

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 466**

51 Int. Cl.:

**C09J 7/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2006 E 06019982 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 1788052**

54 Título: **Adhesivos acrílicos sensibles a la presión**

30 Prioridad:

**29.09.2005 US 238277**

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

**31.05.2017**

73 Titular/es:

**HENKEL AG & CO. KGAA (100.0%)**

**Henkelstrasse 67**

**40589 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es:

**FOREMAN, PAUL B. y**

**LUCIANO, ALLISON**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 614 466 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

Adhesivos acrílicos sensibles a la presión

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere a una solución de un adhesivo acrílico sensible a la presión en un disolvente que tiene parámetros de solubilidad específicamente definidos.

## 10 Antecedentes de la invención

Los adhesivos acrílicos sensibles a la presión (PSA) en solución se usan convencionalmente en la fabricación de cintas adhesivas sensibles a la presión, comprendiendo la cinta adhesiva un soporte y una composición de PSA. <New page 1 a; A> Un campo en el que el uso de las composiciones de PSA está ampliamente difundido es en el sector médico, por ejemplo, diversas cintas, emplastos, vendajes y dispositivos de administración de fármacos. Los parches de administración transdérmica de fármacos, por ejemplo, pueden fabricarse preparando una formulación de revestimiento mezclando una solución del adhesivo en un disolvente con el fármaco y cualquier excipiente para formar una solución o suspensión homogénea; aplicando la formulación a un sustrato (un soporte o papel antiadhesivo) usando los métodos de revestimiento con cuchilla, rodillo o troquel de extrusión de sobra conocidos; secando el sustrato revestido para retirar el disolvente; y laminando la superficie expuesta sobre un papel antiadhesivo o soporte.

Los adhesivos acrílicos sensibles a la presión, entre otros, se usan ampliamente como adhesivos en aplicaciones eléctricas. Por ejemplo, el documento US 6.126.865 describe adhesivos acrílicos sensibles a la presión a base de ésteres de ácido acrílico de un alcohol monohídrico que tiene una Tg de homopolímero menor que 0 °C y un monómero no polar etilénicamente insaturado que tiene una Tg de homopolímero mayor que 15 °C y un parámetro de solubilidad no mayor que 10,5. Además, los adhesivos comprenden agentes conductores de electricidad, tales como artículos metálicos, para dotarlos de conductividad eléctrica. Las composiciones se describen como útiles como amortiguadores de vibraciones en aplicaciones automovilísticas. El documento WO 97/03144 describe esencialmente los mismos adhesivos para la aplicación como amortiguadores de vibraciones.

Un ejemplo del uso de polímeros acrílicos para su uso en aplicaciones médicas en la técnica anterior es el documento WO 02/062881 A2 que describe una composición de espuma que incluye un vehículo y nanopartículas modificadas superficialmente dispuestas en el vehículo en el que las nanopartículas tienen un diámetro de partícula menor que 100 nanómetros. El vehículo puede estar constituido, entre otros, de adhesivos de acrilato sensibles a la presión y se espuma una vez que las nanopartículas se han dispersado en el mismo. La espuma se describe como adecuada para la fabricación de productos de cuidado personal espumados, tales como vendajes y apósitos para heridas.

Los disolventes orgánicos, tales como acetato de etilo, convencionalmente se usan para preparar composiciones de adhesivos sensibles a la presión en solución. Cuando se usan en la fabricación de parches transdérmicos, los ingredientes activos, por ejemplo, los fármacos, se disuelven en la solución. A fin de obtener un flujo constante a partir de un parche transdérmico, a menudo es necesario cargar la matriz de adhesivo con una concentración de fármaco por encima de su límite de solubilidad, manteniendo así un gradiente de concentración constante a lo largo del estrato córneo. Cuando el fármaco es completamente soluble en la solución de un adhesivo, es probable que permanezca disuelto en la matriz seca como una solución supersaturada de fármaco en polímero. Aunque esto a veces se ha hecho por diseño a fin de crear un gradiente de concentración mucho mayor, el flujo disminuye con el tiempo ya que no hay depósito de sustitución de fármaco. Los intentos de minimizar los efectos de agotamiento teniendo una gran cantidad de fármaco, en comparación con la dosis necesaria, disuelto en una matriz de adhesivo gruesa dan lugar a una utilización ineficiente y baja del fármaco.

Un problema importante con la supersaturación es que la termodinámica favorece la cristalización, pero la cinética de este proceso es lenta e impredecible, ya que la nucleación es necesaria. Así, los desarrolladores de parches pueden intentar mantener el fármaco dispersado durante las etapas de formulación y secado. Sin embargo, muchos fármacos son demasiado solubles en el sistema disolvente del adhesivo para permitir una dispersión fácil.

Existe una necesidad en la técnica de soluciones de adhesivos a base de polímeros acrílicos que superan las limitaciones descritas anteriormente. La presente invención aborda dicha necesidad.

## 60 Sumario de la invención

La invención proporciona un PSA acrílico en una solución orgánica en la que los ingredientes activos (por ejemplo, los fármacos) están dispersados en lugar de completamente disueltos. La supersaturación se evita cuando el ingrediente activo permanece al menos parcialmente dispersado durante el proceso de secado.

Una realización de la presente invención se refiere a PSA acrílicos en solución que comprenden un disolvente o

mezcla de disolventes que pueden incluir cantidades de un hidrocarburo aromático de no más de aproximadamente el 10 % en peso de los disolventes totales. El disolvente o la mezcla de disolventes tienen un parámetro de solubilidad menor que 17,8 pero no menor que 12 o mayor que o igual a 21,1 pero no mayor que 40 MPa<sup>1/2</sup>. Preferentemente, el parámetro de solubilidad estará entre aproximadamente 14 y aproximadamente 17,7 MPa<sup>1/2</sup> o entre aproximadamente 23 y aproximadamente 30 MPa<sup>1/2</sup>.

