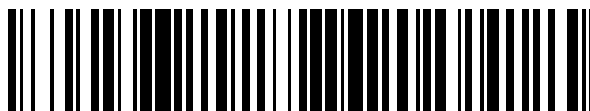


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 532**

51 Int. Cl.:

A61L 15/58 (2006.01)

C09J 133/06 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2001 E 01973175 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 1318843**

54 Título: **Adhesivo de acrílo útil en sistemas de administración transdérmica de fármacos**

30 Prioridad:

19.09.2000 US 234248 P

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

02.07.2013

73 Titular/es:

**HENKEL AG & CO. KGAA (100.0%)
HENKELSTRASSE 67
40589 DÜSSELDORF, DE**

72 Inventor/es:

**SILVERBERG, ERIC;
CHANDRAN, RAMA;
FOREMAN, PAUL, B.;
PHILBIN, MICHAEL y
SHAH, SMITA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 410 532 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

Adhesivo de acrílico útil en sistemas de administración transdérmica de fármacos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a una composición de adhesivo. En particular, un adhesivo no reactivo y sensible a la presión que puede utilizarse ventajosamente en aplicaciones de administración transdérmica de fármacos. Asimismo, la invención se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende el adhesivo no reactivo.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La administración continua controlada de fármacos a través de la dermis, es decir, la piel, proporciona muchas ventajas respecto a otras vías de administración. La administración transdérmica de fármacos es una alternativa cómoda, conveniente y no invasiva a otros medios de administración de fármacos, tales como la ingestión de medicación en intervalos de tiempo fijos por vía oral o mediante inyección subcutánea. Los sistemas de administración transdérmica de fármacos no sólo permiten la liberación controlada de un producto farmacéutico de manera que se libere sostenidamente, sino que también permiten reducir los efectos secundarios, tales como la irritación gastrointestinal, la inactivación en el primer pase hepático, la absorción pobre o errática a través del tracto gastrointestinal y la inactivación por los líquidos gastrointestinales. La administración transdérmica de fármaco también permite un grado elevado de control sobre las concentraciones en sangre de cualquier fármaco particular. Estas ventajas incrementan el cumplimiento del paciente y mejoran la seguridad y eficacia de las medicaciones.

En los sistemas de administración transdérmica de fármacos, los fármacos se administran a partir de un parche aplicado en la piel con un adhesivo sensible a la presión. Los adhesivos útiles son permanentemente pegajosos a temperatura ambiente, sujetan el sistema transdérmico a la piel con una presión suave y pueden eliminarse fácilmente sin causar dolor o depositar residuos de adhesivo. Algunos adhesivos sensibles a la presión utilizados en los sistemas terapéuticos transdérmicos pueden eliminarse de la piel con agua. Dichos adhesivos se describen en el documento EP nº 0415 055 A2 y se basan en sales copolímeros de copolímeros que contienen 30% a 80% en peso de unidades monoméricas correspondientes a un monómero monoetilénicamente insaturado que contiene grupos amino y unidades monoméricas correspondientes a por lo menos un éster de alquilo C₄₋₁₄ de ácido acrílico, ácido metacrílico o una mezcla de los mismos. Los dispositivos para la administración transdérmica de fármacos generalmente se clasifican en la categoría de parches de reservorio líquido o parches de matriz. La forma más simple de parche de matriz utiliza el adhesivo mismo como portador de un fármaco. En un parche de reservorio líquido, el fármaco se disuelve o se dispersa en un compartimiento de reservorio líquido, totalmente cubierto por una membrana de control de la velocidad de liberación, o en una matriz de polímero. Aunque los sistemas de reservorio pueden utilizar únicamente un anillo adhesivo periférico para la unión a la superficie de la piel, con frecuencia se utiliza un adhesivo frontal que recubre tanto la superficie liberadora de fármaco como el área que la circunda. De esta manera, en los parches tanto de tipo matriz como de tipo reservorio, los ingredientes formulados en el dispositivo de administración transdérmica, es decir, fármacos y diversos excipientes, incluyendo cosolventes e intensificadores de la penetración en la piel, deben difundirse a través del adhesivo de contacto en la piel en los sistemas de tipo reservorio y difundirse a partir del adhesivo en los sistemas de tipo matriz.

Sin embargo, algunos adhesivos pueden reaccionar químicamente con diversos fármacos, intensificadores de la penetración en la piel y excipientes en el sistema transdérmico. Por ejemplo, algunos fármacos con grupos amino funcionales básicos pueden reaccionar con fracciones ácidas de un adhesivo acrílico, provocando una falta de adhesión y pegajosidad incluso antes de aplicar el dispositivo en la piel del paciente. Además, la reactividad de los ingredientes activos dentro de un sistema de administración transdérmica de fármacos con el esqueleto de polímero o con grupos laterales y con monómeros residuales podría provocar la degradación y/o la unión del fármaco y, por lo tanto, podría afectar negativamente a la liberación sostenida y limitar la aplicación de esta tecnología. Un segundo elemento preocupante de las formulaciones de parche transdérmico es la formación de nuevos compuestos dentro del parche como resultado de una reacción química entre los ingredientes activos y el adhesivo. Estos nuevos compuestos pueden ser fisiológicamente activos en el cuerpo y provocar efectos dañinos.

