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  frente al tiempo en horas.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo de administración transdérmica que comprende: una capa de soporte; y un depósito de matriz de adhesivo fijado a un lado de la capa de soporte, **caracterizado** porque el depósito de matriz de adhesivo comprende un material de matriz de adhesivo, un antagonista de calcio de tipo dihidropiridina y dos potenciadores de la permeación de ácido graso, en el que los dos potenciadores de la permeación de ácido graso comprenden ácidos oleico y linoleico.
- 10 2. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que los potenciadores de la permeación de ácido graso son eficaces para aumentar la administración transdérmica de agregado a lo largo de 24 horas en un 5%.
- 15 3. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 2, en el que los potenciadores de la permeación de ácido graso son eficaces para aumentar la administración transdérmica de agregado a lo largo de 24 horas en al menos un 20%.
- 20 4. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el depósito de matriz de adhesivo está esencialmente libre de disolvente.
- 25 5. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el antagonista de calcio de tipo dihidropiridina comprende el 20% o más en peso del depósito de matriz de adhesivo.
- 30 6. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el antagonista de calcio de tipo dihidropiridina comprende más del 20% en peso del depósito de matriz de adhesivo.
- 35 7. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el antagonista de calcio de tipo dihidropiridina comprende el 25% o más en peso del depósito de matriz de adhesivo.
- 40 8. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el material de matriz de adhesivo comprende al menos el 50% de polímero de acrilato.
- 45 9. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que la formulación comprende además un estabilizante, previniendo dicho estabilizante la degradación del antagonista de calcio de tipo dihidropiridina.
- 50 10. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 9, en el que el estabilizante es BHT.
- 55 11. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que la capa de soporte es opaca.
- 60 12. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el antagonista de calcio de tipo dihidropiridina es felodipina.
- 65 13. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el antagonista de calcio de tipo dihidropiridina es isradipina.
14. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que los ácidos oleico y linoleico están presentes en concentraciones respectivas que oscilan desde el 0,5% hasta el 20% (p/p seco).
15. Dispositivo de administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que los ácidos oleico y linoleico están presentes en concentraciones respectivas seleccionadas de una de las siguientes
- el 1% de ácido linoleico (p/p seco) y el 2% de ácido oleico (p/p seco),
- el 2% de ácido linoleico (p/p seco) y el 4% de ácido oleico (p/p seco),
- el 3% de ácido linoleico (p/p seco) y el 6% de ácido oleico (p/p seco) y
- el 4% de ácido linoleico (p/p seco) y el 8% de ácido oleico (p/p seco).

FIG. 1

NOMBRE DE POLÍMERO BÁSICO (*)	INTERVALO DE FELODIPINA	INTERVALO DE POLÍMERO BÁSICO *	POTENCIADOR	DISOLVENTE
Adhesivo de poliisobutileno	2-40 %	60-98%		
Adhesivo de poliisobutileno	2-40%	40%-80%	Aceite mineral ligero -10%-60% (plastificante) (hidrocarburo líquido)	
Adhesivo de silicona, polidimetilsiloxano, pegajosidad media	2-40%	45-97,5%	Fluido de silicona (plastificante)- 0,5%-15% (polidimetilsiloxano líquido-dimeticona NF)	
Adhesivo de silicona, polidimetilsiloxano, alta pegajosidad	2-40%	45-97,5%	Fluido de silicona (plastificante)- 0,5%-15% (polidimetilsiloxano líquido-dimeticona NF)	

Adhesivo de acrilato (poliacrilato, sin agente reticulante, sin grupos reactivos)	2-40%	60-98%	Potenciadores*	
Adhesivo de acrilato (poliacrilato-acetato de vinilo, reticulado, grupos hidroxilo)	2-40%	60-98%	Potenciadores*	
Adhesivo de acrilato (poli(acetato de vinilo)-acrilato de etilhexilo, reticulado)	2-40%	60-98%	Potenciadores*	
Adhesivo de acrilato (acrilato de polietilhexilo-acrilato de metilo, alto contenido en acrilato de metilo)	2-40%	60-98%	Potenciadores*	
Adhesivo de acrilato (acrilato de polietilhexilo-acrilato de metilo, bajo contenido en acrilato de metilo)	2-40%	60-98%	Potenciadores*	

