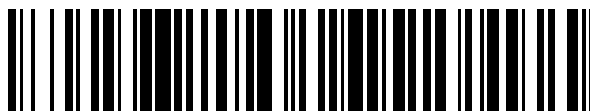


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 320**

51 Int. Cl.:

C09J 153/02 (2006.01)

C09D 191/08 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2009** **PCT/EP2009/008826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2010** **WO10066424**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009** **E 09795910 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018** **EP 2356188**

54 Título: **Sistema de matriz autoadhesiva que comprende un copolímero de bloques de estireno**

30 Prioridad:

11.12.2008 IT MI20082186

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

06.04.2018

73 Titular/es:

**BOUTY S.P.A. (100.0%)
Via Vanvitelli , 4
20129 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**PAGANI, STEFANIA;
DI GRIGOLI, MAURIZIO y
COMUZIO, SERGIO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 662 320 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

Sistema de matriz autoadhesiva que comprende un copolímero de bloques de estireno

- 5 La presente invención se relaciona con un sistema de matriz autoadhesiva que comprende un copolímero de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS) solubilizado en una mezcla de aceite/acetato de etilo.

Técnica anterior

- 10 Los parches se usan como dispositivos médicos para proteger heridas y llagas en la piel, y en la industria farmacéutica para suministrar ingredientes activos o cosméticos.

- 15 En ambos casos, la configuración más simple y ventajosa en términos de producción industrial es un refuerzo flexible diseñado para proteger y soportar la formar farmacéutica, una matriz adhesiva (que puede controlar la liberación del ingrediente activo y permitir el contacto cercano con la superficie de la piel) y una lámina protectora diseñada para eliminarse en el momento del uso.

- 20 Las matrices de polímeros usadas en el desarrollo de parches medicados y transdérmicos consisten principalmente en "adhesivos sensibles a la presión" (PSA), definidos como materiales adhesivos que forman una unión con la superficie con la que entran en contacto después de la aplicación de una ligera presión, y que pueden eliminarse sin causar dolor o dejar residuos visibles en la piel.

- 25 Los PSA pueden usarse en una amplia gama de aplicaciones como sistemas adhesivos en parches para uso tópico, ya que presentan excelentes propiedades de adhesión, tanto en el momento de la aplicación como durante períodos prolongados, son compatibles con ingredientes activos y controlan su liberación a través de la superficie de la piel.

- 30 Los PSA pueden clasificarse en función de la forma física en que se venden o su estructura química. Pueden distinguirse dos categorías principales en función de la forma física: en solución o dispersión (donde el disolvente puede ser acuoso u orgánico), y adhesivos termofundidos.

- En la actualidad, los PSA más ampliamente usados se basan en disolventes orgánicos, aunque el uso de PSA con una base acuosa o de fusión en caliente tiene la ventaja de reducir el riesgo de irritación y sensibilización de la piel y la contaminación ambiental.

- 35 El requisito previo crucial para una correcta adherencia a un papel tisú suave como la piel es que el polímero tenga buenas propiedades viscoelásticas. Entre los adhesivos disponibles, los PSA termofundidos, que incluyen copolímeros de bloques de estireno (SBC), muestran la mayor flexibilidad en términos de módulo elástico y viscoelástico. Los copolímeros de bloques tienen características únicas: sus propiedades físicas producen valores muy altos de resistencia al cizallamiento y al adhesivo, que realmente exceden a los del caucho natural.

- 40 Los copolímeros de bloques de estireno son la categoría más común de elastómeros termoplásticos y combinan las propiedades mecánicas del caucho con las características de capacidad de procesamiento de los termoplásticos. Estos copolímeros consisten al menos en tres bloques: dos bloques terminales, formados por poliestireno, que les da características de rigidez, y el bloque medio, que da flexibilidad al polímero.

