

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 200**

51 Int. Cl.:
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05763405 .7**
96 Fecha de presentación: **06.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1784169**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Matriz adhesiva polimérica con grupos carboxílicos salificados para uso transdérmico**

30 Prioridad:
06.08.2004 IT MI20041628

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.09.2012

73 Titular/es:
BOUTY S.P.A.
VIA VANVITELLI 4
20129 MILANO, IT

72 Inventor/es:
STEFANELLI, Paola;
SCARSETTO, Alberto;
DI GRIGOLI, Maurizio y
ROMELLI, PierBruno

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 387 200 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

Matriz adhesiva polimérica con grupos carboxílicos salificados para uso transdérmico

La presente invención se refiere a una matriz polimérica para la liberación controlada de medicamentos para el uso transdérmico tópico, matriz que mejora la solubilidad y estabilidad del ingrediente activo.

5 **Antecedentes tecnológicos**

Los sistemas terapéuticos de liberación controlada (basados en una matriz) para la administración transdérmica se preparan por incorporación de un ingrediente activo (principio activo) en una matriz polimérica, que actúa como adhesivo y como "recipiente" para el medicamento.

Por esta razón, una matriz polimérica debe satisfacer una serie de requisitos específicos:

- 10
- capacidad de disolver el principio activo a las concentraciones deseadas;
 - ausencia de interacciones químicas con el principio activo, de manera que se evita la degradación o alteración;
 - capacidad de permitir la difusión del principio activo hacia la capa corneana;
 - ausencia de irritación o eritema en el sitio de aplicación;
 - capacidad de asegurar la adhesión del sistema a la piel durante todo el periodo de tratamiento.

- 15 Las matrices se fabrican a partir de soluciones de polímeros adhesivos, denominados también "adhesivos sensibles a la presión".

Los polímeros usados más habitualmente son de tipo acrílico y están disponibles en el mercado en forma de polvos, gránulos, soluciones acuosas o de disolvente.

- 20 En general, los polímeros usados para formulaciones farmacéuticas pertenecen a dos clases, aquellos con una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que la temperatura ambiente (o temperatura de uso) y aquellos con una T_g menor que la temperatura ambiente. Los primeros necesitan plastificantes para ser usados en la formulación de parches transdérmicos, mientras que los segundos pueden usarse tal cual, puesto que ya tienen una consistencia blanda. Por esta razón, los polímeros con una $T_g < T$ ambiente se prefieren, incluso aunque debido a sus propiedades, se comercialicen disueltos en disolventes orgánicos.

- 25 Muchos de estos polímeros son copolímeros de ácido acrílico o metacrílico y/o ésteres de los mismos, por lo tanto las cadenas poliméricas contienen funciones ácidas que pueden interaccionar con el principio activo provocando la oxidación y/o degradación del principio activo.

El documento U.S. 6.689.379 desvela sistemas terapéuticos transdérmicos que comprenden un polímero adhesivo sensible a la presión que tiene unidades de ácido acrílico o metacrílico en forma de sales alcalinas o alcalinotérricas.

- 30 El documento FR 2719770 desvela formulaciones transdérmicas de ibuprofeno que comprenden una mezcla de copolímeros de acrilato y dietilftalatos.

Otros sistemas transdérmicos se desvelan en los documentos US 2003/0129220, US 2001/0038861, EP 0394956, WO 03/086370, US 2004/010054.

- 35 Se ha descubierto ahora que los sistemas terapéuticos basados en matriz para la liberación controlada de medicamentos pueden prepararse salificando adecuadamente los grupos carboxi libres de las cadenas poliméricas de las mezclas de macromoléculas que tienen una menor T_g .

Divulgación de la invención

- 40 La invención se refiere a una matriz polimérica para la liberación controlada de medicamentos para el uso transdérmico tópico, matriz que comprende copolímeros de ácido acrílico o metacrílico y/o ésteres de los mismos que tienen una T_g menor de 0 °C y en los que los grupos carboxi libres están salificados con bases orgánicas o inorgánicas compatibles.

Los copolímeros que pueden usarse de acuerdo con la invención consisten en dos o más monómeros en diversos porcentajes.

Los ejemplos de dichos monómeros comprenden:

- 45
- ácido acrílico
 - acrilato de butilo
 - acrilato de 2-etilhexilo
 - metacrilato de glicidilo
 - acrilato de 2-hidroxiethyl
- 50
- acrilato de metilo

- acetato de vinilo
- t-octilacrilamida

5 Los ejemplos de copolímeros de acuerdo con la invención comprenden poli(2-etil-hexil acrilato-co-ácido acrílico), poli(2-hidroxi-etil acrilato-co-ácido acrílico-co-metil-acrilatos), poli(2-etil-hexil acrilato-co-ácido acrílico-co-metilacrilato), poli(2-etil-hexil acrilato-co-ácido acrílico-co-butilacrilato-co-vinil acetato).

