

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 952**

51 Int. Cl.:

**C09J 4/06** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**C09J 133/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2011 PCT/US2011/044522**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2012 WO12012417**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2011 E 11739245 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2596071**

54 Título: **Composiciones adhesivas transdérmicas, dispositivos y métodos**

30 Prioridad:

**21.07.2010 US 366358 P**

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

**25.07.2019**

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY  
(100.0%)**

**3M Center, P.O.Box 33427  
St. Paul, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**DIZIO, JAMES P.;  
JOHNSON, ELIZABETH E.;  
WU, ZHENG ZHI y  
PRESZLER PRINCE, AMY**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 720 952 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

Composiciones adhesivas transdérmicas, dispositivos y métodos

5 **Antecedentes**

La administración transdérmica de un medicamento puede proporcionar varias posibles ventajas, tales como evitar el metabolismo de primer paso, evitar la irritación gastrointestinal, liberación sostenida y mejor cumplimiento terapéutico del paciente de los regímenes de tratamiento. Los dispositivos de administración transdérmica de medicamentos utilizados con este fin están, de forma típica, diseñados para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de medicamento a través de la piel de un sujeto. El medicamento se incorpora normalmente en un vehículo, tal como un líquido, gel, una matriz sólida o un adhesivo sensible a la presión. Los dispositivos de tipo reservorio pueden incluir una membrana que controla la velocidad de liberación de medicamento a la piel, mientras que otros dispositivos pueden tener un medicamento disperso o disuelto en una matriz tal como un adhesivo sensible a la presión.

Se han incorporado directamente dosificaciones de medicamento en la parte adhesiva de parches transdérmicos donde el adhesivo se utiliza para fijar el parche a la piel. Se han notificado esfuerzos para retirar componentes de monómero residual de los adhesivos para contacto con la piel con el objetivo de reducir la irritación cutánea, mejorar las propiedades adhesivas, tales como la adhesión, y/o reducir los olores desagradables.

Sin embargo, sigue habiendo un interés y una necesidad de dispositivos de administración transdérmica de medicamentos y composiciones adhesivas utilizadas en los mismos mejoradas.

25 **Sumario de la invención**

Actualmente, se ha descubierto que los compuestos farmacéuticamente activos que están sujetos a degradación oxidativa pueden incorporarse en ciertas composiciones adhesivas, lo que proporciona composiciones con estabilidad mejorada. Asimismo, actualmente se ha descubierto que los compuestos farmacéuticamente activos que están sujetos a degradación oxidativa y, por lo tanto, requieren un antioxidante para que les proporcione estabilidad suficiente en un vehículo, pueden incorporarse en ciertas composiciones adhesivas sin la necesidad de un antioxidante.

En las presentes reivindicaciones 1 a 2, se proporciona una composición adhesiva transdérmica que comprende:

un adhesivo que comprende un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados lavado, en donde el adhesivo comprende el producto de la 10 copolimerización de al menos un primer monómero seleccionado del grupo que consiste en monómeros de acrilato de alquilo C4 a C12, monómeros de metacrilato de alquilo C4 a C12 y combinaciones de los mismos; y al menos un segundo monómero seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dietilacrilamida, metacrilamida, acetato de vinilo, alcohol vinílico, N-vinil-2-pirrolidona, acrilato de 2-hidroxiethyl, metacrilato de 2-hidroxiethyl, 15 acrilato de hidroxipropilo, acrilato de glicerilo, acrilato de 2-etoxiethyl, acrilato de 2-etoxiethoxyethyl, acrilato de tetrahydrofurfuryl, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de pirrolidonylethyl, acrilato de 2-carboxiethyl y combinaciones de los mismos; y carbamato de (S)-N-ethyl-N-methyl-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el adhesivo como monómeros sin reaccionar, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del adhesivo.

En las reivindicaciones 3 a 7, se proporciona un dispositivo de administración transdérmica de medicamento que comprende un adhesivo que comprende un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados lavado, en donde el adhesivo comprende el 10 producto de la copolimerización de al menos un primer monómero seleccionado del grupo que consiste en monómeros de acrilato de alquilo C4 a C12, monómeros de metacrilato de alquilo C4 a C12 y combinaciones de los mismos; y al menos un segundo monómero seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dietilacrilamida, metacrilamida, acetato de vinilo, alcohol vinílico, N-vinil-2-pirrolidona, acrilato de 2-hidroxiethyl, metacrilato de 2-hidroxiethyl, 15 acrilato de hidroxipropilo, acrilato de glicerilo, acrilato de 2-etoxiethyl, acrilato de 2-etoxiethoxyethyl, acrilato de tetrahydrofurfuryl, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de pirrolidonylethyl, acrilato de 2-carboxiethyl y combinaciones de los mismos; y carbamato de (S)-N-ethyl-N-methyl-3-[1-(dimetilamino)ethyl]fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 20 en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el adhesivo como monómeros sin reaccionar, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del adhesivo; y una lámina de soporte recubierta con la composición adhesiva transdérmica, en donde el recubrimiento de la composición adhesiva transdérmica cubre al menos una parte de una superficie principal de la lámina de soporte.

En las reivindicaciones 8 a 20, se proporciona un método para fabricar una composición adhesiva transdérmica estable que comprende:

proporcionar un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados; y en donde el producto de la reacción de polimerización se disuelve y/o dispersa en un primer líquido; separar al menos una parte del producto de la reacción de polimerización del primer líquido para proporcionar un primer producto de la reacción de polimerización lavado;

disolver o dispersar el primer producto de la reacción de polimerización lavado en un segundo líquido;  
 separar al menos una parte del primer producto de la reacción de polimerización lavado del segundo líquido para proporcionar un segundo producto de la reacción de polimerización lavado;  
 en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el segundo producto de la reacción de polimerización lavado, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del segundo producto de la reacción de polimerización lavado; y  
 combinar el segundo producto de la reacción de polimerización lavado con al menos un compuesto farmacéuticamente activo que sea susceptible de degradación oxidativa para formar una composición adhesiva transdérmica estable.

En otra realización, se proporciona un método para fabricar un dispositivo de administración transdérmica de medicamentos estable que comprende:  
 proporcionar una composición adhesiva transdérmica según una cualquiera de las realizaciones de composición anteriores o cualquier realización de la misma descrita en la presente memoria o una composición adhesiva transdérmica fabricada según la realización de método anterior o cualquier realización del mismo descrita en la presente memoria; y  
 recubrir una lámina de soporte con la composición adhesiva transdérmica, en donde el recubrimiento de la composición adhesiva transdérmica cubre al menos una parte de una superficie principal de la lámina de soporte.

En otra realización, se proporciona un método para administrar un compuesto farmacéuticamente activo a un mamífero que comprende las etapas de:  
 proporcionar una composición adhesiva transdérmica según una cualquiera de las realizaciones de composición anteriores o cualquier realización de la misma descrita en la presente memoria o una composición adhesiva transdérmica fabricada según la realización de método anterior o cualquier realización del mismo descrita en la presente memoria o un dispositivo según la realización de dispositivo anterior o cualquier realización del mismo descrita en la presente memoria o un dispositivo fabricado según la realización de método para fabricar un dispositivo anterior o cualquier realización del mismo descrita en la presente memoria;  
 colocar la composición adhesiva transdérmica sobre la piel del mamífero; y  
 permitir que la composición permanezca sobre la piel durante un tiempo suficiente para permitir la administración sistémica del compuesto farmacéuticamente activo;  
 en donde el compuesto farmacéuticamente activo es susceptible de degradación oxidativa.

## Definiciones

En la presente memoria se utilizan los siguientes términos según las definiciones que siguen.