- 45 Cuando el bloque medio consiste en butadieno, el polímero adquiere la característica ideal para usar como adhesivo sensible a la presión. El butadieno posee un módulo elástico mayor que el isopreno, y es más difícil de hacer adhesivo; por lo tanto, es mucho más complejo obtener el equilibrio adecuado entre propiedades adhesivas (pegajosidad, desprendimiento y resistencia a la fluencia) y aquellas influenciadas por la temperatura. Si la temperatura se incrementa por encima de la temperatura de transición vítrea (T_g) del poliestireno (± 100 °C), sus dominios se desintegran, y el copolímero SBC se vuelve censurable como termoplástico. Cuando se solidifica, el SBC exhibe buenas propiedades elastoméricas, y la resistencia a la tracción es más alta que para el caucho vulcanizado no reforzado.

- 55 Esta categoría de copolímeros se usa principalmente para promover el rendimiento de los bitúmenes en la pavimentación de carreteras y como material de revestimiento, lo que garantiza un excelente rendimiento incluso en condiciones climáticas extremas. Son ampliamente usados en la industria automotriz, para la fabricación de juguetes y productos higiene personal, y como material de embalaje. En los últimos años se han estudiado, además, en el campo farmacéutico, no solo como copolímeros adhesivos en parches protectores sino, sobre todo, como PSA en sistemas diseñados para usar tópico.

- 60 La preparación de parches con una matriz polimérica que consiste en SBC, implica un proceso de fabricación en donde el copolímero se calienta a temperaturas que superan los 150 °C para fundirlo y prepararlo para el procesamiento. Durante el proceso de fabricación, los excipientes se adicionan bajo agitación, y la mezcla puede alcanzar picos de temperatura cercanos a 200 °C. Cuando se ha obtenido una mezcla homogénea, puede procesarse por extrusión, laminación, rociado o fundición en moldes. En el último caso, sin embargo, la mezcla se deja enfriar, y se obtiene una combinación; la

combinación se solubiliza a continuación mediante el uso un intervalo limitado de disolventes altamente tóxicos tales como tolueno, tetrahidrofurano y ciclohexano.

5 La necesidad de procesar estos copolímeros a altas temperaturas es un inconveniente en términos de costos de proceso y estabilidad de los ingredientes activos, los cuales se someten a estrés térmico durante mucho tiempo.

10 La patente núm. WO 99/53357 describe el posible uso de polímeros que pertenecen a diferentes clases químicas para formar películas transparentes diseñadas para fijarse a portaobjetos para ensayos microbiológicos. Por lo tanto, no describe una preparación para uso humano, y proporciona un ejemplo único en el que se usa tolueno (bien conocido por su compatibilidad con estos polímeros) como disolvente.

15 La patente núm. US 4728572 describe la preparación de PSA mediante el proceso fusión en caliente. Como se indica en los ejemplos: "todas las formulaciones adhesivas se prepararon en un mezclador Sigma que se calienta a 170 ° C mediante mezclado de los componentes hasta homogeneidad", y se describe, además, un copolímero SEBS, que se hace con un proceso de preparación de fusión en caliente.

La patente núm. US 5527536 describe, además, la tecnología patentada de fusión en caliente, y confirma la bien conocida solubilidad de SEBS en tolueno y bencina de petróleo.

20 La patente núm. EP 885942 describe formulaciones obtenidas por el proceso de fusión en caliente.

Descripción de la invención

25 Ahora se ha encontrado que un sistema adhesivo para parches puede formularse de modo que elimina los inconvenientes de la técnica anterior mediante el uso de un copolímero de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS) solubilizado en una mezcla de acetato de etilo y aceite.

30 Un primer aspecto de la presente invención se relaciona, por tanto, con formulaciones transdérmicas o tópicas en la forma de parches que se caracterizan por el uso de un PSA que consiste en un copolímero de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS) solubilizado en una mezcla de aceite/acetato de etilo, una resina hidrogenada, y un ingrediente activo farmacéutico o cosmético.