Otro objeto de la presente invención se refiere a PSA acrílicos en solución que comprende un disolvente o mezcla de disolventes que tienen un parámetro de solubilidad menor que 17,1 pero no menor que 12 o mayor que aproximadamente 21,1 pero no mayor que 40 MPa<sup>1/2</sup>. Preferentemente, el parámetro de solubilidad estará entre aproximadamente 14 y 17 MPa<sup>1/2</sup> o entre aproximadamente 23 y 30 MPa<sup>1/2</sup>.

Otra realización más de la invención proporciona artículos fabricados usando PSA acrílicos en solución que comprende un disolvente o mezcla de disolventes que tienen un parámetro de solubilidad, como se ha descrito anteriormente, y que tienen un agente activo dispersado en los mismos. El adhesivo es muy adecuado para la fabricación de artículos tales como cintas, emplastos, vendajes y sistemas de administración transdérmica de fármacos que se adhieran adhesivamente a la piel. Los polímeros acrílicos en disolventes de parámetros de alta solubilidad son particularmente muy adecuados para el suministro de fármacos altamente lipófilos. Por el contrario, los polímeros acrílicos en disolventes de parámetros de baja solubilidad son particularmente muy adecuados para el suministro de fármacos más hidrófilos.

Una realización adicional se refiere a un método de fabricación de artículos que comprende el revestimiento de un sustrato de soporte con una solución de PSA acrílicos que comprende un disolvente o mezcla de disolventes que tienen un parámetro de solubilidad como se ha descrito anteriormente y que tienen un agente activo al menos parcialmente dispersado en los mismos.

Breve descripción de la figura del dibujo

La Figura 1 es una fotografía que compara la adición de ketoprofeno al 15 % en peso sobre una base de sólidos a las soluciones poliméricas del Ejemplo comparativo 2 (A) y Ejemplo 1 (B).

Descripción detallada de la invención

Todas las referencias citadas en el presente documento están incorporadas por referencia en su totalidad.

La invención proporciona adhesivos acrílicos sensibles a la presión en solución que son adecuados para la dispersión de agentes activos que son solubles en soluciones de adhesivos convencionales. Se ha descubierto que PSA acrílicos en solución preparados en disolventes que tienen un parámetro de solubilidad fuera del intervalo convencional permiten la dispersión de un intervalo más amplio de fármacos de lo que era hasta ahora posible y que estos fármacos permanecen dispersados durante el proceso de secado, evitando así la supersaturación. En una realización, los PSA en solución de la invención comprenderán disolventes o combinaciones de disolventes, que pueden incluir cantidades de un hidrocarburo aromático de no más de aproximadamente un 10 % en peso de los disolventes totales, que tienen un parámetro de solubilidad menor que 17,8 pero no menor que 12 o mayor que o igual a 21,1 pero no mayor que 40 MPa<sup>1/2</sup>. En otra realización de la invención, los PSA acrílicos en solución de la invención comprenderán un disolvente o combinación de disolventes que tienen un parámetro de solubilidad menor que 17,1 pero no menor que 12 o mayor que aproximadamente 21,1 pero no mayor que 40 MPa<sup>1/2</sup>.

La Tabla 1 lista el parámetro de solubilidad ( $\delta$ ) de diversos disolventes. Los parámetros de solubilidad de disolventes de la combinación de disolventes se calcularon a partir de los datos publicados sobre la entalpía de vaporización de los disolventes componentes. Los valores para los destilados de petróleo, tales como hexano o heptano comercial, se calcularon de forma similar a partir de los datos publicados sobre sus isómeros componentes, como se ha determinado mediante el análisis de CG.

El parámetro de solubilidad,  $\delta$  de un disolvente componente se define en el presente documento mediante la ecuación:

$$\delta = (E_{\text{coh}}/V_m)^{1/2} \quad (1)$$

en la que  $V_m$  es el volumen molar y  $E_{\text{coh}}$  es la densidad de energía cohesiva que se calcula a partir de la ecuación:

$$E_{\text{coh}} = \Delta H_{\text{vap}} - p\Delta V \approx \Delta H_{\text{vap}} - RT \quad (2)$$

en la que  $\Delta H_{\text{vap}}$  es la entalpía de vaporización, R es la constante universal de los gases y T es la temperatura absoluta. Los valores se calculan a una T = 298 K (25 °C). El cálculo de los parámetros de solubilidad se discute, por

ejemplo, en CRC Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters, A.F.M. Barton, CRC Press, Nueva York (1983), cuya divulgación se incorpora al presente documento en su totalidad. Cabe destacar que se han propuesto varios métodos de contribución en grupo semiempíricos para el cálculo de los parámetros de solubilidad. Para los fines de la presente invención se calculan los valores a partir de datos de entalpía experimentalmente determinados a 25 °C, como se ha definido en las ecuaciones (1) y (2). Puede demostrarse (véase Barton, anteriormente citado) que el parámetro de solubilidad de una mezcla de n disolventes que se obtiene por la suma de  $\delta_i$  para cada uno de los disolventes componentes individuales ponderados por su fracción de volumen,  $v_i$ :

$$\delta = \sum_{i=1}^n \delta_i v_i \quad (3)$$

Los adhesivos acrílicos sensibles a la presión en solución convencional para su uso en la administración transdérmica de fármacos se polimerizan en acetato de etilo ( $\delta = 18,4 \text{ MPa}^{1/2}$ ) que tiene la ventaja de ser un disolvente puro de baja toxicidad y punto de ebullición lo suficientemente bajo que se retira fácilmente en un horno de secado. Normalmente se emplean mezclas de disolventes más complejas por diseño (por ejemplo, para controlar el peso molecular) o debido a un uso anterior histórico en aplicaciones de administración de no fármacos. Así, una solución convencional de PSA acrílicos típica puede contener también disolventes de hidrocarburos y, si está reticulada con un alcóxido o un quelato de metales, estabilizar los alcoholes y las cetonas. La solución de adhesivos acrílicos sensibles a la presión disponible en el mercado para aplicaciones de administración transdérmica de fármacos emplea mezclas de disolventes con un parámetro de solubilidad que se encuentra dentro del intervalo  $17,1 \leq \delta \leq 21,1 \text{ MPa}^{1/2}$ . Debido a la creciente preocupación por la toxicidad de disolventes de hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, se prefieren las mezclas de disolventes que están esencialmente libres de hidrocarburos aromáticos. La solución de adhesivos acrílicos sensibles a la presión disponible en el mercado que está libre de hidrocarburos aromáticos emplea mezclas de disolventes con un parámetro de solubilidad que se encuentra dentro del intervalo  $17,8 \leq \delta \leq 21,1 \text{ MPa}^{1/2}$ .