Las ventajas conocidas de los dispositivos de administración transdérmica continua de fármacos ha favorecido el desarrollo de sistemas de administración transdérmica de fármacos para la administración de una diversidad de fármacos. Aunque los adhesivos acrílicos para aplicaciones transdérmicos son conocidos, y en la actualidad se encuentran disponibles comercialmente varios sistemas de administración transdérmica de fármacos, sigue existiendo una necesidad en la técnica de una composición adhesiva no reactivo para la utilización en sistemas de administración transdérmica de fármacos, de manera que esta tecnología pueda extenderse y utilizarse como opción de administración para un abanico todavía más amplio de fármacos.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona una composición adhesiva no reactiva que resulta útil en los sistemas de administración transdérmica de fármacos.

5 Un aspecto de la invención se refiere a una composición adhesiva sensible a la presión que no presenta grupos funcionales que contengan fracciones de hidrógeno reactivo y que no contenga reticulantes químicos de acción posterior a la polimerización. El adhesivo comprende, en peso seco, entre aproximadamente 50% y aproximadamente 98% de grupos alquilo que presentan hasta 18 átomos de carbono de un monómero de (meta)acrilato de metilo y entre aproximadamente 2% y aproximadamente 50% de un monómero que contiene nitrógeno no cíclico seleccionado de entre el grupo que consiste de acrilamida N-terciaria de octilo, acrilamida de dimetilo, acrilamida de diacetona, acrilamida N-terciaria de butilo, acrilamida de N-isopropilo, acrilamida de N-fenilo, metacrilamida de t-octilo, metacrilamida de dimetilo, metacrilamida de diacetona, metacrilamida de t-butilo, metacrilamida de i-propilo, metacrilamida de N-fenilo y mezclas de los mismos, en los que el % en peso se basa en el peso total de monómero de la composición. El monómero de acrilato de alquilo preferentemente es un monómero que presenta una temperatura de transición vítrea baja del homopolímero, tal como acrilato de 2-etilhexilo y/o acrilato de n-butilo. Una acrilamida N-sustituida preferente para la utilización en la práctica de la invención es la acrilamida de t-octilo.

20 El adhesivo no reactivo se formula con un agente terapéutico. El agente, aunque fisiológicamente activo, puede ser activo o no ser activo farmacéuticamente.

Otro aspecto de la invención se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende un adhesivo no reactivo sensible a la presión tal como se ha indicado anteriormente y un agente terapéutico. En una realización, el adhesivo sirve como portador para el agente fisiológicamente activo.

25 Todavía otro aspecto de la invención se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende una capa adhesiva que contiene un agente terapéutico y una capa de respaldo. En una realización, el sistema de administración de fármacos comprende además una capa de liberación. En una realización preferente, el sistema de administración de fármacos incluye una capa adhesiva en la que se incorpora el fármaco que debe administrarse, una capa distal de respaldo y una capa proximal de liberación.

35 El adhesivo de la invención puede utilizarse ventajosamente en un método de administración de un agente terapéutico en un paciente, que comprende aplicar en una superficie corporal del paciente un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende un adhesivo no reactivo sensible a la presión y un agente fisiológicamente activo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

40 La expresión porcentaje en peso se refiere, a menos que se indique expresamente lo contrario, porcentaje del peso seco.

45 La invención proporciona composiciones adhesivas que no presentan grupos funcionales que contengan fracciones reactivas de hidrógeno y que no contienen reticulación química posterior a la polimerización. El adhesivo comprende entre aproximadamente 50 y aproximadamente 98 por ciento en peso de monómeros de acrilato de alquilo y/o de metacrilato de alquilo y entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 por ciento en peso de monómeros nitrogenados no cíclicos polimerizables tal como se ha indicado anteriormente.

50 La expresión no reactivo, tal como se utiliza esta expresión para describir la composición adhesiva de la invención, se refiere a que la composición no presenta grupos funcionales que contienen fracciones de hidrógeno reactivo, tales como -COOH, -OH y -NH₂.

55 Un hidrógeno reactivo, tal como se utiliza convencionalmente y se entiende en la técnica esta expresión, se refiere a cualquier hidrógeno que pueda reaccionar con un reactivo de Grignard; ver, por ejemplo, March, J., Advanced Organic Chemistry reactions, mechanisms and structure, 4a edición, John Wiley & Sons, 1992, página 623.

La falta de reticulación química posterior a la polimerización se refiere a que, aunque pueden utilizarse monómeros que presentan múltiples sitios de polimerización para preparar el adhesivo de la invención, tras la polimerización no se encuentran presentes sitios reactivos en el polímero.

60 Un monómero nitrogenado no cíclico polimerizable, tal como se define y se utiliza en la presente memoria esta expresión, es un monómero polimerizable que debe contener nitrógeno, pero el nitrógeno del cual no puede encontrarse presente dentro de ningún sustituyente cíclico que pueda formar parte del monómero, es decir, el

nitrógeno se encuentra presente en la parte no cíclica del monómero.

Los acrilatos y metacrilatos de alquilo que se utilizan en la práctica de la invención presentan un máximo de aproximadamente 18 átomos de carbono en el grupo alquilo, preferentemente entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10 átomos de carbono en el grupo alquilo. Entre los acrilatos de alquilo para la utilización en la invención se incluyen acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de amilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de octilo, acrilato de decilo, acrilato de dodecilo, isómeros de los mismos y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de metacrilatos de alquilo que pueden utilizarse se incluyen metacrilato de metilo, metacrilato de etilo y metacrilato de isobutilo.

Los monómeros acrílicos y/o metacrílicos se encuentran presentes en una cantidad de entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 98% en peso, preferentemente entre aproximadamente 70% y aproximadamente 90% en peso, basados en el peso total de monómero de la composición.

