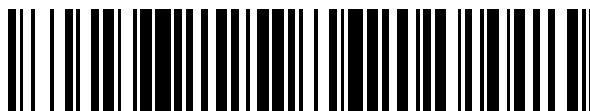


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 352**

51 Int. Cl.:

C09J 133/06 (2006.01)

C08F 220/26 (2006.01)

C08F 220/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2016 PCT/US2016/016696**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16127020**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2016 E 16706470 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3253840**

54 Título: **Adhesivos sensibles a la presión para la administración transdérmica de fármacos**

30 Prioridad:

06.02.2015 US 201562112982 P

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

16.03.2020

73 Titular/es:

**NOVEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
11960 Southwest 144th Street
Miami, FL 33186, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JILIN;
LIAO, JUN;
LIU, PUCHUN y
DINH, STEVEN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 748 352 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Adhesivos sensibles a la presión para la administración transdérmica de fármacos

5 Antecedentes

La presente invención se refiere en general a adhesivos sensibles a la presión útiles, por ejemplo, para su aplicación a la piel, tal como en el campo de la administración transdérmica de fármacos. También se proporcionan métodos para fabricar los adhesivos sensibles a la presión, composiciones que los comprenden, y métodos para fabricarlos y usarlos.

Los adhesivos sensibles a la presión (PSA) utilizados para la aplicación en la piel están diseñados para satisfacer criterios a menudo contrapuestos, incluyendo criterios relacionados con las propiedades de adhesión deseadas, propiedades de cohesión, y propiedades de desgaste, así como ser compatibles con la piel y no irritantes. Los PSA usados en sistemas de administración transdérmica de fármacos, tales como parches transdérmicos, también pueden diseñarse para satisfacer criterios adicionales, tales como la compatibilidad con el fármaco(s) y otros componentes presentes en los sistemas de administración transdérmica de fármacos, por ejemplo, tales PSA pueden diseñarse para solubilizar el fármaco(s) a la vez que exhiben un buen flujo de fármaco, y no reaccionan con los fármacos y otros componentes.

Se conocen PSA adecuados para su uso en sistemas de administración transdérmica de fármacos, por ejemplo, en el documento WO-A-2012/012417. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de PSA que exhiban fuertes características de unión.

25 Resumen

De acuerdo con algunas realizaciones, se proporcionan polímeros adhesivos sensibles a la presión (PSA) polimerizados a partir de monómeros que incluyen un monómero que imita la piel que tiene un grupo polar que imita la piel, en el que el monómero que imita la piel se selecciona del grupo que consiste en monómeros que tienen un grupo glucosilo, monómeros que tienen dos o más grupos hidroxilo, y un grupo (n-hidroximetilo), en el que n es un número entero de 2 a 6 y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el monómero que imita la piel tiene un grupo glucosilo. En algunas realizaciones, el monómero que imita la piel es metacrilato de glicosiloxietilo (GOEMA). En algunas realizaciones, el monómero que imita la piel tiene dos o más grupos hidroxilo y un grupo n-(hidroximetilo), en el que n es un número entero de 2 a 6. En algunas realizaciones, el monómero que imita la piel es N-[Tris(hidroximetil)metil]acrilamida (TRIS-OH), GOEMA, TRIS-OH, 1,1,1-trimetilolpropan monoalil éter, mono- acrilato de pentaeritritol, mono-metacrilato de pentaeritritol, o combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el PSA se polimeriza a partir de monómeros que incluyen monómeros que imitan la piel que tienen un grupo polar que imita la piel, monómeros débilmente hidrófilos y monómeros hidrófobos.

De acuerdo con algunas realizaciones, el PSA tiene una estructura de tres partes que comprende una parte que imita la piel formada a partir de monómeros que incluyen monómeros que imitan la piel, una porción débilmente hidrófila formada a partir de monómeros que incluyen monómeros hidrófilos y una porción hidrófoba formada a partir de monómeros que incluyen monómeros hidrófobos. En realizaciones específicas, los monómeros que imitan la piel se seleccionan del grupo que consiste en GOEMA, TRIS-OH, 1,1,1- trimetilolpropan monoalil éter, mono-acrilato de pentaeritritol, mono-metacrilato de pentaeritritol, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. En realizaciones específicas, los monómeros débilmente hidrófilos se seleccionan del grupo que consiste en metoxietil acrilato (MEA), mono-metacrilato de polietilenglicol (PEGMA) y combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, los monómeros hidrófobos se seleccionan del grupo que consiste en acetato de vinilo (VA), metacrilato de metilo (MMA), acrilato de metilo (MA), acrilato de n-butilo (n-BA), acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA), metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilo (TRIS-Si), y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. En realizaciones específicas, el PSA se polimeriza a partir de monómeros adicionales seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de hidroxietilo hidrófilo (HEMA), acrilato de hidroxietilo (HEA), ácido acrílico (AA), ácido metil acrílico (MAA) y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