Adhesivo de acrilato (acrilato de polietilhexilo-acrilato de metilo, emulsión a base de agua)	2-40%	60-98%	Potenciadores*	
Adhesivo híbrido de caucho-acrílico	2-40%	45-88%	Aceite mineral ligero 7 10-16% (plastificante)	
Adhesivo de poliisobutileno	2-40%	45-88%	Aceite mineral ligero 7 10-16% (plastificante)	
Adhesivo de poliisobutileno	2-40%	33-45%	Aceite mineral 35 10-60% PVP 1-30% PGML 0,5-20%	Acetato de etilo
Adhesivo de poliisobutileno	2-40%	28,8-38,4%	Aceite mineral 35 10-60% PVP 1-30% PGML 0,5-20% Ácido oleico 0,5-20%	Acetato de etilo Etanol
Adhesivo de acrilato (acrilato de polietilhexilo-acrilato de metilo, alta viscosidad)	2-40%	59-95%	Potenciadores*	

FIG. 2A

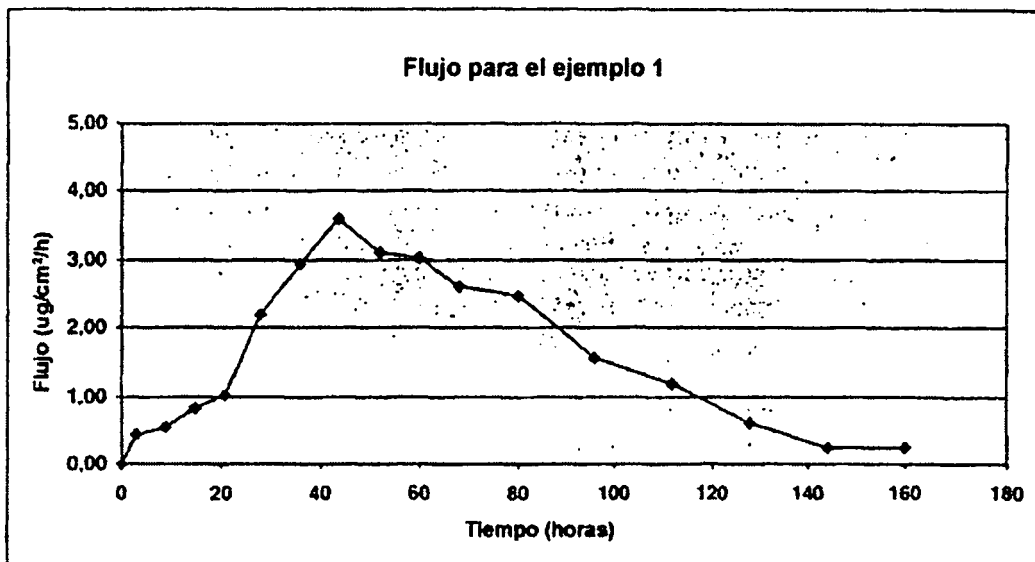


FIG. 2B

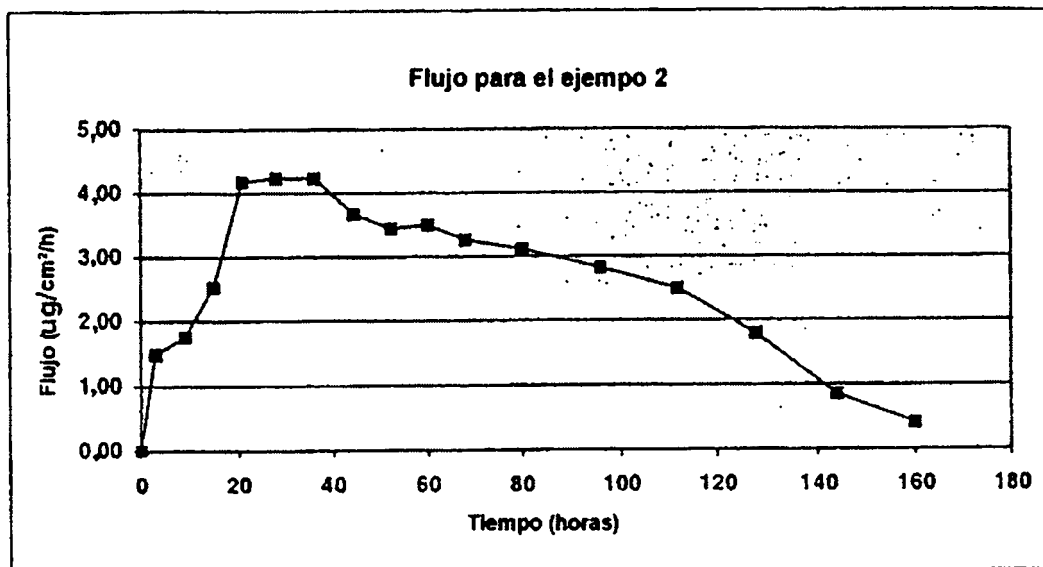
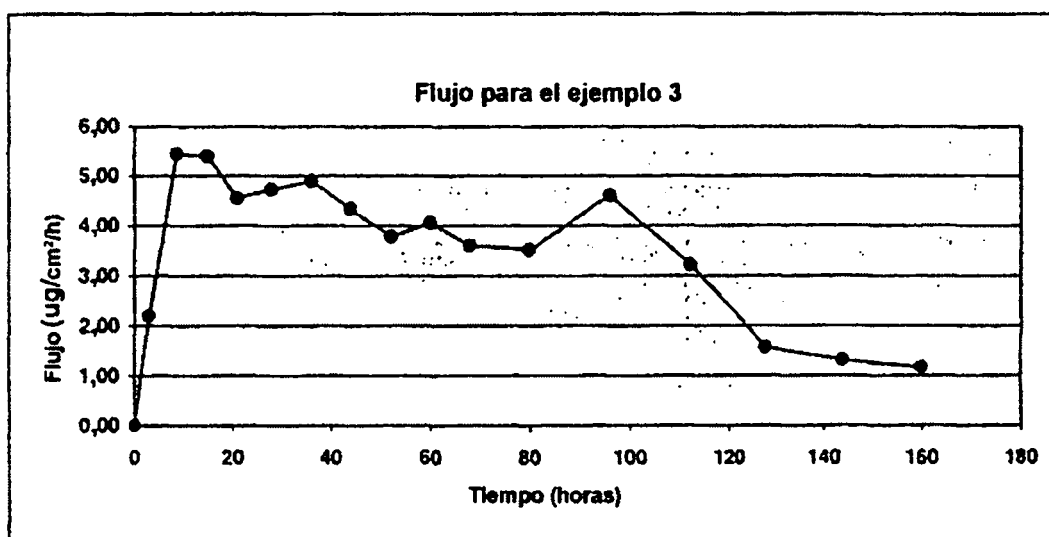
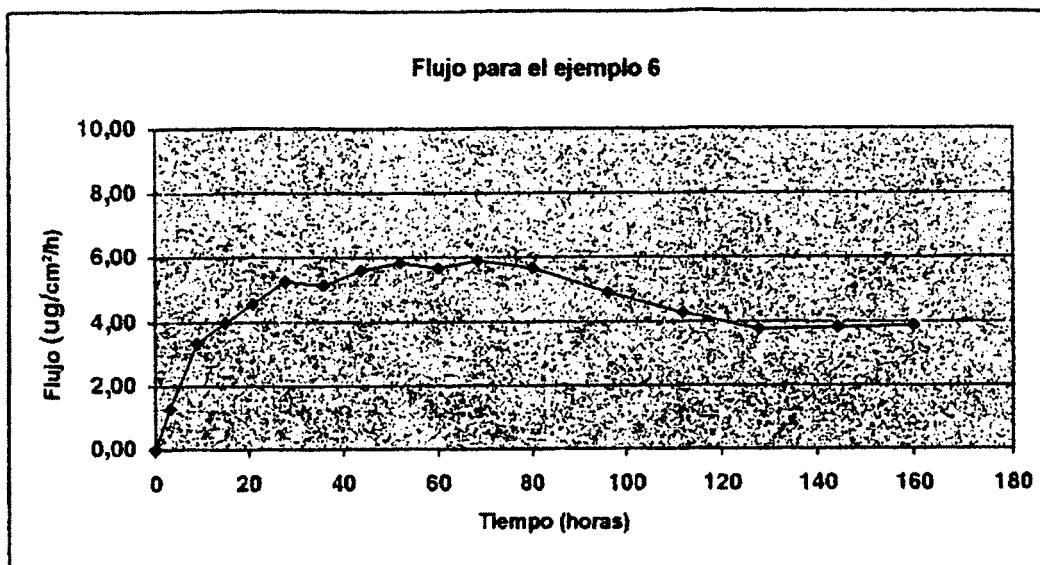