Como se utiliza en la presente memoria, “lavar” o “lavado” se refiere a un producto de la reacción de polimerización que se ha disuelto o dispersado en un líquido, tal como un disolvente orgánico, y, a continuación, separado del líquido, de tal forma que el nivel de monómero sin reaccionar se reduce, por ejemplo, a menos de 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del producto de la reacción de polimerización lavado o del adhesivo que comprende el producto de la reacción de polimerización lavado. Para determinadas realizaciones, preferiblemente, el nivel de monómero sin reaccionar se reduce a menos de 100 ppm, aún más preferiblemente a menos de 50 ppm de monómero sin reaccionar total.

“Estable” significa tanto químicamente como físicamente estable. Como se utiliza en la presente memoria, las composiciones “físicamente estables” son aquellas que no cambian significativamente debido a la precipitación, cristalización, separación de fases y similares, sustancial con respecto a su estado original durante su almacenamiento a 25 °C durante al menos 3 meses, y preferiblemente durante al menos 6 meses. Como se utiliza en la presente memoria, las composiciones “químicamente estables” retienen un promedio de al menos 98 % del compuesto farmacéuticamente activo tras envejecimiento durante 2 meses a 60 °C a humedad ambiental o degradan el compuesto farmacéuticamente activo, formando menos de 2 por ciento en peso de productos de degradación con respecto al peso inicial total del compuesto farmacéuticamente activo. Para determinadas realizaciones, preferiblemente, las composiciones estables retienen un promedio de al menos 99 % del compuesto farmacéuticamente activo tras envejecimiento durante 2 meses a 60 °C a humedad ambiental o degradan el compuesto farmacéuticamente activo, formando menos de 1 por ciento en peso de productos de degradación con respecto al peso inicial total del compuesto farmacéuticamente activo. El nivel de compuesto farmacéuticamente activo o producto de degradación del mismo se determina preferiblemente mediante cromatografía de gases o cromatografía de líquidos de alta resolución usando patrones y controles apropiados.

Como se utiliza en la presente memoria, “susceptible de degradación oxidativa” se refiere a compuestos farmacéuticamente activos que pueden combinarse con un antioxidante cuando se convierten en un medicamento para mantener el compuesto activo estable durante la vida del medicamento.

Como se utiliza en la presente memoria, “prácticamente exento de antioxidante añadido” se refiere a una composición adhesiva transdérmica a la que no se ha añadido antioxidante con el fin de impedir que un compuesto farmacéuticamente activo susceptible de degradación oxidativa forme más de 2 % de impurezas de medicamento totales en un plazo de dos años a temperatura ambiente o 2 meses a 60 °C con humedad ambiental. Para determinadas realizaciones, preferiblemente, menos de 0,1 %, más preferiblemente menos de

0,05 %, con máxima preferencia menos de 0,01 % de antioxidante está presente en la composición adhesiva transdérmica que está “prácticamente exenta de antioxidante añadido”.

5 “Sujeto” y “paciente” incluyen seres humanos, ovinos, equinos, bovinos, porcinos, perros, gatos, ratas, ratones, u otros mamíferos.

Los términos “comprende” y variaciones del mismo no tienen un significado limitativo cuando estos términos aparecen en la descripción y en las reivindicaciones.

10 Como se utiliza en la presente memoria, “un”, “uno”, “el”, “al menos uno”, y “uno o más” se usan indistintamente. El término “y/o” significa uno o todos los elementos mencionados.

15 También en la presente memoria, la enumeración de intervalos numéricos mediante puntos extremos incluye todos los números subsumidos dentro de ese intervalo (p. ej. 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.).

El resumen anterior de la presente invención no pretende describir cada realización descrita ni cada implementación de la presente invención. La descripción que se ofrece a continuación muestra de un modo más concreto las realizaciones ilustrativas. En algunos puntos de la solicitud se proporcionan directrices mediante listas de ejemplos, cuyos ejemplos se pueden utilizar en varias combinaciones. En cada caso, la lista enumerada sirve únicamente de grupo representativo y no debe interpretarse como una lista exclusiva.

### Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

25 La presente invención proporciona composiciones adhesivas transdérmicas estables con estabilidad mejorada, en ciertas realizaciones, preferiblemente, sin necesidad de añadir un antioxidante o con un nivel reducido de antioxidante cuando incorporan compuestos farmacéuticamente activos susceptibles de degradación oxidativa.

30 La Guía Q3B(R2) de la FDA: “Impurities in New Drug Products”, señala que para que un medicamento se considere estable, las impurezas totales del medicamento no deben superar 2 %. Con el fin de limitar de manera suficiente la formación de impurezas de medicamento asociadas a degradación oxidativa, se han añadido antioxidantes a las composiciones de medicamentos, logrando de este modo el nivel de estabilidad requerido. Por ejemplo, la patente US-6.335.031 informa de composiciones, que contienen un inhibidor de colinesterasa (carbamato de (S)-N-etil-3-[(1-dimetilamino)etil]-N-metilfenilo) con 0,1 % de tocoferol (antioxidante), con 1,3 % de productos de degradación tras 2 meses a 60 °C, pero con 4,46 % de productos de degradación sin el antioxidante.

35 En los documentos WO 01/30316, WO 2005/049090 y US-2002/119187 se describen otros dispositivos de administración transdérmica de medicamentos basados en composiciones adhesivas de copolímeros de monómeros etilénicamente insaturados.

40 Los solicitantes han descubierto ahora composiciones adhesivas transdérmicas estables que comprenden un adhesivo que comprende un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados lavado y al menos un compuesto farmacéuticamente activo que es susceptible de degradación oxidativa. El producto de la reacción de polimerización se lava de tal forma que los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el adhesivo como monómeros sin reaccionar tras el lavado, se reducen a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del adhesivo. Para determinadas realizaciones, dichas composiciones son estables preferiblemente sin la necesidad de añadir antioxidante. Para determinadas realizaciones, dichas composiciones son estables incluso cuando se utiliza una cantidad de antioxidante inferior a, por ejemplo, la mitad de la cantidad de antioxidante necesaria cuando se utiliza un producto de la reacción de polimerización no lavado. Para algunas de estas realizaciones, la cantidad de antioxidante es inferior a 25 por ciento o inferior a 10 por ciento de la cantidad de antioxidante necesaria cuando se utiliza un producto de la reacción de polimerización no lavado.

55 El adhesivo es preferiblemente un adhesivo sensible a la presión y, salvo el lavado descrito en la presente memoria, el producto de la reacción de polimerización que comprende el adhesivo puede fabricarse mediante polimerización por radicales libres de los monómeros etilénicamente insaturados usando métodos de polimerización radicalaria conocidos. Véase, por ejemplo, la patente US-RE 24.906 (Ulrich). Pueden utilizarse iniciadores de la formación de radicales libres térmicamente o fotoquímicamente activados para llevar a cabo la reacción de polimerización. Preferiblemente, dichos iniciadores no son iniciadores de peróxido. Los iniciadores térmicamente activados adecuados incluyen compuestos azo tales como 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) y similares. Los iniciadores fotoquímicamente activados adecuados incluyen, por ejemplo, éter etílico de benzoína, 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona y similares. La reacción de polimerización puede llevarse a cabo convenientemente en un disolvente usando métodos de polimerización por radicales libres en solución convencionales.

60 Dichas reacciones de polimerización derivan en la formación de un polímero junto con cierto nivel de monómeros sin reaccionar e iniciador. El presente producto de la reacción de polimerización lavado tiene niveles de ambos monómeros sin reaccionar e iniciador significativamente reducidos. Mientras que los niveles de monómeros sin reaccionar e iniciador reducidos indican que el producto de la reacción de polimerización está lo suficientemente lavado como para

proporcionar la composición adhesiva transdérmica estable, la razón del sorprendente grado de estabilidad así obtenido es desconocida. Asimismo, este resultado se logra sin utilizar etapas de purificación que impliquen la adición de un agente oxidante y un agente reductor que reaccionen entre sí para generar radicales libres que puedan iniciar una polimerización adicional del monómero sin reaccionar incluido con el producto de la reacción de polimerización.