Los adhesivos sensibles a la presión en solución que emplean un disolvente o una mezcla de disolventes que tienen un parámetro de solubilidad menor que 17,1 pero no menor que 12 o mayor que o igual a 21,1 pero no mayor que 40  $\text{MPa}^{1/2}$  están abarcados por la invención. En una realización, el parámetro de solubilidad estará entre aproximadamente 14 y aproximadamente 17  $\text{MPa}^{1/2}$  o entre aproximadamente 23 y aproximadamente 30  $\text{MPa}^{1/2}$ .

Los adhesivos sensibles a la presión en solución que emplean un disolvente o una mezcla de disolventes que tienen un parámetro de solubilidad menor que 17,8 pero no menor que 12 o mayor que o igual a 21,1 pero no mayor que 40  $\text{MPa}^{1/2}$  y que comprenden opcionalmente no más de aproximadamente un 10 % en peso del disolvente total de hidrocarburos aromáticos también están abarcados por la invención. En una realización, el parámetro de solubilidad estará entre aproximadamente 14 y aproximadamente 17,7  $\text{MPa}^{1/2}$  o entre aproximadamente 23 y aproximadamente 30  $\text{MPa}^{1/2}$ .

ES 2 614 466 T3

Tabla 1

Disolvente	$\Delta H$ (25 °C) kJ/mol	P. Eb. °C	P.M. g/mol	$\rho$ g/cm <sup>3</sup>	$\delta$ MPa <sup>1/2</sup>
Hidrocarburos alifáticos C5					
Ciclopentano	28,52	49,3	70,13	0,7457	16,64
n-Pentano	26,43	36,06	72,15	0,6262	14,42
2-Metilbutano	24,85	27,8	72,15	0,6201	13,87
Hidrocarburos alifáticos C6					
Ciclohexano	33,01	80,73	84,16	0,7785	16,81
Metilciclopentano	31,64	71,8	84,16	0,7486	16,11
n-Hexano	31,56	68,73	86,18	0,6548	14,86
2-Metilpentano	29,89	60,26	86,18	0,6500	14,38
3-Metilpentano	30,28	63,27	86,18	0,6598	14,59
2,2-Dimetilbutano	27,68	43,73	86,18	0,6444	13,73
2,3-Dimetilbutano	29,12	57,98	86,18	0,6616	14,30
Hexano, comercial		66-69		0,6680	14,96
Hidrocarburos alifáticos C7					
Metilciclohexano	35,36	100,93	98,19	0,7694	16,05
Etilciclopentano	36,40	103,5	98,19	0,7665	16,27
cis-1,3-Dimetilciclopentano	34,20	90,8	98,19	0,7402	15,46
n-Heptano	36,57	98,5	100,20	0,6837	15,25
2-Metilhexano	34,87	90,04	100,20	0,6787	14,81
3-Metilhexano	35,06	91,84	100,20	0,6860	14,94
2,2-Dimetilpentano	32,42	79,2	100,20	0,6739	14,19
2,3-Dimetilpentano	34,26	89,78	100,20	0,6951	14,85
2,4-Dimetilpentano	32,88	80,49	100,20	0,6727	14,29
3,3-Dimetilpentano	33,03	86,06	100,20	0,6936	14,54
Hidrocarburos alifáticos C7					
3-Etilpentano	35,22	93,5	100,20	0,6982	15,10
2,2,3-Trimetilbutano	32,05	80,86	100,20	0,6901	14,27
Heptano, comercial		89-92		0,6856	14,88
Hidrocarburos aromáticos					
Tolueno	38,01	110,63	92,14	0,8669	18,28
<i>o</i> -Xileno	43,43	144,5	106,17	0,8802	18,43
<i>m</i> -Xileno	42,65	139,1	106,17	0,8642	18,08
<i>p</i> -Xileno	42,40	138,4	106,17	0,8611	17,99
Etilbenceno	42,24	136,19	106,17	0,8670	18,02
Xileno, comercial				0,8677	18,14
Ésteres					
Acetato de etilo	35,60	77,11	88,11	0,9003	18,40
Cetonas					
Acetona	30,99	56,05	58,08	0,7899	19,69

Metiletilcetona	34,79	79,59	72,11	0,8054	19,00
Alcoholes					
Metanol	37,43	64,6	32,04	0,7914	29,38
Etanol	42,32	78,4	46,07	0,7893	26,13
<i>i</i> -Propanol	45,39	82,3	60,10	0,7855	23,68
Fuente de datos: Handbook of Chemistry and Physics, 78ª ed., David R. Lide ed., CRC Press, Nueva York (1997-8)					