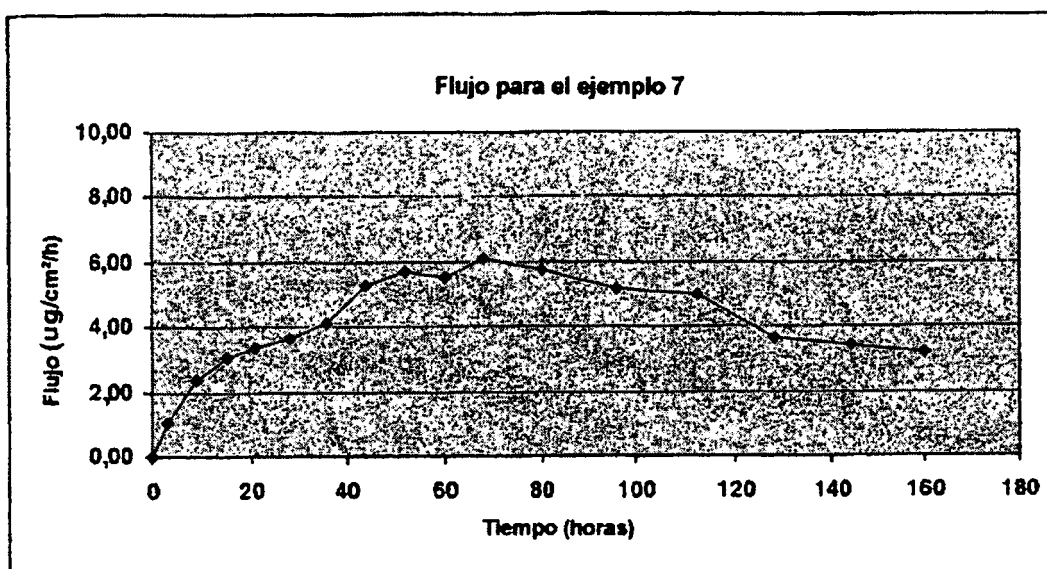
FIG. 2C



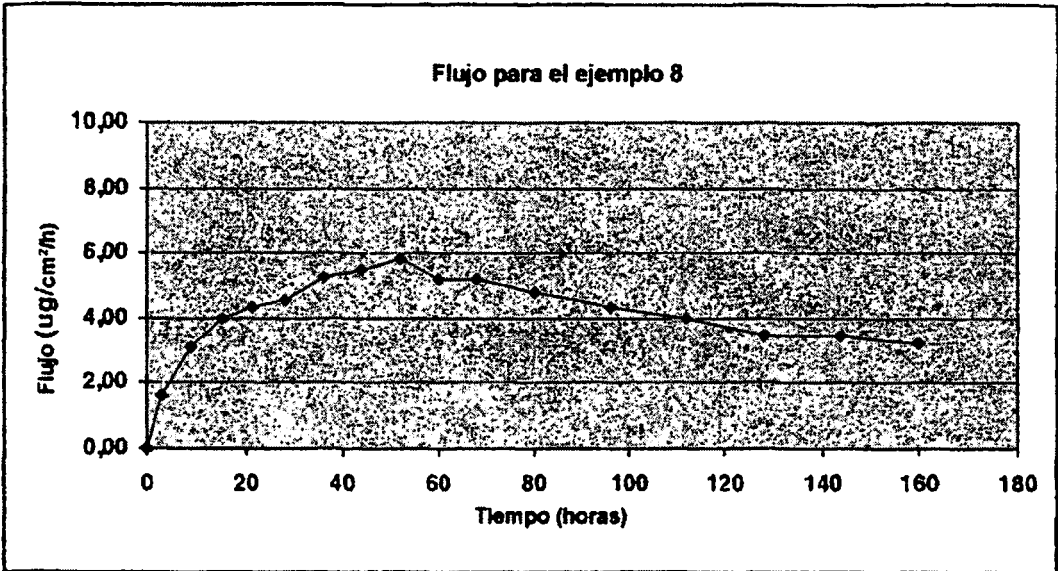
**Figura 3-A: Datos de permeación para el ejemplo 6**