De acuerdo con algunas realizaciones, el PSA se polimeriza a partir de monómeros que incluyen (i) monómeros que imitan la piel seleccionados del grupo que consiste en GOEMA, TRIS-OH, 1,1,1-trimetilolpropan monoalil éter, mono-acrilato de pentaeritritol, mono-metacrilato de pentaeritritol, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos; (ii) monómeros débilmente hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en metoxietil acrilato (MEA) y mono-metacrilato de polietilenglicol (PEGMA), y combinaciones de los mismos; (iii) monómeros hidrófobos seleccionados del grupo que consiste en acetato de vinilo (VA), metacrilato de metilo (MMA), acrilato de metilo (MA), acrilato de n-butilo (n-BA), acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA), metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilo (TRIS-Si), y combinaciones de dos o más de los mismos, y, (iv) opcionalmente, monómeros adicionales seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de hidroxietilo hidrófilo (HEMA), acrilato de hidroxietilo (HEA), ácido acrílico (AA), ácido metil acrílico (MAA), y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

También se proporcionan composiciones que comprenden cualquier PSA como se describe en la presente memoria, incluyendo las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden un PSA como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, el PSA está comprendido en una matriz de fármaco en el adhesivo. En otras realizaciones, el PSA está comprendido en una capa que no contiene fármaco. En algunas realizaciones, la composición para la administración transdérmica de fármacos comprende además una capa de soporte y/o un revestimiento desprendible. En otras realizaciones, se proporcionan apósitos que comprenden un PSA como se describe en la presente memoria, y dispositivos para adherirse a la piel que comprenden un PSA como se describe en la presente memoria.

- 10 También se proporcionan métodos para preparar un PSA como se describe en la presente memoria, que comprende polimerizar monómeros que incluyen monómeros que imitan la piel que tienen un grupo polar que imita la piel, en el que el monómero que imita la piel se selecciona del grupo que consiste en monómeros que tienen un grupo glucosilo, monómeros que tienen dos o más grupos hidroxilo, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para fabricar un PSA, que comprende polimerizar monómeros que incluyen monómeros que imitan la piel que tienen un grupo polar que imita la piel, monómeros hidrófilos y monómeros hidrófobos.

- 20 También se proporcionan métodos para adherir una composición a la piel, que comprende aplicar una composición que comprende un PSA como se describe en la presente memoria a la piel. En algunas realizaciones, la composición permanece adherida a la piel tras la exposición al agua.

Breve descripción de los dibujos

- 25 La Figura 1 muestra las estructuras químicas de dos lípidos dérmicos, glucosilceramida y ceramida.

La Figura 2 muestra las estructuras químicas del metacrilato de glicosiloxietilo (GOEMA) y de la N-[Tris(hidroximetil)metil]acrilamida (TRIS-OH).

- 30 La Figura 3 muestra las estructuras químicas del metoxietil acrilato (MEA), mono-metacrilato de polietilenglicol (PEGMA), acetato de vinilo (VA), metacrilato de metilo (MMA), acrilato de metilo (MA), acrilato de n-butilo (n-BA), acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA), metacrilato de 3-[tris(trimetilsililo)propilo] (TRIS-Si), ácido acrílico (AA), ácido metil acrílico (MAA), metacrilato de hidroxietilo (HEMA) y acrilato de hidroxietilo (HEA).
- 35 La Figura 4 presenta una posible configuración de un PSA como se describe en la presente memoria con una estructura de tres partes en el contexto de un parche transdérmico.

Descripción detallada

- 40 En la presente memoria se describen PSA útiles, por ejemplo, para aplicación a la piel, tal como en el campo de la administración transdérmica de fármacos, apósitos o dispositivos adherentes a la piel. Los PSA incluyen grupos polares modelados en una o más porciones polares de lípidos de la piel, que contribuyen a las buenas propiedades de adhesión a la piel. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que el enlace de hidrógeno se produce entre dichos grupos polares de los PSA y los lípidos de la piel, de forma que los PSA se adhieren fuertemente a la piel.

45 DEFINICIONES

- Los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los significados comúnmente entendidos por un experto en la materia al que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Se hace referencia en la presente memoria a diversas metodologías conocidas por los expertos en la materia. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

- 50 Tal como se usa en la presente memoria, las formas singulares “un”, “uno/una” y “el/la” designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que sólo designa el singular.

- El término “aproximadamente” significa que el número comprendido no está limitado al número exacto presentado en la presente memoria, y está destinado a referirse a intervalos sustancialmente dentro del intervalo citado sin apartarse del alcance de la invención. Tal como se usa en la presente memoria, “aproximadamente” será entendido por personas con conocimientos normales en la técnica y variará en cierta medida en el contexto en el cual se usa. Si hay usos del término que no son claros para las personas con conocimientos normales en la técnica dado el contexto en el cual se utiliza, “aproximadamente” significará hasta más o menos el 10 % del término en particular.

- La frase “sustancialmente libre” tal como se usa en la presente memoria significa que la composición descrita (por ejemplo, matriz polimérica, etc.) comprende menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 3 % o

menos de aproximadamente 1 % en peso, basado en el peso total de la composición en cuestión, del componente(s) excluido(s).

Tal como se usa en la presente memoria, los términos “tópico” y “por vía tópica” significan aplicación a una piel o superficie mucosa de un mamífero, mientras que los términos “transdérmico” y “por vía transdérmica” significan un paso a través de la piel o mucosa (incluyendo la mucosa oral, bucal, nasal, rectal y vaginal) a la circulación sistémica. De este modo, tal como se utiliza en la presente memoria, las composiciones transdérmicas pueden aplicarse por vía tópica a un sujeto para conseguir la administración transdérmica de un fármaco.