Los monómeros nitrogenados polimerizables se seleccionan de entre acrilamida N-terciaria de octilo (t-octil-acrilamido), acrilamida de dimetilo, acrilamida de diacetona, acrilamida N-terciaria de butilo (acrilamida de t-butilo), acrilamida de N-isopropilo (acrilamida de l-propilo), acrilamida de N-fenilo, metacrilamida de t-octilo, metacrilamida de dimetilo, metacrilamida de diacetona, metacrilamida de t-butilo, metacrilamida de l-propilo, metacrilamida de N-fenilo y mezclas de los mismos.

Los monómeros nitrogenados polimerizables se encuentran presentes en una cantidad de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 50% en peso, preferentemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30% en peso, basado en el peso total de monómero de la composición.

Las composiciones adhesivas de la presente invención opcionalmente pueden incluir otros monómeros, incluyendo, aunque sin limitarse a los monómeros de vinilo, tales como acetato y estireno de vinilo, metacrilatos de alquilo, tales como metacrilato de metilo y dimetacrilatos de alquilo.

Los adhesivos de la invención pueden comprender además mezclas de polímeros en las que el polímero acrílico se mezcla con otros tipos de polímero y comprende otros tipos de polímero, incluyendo polímeros no reactivos, incluyendo polímeros de silicona, tales como polidimetilsiloxano y polimetilfenilsiloxano, y polímeros de caucho, tales como poliisobutileno y copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno.

Preferentemente, el adhesivo de la invención presenta una temperatura de transición vítrea inferior a aproximadamente 10°C.

El adhesivo de la invención inesperadamente mantiene sus propiedades adhesivas sin necesidad de reticulación posterior a la polimerización. Una realización preferente que proporciona un rendimiento adhesivo excelente y un rendimiento no reactivo excelente es una composición de copolímero adhesivo que comprende 45% en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 35% en peso de acrilato de metilo y 20% en peso de una acrilamida N-sustituida. Una acrilamida N-sustituida preferente es la acrilamida de t-octilo.

Aunque en los ejemplos se describe un método de polimerización particular, el polímero de la presente invención puede prepararse mediante métodos convencionales de polimerización que resultan familiares al experto en la materia. Entre estos métodos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, la polimerización en solución, la polimerización en suspensión, la polimerización en masa y la polimerización en emulsión. En la práctica de la invención, también puede resultar ventajoso reducir el contenido de monómeros residuales o eliminar o reducir los niveles de solvente y/o de otros volátiles tras la polimerización utilizando métodos que son conocidos y convencionales de la técnica. Puede aplicarse adhesivo a partir de una solución orgánica, una dispersión acuosa o a partir de un fundido.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "adhesivo sensible a la presión" se refiere a un material viscoelástico que se adhiere instantáneamente a la mayoría de sustratos con la aplicación de una libera presión y se mantiene permanentemente pegajoso. Un polímero es un adhesivo sensible a la presión dentro del significado de la expresión tal como se utiliza en la presente memoria en el caso de que presente las propiedades de un adhesivo sensible a la presión de por sí o funcione como adhesivo sensible a la presión mediante la mezcla con agentes de adhesividad, plastificadores u otros aditivos. Aunque el adhesivo sensible a la presión de la invención puede utilizarse en cualquiera número de aplicaciones, por ejemplo marcajes, la naturaleza no reactivo comporta que el adhesivo resulta particularmente adecuado para la utilización en aplicaciones transdérmicas. El adhesivo no reactivo sensible a la presión de la invención puede incorporarse en un dispositivo de administración transdérmica de fármacos diseñado para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un producto en la piel de un paciente, por ejemplo para curar una irritación de la piel o para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de fármaco a través de la piel de un paciente.

El término transdérmico se refiere a la aplicación sobre o en la piel, de manera que se utiliza la piel como portal para la administración de fármacos mediante aplicación tópica o para procedimientos diagnósticos, tales como el seguimiento de la composición química de la sangre.

5 Un fármaco aplicado tópicamente puede pasar al interior o a través de la piel. Los términos piel, dermis y epidermis se utilizan intercambiamente a menos que se indique específicamente lo contrario. De esta manera, "transdérmico" se utiliza en términos generales para referirse a la administración tópica de un fármaco que actúa localmente, es decir, en la superficie o dentro de la piel, tal como, por ejemplo, un parche para manchas utilizado en el tratamiento del acné, y a la aplicación tópica de un fármaco que actúa sistémicamente mediante difusión a través de la piel y entrando en el flujo sanguíneo.

10 El término paciente utilizado en la presente memoria incluye animales, tanto el ser humano como animales no humanos, incluyendo animales de compañía, tales como perros, gatos y caballos, y ganado, tal como vacas y cerdos. Las aplicaciones agrícolas y hortícolas también se encuentran contempladas.

15 Entre los pacientes humanos se incluyen adultos, niños y bebés. En términos de cumplimiento, el dispositivo de administración transdérmica de fármacos de la invención resulta particularmente útil en el tratamiento de los niños pequeños. A título de ejemplo, puede aplicarse un parche diseñado para la administración transdérmica sostenida de fenidato de metilo en un niño pequeño que necesite múltiples dosis diarias de fenidato de metilo. A continuación el niño puede ir al colegio. No existe necesidad de dosificación adicional durante el día, ni de interrumpir las actividades escolares para administrar la medicación, ni de intervención de un adulto para ayudar en la administración ni motivos de vergüenza para el niño.