- El polímero acrílico usado para preparar el adhesivo sensible a la presión no es particularmente limitante siempre y cuando el polímero acrílico sea sensible a la presión. Tal como se usa en el presente documento, el término "adhesivo sensible a la presión" se refiere a un material viscoelástico que se adhiere instantáneamente a la mayoría de los sustratos con la aplicación de una ligera presión y permanece permanentemente adherente. Un polímero es un adhesivo sensible a la presión dentro del significado del término, tal como se usa en el presente documento, si tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión en sí o funciona como un adhesivo sensible a la presión mediante el mezclado con agentes adherentes, plastificantes u otros aditivos.
- El polímero acrílico comprende al menos un monómero de acrilato de alquilo de una temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) baja. Los monómeros de T<sub>g</sub> baja son aquellos que tienen una T<sub>g</sub> de homopolímero menor que aproximadamente 0 °C. Los acrilatos de alquilo preferidos que pueden usarse para poner en práctica la invención tienen hasta aproximadamente 18 átomos de carbono en el grupo alquilo, preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 12 átomos de carbono en el grupo alquilo. Los acrilatos de alquilo para su uso en la invención incluyen acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de amilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de octilo, acrilato de isooctilo, acrilato de decilo, acrilatos de dodecilo, isómeros de los mismos y combinaciones de los mismos. Se prefieren particularmente el acrilato de butilo, el acrilato de 2-etilhexilo y/o el acrilato de isooctilo, más preferentemente el acrilato de 2-etilhexilo.
- El polímero acrílico también puede comprender uno o más monómeros de éster de vinilo, se prefiere particularmente el acetato de vinilo, y/o puede comprender uno o más monómeros funcionales. Se prefieren monómeros funcionales de carboxi y/o hidroxil. Los ácidos carboxílicos útiles contienen preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono e incluyen, entre otros, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, β-acrilato de carboxietilo y similares. Se prefieren particularmente ácido acrílico, ácido metacrílico y mezclas de los mismos. Los ejemplos de monómeros funcionales de hidroxil incluyen acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxietilo y metacrilato de hidroxipropilo. Se prefiere para su uso acrilato de hidroxietilo.
- Los adhesivos pueden contener también un compuesto que contenga nitrógeno, particularmente acrilamidas o metacrilamidas N-sustituidas. Los ejemplos incluyen N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama, N-octil acrilamida terciaria (t-octil acrilamida), dimetil acrilamida, diacetona acrilamida, N-butil acrilamida terciaria, N-isopropil acrilamida, N-vinil acetamida y/o N-vinil formamida.
- El polímero acrílico puede comprender además opcionalmente otros comonómeros bien conocidos que incluyen monómeros que tienen una temperatura de transición vítrea alta (es decir, una T<sub>g</sub> mayor que aproximadamente 0 °C). Los ejemplos no limitantes incluyen acrilato de metilo, metacrilato de metilo, acrilato de etilo y/o metacrilato de isobutilo. Pueden usarse otros comonómeros para modificar la T<sub>g</sub> del polímero acrílico. Dichos comonómeros incluyen estireno, amidas, tales como acrilamida o metacrilamida, y/o nitrilos, tales como acrilonitrilo o cianoetilacrilato.
- Pueden usarse cantidades menores, suficientes para aumentar la cohesión sin gelificar la solución, de monómeros multifuncionales reticulables entre los que se incluyen, por ejemplo, metacrilato de glicidilo, éter de alil glicidilo, di(met)acrilato de hexanodiol y similares.
- Las composiciones adhesivas de la presente invención también pueden incluir opcionalmente otros monómeros, tales como aminas, por ejemplo, metacrilato de 2-(dietilamino)etilo, para proporcionar funcionalidad al adhesivo o para los fines de compatibilidad con un excipiente o fármaco particular.
- Los adhesivos de la invención también pueden comprender polímeros combinados en los que el polímero acrílico se combina con y comprende además otros tipos de polímeros, entre los que se incluyen polímeros de silicona, tales como polidimetilsiloxano y polimetilfenilsiloxano, y polímeros de caucho, tales como poliisobutileno y copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno.
- Además de los polímeros acrílicos, o combinaciones de los mismos, las composiciones adhesivas de la invención pueden comprender opcionalmente un agente adherente y/o plastificante compatible y/o potenciadores de

permeación en la piel. El polímero acrílico y cualquier agente adherente, plastificante y/o potenciador de permeación se seleccionará y usará en cantidades eficaces para producir las propiedades deseadas necesarias para el uso final previsto.

5 Las composiciones adhesivas pueden formularse, si se desea, con un agente de reticulación. El uso de un reticulante aumenta la resistencia cohesiva. Se prefieren agentes de reticulación químicos. En particular, los agentes reticulantes que contienen aluminio o titanio pueden usarse para poner en práctica la invención. Los ejemplos no limitantes incluyen tris(acetilacetato) de aluminio y bis(2,4-pentanodionato-O,O') bis(2-propanolato) de titanio. El reticulante normalmente se añade en una cantidad de aproximadamente un 0,3 % a aproximadamente un 2 % en peso del copolímero acrílico.

10 Las composiciones de la invención pueden incluir otros aditivos conocidos por los expertos en la materia para satisfacer diferentes propiedades y cumplir los requisitos de aplicación específicos. Dichos aditivos incluyen, por ejemplo, antioxidantes, cargas, pigmentos, modificadores de la reología, que pueden incorporarse en menores o mayores cantidades en la formulación de adhesivo en función del fin.

15 Los adhesivos son útiles para el suministro de fármacos a través de la piel (transdérmicos) o el suministro de agentes activos a la piel (dérmicos). El proceso de administración puede mejorarse por la inclusión de un potenciador de permeación en la composición de adhesivo. El nivel de potenciador en el adhesivo sólido final se determina por el flujo deseado de agente activo y puede estar limitado por los requisitos de resistencia al flujo en frío. Pueden emplearse cargas de potenciador de hasta aproximadamente un 30 % sobre sólidos poliméricos adhesivos, más normalmente de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 15 %.

20 Será evidente para un experto en la materia que la composición de polímero de adhesivo acrílico sensible a la presión necesita diseñarse de manera que se alcancen buenas propiedades adhesivas sensibles a la presión en la formulación final teniendo en cuenta todos los componentes añadidos, que incluyen el agente activo terapéutico y potenciadores, plastificantes, reticulantes, agentes adherentes y/u otros excipientes, si están presentes. Será además evidente que dichos excipientes pueden cambiar el parámetro de solubilidad del vehículo líquido para el polímero y que esto deberá tenerse en cuenta al considerar la capacidad de dispersar al menos parcialmente un fármaco en la solución. La dispersión parcial, tal como se usa en el presente documento, significa que al mezclarse con la solución de adhesivo, solo una parte del ingrediente activo entra en solución, suspendiéndose el resto en forma de partículas sólidas dentro de la solución. De manera similar, después del secado, la expresión dispersión parcial pretende indicar que una parte del agente activo se disuelve en la matriz de adhesivo y el resto se distribuye dentro de la matriz de adhesivo en forma de partículas sólidas.