- 10 Como se usa en la presente memoria, la expresión “adhesivo sensible a la presión” se refiere a un material visco elástico que se adhiere instantáneamente a la mayoría de los sustratos con la aplicación de una ligera presión y permanece permanentemente pegajoso. Como se ha señalado anteriormente, un polímero es un polímero adhesivo sensible a la presión si tiene las propiedades de un adhesivo sensible a la presión en sí mismo. Otros polímeros pueden funcionar como un adhesivo sensible a la presión por mezcla con agentes de pegajosidad, plastificantes y/u otros aditivos. El término adhesivo sensible a la presión también incluye mezclas de diferentes polímeros.

Como se ha indicado anteriormente, los PSA descritos en la presente memoria incluyen grupos polares modelados sobre una o más porciones polares de lípidos de la piel, lo que contribuye a buenas propiedades de adhesión a la piel. Los PSA se pueden sintetizar por copolimerización de monómeros apropiados, incluyendo monómeros que tienen grupos polares que son iguales o similares a grupos polares presentes en lípidos de la piel. (Estos grupos polares se denominan en la presente memoria como “grupos polares que imitan la piel”, mientras que los monómeros que tienen tales grupos polares se denominan en la presente memoria como monómeros “que imitan la piel”). Esto se ilustra con referencia a dos lípidos de la piel, glucosilceramida y ceramida, cuyas estructuras se muestra en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, la glucosilceramida contiene grupos glucosilo e hidróxido polares, mientras que la ceramida contiene un grupo bi-(hidroximetilo) polar. Así, en realizaciones específicas, los PSA descritos en la presente memoria pueden incluir uno o más de estos grupos polares, o grupos polares similares a estos. Por ejemplo, el monómero metacrilato de glicosiloxietilo (GOEMA) contiene el mismo grupo glucosilo que la glucosilceramida, y por lo tanto es útil para preparar PSA descritos en la presente memoria. Igualmente, se pueden usar monómeros que tienen un grupo n-(hidroximetilo), en el que n es un número entero de 2-6. El monómero N-[Tris(hidroximetil)metil]acrilamida (TRIS-OH) contiene un grupo tris(hidroximetilo), que es similar al grupo bi-(hidroximetilo) de ceramida, y también es útil para preparar los PSA descritos en la presente memoria. (Las estructuras químicas del GOEMA y de la TRIS-OH se muestran en la Figura 2) Otros monómeros que se pueden usar como monómeros que imitan la piel incluyen aquellos que contienen dos o más grupos hidroxilo, tales como 1,1,1-trimetilolpropan monoalil éter y mono-acrilato de pentaeritritol.

Como se ha indicado anteriormente, los PSA descritos en la presente memoria pueden sintetizarse por copolimerización de monómeros adecuados, incluyendo monómeros que tienen grupos polares que imitan la piel (tales como GOEMA y/o TRIS-OH y otros descritos en la presente memoria), opcionalmente con otros monómeros útiles para producir PSA, tales como monómeros acrílicos o vinílicos útiles para fabricar PSA para aplicaciones transdérmicas. En algunas realizaciones, los PSA se copolimerizan a partir de varios tipos diferentes de monómeros, seleccionados para proporcionar las propiedades deseadas. Por ejemplo, un primer tipo de monómero puede ser monómeros con grupos polares que imitan la piel (por ejemplo, GEOMA y/o TRIS-OH). Un segundo tipo de monómero puede ser monómeros débilmente hidrófilos (por ejemplo, MEA y/o PEGMA). Un tercer tipo de monómero puede ser monómeros hidrófobos (por ejemplo, VA, MMA, MA, n-BA, 2-EHA, TRIS-Si, etc.). Otros tipos de monómeros que imitan la piel podrían imitar el colesterol o los ácidos grasos libres presentes en la piel, que tienen grupos esterol (por ejemplo, grupo hidroxilo) y grupos carboxilo, respectivamente. Otros tipos de monómeros que pueden usarse opcionalmente incluyen monómeros hidrófilos que contienen un solo grupo hidroxilo o carboxilo (por ejemplo, ácido acrílico (AA), metacrilato de hidroxietilo (HEMA) y/o acrilato de hidroxietilo (HEA, etc.). La Tabla 1 presenta ejemplos de monómeros acrílicos (y la temperatura de transición vítrea (T_g) de sus homopolímeros) que se pueden utilizar para sintetizar los PSA descritos en la presente memoria. Las estructuras químicas de estos monómeros se muestran en la Figura 3. Las propiedades de adhesión y cohesión de los PSA descritos en la presente memoria pueden seleccionarse y controlarse seleccionando monómeros con valores de T_g apropiados y variando las relaciones de los monómeros usados para producir un PSA dado.