5 Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones anteriores, preferiblemente, los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el adhesivo, están presentes a un nivel inferior a 100 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del adhesivo, más preferiblemente, inferior a 50 ppm o por debajo del nivel detectable. Además, cuando se utiliza una acrilamida o metacrilamida para preparar el producto de la  
10 reacción de polimerización, estos monómeros sin reaccionar, si están presentes en el adhesivo, están presentes a un nivel inferior a 30 ppm con respecto al peso total del adhesivo, preferiblemente, inferior a 16 ppm o incluso inferior a 5 ppm.

15 Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones anteriores, preferiblemente, cualquier iniciador de radicales libres, si está presente en el adhesivo, está presente a un nivel inferior a 20 ppm, con respecto al peso total del adhesivo que comprende el producto de la reacción de polimerización lavado. Para algunas de estas realizaciones, preferiblemente, cualquier iniciador de radicales libres, si está presente en el adhesivo, está presente a un nivel inferior a 10 ppm, más preferiblemente, inferior a 5 ppm.

20 Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones anteriores, los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados comprenden un grupo etilénicamente insaturado seleccionado del grupo que consiste en acrililoilo, metacrililoilo, vinilo y una combinación de los mismos.

25 El adhesivo comprende el producto de la copolimerización de al menos un primer monómero seleccionado del grupo que consiste en monómeros de acrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub>, monómeros de metacrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub> y combinaciones de los mismos; y al menos un segundo monómero seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dietilacrilamida, metacrilamida, acetato de vinilo, alcohol vínfico, N-vinil-2-pirrolidona, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilato de glicerilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de pirrolidoniletilo, acrilato de 2-carboxietilo y combinaciones de los mismos. Para algunas de estas realizaciones, preferiblemente, el al menos un  
30 primer monómero se selecciona del grupo que consiste en acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de ciclohexilo, acrilato de 2-metilbutilo, acrilato de butilo y combinaciones de los mismos. Para algunas de estas realizaciones, preferiblemente, el al menos un segundo monómero se selecciona del grupo que consiste en acrilamida, acetato de vinilo y una combinación de los mismos. La cantidad de al menos un primer monómero es, de forma típica, entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 98 %, de forma más típica, entre aproximadamente 60 % y  
35 aproximadamente 95 % y, con máxima preferencia, entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 90 % en peso de la composición de copolímero resultante. La cantidad de al menos un segundo monómero es, de forma típica, entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 60 %, de forma más típica, entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 40 % y, con máxima preferencia, entre aproximadamente 4 % y aproximadamente 30 % en peso de la composición de copolímero. Los copolímeros que comprenden el adhesivo sensible a la presión pueden comprender además  
40 opcionalmente otros monómeros polimerizables radicalmente que son bien conocidos en la técnica. Los copolímeros que comprenden el adhesivo sensible a la presión pueden comprender además opcionalmente un macromonómero prácticamente lineal copolimerizable con los otros monómeros. Los macromonómeros adecuados incluyen polimetilmetacrilato, copolímero de estireno/acrilonitrilo, poliéter y macromonómeros de poliestireno.

45 Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones anteriores, el adhesivo comprende el producto de la copolimerización de acrilato de isooctilo, acrilamida y acetato de vinilo. Para algunas de estas realizaciones, el acrilato de isooctilo es 70-80 %, la acrilamida es 3-7 % y el acetato de vinilo es 15-25 % en peso del producto de copolimerización. Para algunas de estas realizaciones, la relación de peso de acrilato de isooctilo/acrilamida/acetato de vinilo es 75/5/20.

50 Los ejemplos adicionales de adhesivos que pueden utilizarse en las presentes composiciones, métodos y dispositivos incluyen copolímeros de acrilato de isooctilo/acrilamida (por ejemplo, relación de peso aproximadamente 93/7); copolímeros de acrilato de etilhexilo, acrilato de butilo y acetato de vinilo; DUROTAK 87-2353, 387-2353, 387-2051 y 387-2052 (National Starch and Chemical Company, Zutphen, Holanda); PLASTOID B  
55 (Rohm, Darmstadt, Alemania); y EUDRAGIT E 100 (Rohm, Darmstadt, Alemania).

60 Para determinadas realizaciones, que incluyen una cualquiera de las realizaciones anteriores, los compuestos farmacéuticamente activos que son susceptibles de degradación oxidativa son aquellos que cuando no se utilizan en las presentes composiciones pueden combinarse con un antioxidante con el fin de impedir que las impurezas totales de medicamento sean superiores al 2 % en un plazo de dos años a temperatura ambiente o 2 meses a 60 °C con humedad ambiental. Para algunas de estas realizaciones, el compuesto farmacéuticamente activo incluye al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino terciario, amino secundario, bencílico que contiene hidrógeno y combinaciones de los mismos. Un grupo bencílico que contiene hidrógeno incluye un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono, estando el átomo de carbono unido directamente a un grupo fenilo. Para determinadas  
65 realizaciones, el compuesto farmacéuticamente activo incluye al menos un grupo amino terciario. Los compuestos farmacéuticamente activos que contienen al menos uno de estos grupos están sujetos a degradación oxidativa y

pueden utilizarse en las composiciones, dispositivos y métodos descritos en la presente memoria sin la adición de un antioxidante o con la adición inferior a 50 %, inferior a 25 %, o inferior a 10 % de la cantidad de antioxidante necesaria para lograr un grado de estabilidad equivalente cuando se utiliza en un adhesivo no lavado. Para algunas de estas realizaciones, el compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en: rivastigmina (carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo), buprenorfina, etidocaína, ropivacaína, clonidina, lidocaína, letrozol, fentanilo, indapamida, apomorfina, propilnorapomorfina, salbutamol, lisurida, dihidroergotamina, pergolida, tergurida, protergurida, propranolol, imipramina, guanetidina, ciproheptadina y una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos anteriores. Para algunas de estas realizaciones, preferiblemente, el compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en: rivastigmina, lidocaína, buprenorfina, etidocaína, ropivacaína, fentanilo, clonidina y una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos anteriores. Según las reivindicaciones 1 y 3, el compuesto farmacéuticamente activo es rivastigmina (carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como se ha indicado anteriormente, se ha descubierto que las presentes composiciones adhesivas transdérmicas son estables sin necesidad de añadir antioxidante. En consecuencia, para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones anteriores, la composición está prácticamente exenta de antioxidante añadido. Los ejemplos de dichos antioxidantes incluyen hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), butilhidroquinona terciaria (TBHQ), galato de propilo, ácido ascórbico y ésteres del mismo, p. ej., palmitato de ascorbilo, tocoferol y ésteres del mismo, p. ej., acetato de tocoferol, e incluidos isómeros del mismo, antioxidantes polifenólicos, flavinoides, isoflavinoides, neoflavinoides, quercetina, rutina, epicatequinas, resveratrol, tioglicerol, ácido tioglicólico, tiourea, acetilcisteína, bisulfito sódico, sulfito sódico, metabisulfito sódico, ciclodextrinas (para cubrir el sitio del compuesto farmacéuticamente activo sujeto a oxidación) y carotenoides. Para determinadas realizaciones, el antioxidante que no se añade es hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo, ácido ascórbico y ésteres del mismo, p. ej., palmitato de ascorbilo, tocoferol y ésteres del mismo, p. ej., acetato de tocoferol, incluidos isómeros del mismo, p. ej., alfa-tocoferol, o una combinación de los mismos.