20 El adhesivo de la invención se encuentra contemplado para la utilización en la fabricación de parches de reservorio líquido y parches de matriz. Aunque el adhesivo de la invención puede utilizarse en todos los tipos de sistemas de administración transdérmica de fármaco, se apreciará que el adhesivo se utiliza más ventajosamente con fármacos que contienen grupos funcionales reactivos y en aquellos sistemas que requieren que el fármaco se difunda a través del adhesivo o a partir del adhesivo. Los parches de matriz son realizaciones particularmente preferentes ya que resultan más fáciles de fabricar que los parches de reservorio líquido y son de uso más confortable y conveniente.

25 Los dispositivos de administración transdérmica de fármacos de la invención comprenden un portador (tal como un líquido, gel o matriz sólida, o un adhesivo sensible a la presión) en el que se incorpora el fármaco que debe administrarse, una capa distal de respaldo y una capa proximal de liberación. Al desprender el paciente la lámina antiadherente del adhesivo y aplicar el parche, el fármaco se distribuye en el estrato córneo (capa externa de la piel) y permea a través de la epidermis y la dermis.

30 Aunque la invención se describe en mayor detalle en términos de un parche de tipo matriz, los parches de los tipos descritos en Pfister *et al.*, Chemistry in Britain, enero de 1991, páginas 43 a 46, la exposición de los cuales se incorpora como referencia en la presente memoria, incluyendo los sistemas de tipo reservorio líquido, son fases poliméricas que contienen fármaco laminadas en un adhesivo sensible a la presión o utilizadas como recubrimiento adhesivo o que son el adhesivo mismo.

35 Un dispositivo de parche de matriz según la presente invención es una forma de dosificación unitaria de una composición de fármaco en un portador polimérico. Entre las capas individuales del dispositivo se incluyen una capa distal de respaldo sustancialmente impermeable a los fármacos, la capa portadora de polímero cargada de fármaco anteriormente indicada, también denominada portador en la presente memoria, y, antes de la aplicación transdérmica, una capa o recubrimiento proximal de liberación que es sustancialmente impermeable a los fármacos.

40 Las partes del portador que no se encuentran en contacto con la piel se cubren con un refuerzo. La capa distal de refuerzo, durante la utilización, define la cara del parche encarada hacia el medio exterior, es decir, distal respecto a la piel. El refuerzo sirve para proteger el portador y los componentes contenidos en el mismo, incluyendo el fármaco, del medio exterior al proporcionar una capa impenetrable que impide la pérdida del fármaco hacia el medio exterior. De esta manera, el material seleccionado debe ser sustancialmente impermeable respecto al fármaco.

45 Ventajosamente, el material de refuerzo puede ser opaco, para proteger al fármaco de la degradación por exposición a la luz. Puede resultar deseable que el refuerzo presente una tasa de transmisión del vapor relativamente elevada, ya que ello resulta en la reducción de la acumulación de humedad sobre la piel bajo el dispositivo y en una correspondiente reducción de la cantidad de maceración de la piel que se produce. A la inversa, para incrementar el flujo de fármaco, puede seleccionarse un refuerzo oclusivo. Además, la capa de refuerzo debería ser capaz de unirse y prestar soporte a las demás capas del dispositivo, aunque siendo flexible para adaptarse a los movimientos de una persona que utilice el dispositivo, ya que un refuerzo rígido podría provocar irritación mecánica. Con el fin de mantener la salud de la piel cubierta durante el uso a largo plazo (por ejemplo durante periodos superiores a un día), también resulta deseable que el refuerzo presente una permeabilidad relativamente elevada al oxígeno. Debido a

5 que el refuerzo se encuentra en contacto con los componentes del portador, incluyendo el fármaco y cualesquiera excipientes presentes, resulta importante que el refuerzo sea estable frente a dichos componentes con el fin de que el refuerzo conserve su integridad estructural y adaptabilidad. También resulta importante que el refuerzo no absorba el fármaco o excipientes del portador. En relación a la preparación de determinados dispositivos de administración de fármaco de tipo reservorio, también resulta deseable que el refuerzo sea sellable por calor a una temperatura relativamente baja a una diversidad de otros sustratos poliméricos.

10 Entre los refuerzos que se ha encontrado que resultan útiles en los dispositivos de administración de fármaco, y que pueden utilizarse en la práctica de la invención, se incluyen, con o sin modificación, láminas metálicas, poliláminas metalizadas, láminas o películas de composite que contienen materiales de tipo politetrafluoroetileno (TEFLON[®]) o equivalentes de los mismos, copolímeros de amida en bloque de poliéter, poliuretanos, cloruro de polivinilideno, nilón, elastómeros de silicona, poliisobutileno-estireno basado en el caucho, copolímeros de estireno-butadieno y estireno-isopreno, polietileno, poliéster y otros materiales de este tipo utilizados en el campo de la administración transdérmica de fármacos. Resultan particularmente preferentes polímeros termoplásticos tales como poliolefinas, por ejemplo polietileno y polipropileno, y poliésteres tales como tereftalato de polietileno.

20 La lámina proximal antiadherente o película removible cubre la cara orientada hacia la piel o proximal del dispositivo hasta la utilización del mismo. Típicamente se utiliza una película recubierta de silicona para dichas aplicaciones. Inmediatamente antes de la utilización del dispositivo, se remueve la lámina antiadherente para exponer la capa de polímero que contiene fármaco para el contacto y la adhesión a la superficie de la piel. De esta manera, la lámina antiadherente está diseñada para ser retirada del dispositivo y debe desprenderse de la superficie adhesiva con un esfuerzo mínimo.

25 En una realización, la lámina antiadherente de un primer parche también sirve como capa de refuerzo de un segundo parche. Este diseño permite fabricar los parches en un formato apilado y dispensarlos en el paciente de esta manera. Se retira el primer parche y se aplica en la piel, sin generar un exceso de residuos que deban eliminarse.