Estos copolímeros están disponibles en el mercado con los siguientes nombres comerciales: Duro-tak® (National and Starch), MG-0607® (Dow Corning), Gelva® (UCB chemicals), Luvimer® (BASF).

10 Estos copolímeros acrílicos o metacrílicos tienen un porcentaje de grupos carboxi libres del 0,1-15%, preferentemente del 1-10%. Puesto que no son extraíbles en caliente, se comercializan disueltos en disolventes orgánicos.

Las bases con las que están salificados los grupos carboxi se seleccionan entre copolímeros de amoniaco, acrilatos de metil amonio, etilendiamina, lisina.

Las matrices de la invención comprenden adicionalmente del 0,1 al 20% en peso de agua, preferentemente del 1 al 5%.

15 La invención permite formular cualquier ingrediente activo que tenga una actividad terapéutica, dermatológica o cosmética cuando se administra por la vía tópica y/o transdérmica.

20 Los ejemplos de medicamentos que pueden formularse ventajosamente de acuerdo con la invención comprenden: agentes anti-inflamatorios no esteroideos, corticoesteroides, anestésicos locales, agonistas alfa-adrenérgicos, analgésicos, fármacos antimigraña, antialérgicos, antihistamínicos, antimicrobianos, antieméticos, anticolinérgicos, broncodilatadores, antivirales, mio-relajantes, agentes colinérgicos, estimuladores del sistema nervioso central, agentes cardioactivos, agonistas beta-adrenérgicos, hormonas, ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, antagonistas opioides, dilatadores coronarios.

25 Son particularmente preferidos los anti-inflamatorios no esteroideos tales como diclofenaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, ketorolac, naproxeno, oxametacina, oxifenbutazona, piroxicam, suprofeno, celecoxib y otros inhibidores selectivos de COX-2 y similares.

Las matrices de la invención son particularmente adecuadas como capas adhesivas en parches transdérmicos.

30 Un objeto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de matrices transdérmicas que comprende el tratamiento de un copolímero que tiene una T_g menor de 0 °C y grupos carboxi libres suspendidos en un disolvente orgánico con una solución acuosa de aminas orgánicas en cantidades estequiométricas con respecto a los grupos carboxílicos, seguido de la adición del ingrediente activo y cualquier otro excipiente.

Las matrices de la invención permiten mejorar la solubilidad, la estabilidad y la difusión del principio activo de la matriz.

Divulgación detallada de la invención

35 La matriz polimérica en la formulación final puede estar presente en una cantidad que varía del 20 al 95%, preferentemente del 50 al 90%, basado en el peso seco de la composición final.

Los grupos ácidos se neutralizan con cantidades estequiométricas de amoniaco, copolímeros de acrilato de metil amonio, etilendiamina, lisina en presencia de una cantidad adecuada de agua desmineralizada para promover el intercambio de iones entre los grupos ácidos de la estructura polimérica y el contra-ión básico en un sistema de disolventes.

40 Se usa agua en una cantidad que forma la esfera de solvatación de los iones libres sin desestabilizar el sistema de disolvente, para evitar la precipitación del polímero. La matriz polimérica, en principio basada en disolvente, se transforma de acuerdo con la invención en una mezcla basada en disolvente/agua. La cantidad de agua varía del 0,1 al 20%, preferentemente del 1 al 5% en base al peso húmedo de la mezcla adhesiva.

De esta manera las funciones ácidas se neutralizan y las interacciones con el principio activo se evitan.

45 El principio activo se disuelve completamente a altas concentraciones en este sistema por interacción sinérgica de la matriz polimérica, el disolvente y los intercambios de iones promovidos por los protones del agua. La cantidad de principio activo incorporado en el sistema varía de acuerdo con la naturaleza del principio activo y el efecto terapéutico deseado.

50 Normalmente, la cantidad de principio activo varía del 0,1 al 50%, preferentemente del 0,1 al 30% en base al peso seco de la composición final. Después del secado, la matriz polimérica que contiene el principio activo forma un sistema de terapéutico de liberación controlada para el uso tópico. Esta matriz promueve la difusión del principio

activo, a medida que la salificación de los grupos ácido en las cadenas poliméricas hace que la estructura de la matriz sea más hidrófila.

5 La formulación puede contener uno o más excipientes, que tienen diferentes funciones, por ejemplo emolientes para la piel, potenciadores de la permeación percutánea, conservantes y similares. La cantidad de cada excipiente varía dentro de amplios intervalos, por ejemplo del 0,01 al 30% y de acuerdo con su acción. Los conservantes normalmente están comprendidos en la formulación final en cantidades del 0,01-2%, mientras que los emolientes están comprendidos en la formulación final en cantidades del 5-20%.