Como se ha descrito anteriormente, la composición adhesiva transdérmica estable se prepara proporcionando un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados; y en donde el producto de la reacción de polimerización se disuelve y/o dispersa en un primer líquido; separar al menos una parte del producto de la reacción de polimerización del primer líquido para proporcionar un primer producto de la reacción de polimerización lavado; disolver o dispersar el primer producto de la reacción de polimerización lavado en un segundo líquido; separar al menos una parte del primer producto de la reacción de polimerización lavado del segundo líquido para proporcionar un segundo producto de la reacción de polimerización lavado; en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el segundo producto de la reacción de polimerización lavado, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del segundo producto de la reacción de polimerización lavado; y combinando el segundo producto de la reacción de polimerización lavado con al menos un compuesto farmacéuticamente activo que sea susceptible de degradación oxidativa para formar una composición adhesiva transdérmica estable. En algunos casos, dependiendo del compuesto farmacéuticamente activo que se va a utilizar, pueden incluirse una o más etapas de lavado adicionales para aumentar la estabilidad del activo. En consecuencia, para algunas de estas realizaciones, el método además comprende disolver o dispersar el segundo producto de la reacción de polimerización lavado en un tercer líquido; separar al menos una parte del segundo producto de la reacción de polimerización lavado del tercer líquido para proporcionar un tercer producto de la reacción de polimerización lavado; y combinar el tercer producto de la reacción de polimerización lavado, en lugar del segundo producto de la reacción de polimerización lavado, con al menos un compuesto farmacéuticamente activo que sea susceptible de degradación oxidativa para formar la composición adhesiva transdérmica estable. En este caso, los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el tercer producto de la reacción de polimerización lavado, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del tercer producto de la reacción de polimerización lavado.

Para determinadas realizaciones, preferiblemente, el producto de la reacción de polimerización se disuelve y, a continuación, se precipita añadiendo un líquido de lavado que es un disolvente pobre para el polímero incluido en el producto de la reacción de polimerización. De este modo, se proporciona un lavado más minucioso del producto de la reacción de polimerización en comparación con simplemente dispersar el producto de la reacción de polimerización en un líquido de lavado y, a continuación, realizar la etapa de separación. En consecuencia, para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones de método anteriores, la separación, en cada caso, se lleva a cabo añadiendo un líquido de lavado al producto de la reacción de polimerización disuelto, permitiendo que precipite el producto de la reacción de polimerización y separando el precipitado del líquido (combinación de líquido de lavado y líquido en el que estaba disuelto el producto de la reacción de polimerización) para proporcionar producto de la reacción de polimerización lavado.

Los líquidos de lavado adecuados incluyen cualquier líquido no reactivo que sea un disolvente pobre para el polímero y en el que el monómero sin reaccionar y el iniciador tengan alguna solubilidad. Los ejemplos incluyen metanol, alcohol isopropílico, mezclas de metanol/agua, mezclas de alcohol isopropílico/agua y similares.

Los líquidos adecuados (primero, segundo, tercero, etc.) para disolver el producto de la reacción de polimerización incluyen disolventes orgánicos que disuelven el producto de la reacción de polimerización y que son miscibles con el líquido de lavado. Los ejemplos incluyen acetona, acetato de etilo, mezclas de acetato de etilo/metanol, preferiblemente con no más de 30 % de metanol, y similares. Cuando se dispersa (incluido cuando no se disuelve completamente) el producto de la reacción de polimerización, los líquidos adecuados (primero, segundo, tercero, etc.) pueden incluir los líquidos de lavado descritos anteriormente o, de forma alternativa, los líquidos adecuados pueden ser los líquidos de lavado.

Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones de método anteriores, el método además comprende la polimerización de los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados disueltos en el primer líquido para proporcionar el producto de la reacción de polimerización disuelto y/o disperso en el primer líquido.

Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones de método anteriores, preferiblemente, los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el producto de la reacción de polimerización lavado combinado con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo, están presentes a un nivel inferior a 100 ppm, con respecto al peso total del producto de la reacción de polimerización lavado. Para algunas de estas realizaciones, el nivel es inferior a 50 ppm.

Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones de método anteriores, preferiblemente, cualquier iniciador de radicales libres, si está presente en el producto de la reacción de polimerización lavado combinado con al menos un compuesto farmacéuticamente activo, está presente a un nivel inferior a 20 ppm, con respecto al peso total del producto de la reacción de polimerización lavado. Para algunas de estas realizaciones, preferiblemente, el nivel es inferior a 10 ppm, más preferiblemente, inferior a 5 ppm.

Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones de método anteriores, preferiblemente, no se añade un antioxidante a la composición adhesiva transdérmica estable.

Las composiciones adhesivas transdérmicas contienen, de forma típica, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto farmacéuticamente activo, por ejemplo, rivastigmina. Esta cantidad variará según la forma del medicamento utilizado, tal como una forma de sal concreta, la afección concreta que se va a tratar, la cantidad de tiempo que se permite que la composición esté en contacto con la piel del sujeto y otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Generalmente, la cantidad de medicamento presente en la composición de administración transdérmica de medicamentos será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 por ciento en peso, de forma típica, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 25 por ciento en peso y, de forma más típica, de aproximadamente 10,0 a aproximadamente 20,0 por ciento en peso, con respecto al peso total de la composición.

Las composiciones adhesivas transdérmicas pueden contener opcionalmente aditivos, incluidos, por ejemplo, excipientes, potenciadores de la permeación cutánea y solubilizantes. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, óxidos de amina, ácidos grasos insaturados, miristato de isopropilo, lauroglicol,  $\alpha$ -terpineol, polietilenglicol, ésteres de sorbitán, ácido láctico y dimetilsulfóxido. En una realización, el excipiente es un potenciador de la permeación cutánea. Los potenciadores de la permeación son excipientes deseables para usar en la administración transdérmica de medicamentos, porque la piel, de forma típica, presenta una barrera eficaz al paso de la mayoría de moléculas de medicamento. Los óxidos de amina, los ácidos grasos insaturados, el  $\alpha$ -terpineol, el polietilenglicol y el monooleato de sorbitán son los potenciadores de la permeación preferidos. Los óxidos de amina y los ácidos grasos insaturados son potenciadores de la permeación especialmente eficaces. Los óxidos de amina incluyen, por ejemplo, óxido de lauramina y óxido de 2-hexadecildimetilamina. Los ácidos grasos insaturados incluyen, por ejemplo, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. El ácido oleico es un ácido graso insaturado preferido. Los ésteres de sorbitán incluyen, por ejemplo, monooleato de sorbitán, laurato de sorbitán, y estearato de sorbitán. El monooleato de sorbitán es un éster de sorbitán preferido. El miristato de isopropilo y el lauroglicol también son adecuados para usar como potenciadores de la permeación. El potenciador de la permeación debe estar presente en una cantidad suficiente para permitir la permeación de una cantidad suficiente del compuesto farmacéuticamente activo a través de la piel como para que tenga un efecto terapéutico deseado. La cantidad de potenciador de la permeación es, de forma típica, inferior a aproximadamente 40 % en peso de la composición total y, de forma más típica, inferior a aproximadamente 30 %. Los potenciadores de la permeación se dispersan, de forma típica, prácticamente de forma uniforme y, de forma más típica, se disuelven en la composición.

En otra realización de la invención, el excipiente es un solubilizante del compuesto farmacéuticamente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los solubilizantes pueden utilizarse para aumentar la cantidad de medicamento disuelto total en la composición y/o para aumentar la solubilidad del medicamento en una o más capas de la piel. La solubilidad del compuesto farmacéuticamente activo en el solubilizante es, de forma típica, superior a la solubilidad del compuesto farmacéuticamente activo en el adhesivo sensible a la presión. La cantidad de solubilizante utilizada variará dependiendo de los niveles y periodos de dosificación deseados, pero la cantidad de solubilizante es, de forma típica, inferior a aproximadamente 35 % en peso de la composición total y, de forma más típica, inferior a aproximadamente 25 %. La cantidad combinada de potenciador de la permeación y solubilizante total en la composición es, de forma típica, inferior a aproximadamente 40 % en peso de la composición total y, de forma más típica, inferior a aproximadamente 30 %. Los solubilizantes se dispersan, preferiblemente, de forma prácticamente uniforme y, más preferiblemente, se disuelven en la composición.