30 La capa de polímero que contiene fármaco preferentemente es un adhesivo de contacto en la piel sensible a la presión de la invención que es un material farmacéuticamente aceptable que no presenta grupos funcionales que contienen fracciones de hidrógeno reactivo y no forma nuevos grupos funcionales durante el almacenamiento. El adhesivo de la invención, se utilice como adhesivo de contacto en el portador o adhesivo de contacto de recubrimiento para parches transdérmicos, resulta no irritante, fácil de aplicar y fácil de retirar.

35 El término "fármaco" debe interpretarse en la presente memoria en su sentido más amplio para referirse a cualquier agente destinado a producir algún beneficio terapéutico. El agente puede ser farmacéuticamente activo o no, pero será "bioactivo" en el sentido de que presenta un efecto sobre el cuerpo humano. El agente puede utilizarse para tratar o alterar una condición, que puede ser o no patológica, es decir, un estado de enfermedad. Las expresiones "fármaco", "agente bioactivo", "preparación", "medicamento", "agente terapéutico", "agente fisiológico" y "agente farmacéutico" se utilizan intercambiamente en la presente memoria e incluyen sustancias para la utilización en el diagnóstico, curación, mitigación, detención, tratamiento o prevención de una condición o estado de enfermedad o que afectan a la estructura o función corporal. Los agentes de bienestar de la piel que funcionan, por ejemplo, suavizando e hidratando se encuentran incluidos en dicha expresión. El término "tratamiento" se utiliza en términos generales comprendiendo la prevención, la alteración, la curación y el control de la condición.

45 El fármaco se encuentra presente en un dispositivo de administración de fármaco de la invención en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, una cantidad efectiva para producir un efecto terapéutico deseado en el tratamiento de una condición en la que debe aplicarse la preparación de la presente invención. La expresión cantidad efectiva de un fármaco se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de un fármaco para proporcionar el efecto seleccionado durante un periodo de tiempo específico. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva varía según el fármaco particular incorporado en el dispositivo, la condición bajo tratamiento, cualesquier fármacos que se coadministren con el fármaco seleccionado, la duración deseada del tratamiento, el área de superficie de la piel sobre el que debe aplicarse el dispositivo, y otros componentes del dispositivo de administración de fármaco. Dicha cantidad resulta fácilmente determinable para el experto en la materia.

60 Entre los fármacos que pueden incluirse en el portador de la invención se incluyen sustancias capaces de un efecto local o sistémico al administrarse en la piel. Aunque se apreciará que la invención permite la administración de fármacos que contienen un grupo funcional reactivo, fármacos que hasta hoy no han podido administrarse por la vía transdérmica utilizando adhesivos acrílicos convencionales, la invención no se encuentra limitada a la administración de estos tipos de fármaco. Otros fármacos administrados previamente por la vía transdérmica utilizando adhesivos acrílicos o adhesivos de silicona convencionales también pueden administrarse utilizando el adhesivo de la invención, solos o en combinación con otro fármaco que puede contener un grupo funcional reactivo.