Tabla 1 Ejemplos de monómeros y la temperatura de transición vítrea (T_g) de sus homopolímeros

	Monómeros	T_g (°C)
Monómeros que imitan la piel	Tris(hidroximetil)metil]acrilamida (TRIS-OH)	156
	Metacrilato de glicosiloxietilo (GOEMA)	-
Monómeros débilmente hidrófilos	Metoxietil acrilato (MEA)	-50
	Mono-metacrilato de polietilenglicol (PEGMA)	-
Monómeros hidrófilos opcionales	Ácido acrílico (AA)	105
	Metacrilato de hidroxietilo (HEMA)	57
	Acrilato de hidroxietilo (HEA)	-16

	Monómeros	T _g (°C)
Monómeros hidrófobos	Acrilato de metilo (MA)	9
	Metacrilato de metilo (MMA)	105
	Acrilato de n-butilo (n-BA)	-54
	Acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA)	-68
	3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilo (TRIS-Si)	-5

En otras realizaciones específicas, los PSA están diseñados para tener una estructura que incluye una parte que imita la piel, una parte hidrófila intermedia y una porción hidrófoba. De acuerdo con tales realizaciones, la porción que imita la piel puede estar formada a partir de monómeros que tienen grupos polares que imitan la piel (por ejemplo, grupos polares que son iguales o similares a grupos polares presentes en lípidos de la piel, tales como GOEMA y/o TRIS-OH), opcionalmente junto con otros monómeros hidrófilos, tales como MAA, AA, HEMA y/o HEA; la porción hidrófila intermedia puede formarse a partir de monómeros que son débilmente hidrófilos, tales como monómeros que son hinchables en, pero insolubles en, agua, tales como MEA y/o PEGMA, y la porción hidrófoba puede estar formada a partir de monómeros que son hidrófobos, tales como VA, MMA, MA, n-BA, 2-EHA, y/o TRIS-Si. Por conveniencia, tales PSA se denominan en lo sucesivo como PSA que tienen una "estructura en tres partes" aunque debe entenderse que tal PSA podría incluir otras porciones o regiones, que comprenden, por ejemplo, otros monómeros, grupos funcionales o sustituyentes. Los polímeros descritos en la presente memoria pueden ser copolímeros aleatorios (por ejemplo, con una disposición aleatoria de monómeros) o copolímeros de bloques (por ejemplo, con una disposición ordenada de los monómeros, en cualquier orden).

Aunque no se desea estar limitado por la teoría, se cree que los PSA con una estructura de tres partes como se describe en la presente memoria tienen un mecanismo de acción ventajoso tras la aplicación a la piel. Este mecanismo se ilustra en la Figura 4 en el contexto de una composición transdérmica que comprende un PSA como se describe en la presente memoria y un soporte, tal como un parche transdérmico. De acuerdo con esta comprensión del mecanismo de acción, la parte que imita la piel se localiza principalmente en una región que se pone en contacto con la piel (probablemente debido a su alta energía superficial), donde las porciones que forman un enlace hidrógeno (por ejemplo, los grupos glucosil hidroxilo y bi-hidroximetilo) pueden formar enlaces de hidrógeno fuertes con porciones polares de lípidos de la piel, proporcionando así una buena adhesión a la piel. (La intensidad de la fuerza de interacción y las propiedades de distancia de acción relevantes se presentan en la Tabla 2). La porción hidrófila intermedia forma un puente con la parte que imita la piel y la porción hidrófoba y puede rodear, proteger y/o estabilizar la porción que imita la piel y puede reducir, minimizar o evitar la fase entre la porción que imita la piel y la porción hidrófoba. La porción hidrófoba se localiza principalmente en una región alejada de la piel (probablemente debido a su baja energía superficial).

Tabla 2 Intensidad de la fuerza de interacción general y distancia de acción

Fuerza de interacción	Intensidad (kJ / mol)	Distancia (nm)
Van der Waals	0,4-4,0	0,3-0,6
Enlaces de hidrógeno	12-30	0,3
Interacciones iónicas	20	0,25
Interacciones hidrófobas	<40	varía

Los PSA con una estructura de tres partes como se describe en la presente memoria pueden ofrecer ventajas particulares con respecto a su rendimiento tras la exposición al agua. De nuevo, aunque no se desea estar limitado por la teoría, se cree que cuando una composición que comprende tal PSA (tal como una composición de parche transdérmico) se expone al agua, la porción hidrófoba puede reducir, minimizar o impedir que el agua penetre en la composición, o que se introduzca entre la composición y la piel. Además, las moléculas de agua que penetran en la porción hidrófoba pueden ser absorbidas por la porción intermedia hidrófoba. De este modo, la porción hidrófoba y la porción intermedia hidrófoba pueden reducir, minimizar o impedir que el agua alcance la parte que imita la piel, de tal manera que la porción que imita la piel puede permanecer seca incluso si la composición en su conjunto está expuesta al agua. Al reducir, minimizar o impedir que el agua alcance la parte que imita la piel, se reduce, minimiza o evita la competencia por los enlaces hidrógeno formados entre la porción que imita la piel y la piel, de manera que el PSA exhibe buena adhesión a la piel incluso después de la exposición al agua, tal como la humedad ambiente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los PSA descritos en la presente memoria son "impermeables al agua" o "resistentes al agua" en el sentido de que son capaces de unirse de forma segura a la piel y reducir, minimizar o impedir que el agua penetre en la composición incluso después de la exposición o inmersión en el agua, tal como en el contexto de la natación o el baño.