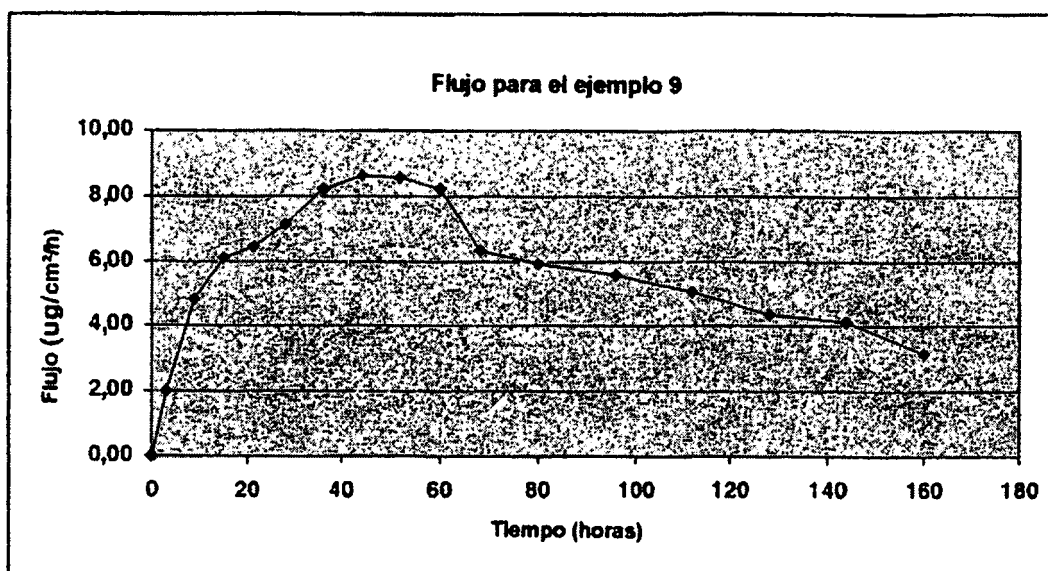
**Figura 3-B: Datos de permeación para el ejemplo 7**



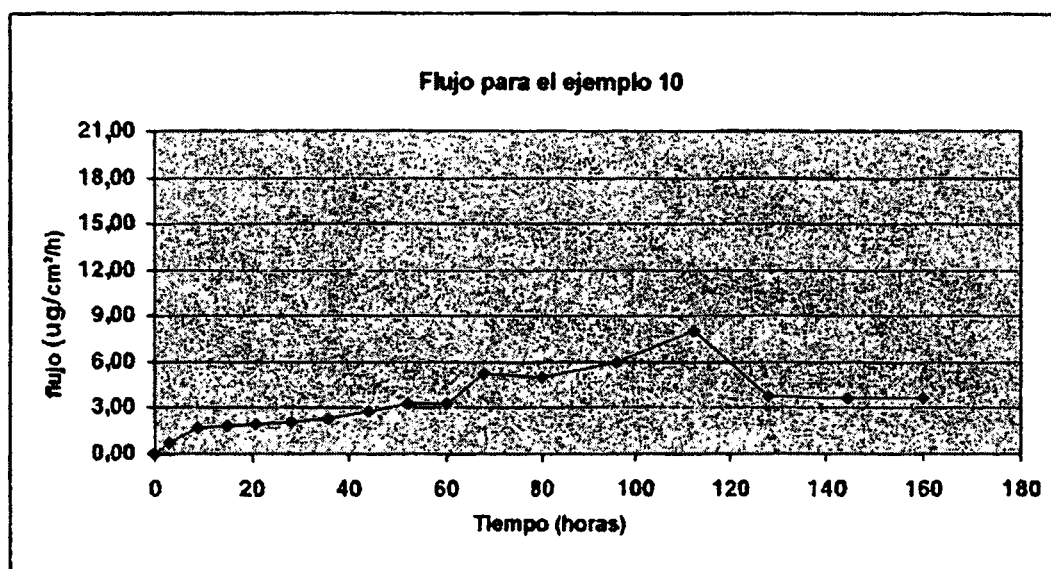
**Figura 3-C: Datos de permeación para el ejemplo 8**



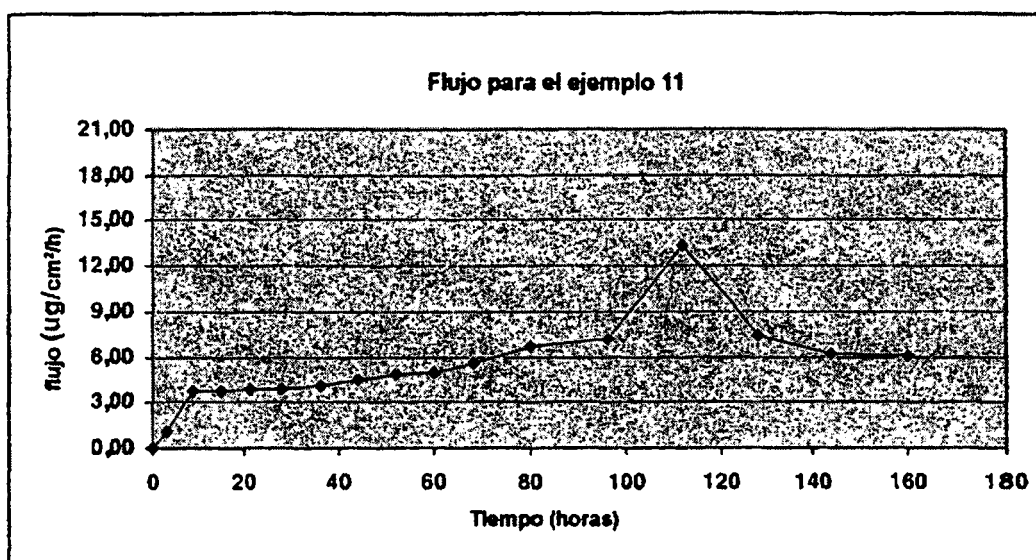
**Figura 3-D: Datos de permeación para el ejemplo 9**