Las composiciones adhesivas transdérmicas pueden contener opcionalmente otros aditivos o excipientes, tales como plastificantes, agentes de reticulación y colorantes. Los aditivos opcionales se dispersan, preferiblemente, de forma prácticamente uniforme y, más preferiblemente, se disuelven en la composición.

Los dispositivos de administración transdérmica de medicamentos se pueden fabricar usando las composiciones adhesivas transdérmicas descritas anteriormente (incluidas las fabricadas por los métodos anteriores) recubriendo una lámina de soporte con la composición adhesiva transdérmica, en donde el recubrimiento de la composición adhesiva transdérmica cubre al menos una parte de una superficie principal de la lámina de soporte.

Los dispositivos de administración transdérmica de medicamentos que incluyen composiciones de la invención pueden fabricarse en forma de un artículo tal como una cinta, un parche, una lámina, un apósito o cualquier otra forma conocida por los expertos en la técnica. Generalmente, el dispositivo estará en forma de un parche de un tamaño adecuado para administrar una cantidad seleccionada de medicamento a través de la piel.

Para determinadas realizaciones, incluida una cualquiera de las realizaciones de dispositivo anteriores, el dispositivo tendrá una superficie específica de al menos  $1 \text{ cm}^2$  o al menos  $5 \text{ cm}^2$ , y no superior a  $100 \text{ cm}^2$  o no superior a  $40 \text{ cm}^2$ .

Los dispositivos pueden incluir un revestimiento desprendible que cubre y protege la superficie de contacto con la piel, p. ej., la composición adhesiva transdérmica, antes de su aplicación a un sujeto. Los revestimientos desprendibles adecuados incluyen, aunque no de forma limitativa, revestimientos desprendibles convencionales que comprenden un material en lámina conocido tal como una tela de poliéster, una tela de polietileno, una tela de polipropileno o un papel recubierto de polietileno recubierto con un fluoropolímero o un recubrimiento a base de silicona adecuado. Los dispositivos pueden envasarse individualmente en una bolsa revestida de lámina metalizada para almacenamiento y pueden proporcionarse, de forma alternativa, en una forma enrollada o apilada adecuada para usar con un aparato de dispensación.

Ejemplos de materiales de soporte flexibles empleados como soportes de cinta convencionales que pueden utilizarse como la lámina de soporte. Los ejemplos incluyen los fabricados a partir de películas de polímeros tales como polipropileno; polietileno, especialmente polietileno de baja densidad, polietileno de baja densidad lineal, polietilenos de metaloceno y polietileno de alta densidad; cloruro de polivinilo; poliéster (p. ej., tereftalato de polietileno); copolímero de etileno-vinil-acetato; poliuretano; acetato de celulosa; y etilcelulosa. Los soportes que están estratificados, tales como materiales compuestos de tereftalato de polietileno-aluminio-polietileno, también son adecuados. También son adecuados los tejidos y los no tejidos. En una implementación, el soporte es una película polimérica continua que impide la entrada de humedad externa en la composición adhesiva transdérmica, por ejemplo, procedente de una alta humedad ambiental y/o actividades tales como la ducha o el baño. Los ejemplos de dichas películas continuas incluyen, aunque no de forma limitativa, poliuretano, polietileno y poliéster.

El espesor del soporte es, de forma típica, superior a  $10 \mu\text{m}$ , de forma más típica, superior a  $20 \mu\text{m}$  y, con máxima preferencia, superior a  $40 \mu\text{m}$ . El espesor del soporte es, de forma típica, inferior a  $150 \mu\text{m}$ , de forma más típica, inferior a  $125 \mu\text{m}$  y, con máxima preferencia, inferior a  $100 \mu\text{m}$ .

La composición adhesiva transdérmica puede prepararse combinando el adhesivo (producto de la reacción de polimerización lavado combinado opcionalmente con un agente de pegajosidad y/u otro componente adhesivo), el compuesto farmacéuticamente activo y aditivos opcionales tales como un potenciador de la permeación y/o solubilizantes, con un disolvente orgánico (p. ej., acetato de etilo, isopropanol, metanol, acetona, 2-butanona, etanol, tolueno, alcanos y mezclas de los mismos) para proporcionar una composición de recubrimiento. La mezcla se sacude o agita hasta que se obtiene una composición de recubrimiento homogénea. La composición resultante se aplica a continuación a un revestimiento desprendible usando métodos de recubrimiento convencionales (p. ej., recubrimiento por cuchillas o recubrimiento por boquilla de extrusión) para proporcionar un espesor de composición de recubrimiento uniforme predeterminado. Los recubrimientos no continuos o discontinuos pueden prepararse usando métodos tales como recubrimiento en tiras, serigrafiado e impresión por chorro de tinta.

Las composiciones adhesivas transdérmicas y dispositivos proporcionados en la presente memoria pueden utilizarse para tratar afecciones para las que se ha descubierto que el compuesto farmacéuticamente activo susceptible de degradación oxidativa es eficaz. Estos tratamientos generalmente implican un método para administrar el compuesto farmacéuticamente activo a un mamífero que comprende las etapas de: proporcionar una composición adhesiva transdérmica según una cualquiera de las realizaciones de composición o método anteriores o proporcionar un dispositivo según una cualquiera de las realizaciones de dispositivo o realizaciones de método para fabricar un dispositivo anteriores; colocar la composición adhesiva transdérmica sobre la piel del mamífero; y permitir que la composición permanezca sobre la piel durante un tiempo suficiente para permitir la administración sistémica del compuesto farmacéuticamente activo y/o lograr el resultado terapéutico deseado. El periodo de tiempo para dicho tratamiento puede ser entre aproximadamente 6 horas y aproximadamente 14 días, de forma típica, entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 7 días, y de forma más típica entre aproximadamente 1 día y aproximadamente 4 días.



Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar de forma más concreta diversas realizaciones de la presente invención, pero los materiales concretos y las cantidades de los mismos mencionadas en estos ejemplos, así como otras condiciones y detalles, no pretenden en modo alguno limitar esta invención.

## 5 Ejemplos

### Materiales

#### Preparación de los copolímeros

10 Los copolímeros utilizados en los ejemplos que siguen se prepararon generalmente según los métodos descritos a continuación. Los valores de viscosidad inherente que se notifican a continuación se midieron por medios convencionales usando un viscosímetro Cannon-Fenske n.º 50 en un baño de agua controlado a 27 °C para medir el tiempo de flujo de 10 milímetros de la solución polimérica (0,15 g de polímero por decilitro de acetato de etilo). El procedimiento de ensayo y el equipo se describen en detalle en el Textbook of Polymer Science, F.W. Billmeyer, Wiley Interscience, Segunda Edición (1971), páginas 84 y 85.

#### Copolímero A. Preparación de copolímero de acrilato de isoocitilo/acrilamida/acetato de vinilo (75/5/20)

20 Se añadió isoocetyl acrylate (acrilato de isoocitilo -IOA) (75 g), acrilamida (ACM) (5 g), vinyl acetate (acetato de vinilo -VOAc) (20 g), acetato de etilo (136,5 g) y metanol (13,5 g) a un recipiente de 0,95 litros (1 cuarto) y se purgó el recipiente con nitrógeno (2 minutos, 1,5 litros por minuto de flujo de nitrógeno). Se añadió 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (0,05 g) y se agitó la reacción a 42 °C durante 6 horas. Se añadió una parte adicional de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (0,05 g) y se purgó de nuevo el recipiente con nitrógeno (2 minutos, 1,5 litros por minuto de flujo de nitrógeno). La reacción se mantuvo a 42 °C durante 22 horas más. Se elevó la temperatura a 57 °C y se mantuvo la reacción 6 horas más. El producto de la reacción de polimerización resultante se diluyó con acetato de etilo (30,6 g) y metanol (5 g). El porcentaje de sólidos de la solución de copolímero resultante fue de 31 % en peso. La viscosidad inherente medida fue 1,34 dl/g.