En algunas realizaciones, los PSA descritos en la presente memoria son adhesivos sensibles a la presión a temperatura ambiente y exhiben propiedades físicas deseables, tales como buena adherencia a la piel, capacidad de desprenderse o eliminarse de otro modo sin traumatismos sustanciales para la piel, retención de adherencia con el envejecimiento, etc.. En algunas realizaciones, los PSA tienen una temperatura de transición vítrea (T_g), medida usando un calorímetro diferencial de barrido o reómetro, de entre -70 °C y 10 °C.

Como se ha indicado anteriormente, los PSA descritos en la presente memoria son útiles, por ejemplo, para su aplicación a la piel, tal como en el campo de la administración transdérmica de fármacos. Los PSA descritos en la presente memoria también pueden usarse en otras aplicaciones de contacto con la piel, tales como la adhesión de un apósito u otro dispositivo a la piel, tal como un dispositivo médico o un dispositivo de uso personal portátil".

Composiciones para la administración transdérmica de fármacos

Los PSA descritos en la presente memoria pueden usarse en una composición transdérmica que está en una "forma finita, flexible". Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "forma finita, flexible" significa una forma sustancialmente sólida capaz de adaptarse a una superficie con la que entra en contacto y capaz de mantener el contacto para facilitar la aplicación tópica. En algunas realizaciones, la composición transdérmica tal como se describe en la presente memoria puede comprender una matriz polimérica que contiene fármaco que libera uno o más fármacos tras la aplicación a la piel. (Como se usa en la presente memoria, "matriz polimérica que contiene fármaco" se refiere a una composición polimérica que contiene uno o más fármacos, y un polímero, tal como un PSA como se describe en la presente memoria, u otro polímero adhesivo sensible a la presión o polímero bioadhesivo.) Tales composiciones en general son conocidas en la técnica y están comercializadas, tales como parches para la administración transdérmica de fármacos. En algunas realizaciones, una composición transdérmica en forma finita, flexible, incluye también una capa de soporte. En algunas realizaciones, una composición en forma flexible, finita, puede incluir también una capa de revestimiento desprendible que se retira antes de su uso. En algunas realizaciones, una composición transdérmica puede incluir una o más capas adicionales, tales como una o más capas que se adhieren a la piel, que contienen fármaco y/o que controlan la velocidad. Por lo tanto, los PSA descritos en la presente memoria pueden usarse en parches transdérmicos, por ejemplo, como un componente adhesivo de una matriz de fármaco en el adhesivo o como un adhesivo que no contiene fármaco que promueve la adhesión del parche a la piel o realiza otra función, tal como controlar la velocidad o el perfil farmacocinético de la administración del fármaco.

En algunas realizaciones, los PSA descritos en la presente memoria se usan como componente(s) de polímero de una composición para la administración transdérmica de fármacos "monolítica" o "monocapa", por ejemplo, en una capa de matriz polimérica que contiene fármaco que es la única capa polimérica presente distinta de la capa de soporte y el revestimiento de liberación, si está presente. En tales realizaciones, la matriz polimérica funciona tanto como el vehículo del fármaco como los medios para fijar la composición a la piel. En otras realizaciones, los PSA descritos en la presente memoria sirven como un componente adhesivo de una composición para la administración transdérmica de fármacos que incluye una capa separada que contiene fármaco (por ejemplo, un sistema de tipo depósito) o como un componente adhesivo de una o más capas de un sistema multicapa. En algunas realizaciones, los PSA descritos en la presente memoria se usan en una o más capas de un sistema multicapa y/o tienen una o más funciones diferentes en una composición para la administración transdérmica de fármacos, tal como una función adherente a la piel o de control de la administración del fármaco.

Como se ha indicado anteriormente, la matriz polimérica de las composiciones descritas en la presente memoria opcionalmente pueden comprender además (además de los PSA descritos en la presente memoria, otros componentes poliméricos opcionales y uno o más agentes activos) otros componentes utilizados normalmente en una composición para la administración transdérmica de fármacos, agentes de pegajosidad, plastificantes, agentes de reticulación u otros excipientes conocidos en la técnica.

Las composiciones para la administración transdérmica de fármacos pueden ser de cualquier forma o tamaño adecuado para la aplicación transdérmica, tal como en el intervalo de 2 cm² a 80 cm².

Agentes activos

Los PSA descritos en la presente memoria pueden usarse en composiciones para la administración transdérmica de fármacos con cualquier agente activo, tal como cualquier agente tópico o sistémicamente activo (por ejemplo, cualquier fármaco), tal como cualquier agente útil para el tratamiento o prevención de cualquier enfermedad o afección, o para propósitos de mantenimiento de la salud. En realizaciones específicas, el agente activo no es reactivo con los grupos hidroxilo. Es decir, en realizaciones específicas, el agente activo no incluye grupos funcionales que sean reactivos con grupos hidroxilo. Ejemplos de fármacos que pueden formularse en los PSA descritos en la presente memoria incluyen sin limitación anfetamina, metilfenidato, rivastigmina, paroxetina, clonidina, fentanilo, rosiglitazona, agomelatina, nicotina, estradiol, etinil estradiol, estriol, norelgestromina, levonorgestrel, gestodeno, noretindrona y acetato de noretindrona, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