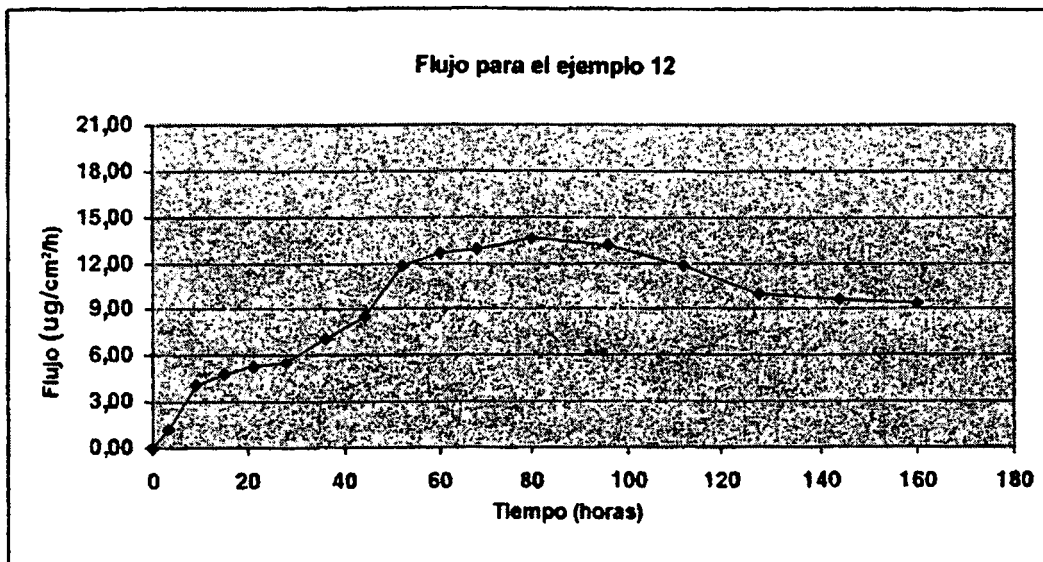
**Figura 4-A: Datos de permeación para el ejemplo 10**