- Entre las áreas de tratamiento en las que resulta útil el dispositivo de administración de la invención, y entre los ejemplos de productos farmacéuticos que pueden incorporarse en los dispositivos de la invención se incluyen el tratamiento para la incontinencia (oxibutinina), las condiciones del sistema nervioso central (fenidato de metilo), la
- 5 terapia hormonal y el control de la natalidad (estradiol, testosterona, progestina, progesterona y levonorgestrel), cardiovasculares (nitroglicerina y clonidina) y cardiotónicos (por ejemplo digitalis y, digoxina), el control del dolor o antiinflamatorios (fentanilo, lidocaína, diclofenac y flurbiprofeno), cosméticos (peróxido de benzoilo, ácido salicílico, vitamina C, vitamina E y aceites aromáticos), antieméticos (escopolamina), antitabáquicos (nicotina), tratamientos
- 10 de condiciones antiinflamatorias, tanto esteroideos (por ejemplo hidrocortisona, prednisolona y triamcinolona) y no esteroideos (por ejemplo naproxeno y piroxicam), antibacterianos (por ejemplo penicilinas, tales como la penicilina V, cefalosporinas tales como cefalexina, eritromicina, tetraciclina, gentamicina, sulfatiazol, nitrofurantoína y quinolonas tales como norfloxacin, flumequina e ibafloxacin), antiprotazoales (por ejemplo metronidazol), antifúngicos (por ejemplo nistatina), bloqueantes de los canales del calcio (por ejemplo nifedipina y, diltiazem), broncodilatadores (por ejemplo teofilina, pirbuterol, salmeterol e isoproterenol), inhibidores enzimáticos tales como
- 15 inhibidores de colagenasa, inhibidores de proteasa, inhibidores de elastasa, inhibidores de lipooxigenasa e inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (por ejemplo captopril y lisinopril), otros (por ejemplo captopril y lisinopril), otros antihipertensivos (por ejemplo propanolol), antagonistas de leucotrienos, antiulcerosos tales como antagonistas de H₂, antivíricos y/o inmunomoduladores (por ejemplo, 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-4-amina, 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolín-4-amina y aciclovir), anestésicos locales (por ejemplo benzocaína y propofol), antitusivos (por ejemplo codeína y dextrometorfano), antihistamínicos (por ejemplo difenhidramina, clorfeniramina y terfenadina), analgésicos narcóticos (por ejemplo morfina y fentanilo), productos cardioactivos tales como atriopéptidos, anticonvulsivos (por ejemplo carbamazina), inmunosupresores (por ejemplo ciclosporina), psicoterapéuticos (por ejemplo diazepam), sedantes (por ejemplo fenobarbital), anticoagulantes (por ejemplo heparina), analgésicos (por ejemplo acetaminofeno), agentes antimigrañosos (por ejemplo ergotamina, melatonina y sumatriptán), agentes antiarrítmicos (por ejemplo flecainida), antieméticos (por ejemplo metaclopramida y ondansetron), agentes anticáncer (por ejemplo metotrexato), agentes neurológicos tales como fármacos ansiolíticos, hemostáticos, agentes antiobesidad, y similares, así como sales, ésteres, solvatos y clatratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20
- 30 Los fármacos veterinarios también pueden aplicarse convenientemente utilizando el dispositivo de administración transdérmica de fármacos de la invención. Además de muchos de los fármacos anteriormente indicados, los cuales también pueden utilizarse en aplicaciones veterinarias, entre los ejemplos adicionales se incluyen, por ejemplo, diclazurilo y lufenuron.
- 35 Entre los agentes agrícolas y hortícolas se incluyen, por ejemplo, hormona del crecimiento de orquídeas.
- Se apreciará que la administración transdérmica de fármacos en aplicaciones veterinarias y hortícolas permite una dosificación más exacta y menos residuos que la administración de agua de nutrición/irrigación.
- 40 La piel presenta una barrera sustancial a la entrada de sustancias foráneas en el cuerpo. En la técnica es conocido que la barrera a la administración transdérmica o percutánea de fármaco a través de la piel puede ser superada o reducida mediante la incorporación de excipientes en el portador que incrementan la tasa a la que pasa, es decir penetra, el fármaco en la piel. Los intensificadores de la penetración son bien conocidos de la técnica. Las expresiones "mejora", "mejora de la penetración" y "mejora de la permeación" se refieren a un incremento de la
- 45 permeabilidad de una membrana biológica, por ejemplo la piel, para un fármaco, de manera que incrementa la tasa a la que el fármaco permea a través de la membrana y acelera la administración del fármaco. Estos agentes se denominan comúnmente intensificadores de la penetración, aceleradores, adyuvantes e inductores de la absorción, y se denominan colectivamente en la presente memoria "intensificadores".
- 50 El sistema de administración de fármacos de la invención, además del fármaco, también puede contener ventajosamente una cantidad efectiva de un intensificador de la penetración. Una cantidad efectiva de un intensificador de la penetración se refiere a una cantidad que proporciona un incremento seleccionado de permeabilidad de la membrana, de la tasa de administración y de la cantidad de fármaco.
- 55 Son algunos ejemplos de intensificadores, aceites tales como el aceite de oliva, el escualeno y la lanolina; éteres de polietilenglicol y éteres grasos tales como éter cetílico y éter oleílico; ésteres de ácido graso tales como miristato de isopropilo; urea y derivados de urea tales como alantoína; solventes polares tales como dimetildecilfosfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetillaurilamida, didecilmirrolidona, dimetilacetónido, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido y dimetilformamida; nicotinato de bencilo; sales biliares; y surfactantes alifáticos de elevado peso molecular tales como sales de sulfato de laurilo. Entre otros agentes se incluyen pantenol, hidroxitolueno butilado, acetato de tocoferilo, lineleato de tocoferilo, oleato de propilo, palmitato de isopropilo, oleamida, éter laurílico de polioxietileno (4), éter oleílico de polioxietileno (2) y éter oleílico de polioxietileno (10), comercializados bajo las marcas comerciales Brij 30, 93 y 97 por ICI Americas, Inc., y polisorbato-20, comercializado para la marca comercial Tween-20 por ICI Americas,
- 60

Inc.

5 Además, puede incorporarse un agente plastificador o de adhesividad en la composición adhesiva con el fin de mejorar las características adhesivas de la composición adhesiva. Algunos fármacos, tales como el vasodilatador nitroglicerina, funcionan como plastificadores en el adhesivo debido a que son solubles en un determinado grado en los polímeros que comprenden el adhesivo. Para las moléculas de fármaco que no son suficientemente solubles en el sistema de polímeros, puede añadirse un cosolvente del fármaco. Algunos cosolventes, tales como lecitina, derivados de retinol, tocoferol, dipropilenglicol, triacetina, propilenglicol, ácidos grasos saturados e insaturados, aceite mineral, alcoholes, bencilftalato de butilo y similares resultan útiles dependiendo de la solubilidad del fármaco en el portador adhesivo.

15 Un agente de adhesividad resulta particularmente útil en aquellas realizaciones en las que el fármaco y/o cualquier excipiente no plastifica el polímero. Son agentes de adhesividad adecuados aquellos que son conocidos de la técnica, incluyendo: (1) hidrocarburos alifáticos, (2) hidrocarburos mixtos alifáticos y aromáticos, (3) hidrocarburos aromáticos, (4) hidrocarburos aromáticos sustituidos, (5) ésteres hidrogenados, (6) politerpenos, y (7) resinas de madera o colofonia y formas hidrogenadas de los mismos, con la condición de que dichos agentes de adhesividad no contengan fracciones de hidrógeno reactivo. El agente de adhesividad utilizado preferentemente es compatible con la mezcla de polímeros. La silicona líquida resulta útil para mezclas que comprenden polisiloxano como componente principal. En otras realizaciones, en las que un caucho sintético, por ejemplo, es un componente principal, el aceite mineral es un agente de adhesividad preferente.