Los copolímeros de bloques de estireno se conocen por su insolubilidad en la mayoría de los disolventes.

35 En vista de la presencia de segmentos tanto alifáticos como aromáticos, se conoce que estos elastómeros solo pueden solubilizarse con sistemas de disolventes de hidrocarburos o aromáticos, o con una mezcla de disolventes aromáticos/alifáticos.

40 Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que los copolímeros SEBS pueden solubilizarse con un disolvente en el que son notoriamente insolubles, específicamente acetato de etilo, debido a la presencia de un aceite como diluyente. De hecho, se ha encontrado una afinidad particular entre el copolímero y algunos aceites específicos que logran un equilibrio crítico entre los constituyentes de la mezcla. Este sistema binario permite que el disolvente se incorpore sin dar lugar a la opacificación (evidencia de insolubilidad) y permite que el copolímero se mantenga en solución sin hinchamiento.

45 La presente invención muestra numerosas ventajas, que incluyen la posibilidad de llevar a cabo el proceso a temperatura ambiente, especialmente en el caso de los SEBS con los pesos moleculares más bajos, lo que permite así la incorporación de ingredientes activos termolábiles que no pueden usarse en un proceso de fusión en caliente. Además, el acetato de etilo es un disolvente clase 3 (ICH TOPIC Q3C (R3)), y consecuentemente más seguro para los humanos, fácilmente extraíble durante el proceso de secado, y con un menor impacto ambiental que los disolventes conocidos de la técnica anterior. Todo esto implica, además, menores costos de fabricación.

50 Los parches que pueden obtenerse con el sistema adhesivo de acuerdo con la invención, muestran excelentes propiedades adhesivas y cohesivas que permiten aplicaciones de larga duración y soportan las tensiones tangenciales debidas a los movimientos de la piel. Sus excelentes propiedades adhesivas son importantes para garantizar una mejor liberación del ingrediente activo; la matriz obtenida es oclusiva, y ejecuta pasivamente un efecto de promoción. La formulación es además versátil, porque sus propiedades adhesivas y cohesivas pueden modularse según sea necesario.

60 Puede usarse de acuerdo con la invención cualquier copolímero SEBS, con alto peso molecular (aproximadamente 198 g/mol 103) o bajo peso molecular (aproximadamente 58 g/mol 103). Los copolímeros SEBS están disponibles en el mercado de varios proveedores, tal como Polimeri Europa (San Donato Milanese, Milán, Italia), bajo el nombre comercial de Sol TH®.

Las concentraciones preferidas de polímero están entre 3 % y 30 %, preferentemente entre 12 y 20 %.

65 Los aceites que permiten que el copolímero se disuelva y mantenga en solución están presentes en concentraciones de 10 a 40 %, y se eligen, preferentemente, entre aceites de parafina, aceites de hidrocarburos de cadena larga tales como

5 miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo, adipato de bis(2-etilhexilo) y aceites de origen natural como el aceite de almendras. Los aceites de parafina, que normalmente se usan como diluyentes en la preparación de mezclas basadas en copolímeros SIS, han demostrado, además, ser útiles en el caso de copolímeros de SEBS. Los aceites de parafina adecuados están disponibles en el mercado bajo las marcas Kaydol®, comercializado por Crompton-Witco, Hyprene P100N® (Ergon-West Virginia), Paralux 60® (Chevron-West Virginia) y Lubepharm blanco FDA 15-17-32- 46-68®.

La concentración acetato de etilo está entre 10 y 40 %. Dicha concentración depende del tipo de aceite usado: el exceso de solvente puede conducir a la formación de una pátina opalescente debido a la precipitación del polímero.