25 El adhesivo puede formularse ventajosamente para su uso, por ejemplo, en aplicaciones médicas, tales como el cuidado de heridas, fármacos transdérmicos o dérmicos o aplicaciones de administración cosmocéuticas. El término transdérmico se refiere al uso de la piel como vía de entrada para la administración de fármacos por aplicación tópica. El fármaco aplicado por vía tópica pasa al interior y/o a través de la piel. Así, "transdérmico" se usa ampliamente 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 antimanchas usado para el tratamiento del acné, y a la aplicación tópica de un fármaco que actúa sistemáticamente difundiéndose a través de la piel y entrando en el torrente sanguíneo.

30 Los adhesivos sensibles a la presión de la invención que tienen un agente activo dispersado en los mismos pueden usarse ventajosamente en la fabricación de artículos adhesivos entre los que se incluyen, pero están limitados a, cintas médicas y sistemas de administración transdérmica de fármacos entre los que se incluyen parches de suministro transdérmico de fármacos, parches de diagnóstico, parches dérmicos para administrar agentes activos a la piel y parches para proporcionar una función de cuidado de la piel.

35 En una realización, el artículo adhesivo comprende un adhesivo aplicado como revestimiento sobre al menos una superficie principal de un soporte que tiene una primera y segunda superficie principal. El adhesivo puede estar presente en una o ambas superficies del soporte. Cuando el adhesivo se aplica como revestimiento en ambas superficies del soporte, el adhesivo en cada superficie puede ser el mismo o diferente. Una realización se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos que comprende una capa de adhesivo que contiene un agente terapéutico al menos parcialmente dispersado y una capa de soporte. En otra realización, el sistema de administración de fármacos también comprende una capa desprendible. Cuando el paciente despegue el papel antiadhesivo del adhesivo y aplica el parche, el fármaco se reparte en el estrato córneo (capa externa de la piel) y permea a través de la epidermis y la dermis.

40 Los soportes que se pueden usar en la práctica de la presente invención incluyen, con o sin modificación, láminas metálicas, poliaminas metalizadas, láminas compuestas o películas que contienen materiales de tipo politetrafluoroetileno (TEFLON®) o equivalentes de los mismos, copolímeros de poliéter bloque amida, poliuretanos, cloruro de polivinilideno, nylon, elastómeros de silicona, poliisobutileno estireno a base de caucho, copolímeros de estireno-butadieno y estireno-isopreno, polietileno, poliéster y otros materiales similares usados en la técnica de administración transdérmica de fármacos. Se prefieren particularmente los polímeros termoplásticos, tales como

poliolefinas, por ejemplo, polietileno y polipropileno, y poliésteres, tales como polietilentereftalato.

El término "fármaco" se ha de interpretar en el presente documento en su sentido más amplio para hacer referencia a cualquier agente que pretende producir algún beneficio terapéutico. El agente puede ser o no farmacéuticamente activo, pero será "bioactivo" en el sentido de que tiene efecto sobre el cuerpo humano. El agente puede usarse para tratar o alterar una afección, que puede ser o no patológica, es decir, una patología. "Fármaco", "agente bioactivo", "preparación", "medicamento", "agente terapéutico", "agente fisiológico" y "agente farmacéutico" se usan indistintamente en el presente documento e incluyen sustancias para su uso en el diagnóstico, cura, mitigación, detención, tratamiento o prevención de una afección o patología o para afectar a la estructura o función del cuerpo. Se incluyen en este término los agentes del bienestar de la piel que funcionan para, por ejemplo, para suavizar e hidratar. El término "tratamiento" se usa ampliamente para abarcar la prevención, la alteración, la cura y el control de la afección.

El fármaco está presente en un dispositivo de administración de fármacos de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, una cantidad eficaz para obtener un resultado terapéutico deseado en el tratamiento de una afección a la que se va a aplicar la preparación de la presente invención. La cantidad eficaz de un fármaco significa una cantidad no tóxica pero suficiente de un fármaco que proporciona el efecto seleccionado a lo largo de un período específico de tiempo. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según el fármaco particular incorporado en el dispositivo, la afección que se esté tratando, cualquier fármaco que se está administrando conjuntamente con el fármaco seleccionado, la duración deseada de tratamiento, el área superficial de la piel sobre la que se va a colocar el dispositivo y otros componentes del dispositivo de administración de fármacos. Dicha cantidad es fácilmente determinable por el experto en la materia.

El sistema de administración de fármacos de la invención, además del fármaco, puede ventajosamente contener también una cantidad eficaz de un potenciador de penetración. Una cantidad eficaz de un potenciador de penetración significa una cantidad que proporciona un aumento seleccionado en la permeabilidad de membrana, la velocidad de administración y la cantidad de un fármaco.

El dispositivo de la invención se coloca sobre la piel y se deja que permanezca durante un tiempo suficiente para conseguir o mantener el efecto terapéutico que se pretende. El tiempo que constituye un tiempo suficiente puede seleccionarse por aquellos expertos en la materia con consideración de la tasa de flujo del dispositivo de la invención y de la afección que se esté tratando.