Las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden uno o más agentes activos pueden usarse para administrar los agentes activos con un beneficio terapéutico, por ejemplo, para tratar la enfermedad o afección para la cual el agente activo es útil para el tratamiento. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden anfetamina pueden usarse, por

ejemplo, para conseguir la estimulación del sistema nervioso central, para el tratamiento del trastorno por déficit de atención (TDA) y/o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y/o el tratamiento de la narcolepsia; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden metilfenidato puede usarse, por ejemplo, para el tratamiento del TDA y/o del TDAH; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden rivastigmina pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer y la demencia debida a la enfermedad de Parkinson; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden rotigotina pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden fentanilo pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento del dolor; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden paroxetina pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de la depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos y sudores nocturnos) asociados con la menopausia; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden clonidina pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de la presión arterial alta, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos de ansiedad, abstinencia (de alcohol, opioides o tabaco), migraña, sofocos menopáusicos, diarrea y ciertas afecciones de dolor; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden nicotina pueden usarse, por ejemplo, para el tratamiento de la adicción a la nicotina; las composiciones para la administración transdérmica de fármacos que comprenden uno o más de estradiol, etinil estradiol, estriol, norelgestromina, levonorgestrel, gestodeno, noretindrona y acetato de noretindrona, puede usarse, por ejemplo, en métodos anticonceptivos.

Capa de soporte

Como se ha indicado anteriormente, las composiciones en forma flexible y finita comprenden una matriz de polímero, tal como se ha descrito anteriormente, y una capa de soporte. La capa de soporte es impermeable al fármaco y es adyacente a una cara de la matriz polimérica. (Por "impermeable" al fármaco se entiende que no se observa ninguna cantidad sustancial de pérdida de fármaco a través de la capa de soporte). La capa de soporte protege la matriz polimérica del medio ambiente y evita la pérdida del fármaco y/o la liberación de otros componentes al medio ambiente durante el uso. Los materiales adecuados para usar como capas de soporte son bien conocidos en la técnica y están disponibles comercialmente.

Revestimiento desprendible

Como se ha indicado anteriormente, las composiciones en forma flexible y finita pueden comprender además un revestimiento desprendible, normalmente situado adyacente a la cara opuesta del sistema como la capa de soporte. Cuando está presente, el revestimiento desprendible se retira del sistema antes de su uso para exponer la capa de matriz polimérica antes de la aplicación tópica. Los materiales adecuados para usar como revestimientos de liberación son bien conocidos en la técnica y están comercializados.

Métodos de producción

Las composiciones transdérmicas descritas en la presente memoria pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una matriz de fármaco en el adhesivo mediante métodos conocidos en la técnica, tales como combinar (mezclar) el componente o componentes poliméricos en forma de polvo o líquido con una cantidad apropiada de fármaco en presencia de un disolvente apropiado, tal como un disolvente orgánico volátil, opcionalmente con otros excipientes. Para formar un producto final, la mezcla de fármaco/polímero/disolvente se puede vaciar sobre un revestimiento desprendible, seguido por evaporación del disolvente o disolventes volátiles, por ejemplo, a temperatura ambiente, temperatura ligeramente elevada, o mediante una etapa de calentamiento/secado, para formar la matriz polimérica que contiene fármaco sobre un revestimiento de liberación. Se puede aplicar una capa de soporte preformada para formar un producto final. Los sistemas de administración de tamaño y forma adecuados se cortan a troquel desde el material en rollo y después se embolsan. Pueden usarse métodos similares para preparar capas poliméricas que no contienen fármaco.

El orden de las etapas, la cantidad de los ingredientes y la cantidad y el tiempo de agitación o mezcla pueden ser variables de proceso importantes que dependerán de los polímeros, agentes activos, disolventes y/o co-disolventes específicos y excipientes opcionales utilizados en la composición, pero estos factores pueden ser ajustados por los expertos en la materia. El orden en el cual se lleva a cabo cada etapa del método puede cambiarse si es necesario sin desvirtuar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: PSA 1-12

Los PSA como se describen en la presente memoria se sintetizan por co-polimerización de monómeros acrílicos apropiados (como se ilustra en la Tabla 3 a continuación) en mezclas de disolventes butanona/etanol con AIBN como iniciador a 80 °C.

5 **Tabla 3** Ejemplos de PSA

	Capa que imita la piel		Monómero hidrófilo opcional	Capa intermedia	Capa hidrófoba		
	TRIS-OH (Tg = 156 °C)	GOEMA (Tg = ?)	HEMA (Tg = 57 °C)	MEA (Tg = -50 °C)	TRIS-Si (Tg = < 0 °C)	EHA (Tg = -68 °C)	MA (Tg = 9 °C)
Funciones	Imita los grupos funcionales de los lípidos de la piel; forma enlaces de H con la piel (miscible en agua)		Forma enlaces de H con la piel (miscible en agua)	Bloquea la penetración de agua; Expone los grupos OH del PSA a la piel; Protege los enlaces de H (Inmiscible en agua)	Bloquea la penetración de agua; Protege los enlaces de H (Inmiscible en agua)		
1	5	-	-	-	70	5	20
2	10	-	-	-	65	5	20
3	10	-	-	30	35	5	20
4	5 %	5 %	10 %	70 %	10 %		-
5	7,5 %	7,5 %	15 %	80 %	10 %		-
6	10 %	10 %	20 %	90 %	10 %		-
7	5 %	5 %	-	60 %	-	20 %	10 %
8	7,5 %	7,5 %	-	50 %	-	20 %	15 %
9	10 %	10 %	-	40 %	-	20 %	20 %
10	10 %	10 %	-	60 %	-	-	20 %
11	7,5 %	7,5 %	5 %	65 %	-	-	15 %
12	5 %	5 %	10 %	70 %	-	-	10 %