La invención se ilustra con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo Comparativo 1

10 Se añade 1 kg de Durotak® 87-2852 (poli(2-etil hexil acrilato-co-ácido acrílico-co-metil acrilato)), que tiene un contenido de sólidos del 33,5% p/p, con agitación mecánica, con 62 g de una solución acuosa de hidróxido potásico al 32% p/p; la mezcla se hace más viscosa y se deja en agitación moderada durante 30 minutos.

Posteriormente, se añaden 90 g de diclofenaco y la agitación continúa hasta la disolución completa.

15 Para la preparación de la capa de matriz, la mezcla se extiende sobre una película de poliéster de silicio y los disolventes se retiran por evaporación en un secador estático, calentando a 60 °C durante 20 minutos. La matriz extendida tiene un peso en seco de aproximadamente 50 g/m². Después del acoplamiento a una película de polietileno, se forma un parche con un punzón adecuado.

Ejemplo Comparativo 2

20 Se añade 1 kg de Durotak® 87-2051 (poli(2-etil-hexil acrilato-co-ácido acrílico-co-butil acrilato-co-vinil acetato)), que tiene un contenido de sólidos del 51% p/p, con agitación mecánica, con 64 g de una solución acuosa de hidróxido potásico al 32% p/p; la mezcla se hace más viscosa y se deja en agitación moderada durante 30 minutos.

Posteriormente, se añaden 90 g de ketoprofeno y se continúa la agitación hasta la disolución completa.

25 Para la preparación de la capa de matriz, la mezcla se extiende sobre una película de poliéster de silicio y los disolventes se retiran por evaporación en un secador estático, calentando a 60 °C durante 20 minutos. La matriz extendida tiene un peso seco de aproximadamente 60 g/m². Después del acoplamiento a una película de polietileno, se forma un parche con un punzón adecuado.

Ejemplo 1

30 Se añade 1 kg de Durotak® 87-2852, que tiene un contenido de sólidos del 33,5% p/p, con agitación mecánica, con 300 g de una solución basada en agua/disolvente Eudragit E100 al 30% p/p, la mezcla se hace más viscosa y se deja en agitación moderada durante 30 minutos.

Posteriormente, se añaden 100 g de diclofenaco y la agitación continúa hasta la disolución completa.

35 Para la preparación de la capa de matriz, la mezcla se extiende sobre una película de poliéster de silicio y los disolventes se retiran por evaporación en un secador estático, calentando a 60 °C durante 20 minutos. La matriz extendida tiene un peso seco de aproximadamente 60 g/m². Después del acoplamiento a una película de polietileno, se forma un parche con un punzón adecuado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una matriz polimérica transdérmica para la liberación controlada de medicamentos para el uso transdérmico tópico, que comprende copolímeros de ácido acrílico o metacrílico y/o ésteres de los mismos que tienen una T_g menor de 0 °C, estando los grupos carboxi libres salificados con cantidades estequiométricas de amoníaco, copolímeros de acrilato de metil amonio, etilendiamina, lisina, seguido de la adición del ingrediente activo y cualquier otro excipiente.
2. Una matriz de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los copolímeros se seleccionan entre poli(2-etil-hexil acrilato-co-ácido acrílico), poli(2-hidroxi etil acrilato-co-ácido acrílico-co-metil acrilatos), poli(2-etil-hexil acrilato-co-ácido acrílico-co-metil acrilatos), poli(2-etil-hexil acrilato-co-ácido acrílico-co-butil acrilato-co-vinil acetato).
- 10 3. Una matriz de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en la que los copolímeros acrílicos o metacrílicos tienen un porcentaje de grupos carboxi libres que varía del 0,1 al 15%.
4. Una matriz de acuerdo con la reivindicación 3 en la que los copolímeros acrílicos o metacrílicos tienen un porcentaje de grupos carboxi libres que varía del 1 al 10%.
- 15 5. Una matriz de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende del 0,1 al 20% en peso de agua.
6. Una matriz de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende del 1 al 5% en peso de agua.
7. Una matriz de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como capa adhesiva en un parche transdérmico.
- 20 8. Un procedimiento para la preparación de las matrices en las reivindicaciones 1 a 7 que comprende el tratamiento de un copolímero que tiene una T_g menor de 0 °C y grupos carboxílicos libres suspendidos en un disolvente orgánico con una solución acuosa de amoníaco, copolímeros de acrilato de metil amonio, etilendiamina, lisina, en cantidades estequiométricas con respecto a los grupos carboxílicos, seguido de adición del ingrediente activo y cualquier otro excipiente.