10 Para fabricar el sistema adhesivo, debe añadirse un adherente en concentraciones de 28 a 70 %. En vista del propósito del sistema adhesivo de acuerdo con la invención, que implica un contacto prolongado con la superficie de la piel, se prefieren las resinas de hidrocarburos alifáticos Regalite R1100® y Piccotac® 1095-N, ambas comercializadas por Eastman, o los diversos Dercolytes® comercializados por Les Derives Resiniques et Terpeniques.

15 Sin embargo, otras resinas alifáticas, cicloalifáticas, alifáticas/aromáticas y cicloalifáticas/aromáticas pueden usarse, preferentemente, resinas de bloques terminales, que actúan mediante la unión con los dominios no elastoméricos del adhesivo.

20 Tanto los ingredientes activos cosméticos como los farmacéuticos pueden incorporarse a la matriz así formulada.

Ejemplos de ingredientes activos cosméticos incluyen extractos puros, glicólicos e hidroalcohólicos de sustancias de origen vegetal tales como soja, escina, bromelina, cafeína, té verde, Fucus vesiculosus, Boswellia serrata, Aloe vera, vitaminas tales como vitamina E, sustancias blanqueadoras tales como ácido glicólico, arbutina, ácido azelaico, tratamientos para el acné como el ácido acetilsalicílico y la tropolona, y tratamientos para las estrías como el pantenol y los aceites esenciales.

Los ingredientes activos farmacéuticos que pueden formularse ventajosamente en las formas transdérmica o tópica mediante el uso del adhesivo de acuerdo con la invención, son todos los adecuados para dicha ruta de administración que presentan las características necesarias de permeación a través de la piel. Ejemplos de ingredientes activos farmacéuticos de acuerdo con la invención incluyen, por lo tanto, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno y sus sales) o fármacos antiinflamatorios esteroideos (cortisona), relajantes musculares (tiocolchicósido), analgésicos narcóticos (fentanilo), anestésicos locales (lidocaína, mefenesina), sustancias vasoactivas (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida); cardiotónicos (digoxina); bloqueadores de canales de Ca (nifedipina y otras dihidropiridinas); fármacos antiarrítmicos (propranolol y otros betabloqueantes); fármacos antivertiginosos (dimenhidrinato); antieméticos (ondansetrón); medicamentos contra el Parkinson (lisurida); broncodilatadores (teofilina, salbutamol y otros beta-agonistas); sustancias usadas para tratar el tabaquismo (nicotina); antibacterianos/antibióticos (rifampicina), antifúngicos (miconazol y otros azoles), antihipertensivos (clonidina), antivirales (aciclovir), fármacos psicoactivas (barbital) y tranquilizantes (diazepam y otras benzodiazepinas).

40 Pueden añadirse a la formulación promotores de la absorción y antioxidantes tales como ácido oleico, Surfadone®, LP 100, LP300, propilenglicol, terpenos, Transcutol®, Azone®, hidrosulfito de sodio, butilhidroxitolueno y BHA.

45 Si los ingredientes activos tienden a cristalizar, puede añadirse al sistema un inhibidor de la cristalización tal como polivinilpirrolidona, ácidos acrílico y metacrílico, surfactantes y otras macromoléculas.

Puede añadirse un conservante tal como para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo, clorocresol, clorfenesina, metilpropanediol, sorbato de potasio o alcohol bencílico.

50 Puede ser necesario añadir un codisolvente tal como triacetina, citrato de tributilo, propilenglicol, glicerol, ésteres de benzoato, ácidos grasos saturados e insaturados.

Si la adición de uno o más excipientes altera la viscosidad de la mezcla, puede añadirse un modificador reológico como PVP.

55 Si la formulación contiene sustancias fotosensibles, pueden añadirse filtros físicos tales como sílice y dióxido de titanio, o filtros químicos tales como cinamatos, benzofenonas, ésteres de ácido para-aminobenzoico y dibenzoilmetanos.

La invención se describe con mayor detalle en los ejemplos más abajo.