Ejemplo 2: PSA A-C

Se polimerizaron PSA AC (50 g cada uno) a partir de los monómeros mostrados en la Tabla 4 a continuación usando el iniciador AIBN (M/I=100) en un matraz de fondo redondo de 250 ml con 46,4 ml de disolvente mezclado con 2 butanona y etanol (1:1, v/v). Después de calentar a reflujo a 80 °C durante 24 horas, la mezcla de reacción era significativamente viscosa, y no se detectaron olores de monómeros sin reaccionar.

Los componentes monoméricos, el peso molecular, la temperatura de transición vítrea (Tg) y la viscosidad de los polímeros se resumen en la Tabla 4. El peso molecular de los copolímeros A-C que contienen TRIS-OH se caracterizó por cromatografía de permeación en gel (GPC). La temperatura de transición vítrea (Tg) se caracterizó por el reómetro. Las propiedades adhesivas y reológicas de los polímeros (probados por procedimientos estándar) se resumen en la Tabla 5 y la Tabla 6 respectivamente.

20

Tabla 4 Propiedades del copolímero A, B y C.

Copolímero	Estructura química (relación de peso)	Sólido (p/p, %)	T _g (° C)	Pm (Dalton)	Viscosidad (cP a 23,5 °C)	Apariencia	Disolventes
A	MA/EHA/TRIS-Si/TRIS-OH= 20/5/70/5	57,1	3	103,753	776	Incoloro y transparente	2-Butanona/Etanol
B	MA/EHA/TRIS-Si/TRIS-OH= 20/5/65/10	58,6	10	125,602	961	Incoloro y transparente	2-Butanona / Etanol
C	MA/EHA/TRIS-Si/MEA/TRIS-OH= 20/5/35/30/10	53,9	-8	109,396	749	Incoloro y transparente	2-Butanona / Etanol

Tabla 5 Propiedades de adhesión de los copolímeros A, B y C

Copolímero	Pegajosidad al dedo (1-10)	Prueba de pegajosidad (g/0,5 cm ²)	Desprendimiento de película RL a 180 °C (g/0,5")	Desprendimiento de película SS a 90 °C (g/0,5")	Cizallamiento (min, 0,75", 250 g)
A	5	50,5	4,5	Del*	334
B	3	0,5	4,0	Del*	>5.000
C	8	186,7	20,4	113,2	111

Del*: deslaminado del soporte

Tabla 6 Propiedades reológicas de los copolímeros A, B y C

ω (rad/s)	Copolímero A				Copolímero B				Copolímero C			
	Eta* (P)	G' (din/cm ²)	G'' (din/cm ²)	Tan δ	Eta* (P)	G' (din/cm ²)	G'' (din/cm ²)	Tan δ	Eta* (P)	G' (din/cm ²)	G'' (din/cm ²)	Tan δ
0,01	1,1e ⁶	5,1e ³	9,6e ³	1,9	5,9e ⁶	4,5e ⁴	3,8e ⁴	0,8	7,3e ⁵	4,1e ³	6,0e ³	1,5
0,1	4,6e ⁵	2,8e ⁴	3,6e ⁴	1,3	1,8e ⁶	1,3e ⁵	1,3e ⁵	1,0	2,7e ⁵	1,9e ⁴	1,9e ⁴	1,0
1	1,7e ⁵	1,0e ⁵	1,3e ⁵	1,3	6,4e ⁵	3,9e ⁵	5,1 ⁵	1,3	8,1e ⁴	5,8e ⁴	5,7e ⁴	1,0
10	6,6e ⁴	3,6e ⁵	5,6e ⁵	1,6	2,7e ⁵	1,4e ⁶	2,3e ⁶	1,6	2,6e ⁴	1,8e ⁵	1,9e ⁵	1,1
100	3,0e ⁴	1,4e ⁶	2,7e ⁶	1,9	1,3e ⁵	6,2e ⁶	1,1e ⁷	1,8	9,2e ³	5,7e ⁵	7,2e ⁵	1,3