30 Copolímero B. Preparación de copolímero de acrilato de isoocitilo/acrilamida/acetato de vinilo (75/5/20) lavado con disolvente

#### Descripción General del proceso de lavado con disolvente del copolímero:

35 Se añadió un líquido de lavado, es decir, un no disolvente o un disolvente pobre para el copolímero (por ejemplo, metanol) a una solución de adhesivo de copolímero, lo que derivó en la precipitación del copolímero. Se decantó la fase líquida y el polímero precipitado se redisolvió mediante la adición de disolvente (por ejemplo, acetato de etilo). El proceso de lavado se repitió hasta dos veces más (para un total de etapas de lavado de hasta tres veces). A continuación, se concentró la solución resultante mediante destilación. El efecto de las etapas de lavado fue eliminar cantidades sustanciales de material de bajo peso molecular de la solución original, proporcionando un copolímero prácticamente exento de impurezas.

40 Descripción detallada del proceso de lavado del copolímero:

45 Se añadieron 100 g de Copolímero A (IOA/ACM/VOAc 75/5/20, 31 % en peso de sólidos en acetato de etilo/metanol 90/10, preparado como se ha descrito anteriormente) a un recipiente limpio y se añadió metanol (200 g) sin agitación. A continuación, se agitó la mezcla vigorosamente usando un agitador mecánico durante 10 minutos para crear un precipitado floculado. La mezcla se mantuvo sin agitación durante 2 horas. El precipitado sedimentó en el fondo del recipiente en forma de un sólido pastoso. Se decantó el líquido del recipiente. Se añadieron otros 50 g de acetato de etilo adicionales al sólido y se agitó el recipiente durante una hora (muestra tras el primer tratamiento de lavado). Se añadió una segunda parte de metanol (200 g) sin agitación. A continuación, se agitó la mezcla vigorosamente usando un agitador mecánico durante 10 minutos para crear un precipitado floculado. La mezcla se mantuvo sin agitación durante 2 horas. El precipitado sedimentó en el fondo del recipiente en forma de un sólido pastoso. Se decantó el líquido del recipiente. Se añadieron otros 50 g de acetato de etilo al sólido y se agitó el recipiente durante una hora (muestra tras el segundo tratamiento de lavado). Se añadió una tercera parte de metanol (200 g) sin agitación. A continuación, se agitó la mezcla vigorosamente usando un agitador mecánico durante 10 minutos para crear un precipitado floculado. La mezcla se mantuvo sin agitación durante 2 horas. El precipitado sedimentó en el fondo del recipiente en forma de un sólido pastoso. El líquido turbio se decantó del recipiente. El producto de la reacción de polimerización lavado resultante se disolvió en 50 ml de acetato de etilo y se destiló al vacío a 49 °C (120 °F) para proporcionar una solución de copolímero al 32 % en peso de sólidos en acetato de etilo/metanol (Copolímero B, muestra tras el tercer tratamiento de lavado). La viscosidad inherente fue 1,45 dl/g.

60 Ejemplo 1

65 El copolímero A y las muestras de Copolímero A tras uno, dos y tres (Copolímero B anterior) tratamientos de lavado se analizaron para determinar los monómeros residuales y el iniciador de radicales libres mediante cromatografía de gases usando un cromatógrafo de gases HP-6850 equipado con un puerto de inyección con división/sin división de muestra y un detector de ionización por llama (Hewlett Packard, Palo Alto, CA). La columna analítica utilizada fue una columna

capilar DB-1 J&W 125-1035 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). El puerto de inyección se ajustó a 250 °C y el detector de ionización por llama se ajustó a 300 °C. La temperatura del horno se ajustó a 100 °C y la temperatura se aumentó a una velocidad de 20 °C/minuto hasta una temperatura final del horno de 200 °C. Los compuestos de interés se cuantificaron comparando los valores de integración de pico con un patrón interno de tetradecano. La concentración de los compuestos siguientes se determinó en partes por millón (ppm): acrilamida (ACM), isooctyl acrylate (acrilato de isooctilo -IOA), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (ABVN), isooctyl alcohol (alcohol isooctílico -IOOH) y isooctyl acetate (acetato de isooctilo -IOAc). El límite mínimo de detección (LMD) para la ACM y el ABVN fue de 8 ppm. El LID para el IOA, IOOH e IOAc fue de 26 ppm. La designación LID se refiere a Límite Inferior de Detección. Las muestras para análisis se prepararon precipitando una muestra de la solución de copolímero con metanol. A continuación, se inyectó una muestra de la fase metanol en el cromatógrafo de gases. El análisis de monómero residual e iniciador, así como de IOOH e IOAc, en muestras del Copolímero A, Copolímero B (muestra tras 3 procedimientos de lavado) y muestras tras uno y dos tratamientos de lavado se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1: Concentración de monómeros residuales e impurezas derivadas de monómero

Muestra	ACM (ppm)	IOA (ppm)	IOOH (ppm)	IOAc (ppm)
Copolímero A	222	779	2602	2016
Muestra tras el 1 <sup>er</sup> tratamiento de lavado	66	258	2313	590
Muestra tras el 2 <sup>o</sup> tratamiento de lavado	LID	37	1496	143
Copolímero B (muestra tras el 3 <sup>er</sup> tratamiento de lavado)	LID	LID	205	LID

Cabe señalar que, puesto que el acetato de vinilo es relativamente volátil, no se esperaba prácticamente acetato de vinilo alguno en el adhesivo de copolímero de los dispositivos descritos en la presente memoria después de la preparación del dispositivo. Por esta razón, no se realizó el análisis de acetato de vinilo en este Ejemplo. Sin embargo, el análisis del acetato de vinilo en extracciones con metanol preparadas como en el Ejemplo 3 a partir de los dispositivos fabricados como en el Ejemplo 2 mostró que no había acetato de vinilo detectable presente.

Se prepararon lotes adicionales de Copolímero A y Copolímero B según el procedimiento anterior y se utilizaron para determinar la concentración del iniciador de radicales libres 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (ABVN) en cada copolímero. Se utilizó el método de ensayo de cromatografía de gases descrito anteriormente. El límite mínimo de detección (LMD) para el ABVN fue de 8 ppm.

Tabla 2: Concentración de iniciador

Muestra	ABVN (ppm)
Copolímero A	332
Muestra tras el 1 <sup>er</sup> tratamiento de lavado	NP
Muestra tras el 2 <sup>o</sup> tratamiento de lavado	NP
Copolímero B (muestra tras el 3 <sup>er</sup> tratamiento de lavado)	LID

NP = No sometida a la prueba

### Ejemplo 2

Se preparó un transdermal drug delivery (dispositivo de administración transdérmica -TDD) de medicamentos usando Copolímero A como sigue. Se añadió carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo (1,8020 g) a un frasco, seguido de Copolímero A ((32,6859 g) solvatado a 25 % en peso de sólidos en una mezcla de disolventes metanol/acetato de etilo 25/75). La solución se mezcló en un agitador hasta que se obtuvo una mezcla uniforme. La solución se recubrió usando un conjunto de cuchillas para conseguir un espesor en húmedo de 0,635 mm (0,025 pulgadas o 25 mil) sobre el revestimiento desprendible Loparex 5 CL PET 4400x (comercializado por Loparex Company, Cary, NC). A continuación, el revestimiento recubierto se secó en un horno (durante 12,5 minutos a 52 °C (125 °F)) y se laminó sobre un soporte ScotchPak 9732 (comercializado por 3M Company, St. Paul, MN). El recubrimiento adhesivo resultante contenía 18 % en peso de carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo. Los dispositivos TDD se configuraron en forma de círculos con superficies específicas de 1, 5 o 10 cm<sup>2</sup>.