Las áreas de tratamiento en las que es útil el dispositivo de administración de la invención y los productos farmacéuticos que se incorporan en los dispositivos de la invención se seleccionan de agentes para el tratamiento de la incontinencia (oxibutinina), de las afecciones del sistema nervioso central (metilfenidato), terapia hormonal y anticonceptivos (estradiol, testosterona, progesterona, levonorgestrel), tratamientos cardiovasculares (nitroglicerina, clonidina) y cardiotónicos (por ejemplo, digitalis, digoxina), gestión del dolor o antiinflamatorios (fentanilo, lidocaína, diclofenaco, flurbiprofeno), cosméticos (peróxido de benzoílo, ácido salicílico, vitamina C, vitamina E, aceites aromáticos), anti-nauseantes (escopolamina), de abandono del tabaquismo (nicotina), de afecciones antiinflamatorias, tanto esteroideos (por ejemplo, hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona) como no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, piroxicam), antibacterianos (por ejemplo, penicilinas, tales como penicilina V, cefalosporinas, tales como cefalexina, eritromicina, tetraciclina, gentamicina, sulfatiazol, nitrofurantoina y quinolonas, tales como norfloxacino, flumequina e ibafloxacino), antiprotozoarios (por ejemplo, metronidazol), antifúngicos (por ejemplo, nistatina), bloqueantes de los canales de calcio (por ejemplo, nifedipina, diltiazem), broncodilatadores (por ejemplo, teofilina, pirbuterol, salmeterol, isoproterenol), inhibidores de enzimas, tales como inhibidores de la colagenasa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la elastasa, inhibidores de la lipoxigenasa e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, lisinopril), otros antihipertensores (por ejemplo, propranolol), antagonistas de leucotrienos, antiulcerosos, tales como antagonistas de H<sub>2</sub>, antiviricos y/o inmunomoduladores (por ejemplo, 1-isobutil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina, 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-4-amina y aciclovir), anestésicos locales (por ejemplo, benzocaína, propofol), antitusivos (por ejemplo, codeína, dextrometorfano), antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina, clorfeniramina, terfenadina), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina, fentanilo), productos cardioactivos, tales como péptidos auriculares, anticonvulsionantes (por ejemplo, carbamazina), inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina), psicoterapéuticos (por ejemplo, diazepam), sedantes (por ejemplo, fenobarbital), anticoagulantes (por ejemplo, heparina), analgésicos (por ejemplo, paracetamol), antimigrañosos (por ejemplo, ergotamina, melatonina, sumatriptán), antiarrítmicos (por ejemplo, flecaínida), antieméticos (por ejemplo, metacloprómida, ondansetrón), agentes anticancerosos (por ejemplo, metotrexato), agentes neurológicos, tales como fármacos ansiolíticos, hemostáticos, agentes antiobesidad así como sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos y clatratos de los mismos.

También se divulga que los fármacos veterinarios también pueden aplicarse convenientemente usando el dispositivo de administración transdérmica de fármacos, como se ha descrito anteriormente, así como agentes agrícolas y hortícolas. Se apreciará que la administración transdérmica de fármacos en aplicaciones veterinarias y hortícolas permite una dosificación más exacta y menos desperdicio que la administración en la comida/agua de irrigación.

Los dispositivos de administración transdérmica de la invención pueden realizarse en forma de artículo, tal como una



cinta, un parche, una lámina, un apósito o cualquier otra forma conocida por los expertos en la materia. El sistema de dosificación puede producirse en cualquier forma unitaria deseable. Una forma circular es conveniente ya que no contiene esquinas que puedan desprenderse fácilmente de la piel. Además de tener diversas formas, las unidades de dosificación producidas pueden presentarse en diversos tamaños.

En función del diseño del parche y de la afección que se va a tratar, el parche permanecerá sobre la piel durante hasta una hora o más, hasta aproximadamente una semana. En una realización preferida, el parche está diseñado para permanecer sobre la piel en el sitio de aplicación durante aproximadamente 24 horas y para cambiarse diariamente. En otra realización preferida, el parche debe permanecer sobre la piel y cambiarse de una a dos veces por semana. Preferentemente, el parche se colocará sobre la piel en un sitio diferente de la ubicación de los parches usados previamente.

La invención se describirá además en los siguientes ejemplos, que se incluyen para fines de ilustración.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Se preparó una carga inicial que contenía 32,1 g de 2-etilhexilacrilato, 13,7 g de metilacrilato, 3,6 g de ácido acrílico, 82,5 g de ciclohexano y 0,17 g de iniciador de polimerización 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) y se cargó en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de dos litros equipado con un agitador de acero inoxidable, termómetro, condensador, baño de agua y embudos de adición lenta. La carga inicial se calentó a temperatura de reflujo mientras se agitaba. A los 10 minutos siguientes al inicio del reflujo se añadió uniformemente una mezcla de monómeros que contenía 182,5 g de 2-etilhexilacrilato, 77,1 g de metilacrilato y 21,0 g de ácido acrílico y 181,50 g de ciclohexano durante un período de 2 horas. También comenzando a los 10 minutos desde el comienzo del reflujo, se añadió uniformemente una mezcla de 168,3 g de ciclohexano y 0,79 g de AIBN predisoluertos en 6,6 g de acetato de etilo durante un período de 3 horas. El reflujo se mantuvo durante 2 horas más. Después se añadió uniformemente una solución de 2,5 g de un iniciador de polimerización de semivida corta en 72,6 g de ciclohexano durante un período de una hora y el contenido del matraz se mantuvo a temperatura de reflujo durante 2 horas más a fin de recoger monómeros residuales. Al final del período de retención, el contenido del matraz se diluyó con 231,1 g de ciclohexano, se enfrió a temperatura ambiente y se descargó la solución de adhesivo sensible a la presión. La solución de adhesivo tenía un contenido de sólidos de 37,2 %, una viscosidad Brookfield de 26.000 mPa.s y mostraba un aspecto ligeramente turbio. El parámetro de solubilidad del sistema de disolvente se calculó a partir de los datos de la Tabla 1 para que fuera de  $16,8 \text{ MPa}^{1/2}$ .

### Ejemplo 2

(ejemplo comparativo)

El adhesivo del Ejemplo 1 se polimerizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano de calidad comercial en una proporción en peso de 78:22 % y se diluyó con una mezcla de acetato de etilo, isopropanol y tolueno para obtener una combinación de disolventes total que consiste en un 65 % de acetato de etilo, 12 % de hexano, 19 % de isopropanol y 2 % de tolueno en peso. La solución de adhesivo tenía un contenido de sólidos de 34,0 %, una viscosidad Brookfield de 2.150 mPa.s y era transparente e incolora. El parámetro de solubilidad del sistema de disolvente se calculó a partir de los datos de la Tabla 1 para que fuera de  $19,0 \text{ MPa}^{1/2}$ .