25 El componente formulado de un dispositivo de parche transdérmico también puede incluir una composición de viscosidad controlada, excipientes, diluyentes, emolientes, plastificadores, antiirritantes, opacificadores, rellenos tales como arcilla y sílice, pigmentos y mezclas de los mismos, conservantes, así como otros componentes o aditivos que se formulan para mantener la composición de fármacos en la capa polimérica en una relación de transferencia de fármaco con la dermis, por ejemplo la piel, según resulte apropiado para aplicaciones específicas y adaptada a adherirse a la piel en el sitio de aplicación.

30 El dispositivo de la invención se aplica sobre la piel y se deja durante un tiempo suficiente para conseguir mantener el efecto terapéutico deseado. El tiempo que constituye un tiempo suficiente puede ser seleccionado por el experto en la materia considerando la tasa de flujo del dispositivo de la invención y la condición bajo tratamiento.

35 Los dispositivos de administración transdérmica de la invención pueden realizarse en forma de un artículo tal como una cinta, un parche, una lámina, una venda o cualquier otra forma conocida por el experto en la materia. El sistema de dosificación puede producirse en cualquier forma unitaria deseable. Una forma circular resulta conveniente ya que no contiene esquinas, las cuales podrían desprenderse fácilmente de la piel. Además de presentar diversas formas, las unidades de dosificación producidas pueden presentarse en diversos tamaños.

40 Generalmente, el dispositivo se presenta en forma de un parche de un tamaño adecuado para administrar una cantidad preseleccionada de fármaco a través de la piel. Se encuentra contemplada una superficie comprendida en el intervalo de entre 1 y 200 cm² y son tamaños preferentes 5, 10, 15, 20, 25 y 30 cm². El grosor puede variar en un amplio intervalo de grosores, típicamente de entre aproximadamente 25,4 mm (1 mil) y aproximadamente 127 mm (5 mil), preferentemente de entre 76,2 mm y 101,6 mm (3 a 4 mil). La presente invención preferentemente incorpora suficiente fármaco farmacéuticamente activo para resultar eficaz con un sistema de dosificación que presenta una superficie de 5 cm² y un grosor de entre aproximadamente 76,2 y 101,6 mm (entre 3 y 4 mil).

50 Dependiendo del diseño del parche y de la condición bajo tratamiento, el parche se mantendrá sobre la piel durante un periodo de hasta una hora o más, durante un periodo de aproximadamente una semana. En una realización preferente, el parche se diseña para mantenerse sobre la piel en el sitio de aplicación durante aproximadamente 24 horas y para cambiarse diariamente. Preferentemente, el parche se aplica sobre la piel en un sitio diferente de la localización de los parches utilizados anteriormente.

55 Un dispositivo de administración de fármaco de la invención puede prepararse mediante la utilización de métodos convencionales para la aplicación de un portador apropiado en el refuerzo. Por ejemplo, puede fabricarse un dispositivo de matriz mediante la preparación de una formulación de recubrimiento mediante la mezcla de una solución del adhesivo en un solvente con el fármaco y cualesquiera excipientes para formar una solución o suspensión homogénea: aplicando la formulación en un sustrato (una capa de refuerzo o una lámina antiadherente) utilizando métodos de recubrimiento bien conocidos con cuchilla o barra o matriz de extrusión; secando el sustrato recubierto para eliminar el solvente y laminar la superficie expuesta sobre una lámina antiadherente o capa de refuerzo.

60 La invención se describe en mayor detalle en los ejemplos siguientes, los cuales se incluyen con fines ilustrativos y que no pretenden en modo alguno ser limitativos del alcance de la invención.

EJEMPLOS

- 5 Las composiciones adhesivas sensibles a la presión se prepararon tal como se describe en los ejemplos siguientes. Los adhesivos sensibles a la presión producidos se evaluaron utilizando los procedimientos de ensayo de adhesión siguientes.

PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO

10 Pelado

- 15 Se sometió a ensayo el pelado a 180° utilizando el método descrito por el Pressure Sensitive Tape Council [Consejo de fabricantes de cinta sensible a la presión] en PSTC nº 1. El ensayo implica el pelado de cinta respecto de un sustrato en un ángulo de 180° bajo una presión relativamente suave. Se llevaron a cabo los ensayos tras dejar en contacto el adhesivo con el panel de ensayo durante 20 minutos (pelado inicial), 24 horas y una semana. Los resultados se expresan como la fuerza necesaria para retirar la cinta, medida en gramos por centímetro (onzas por pulgada) de anchura.

20 Adhesión bajo cizalla

- Se midió la adhesión baja cizalla según PSTC nº 7 utilizando una masa de 1.000 gramos (g) a temperatura ambiente. El área adherida era de 2,54 cm x 1,27 cm (1 pulgada x 0,5 pulgadas). Los resultados se expresan como tiempo necesario para el fallo de la adhesión.

25 Ejemplo de referencia 1

- 30 Se preparó una carga inicial que contenía 44,7 g de acrilato de 2-etilhexilo, 25,8 g de acrilato de metilo, 5 g de acrilamida de t-octilo, 88,4 g de acetato de etilo (solvente), 9,8 g de acetona (solvente) y 0,035 g de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) (iniciador de polimerización) y se cargó en un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 1 litro dotado de agitador de acero inoxidable, termómetro, condensador, baño de agua y embudos de adición lenta. La carga inicial se calentó a reflujo bajo agitación. A los 45 minutos del inicio del reflujo, se añadieron simultánea y uniformemente durante un periodo de 1 hora una mezcla de monómeros que contenía 15,3 g de acrilato de 2-etilhexilo, 9,2 g de acrilato de metilo, 11,3 g de acetato de etilo y mezcla de iniciador que contenía 13,1 g de acetato de etilo y 0,13 g de AIBN. A los 190 minutos de iniciarse el reflujo, se añadió uniformemente durante un periodo de 3 horas una mezcla de solventes que contenía 8,1 g de acetato de etilo y 12,5 g de acetona. Al final de la adición, el contenido del matraz se mantuvo a reflujo durante 8,5 horas. Al final del periodo de mantenimiento, el contenido se enfrió hasta la temperatura ambiente y se descargó el polímero en solución.