Los dispositivos TDD preparados con Copolímero A se analizaron para determinar los monómeros residuales y el iniciador mediante cromatografía de gases usando un cromatógrafo de gases HP-6890 equipado con un puerto de inyección con división/sin división de mezcla y detector de ionización por llama (Hewlett Packard, Palo Alto, Ca). La columna analítica utilizada fue una columna capilar Rtx-Volátiles (30 metros, 0,32 mm de DI, 1,5 micrómetros) (Restek, Bellefonte, PA). El puerto de inyección se ajustó a 270 °C y el detector de ionización por llama se ajustó a 290 °C. La temperatura del horno se ajustó a 60 °C y la temperatura se aumentó a una velocidad de 10 °C/minuto hasta una temperatura final del horno de 280 °C. Los compuestos de interés se cuantificaron comparando los

valores de integración de pico con un patrón interno de laurato de etilo. La concentración de los compuestos siguientes se determinó en partes por millón (ppm): acrilamida (ACM), isooctyl acrylate (acrilato de isooctilo -IOA) y 2,2'-azobis (2,4-dimetilvaleronitrilo) (ABVN). El límite mínimo de detección (LMD) para la ACM fue de 12 ppm. El LMD para el IOA fue de 11 ppm. El LMD para el ABVN fue de 14 ppm. La designación LID se refiere a Límite Inferior de Detección. Se retiró el revestimiento de un dispositivo TDD y se extrajeron el soporte y el recubrimiento usando metanol. A continuación, se inyectó una muestra de la fase metanol en el cromatógrafo de gases. Se tomaron muestras de un total de tres dispositivos TDD y los resultados se presentan como el promedio de las tres muestras.

Se analizaron los dispositivos TDD preparados con Copolímero A para determinar el acetato de vinilo (VOAc) mediante cromatografía de gases usando un cromatógrafo de gases HP-6890 equipado con un puerto de inyección con división/sin división de muestra y detector de ionización por llama (Hewlett Packard, Palo Alto, CA). La columna analítica utilizada fue una columna capilar Rtx-1701 (30 metros, 0,32 mm de DI, 1,0 micrómetros) (Restek, Bellefonte, PA). El puerto de inyección se ajustó a 220 °C y el detector de ionización por llama se ajustó a 280 °C. La temperatura del horno se ajustó a 40 °C y la temperatura se aumentó a una velocidad de 35 °C/minuto hasta una temperatura final del horno de 280 °C. La concentración de acetato de vinilo se cuantificó comparando los valores de integración de pico con un patrón interno de acetonitrilo. La concentración de acetato de vinilo (VOAc) se determinó en partes por millón (ppm). El límite mínimo de detección (LMD) para el VOAc fue de 42 ppm. La designación LID se refiere a Límite Inferior de Detección. Se tomaron muestras de un total de tres dispositivos TDD y los resultados se presentan como el promedio de las tres muestras. Los resultados se muestran en la Tabla 3

Tabla 3: Concentraciones de monómeros e iniciador en dispositivos TDD con Copolímero A

Descripción	IOA (ppm)	ACM (ppm)	VOAc (ppm)	ABVN (ppm)
Ejemplo 2 (Copolímero A)	242	92	LID	312

#### Ejemplo 3

Se utilizó exactamente el mismo procedimiento y métodos de ensayo analíticos descritos en el Ejemplo 2 para preparar y analizar los dispositivos TDD que contenían Copolímero B solvatado, con la excepción de que se utilizó Copolímero B en lugar de Copolímero A. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Concentraciones de monómeros e iniciador en dispositivos TDD con Copolímero B

Descripción	IOA (ppm)	ACM (ppm)	VOAc (ppm)	ABVN (ppm)
Ejemplo 3 (Copolímero B)	LID	LID	LID	LID

#### Ejemplo 4

Los dispositivos TDD descritos en los Ejemplos 2 y 3 se sellaron en bolsas (estratificados de BAREX™/aluminio/papel) y se almacenaron en condiciones de 60 °C/humedad ambiental. Los dispositivos TDD se ensayaron para determinar el porcentaje de impurezas totales en un plazo de 1 semana tras su preparación y a tiempos de almacenamiento predeterminados (1 mes y 2 meses tras su preparación) usando el método de ensayo siguiente.

Se retiró el revestimiento de un dispositivo TDD y se colocó el dispositivo TDD en un vial de 40 ml. El soporte y el recubrimiento se extrajeron usando 20 ml de disolvente metanol. Se agitó la muestra durante la noche. Se analizó una alícuota de la muestra para determinar el porcentaje de impurezas totales mediante cromatografía de líquidos de alta resolución usando un cromatógrafo de líquidos Agilent 1100 equipado con un detector ultravioleta (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La columna analítica utilizada fue una columna de XBridge C18, 75 x 4,6 mm, 3,5 micrómetros de tamaño de partícula HPLC (Waters Corporation, Milford, MA). Los analitos se separaron usando cromatografía de elución en gradiente de fase reversa. Se utilizó un gradiente lineal de acetonitrilo de 10-90 % durante 30 minutos a un caudal de 1 ml/min. Los compuestos de interés se cuantificaron comparando los valores de integración de pico con un patrón de referencia de carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo y la suma de estos compuestos se presenta en la Tabla 5 en forma de porcentaje de impurezas totales. Se tomaron muestras de tres dispositivos TDD en cada intervalo de tiempo y los resultados se presentan como el promedio de las tres muestras.

Tabla 5: Dispositivos TDD de los Ejemplos 2 y 3 almacenados a 60 °C y humedad ambiental

Descripción	Porcentaje de impurezas totales		
	Inicial	1 mes	2 meses
Dispositivos TDD preparados con Copolímero A	0,26	1,45	2,12
Dispositivos TDD preparados con Copolímero B	0,14	0,75	0,95

Ejemplo 5

5 Se preparó un dispositivo TDD enriquecido con iniciador ABVN como sigue. Se añadió carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo (1,7963 g) a un frasco, seguido de Copolímero B solvatado ((32,5988 g) a 25 % en peso de sólidos en una mezcla de disolventes metanol/acetato de etilo 25/75). Se añadió después 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (ABVN) (0,0015 g) y se mezcló la solución en un agitador hasta que se obtuvo una mezcla uniforme. 10 La solución resultante se recubrió usando un conjunto de cuchillas para conseguir un espesor en húmedo de 0,635 mm (0,025 pulgadas o 25 mil) sobre el revestimiento desprendible Loparex 5 CL PET 4400x (comercializado por Loparex Company). A continuación, el revestimiento recubierto se secó en un horno (durante 12,5 minutos a 51,7 °C (125 °F)) y se estratificó sobre un soporte ScotchPak 9732 (comercializado por 3M Company, St. Paul, MN). El recubrimiento resultante contenía 18 % en peso de carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo. Los dispositivos TDD 15 se configuraron en forma de círculos con una superficie específica de 1, 5 o 10 cm<sup>2</sup>.

El análisis para determinar el ABVN en el recubrimiento adhesivo se realizó como en el Ejemplo 2. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

20 Tabla 6: Concentración de iniciador ABVN en los dispositivos TDD del Ejemplo 5

Descripción	ABVN (ppm)
Ejemplo 5	230

Ejemplo 6

25 Los dispositivos TDD descritos en el Ejemplo 5 se sellaron en bolsas (estratificados de BAREX™/aluminio/papel) y se almacenaron en condiciones de 60 °C/humedad ambiental. Los dispositivos TDD se ensayaron para determinar el porcentaje de impurezas totales en un plazo de 1 semana tras su preparación y tras tiempos de almacenamiento predeterminados (1 mes y 2 meses tras su preparación) como se describe en el Ejemplo 4. Los 30 resultados se muestran en la Tabla 7.