60 Ejemplos 1-5

65

Tabla

	Formulaciones					
	Composición	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
5	Sol TH 2311	12	12	13,2		
	Sol TH 2312				10	9
10	Piccotac 1095-N	29				
	Regalite R1100		28	31,5		
	Dercolyte TS 105				30	51
15	Parafina líquida	30			25	
	Miristato de isopropilo			13,2	5	10
	Aceite de almendras		12			
20	Acetato de etilo	29	48	42,1	30	30

25 Todas las formulaciones descritas anteriormente se prepararon mediante el uso de un mezclador con un agitador de paletas.

Es aconsejable dejar el copolímero y el aceite en contacto durante varias horas antes de preparar la mezcla, especialmente en el caso de copolímeros con pesos moleculares más altos.

30 Si la mezcla se calienta ligeramente a una temperatura cercana a 50 °C, el tiempo de preparación se reducirá significativamente, especialmente cuando se usan copolímeros con un alto peso molecular.

35 Cuando se usa un copolímero con un alto peso molecular, puede ser necesario aumentar el contenido de resina, porque es más difícil obtener un sistema con buenas propiedades adhesivas. De hecho, la gran cantidad de aceite requerida para "humedecer" el copolímero reduce drásticamente las propiedades de adhesión, que pueden compensarse mediante aumento de la concentración de resina adherente.

40 Las mezclas se extendieron sobre un revestimiento adecuado hasta un grosor de 300 µm, se secaron a 80 °C durante 15 minutos y se cubrieron con la lámina protectora elegida (refuerzo). Pueden usarse como refuerzo cualquiera de los materiales transpirable (tela o tela no tejida, poliuretano) o materiales no transpirables (tales como polietileno, y espumas de poliolefina).

45 Todos los parches presentan buenas propiedades adhesivas y cohesivas, y pueden eliminarse fácilmente sin causar dolor y sin dejar residuos en la piel. Con respecto al ejemplo 5, el parche preparado es altamente adhesivo y, en consecuencia, adecuado para aplicarse durante largos períodos de tiempo. El sistema aún permite la extracción indolora debido a que el polímero se humedece gradualmente por la pérdida de agua transepidérmica durante el tiempo de aplicación, lo que conduce a una reducción gradual de la adhesión.

50 Pueden hacerse numerosas variaciones en las formulaciones de acuerdo con la invención, en dependencia del objetivo a alcanzar: la concentración del adherente puede modularse para obtener una mayor o menor adhesión, y la resistencia al cizallamiento puede modificarse mediante cambio de las concentraciones de aceite. Pueden prepararse, además, mezclas de copolímeros con diferentes pesos moleculares para obtener una matriz con diferentes características químico-físicas.

Reivindicaciones

- 5 1. Un sistema de matriz autoadhesiva que comprende un copolímero de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS) solubilizado en una mezcla de aceite/acetato de etilo, una resina hidrogenada y un ingrediente activo farmacéutico o cosmético.
2. Un sistema como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el aceite se selecciona de aceite de parafina, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite de almendras, adipato de bis(2-etilhexilo).
- 10 3. Un sistema como se reivindicó en la reivindicación 1 o 2, en donde la resina hidrogenada es una resina alifática de bloque terminal.
- 15 4. Un sistema como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el polímero está presente en concentraciones que varían de 3 % a 30 %, preferentemente de 12 a 20 %.
5. Un sistema como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los aceites están presentes en concentraciones que varían de 10 a 40 %.
- 20 6. Un sistema como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el acetato de etilo está presente en concentraciones que varían de 10 a 40 %.
7. Un sistema como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la resina está presente en concentraciones que varían de 28 a 70 %.
- 25 8. Un sistema como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene además uno o más componentes seleccionados de promotores de absorción, antioxidantes, codisolventes, inhibidores de la cristalización, opacificantes, protectores solares, modificadores de la reología, conservantes.
9. Parches que comprenden un sistema como se reivindicó en las reivindicaciones 1-8.