40 Ejemplos de referencia 2 a 8

- Mediante la utilización del procedimiento general descrito anteriormente, se prepararon 7 adhesivos adicionales mediante modificación de las cantidades y/o composiciones de los monómeros.

- 45 Los monómeros principales y las cantidades respectivas de los mismos (en partes por cada cien partes de peso de monómeros totales) utilizadas para preparar los adhesivos de los Ejemplos 1 a 8 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	1	2	3	4	5	6	7	8
t-OA	5	0	0	0	20	0	0	0
Acrilamida de dimetilo	0	10,8	0	0	0	0	0	0
Acrilamida de isopropilo	0	0	12,4	0	0	0	0	0
Acetamida de vinilo	0	0	0	9,3	0	0	0	0
Acrilato de 2-etilhexilo	60	49,8	48,8	50,4	45	75	75	50
Acrilato de metilo	35	39,6	38,8	40,4	35	0	25	0
Ácido acrílico	0	0	0	0	0	5	0	0
Acetato de vinilo	0	0	0	0	0	20	0	50

- 50 Los adhesivos 1 a 5 se encuentran comprendidos en la invención. Los Ejemplos 6 a 8 se proporcionan con fines comparativos. El adhesivo del Ejemplo comparativo 6 se preparó en ausencia de un monómero nitrogenado polimerizable y contiene grupos funcionales que contienen fracciones de hidrógeno reactivo. Los adhesivos de los Ejemplos comparativo 7 y 8 se prepararon en ausencia de un monómero nitrogenado polimerizable y no presentan grupos funcionales que contienen fracciones de hidrógeno reactivo.

ES 2 410 532 T3

Se utilizó cada uno de los adhesivos de los Ejemplos 1 a 8 para recubrir una película de poliéster de 50,8 mm (2 mil) de grosor, proporcionando un adhesivo seco de 25,5 mm (1 mil) de grosor y después se sometió a ensayo para las propiedades de adhesión sensible a la presión. Se muestran los resultados en la Tabla 2.

5

Tabla 2

	1	2	3	4	5	6	7	8
Pelado 20min 180°	491(44)	603(54)	614(55)	301(27)	636(57)	670(60)	481(43,1)	407(36,5)
24 h	491 (44)	658(59)	681(61)	591(53)	658(59)	837(75)		
1 semana	547(49)	826(74)	826(74)	681(61)	625(56)	1116(100)		
Cizalla (horas)	0,5	7,9	31	23,8	5	24+	0,53ad (2Ps:)	0,38
los números entre () son onzas por pulgada								

A partir de los datos puede observarse que los adhesivos adecuados para la utilización en la invención, los cuales no presentan grupos funcionales que contengan fracciones de hidrógeno reactivo, muestran sustancialmente el mismo rendimiento de pelado que los Ejemplos comparativos 6 a 8. Además, los adhesivos de la invención presentan una resistencia a la cizalla superior para las aplicaciones transdérmicas.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición adhesiva sensible a la presión adecuada para la utilización en los sistemas de administración transdérmica de fármacos, la cual se formula con un agente terapéutico, comprendiendo dicha composición:
- (i) 50% a 98% en peso de monómeros seleccionados de entre el grupo que consiste de monómeros de acrilato de alquilo y/o monómeros de metacrilato de alquilo, en el que los grupos alquilo presentan un máximo de 18 átomos de carbono,
- 10 (ii) 2% a 50% en peso de monómeros nitrogenados no cíclicos polimerizables seleccionados de entre el grupo que consiste de acrilamida N-terciaria de octilo, acrilamida de dimetilo, acrilamida de diacetona, acrilamida N-terciaria de butilo, acrilamida de N-isopropilo, acrilamida de N-fenilo, metacrilamida de t-octilo, metacrilamida de dimetilo, metacrilamida de diacetona, metacrilamida de t-butilo, metacrilamida de i-propilo, metacrilamida de N-fenilo y mezclas de los mismos, en los que el % en peso se basa en el peso total de monómeros de la composición, y en los que la composición adhesiva sensible a la presión no presenta grupos funcionales que
- 15 contengan fracciones de hidrógeno reactivo y no contiene reticulación química posterior a la polimerización.
2. Adhesivo según la reivindicación 1, en el que el monómero nitrogenado no cíclico polimerizable es la acrilamida de t-octilo.
- 20 3. Adhesivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el monómero de acrilato de alquilo es el acrilato de 2-etilhexilo y/o el acrilato de n-butilo.
4. Adhesivo según la reivindicación 1, que es una composición de copolímero adhesivo que comprende 45% en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 35% en peso de acrilato de metilo y 20% en peso de acrilamida de t-octilo.
- 25 5. Adhesivo según la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico es un agente farmacológicamente activo.
6. Adhesivo según la reivindicación 5, en el que el agente farmacológicamente activo es fentanilo.
- 30 7. Sistema de administración transdérmico de fármacos que comprende el adhesivo según la reivindicación 1.
8. Sistema de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 7, que comprende una capa adhesiva y una capa de refuerzo.
- 35 9. Sistema de administración transdérmica de fármacos según la reivindicación 8, que comprende además una capa de liberación.