30 Tabla 7: Dispositivos TDD del Ejemplo 5 almacenados a 60 °C y humedad ambiental

Descripción	Porcentaje de impurezas total		
	Inicial	1 mes	2 meses
Dispositivo TDD preparado con Copolímero B y enriquecido con iniciador ABVN (Ejemplo 5)	0,27	1,20	1,67

35 La totalidad de las divulgaciones de las patentes, documentos de patente y publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan por referencia en su totalidad exactamente como si cada una de ellas se incorporara de forma individual. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar varias modificaciones y alteraciones en la presente invención sin separarse del alcance y del espíritu de la presente invención. Se deberá entender que no está previsto limitar de forma indebida la presente invención a las realizaciones y ejemplos ilustrativos indicados en la presente memoria y que 40 dichos ejemplos y realizaciones se presentan solamente a modo de ejemplo, por lo que se pretende que el alcance de la invención quede solamente limitado por el conjunto de reivindicaciones definidas de la siguiente forma.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición adhesiva transdérmica que comprende:
- 5 un adhesivo que comprende un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados lavado, en donde el adhesivo comprende el producto de la copolimerización de al menos un primer monómero seleccionado del grupo que consiste en monómeros de acrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub>, monómeros de metacrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub>, y combinaciones de los mismos; y al menos un segundo monómero seleccionado del grupo que
- 10 consiste en acrilamida, N,N-dietilacrilamida, metacrilamida, acetato de vinilo, alcohol vinílico, N-vinil-2-pirrolidona, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilato de glicerilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de pirrolidoniletilo, acrilato de 2-carboxietilo y combinaciones de los mismos; y
- 15 carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el adhesivo como monómeros sin reaccionar, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del adhesivo.
- 20 2. La composición de la reivindicación 1, en donde cualquier iniciador de radicales libres, si está presente en el adhesivo, está presente a un nivel inferior a 20 ppm, con respecto al peso total del adhesivo.
3. Un dispositivo de administración transdérmica de medicamentos que comprende:
- 25 una composición adhesiva transdérmica que comprende: un adhesivo que comprende un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados lavado, en donde el adhesivo comprende el producto de la copolimerización de al menos un primer monómero seleccionado del grupo que consiste en
- 30 monómeros de acrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub>, monómeros de metacrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub>, y combinaciones de los mismos; y al menos un segundo monómero seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dietilacrilamida, metacrilamida, acetato de vinilo, alcohol vinílico, N-vinil-2-pirrolidona, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilato de glicerilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de pirrolidoniletilo, acrilato de 2-carboxietilo, y combinaciones de los mismos; y
- 35 al menos un compuesto farmacéuticamente activo que es susceptible de degradación oxidativa, en donde el compuesto farmacéuticamente activo es carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 40 en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el adhesivo como monómeros sin reaccionar, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del adhesivo; y una lámina de soporte recubierta con la composición adhesiva transdérmica, en donde el recubrimiento de la composición adhesiva transdérmica cubre al menos una parte de una superficie principal de la
- 45 lámina de soporte.
4. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde cualquier iniciador de radicales libres, si está presente en el adhesivo, está presente a un nivel inferior a 20 ppm, con respecto al peso total del adhesivo.
- 50 5. El dispositivo de la reivindicación 3, en donde el al menos un primer monómero se selecciona del grupo que consiste en acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de ciclohexilo, acrilato de 2-metilbutilo, acrilato de butilo, y combinaciones de los mismos.
6. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el adhesivo comprende el producto de la copolimerización de acrilato de isooctilo, acrilamida, y acetato de vinilo.
- 55 7. El dispositivo de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde la composición contiene menos de 0,1 % de antioxidante, o menos de 0,05 %, o menos de 0,01 %.
8. Un método para fabricar una composición adhesiva transdérmica estable que comprende:
- 60 proporcionar un producto de la reacción de polimerización de al menos dos monómeros etilénicamente insaturados; y en donde el producto de la reacción de polimerización se disuelve y/o dispersa en un primer líquido;
- 65 separar al menos una parte del producto de la reacción de polimerización del primer líquido para proporcionar un primer producto de la reacción de polimerización lavado;

- disolver o dispersar el primer producto de la reacción de polimerización lavado en un segundo líquido;  
separar al menos una parte del primer producto de la reacción de polimerización lavado del segundo líquido para proporcionar un segundo producto de la reacción de polimerización lavado;  
5 en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el segundo producto de la reacción de polimerización lavado, están presentes a un nivel inferior a 200 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del segundo producto de la reacción de polimerización lavado; y  
combinar el segundo producto de la reacción de polimerización lavado con al menos un  
10 compuesto farmacéuticamente activo que sea susceptible de degradación oxidativa para formar una composición adhesiva transdérmica estable.
9. El método de la reivindicación 8, que además comprende:
- 15 disolver o dispersar el segundo producto de la reacción de polimerización lavado en un tercer líquido;  
separar al menos una parte del segundo producto de la reacción de polimerización lavado del tercer líquido para proporcionar un tercer producto de la reacción de polimerización lavado; y  
20 combinar el tercer producto de la reacción de polimerización lavado en lugar del segundo producto de la reacción de polimerización lavado con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo que sea susceptible de degradación oxidativa para formar la composición adhesiva transdérmica estable.
10. El método de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde la separación, en cada caso, se lleva a cabo añadiendo un líquido de lavado al producto de la reacción de polimerización disuelto, permitiendo que el producto de la reacción de polimerización precipite, y separando el precipitado del líquido, para proporcionar el producto de la reacción de polimerización lavado.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8, 9, y 10, que además comprende polimerizar los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados disueltos en el primer líquido para proporcionar el producto de la reacción de polimerización disuelto y/o disperso en el primer líquido.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde los al menos dos monómeros etilénicamente insaturados, si están presentes en el producto de la reacción de polimerización lavado combinado con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo, están presentes a un nivel inferior a 100 ppm de monómero sin reaccionar total, con respecto al peso total del producto de polimerización lavado.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde cualquier iniciador de radicales libres, si está presente en el producto de polimerización lavado combinado con el al menos un compuesto farmacéuticamente activo, está presente a un nivel inferior a 20 ppm, con respecto al peso total del producto de la reacción de polimerización lavado.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde el adhesivo comprende el producto de la copolimerización de al menos un primer monómero seleccionado del grupo que consiste en monómeros de acrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub>, monómeros de metacrilato de alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>12</sub>, y combinaciones de los mismos; y al menos un segundo monómero seleccionado del grupo que consiste en acrilamida, N,N-dietilacrilamida, metacrilamida, acetato de vinilo, alcohol vinílico, N-vinil-2-pirrolidona, acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilato de glicerilo, acrilato de 2-etoxietilo, acrilato de 2-etoxietoxietilo, acrilato de tetrahidrofurfurilo, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de pirrolidoniletilo, acrilato de 2-carboxietilo, y combinaciones de los mismos.
15. El método de la reivindicación 14, en donde el al menos un primer monómero se selecciona del grupo que consiste en acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de ciclohexilo, acrilato de 2-metilbutilo, acrilato de butilo, y combinaciones de los mismos.
16. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en donde el polímero adhesivo comprende el producto de la copolimerización de acrilato de isooctilo, acrilamida, y acetato de vinilo.
17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en donde el compuesto farmacéuticamente activo incluye al menos un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo amino terciario, amino secundario, bencílico que contiene hidrógeno, y combinaciones de los mismos.
18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, en donde el compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en: rivastigmina (carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo), buprenorfina, etidocaína, ropivacaína, clonidina, lidocaína, letrozol, fentanilo, indapamida, apomorfina, propilnorapomorfina, salbutamol, lisurida, dihidroergotamina, pergolida,

tergurida, protergurida, propranolol, imipramina, guanetidina, ciproheptadina y una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos anteriores.

- 5
19. El método de la reivindicación 18, en donde el compuesto farmacéuticamente activo es carbamato de (S)-N-etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
  20. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 19, en donde no se añade un antioxidante a la composición adhesiva transdérmica estable.