### Ejemplo 3

Se añadió ketoprofeno a la solución de adhesivo de los Ejemplos 1 y 2 al 15 % sobre una base de sólidos. Las muestras se mezclaron durante una noche. Como puede observarse en la Figura 1, el ketoprofeno se disolvió completamente en la solución de adhesivo del Ejemplo 2 (tubo A) mientras que, en la solución del Ejemplo 1 (tubo B), la mayor parte del ketoprofeno permaneció como sólido disperso. Las películas de adhesivos se prepararon secando las soluciones que contienen el fármaco durante 30 minutos a 60 °C. La película preparada a partir de la solución de adhesivo de ciclohexano (Ejemplo 1) contenía cristales no disueltos de ketoprofeno incluso después del secado, mientras que la película preparada a partir de la solución de adhesivo convencional (Ejemplo comparativo 2) no mostró cristales visibles que indicaran que el fármaco disuelto permanecía en estado supersaturado después del secado. Esto se confirmó mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) que mostraba una entalpía de fusión igual a cero. En experimentos posteriores se prepararon películas secas a partir de la solución polimérica del Ejemplo 1 en la que se redujo la concentración de ketoprofeno hasta que la entalpía de fusión de los cristales de ketoprofeno, determinada mediante DSC, se aproximó a cero. Estas mediciones colocaron un límite superior de 2,5 % en peso en la solubilidad de ketoprofeno en la película de adhesivo seca.

### Ejemplo 4

El adhesivo del Ejemplo 1 se polimerizó en heptano de calidad comercial ( $\delta=14,9 \text{ MPa}^{1/2}$ ) sustituyendo el ciclohexano y se obtuvo una solución muy turbia.

Ejemplo 5

Se preparó una carga inicial que contenía 69,0 g de 2-etilhexilacrilato, 65,1 g de n-butilacrilato, 60,0 g de *t*-  
 5 octilacrilamida, 30,0 g de metilmetacrilato, 187,4 g de ciclohexano y 0,15 g de iniciador de polimerización de peróxido  
 de lauroilo y se cargó en un matraz de fondo redondo de 4 bocas de dos litros equipado con un agitador de acero  
 inoxidable, termómetro, condensador, baño de agua y embudos de adición lenta. La carga inicial se calentó a  
 10 temperatura de reflujo mientras se agitaba. A los 45 minutos siguientes al inicio del reflujo se añadió uniformemente  
 una mezcla de monómeros que contenía 28,5 g de 2-etilhexilacrilato, 32,4 g de n-butilacrilato, 15,0 g de metil-  
 15 metilacrilato durante un período de 1 hora. También comenzando a los 45 minutos desde el comienzo del reflujo se  
 añadió uniformemente una mezcla de 41,6 g de ciclohexano y 1,08 g de peróxido de lauroilo durante un período de 2  
 horas. A los 190 minutos después del reflujo inicial se añadieron uniformemente 107,4 g de ciclohexano durante 3  
 horas y la solución se mantuvo entonces a temperatura de reflujo durante 6,5 horas. Después se añadió  
 20 uniformemente una solución de 1,6 g de un iniciador de polimerización de semivida corta en 30,0 g de ciclohexano  
 durante un período de una hora y el contenido del matraz se mantuvo a temperatura de reflujo durante 1 hora más a  
 fin de recoger monómeros residuales. Al final del período de retención, el contenido del matraz se diluyó con 16,7 g  
 de ciclohexano, se enfrió a temperatura ambiente y se descargó la solución de adhesivo sensible a la presión. La  
 solución de adhesivo tenía un contenido de sólidos del 44,0 %, una viscosidad Brookfield de 8.300 mPa.s y  
 mostraba un aspecto ligeramente turbio e incoloro. El parámetro de solubilidad del disolvente de hidrocarburo  
 puramente alifático era  $16,8 \text{ MPa}^{1/2}$ .

Ejemplo 6

El polímero del Ejemplo 5 se preparó usando metilciclopentano ( $\delta=16,1 \text{ MPa}^{1/2}$ ) en lugar de ciclohexano. Se obtuvo  
 25 una solución de adhesivo incolora, con el 44,3 % de sólidos, una viscosidad de 890 mPa.s que tenía un aspecto  
 ligeramente turbio.

Ejemplo 7

Se preparó una carga inicial que contenía 52,0 g de n-butilacrilato, 24,8 g de 2-hidroxiethylacrilato, 3,30 g de 2-  
 30 etilhexilacrilato, 2,5 g de metilmetacrilato, 138,6 g de etanol (disolvente) y 0,17 g de AIBN y se cargó en un matraz de  
 fondo redondo de 4 bocas de 2 l equipado con un agitador de acero inoxidable, termómetro, condensador, baño de  
 agua y embudos de adición lenta. La carga inicial se calentó a reflujo mientras se agitaba. A los 15 minutos del  
 comienzo del reflujo, una mezcla de monómeros que contenía 155,9 g de n-butil acrilato, 74,3 g de 2-  
 35 hidroxietilacrilato, 9,9 g de 2-etilhexilacrilato, 7,4 g de metilmetacrilato y 181,5 g de etanol se añadió simultánea y  
 uniformemente durante un período de 2 horas. También a los 15 minutos del comienzo del reflujo se añadieron  
 simultánea y uniformemente 51,2 g de etanol y 1,98 g de AIBN durante un período de 4 horas. Al final de la adición,  
 el contenido del matraz se mantuvo a reflujo durante 1 hora. A los 315 minutos del comienzo del reflujo se añadió  
 40 una solución de 1,2 g de un iniciador de semivida corta en 9,3 g de etanol durante un período de 1 hora. Al final de la  
 adición, el contenido del matraz se mantuvo a reflujo durante 1 hora. Al final del período de retención, el contenido  
 se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 104,0 g de etanol y se descargó la solución de adhesivo sensible a  
 la presión. Esto dio lugar a una solución de baja viscosidad, incolora, ligeramente turbia, con un contenido de sólidos  
 del 40,0 %.

Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

45 El polímero del Ejemplo 8 se preparó sustituyendo etanol por acetato de etilo en todas las etapas excepto la dilución  
 que consistía en 47,3 g de acetato de etilo, 37,8 g de isopropanol y 18,9 g de metanol. La solución de adhesivo  
 sensible a la presión tenía contenido de sólidos del 39,9 %, una viscosidad de 1.200 mPa.s y tenía un aspecto  
 50 transparente y muy ligeramente amarillo. La mezcla de disolvente total se calculó para que tuviera un parámetro de  
 solubilidad  $\delta=19,4 \text{ MPa}^{1/2}$ .

Ejemplo 9

Se añadió dodecanoato de colesterol, un modelo para un fármaco altamente lipófilo, al 1 % sobre una base de  
 55 sólidos a las soluciones de los Ejemplos 7 y 8. Después se mezclaron durante una noche a temperatura ambiente.  
 La solución del Ejemplo 7 contenía una gran cantidad de agente activo modelo sin disolver, mientras que, en la  
 solución del Ejemplo 8, el agente activo modelo era completamente soluble.

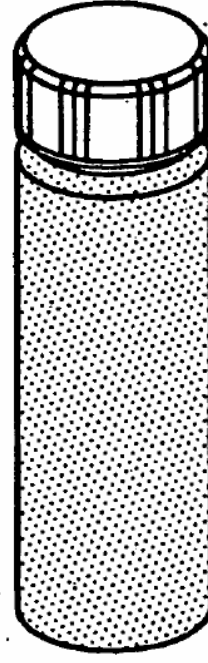
## REIVINDICACIONES

1. Una solución de un adhesivo sensible a la presión que comprende un polímero acrílico sensible a la presión, un disolvente o mezcla de disolventes, teniendo dicho disolvente o mezcla de disolventes un parámetro de solubilidad
- 5 a) menor que 17,1, pero no menor que 12 o mayor que o igual a 21,1, pero no mayor que 40 MPa<sup>1/2</sup> o b) un parámetro de solubilidad menor que 17,8, pero no menor que 12 o mayor que o igual a 21,1, pero no mayor que 40 MPa<sup>1/2</sup> y opcionalmente un hidrocarburo aromático, estando presente dicho hidrocarburo aromático en no más que aproximadamente un 10 % en peso con respecto a los disolventes totales,
- 10 y un ingrediente activo, en el que el parámetro de solubilidad  $\delta$  se calcula como  $\delta = (E_{coh}/V_m)^{1/2}$  en donde  $V_m$  es el volumen molar y  $E_{coh}$  es la densidad de energía cohesiva que se calcula a partir de la ecuación  $E_{coh} = \Delta H_{vap} - p\Delta V \approx \Delta H_{vap} - RT$  en donde  $\Delta H_{vap}$  es la entalpía de vaporización, R es la constante universal de los gases y T es la temperatura absoluta, y en el que los parámetros de solubilidad se calculan a partir de  $\Delta H$  a 25 °C, el polímero de adhesivo acrílico sensible a la presión comprende un monómero de acrilato de alquilo que tiene una Tg de homopolímero menor que 0 °C, que tiene hasta 18 átomos de carbono en el grupo alquilo y en el que el ingrediente activo se selecciona entre oxibutinina, metilfenidato, estradiol, testosterona, progestina, progesterona, levonorgestrel, nitroglicerina, clonidina, agentes de gestión del dolor o antiinflamatorios, peróxido de benzoílo, ácido salicílico, vitamina C, vitamina E, aceites aromáticos, antinauseantes, nicotina, agentes antiinflamatorios que incluyen
- 15 hidrocortisona, prednisolona, triamcinolona, naproxeno y piroxicam, antibacterianos, antiprotozoarios, antifúngicos, bloqueadores de los canales de calcio, broncodilatadores, inhibidores de la colagenasa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la elastasa, inhibidores de la lipoxigenasa e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antihipertensores, antagonistas de leucotrienos, antiulcerosos, antivíricos y/o inmunomoduladores, anestésicos locales, antitusivos, antihistamínicos, analgésicos narcóticos, péptidos auriculares, anticonvulsionantes,
- 20 inmunosupresores, psicoterapéuticos, sedantes, anticoagulantes, analgésicos, agentes antimigrañosos, agentes antiarrítmicos, antieméticos, agentes anticancerosos, agentes neurológicos, hemostáticos, agentes antiobesidad y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos y clatratos de los mismos.
- 25 2. La solución de la realización a) de la reivindicación 1 en la que el parámetro de solubilidad está entre 14 y aproximadamente 17 MPa<sup>1/2</sup> o entre aproximadamente 23 y 30 MPa<sup>1/2</sup>.
- 30 3. La solución de la realización b) de la reivindicación 1 en la que el parámetro de solubilidad está entre aproximadamente 14 y aproximadamente 17,7 MPa<sup>1/2</sup> o entre aproximadamente 23 y 30 MPa<sup>1/2</sup>.
- 35 4. La solución de la reivindicación 1 en la que el disolvente o mezcla de disolventes comprende ciclohexano.
5. La solución de la reivindicación 1 en la que el ingrediente activo está dispersado al menos parcialmente en dicha solución.
- 40 6. Un artículo fabricado usando la solución de la reivindicación 1.
7. El artículo de la reivindicación 6 que es una cinta médica.
- 45 8. El artículo de la reivindicación 6 que es un dispositivo de administración de fármacos.
9. El artículo de la reivindicación 8 en el que el fármaco está dispersado al menos parcialmente dentro de la matriz de adhesivo.
- 50 10. Un método de fabricación de un artículo que se va a adherir adhesivamente a la piel que comprende el revestimiento de un sustrato de soporte con la solución de adhesivo acrílico sensible a la presión de la reivindicación 4 y el secado de la solución.

**Figura 1**



**A**



**B**