**Figura 4-B: Datos de permeación para el ejemplo 11**



**Figura 4-C: Datos de permeación para el ejemplo 12**



**Figura 4-D: Datos de permeación para el ejemplo 13**

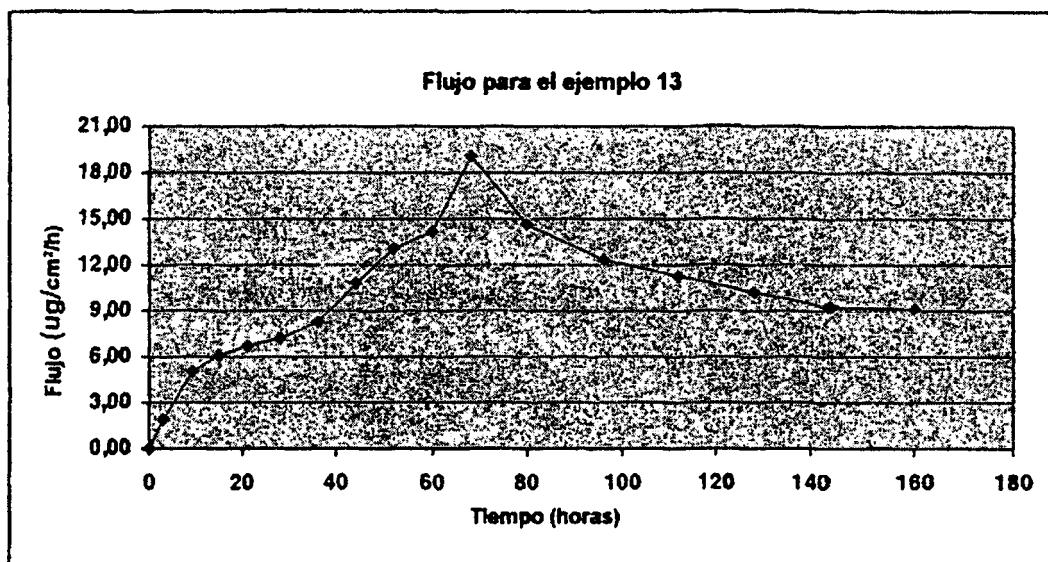


Figura 5-A: Datos de permeación para el ejemplo 14

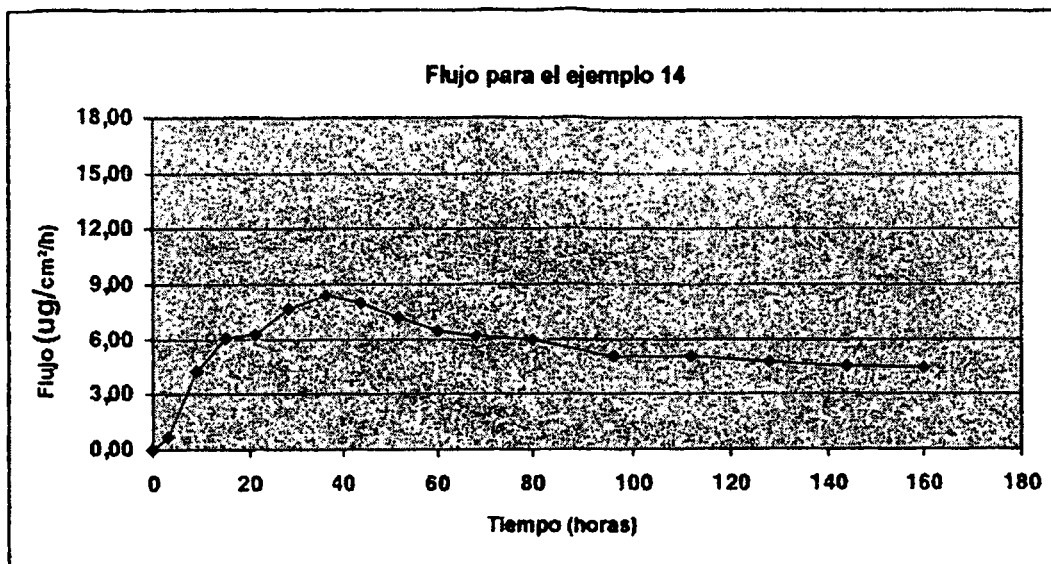
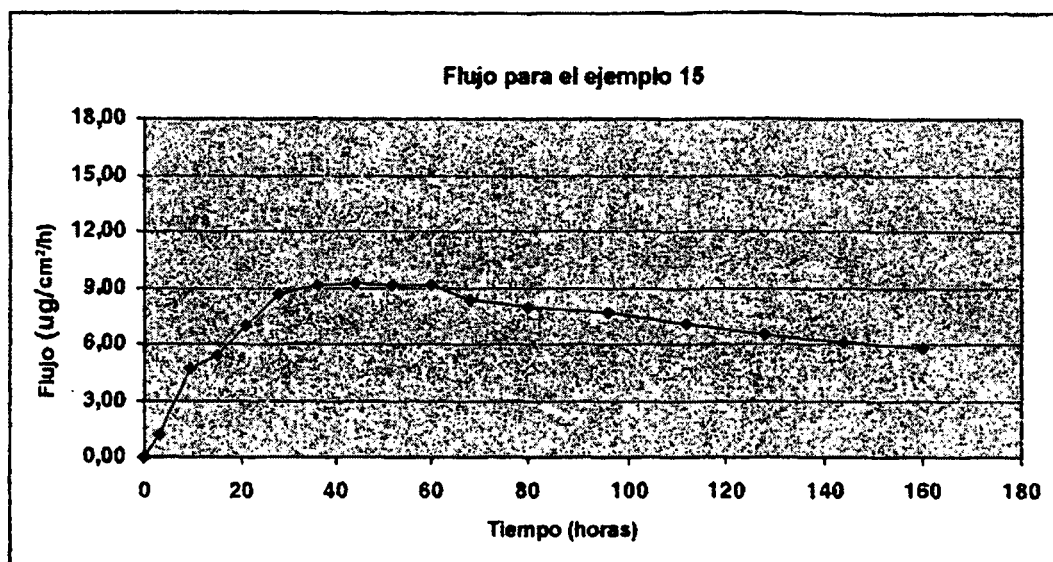


Figura 5-B: Datos de permeación para el ejemplo 15



**Figura 5-C: Datos de permeación para el ejemplo 16**

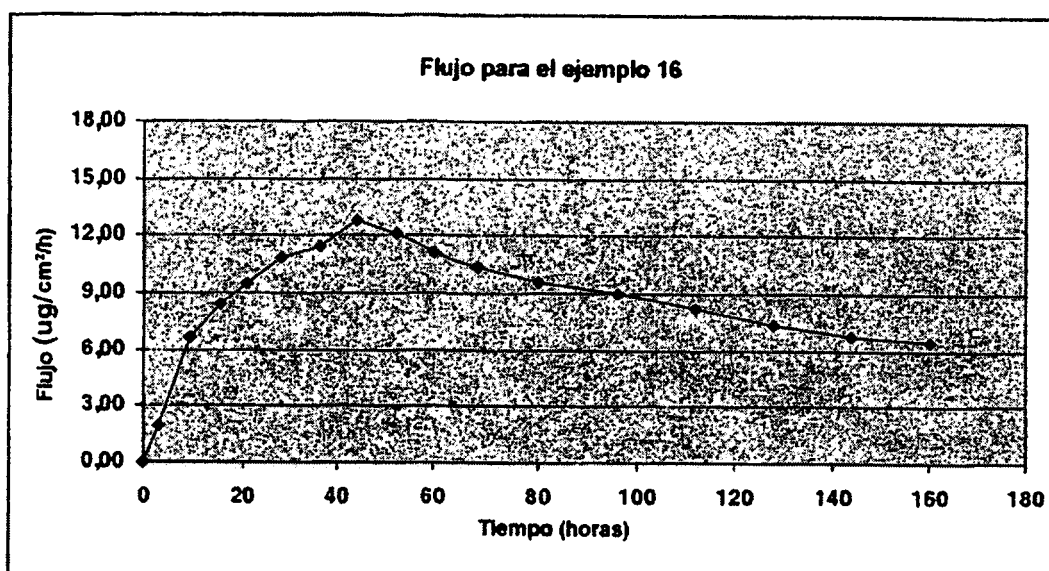


Figura 6-D: Datos de permeación para el ejemplo 17

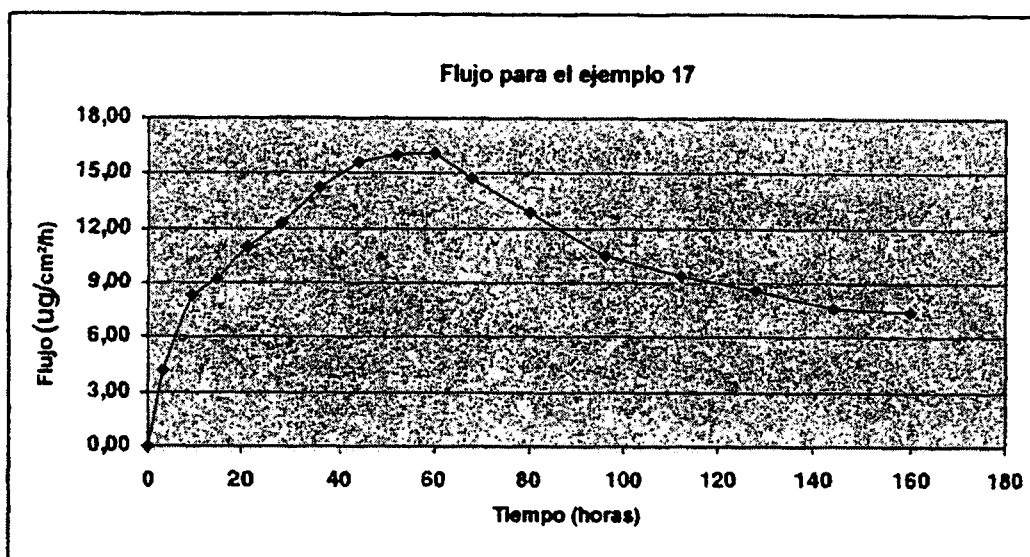


Figura 5-E: Datos de permeación para el ejemplo 18