5

REIVINDICACIONES

1. Un polímero adhesivo sensible a la presión (PSA) polimerizado a partir de monómeros que incluyen un monómero que imita la piel que tiene un grupo polar que imita la piel, en el que el monómero que imita la piel se selecciona del grupo que consiste en monómeros que tienen un grupo glucosilo, monómeros que tienen dos o más grupos hidroxilo y un grupo n-(hidroximetilo), en el que n es un número entero de 2 a 6, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.
2. El PSA de la reivindicación 1, en el que el monómero que imita la piel tiene un grupo glucosilo.
3. El PSA de la reivindicación 2, en el que el monómero que imita la piel es metacrilato de glicosiloxietilo (GOEMA).
4. El PSA de la reivindicación 1, en el que el monómero que imita la piel tiene dos o más grupos hidroxilo y un grupo n-(hidroximetilo), en el que n es un número entero de 2 a 6.
5. El PSA de la reivindicación 4, en el que el monómero que imita la piel es N-[Tris(hidroximetil)metil]acrilamida (TRIS-OH).
6. El PSA de la reivindicación 1, en el que el monómero que imita la piel se selecciona del grupo que consiste en GOEMA, TRIS-OH, 1,1,1-trimetilolpropan monoalil éter, mono-acrilato de pentaeritritol, mono-metacrilato de pentaeritritol, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.
7. El PSA de la reivindicación 1, polimerizado a partir de monómeros que incluyen monómeros que imitan la piel que tienen un grupo polar que imita la piel, monómeros débilmente hidrófilos y monómeros hidrófobos.
8. El PSA de la reivindicación 7, que tiene una estructura de tres partes que comprende una porción que imita la piel formada a partir de monómeros que incluyen monómeros que imitan la piel, opcionalmente seleccionados del grupo que consiste en GOEMA, TRIS-OH, 1,1,1-trimetilolpropan monoalil éter, mono-acrilato de pentaeritritol, mono-metacrilato de pentaeritritol, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos, una porción débilmente hidrófila formada a partir de monómeros que incluyen monómeros hidrófilos opcionalmente seleccionados del grupo que consiste en metoxietil acrilato (MEA), mono-metacrilato de polietilenglicol (PEGMA) y combinaciones de los mismos, y una porción hidrófoba formada por monómeros que incluyen monómeros hidrófobos, opcionalmente seleccionados del grupo que consiste en acetato de vinilo (VA), metacrilato de metilo (MMA), acrilato de metilo (MA), acrilato de n-butilo (n-BA), acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA), metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilo (TRIS-Si) y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.
9. El PSA de la reivindicación 7, polimerizado a partir de otros monómeros seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de hidroxietilo hidrófilo (HEMA), acrilato de hidroxietilo (HEA), ácido acrílico (AA), ácido metil acrílico (MAA) y combinaciones de dos o más de los mismos.
10. El PSA de la reivindicación 1, polimerizado a partir de monómeros que incluyen
 - (i) monómeros que imitan la piel seleccionados del grupo que consiste en GOEMA, TRIS-OH, 1,1,1-trimetilolpropan monoalil éter, mono-acrilato de pentaeritritol, mono-metacrilato de pentaeritritol, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos;
 - (ii) monómeros débilmente hidrófilos seleccionados del grupo que consiste en metoxietil acrilato (MEA) y mono-metacrilato de polietilenglicol (PEGMA), y combinaciones de los mismos;
 - (iii) monómeros hidrófobos seleccionados del grupo que consiste en acetato de vinilo (VA), metacrilato de metilo (MMA), acrilato de metilo (MA), acrilato de n-butilo (n-BA), acrilato de 2-etilhexilo (2-EHA), metacrilato de 3-[tris(trimetilsililoxi)silil]propilo (TRIS-Si), y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos, y
 - (iv) opcionalmente otros monómeros seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de hidroxietilo hidrófilo (HEMA), acrilato de hidroxietilo (HEA), ácido acrílico (AA), ácido metil acrílico (MAA), y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.
11. Una composición que comprende un PSA de acuerdo con la reivindicación 1.
12. Una composición para la administración transdérmica de fármacos, apósito o dispositivo para adherirse a la piel, que comprende un PSA de acuerdo con la reivindicación 1.
13. Una composición para la administración transdérmica de fármacos que comprende un PSA de acuerdo con la reivindicación 7.
14. La composición para la administración transdérmica de fármacos de acuerdo con la reivindicación 13, en la que

el PSA está comprendido en una matriz de fármaco en el adhesivo o en una capa que no contiene fármaco, en el que la composición para la administración transdérmica de fármacos comprende además una capa de soporte.

15. Un método para preparar un PSA de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende monómeros polimerizantes
5 que incluyen monómeros que imitan la piel que tienen un grupo polar que imita la piel, en el que el monómero que imita la piel se selecciona del grupo que consiste en monómeros que tienen un grupo glucosilo, monómeros que tienen dos o más grupos hidroxilo y un grupo n-(hidroximetilo), en el que n es un número entero de 2 a 6, y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.
- 10 16. Un método para preparar un PSA de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende polimerizar monómeros que incluyen monómeros que imitan la piel que tienen un grupo polar que imita la piel, monómeros hidrófilos y monómeros hidrófobos.
17. Un método para adherir una composición a la piel, que comprende aplicar una composición que comprende un
15 PSA de acuerdo con la reivindicación 1 a la piel.
18. Un método para adherir una composición a la piel, que comprende aplicar una composición que comprende un PSA de acuerdo con la reivindicación 7 a la piel, opcionalmente en el que la composición permanece adherida a la piel tras la exposición al agua.

20

Figura 1

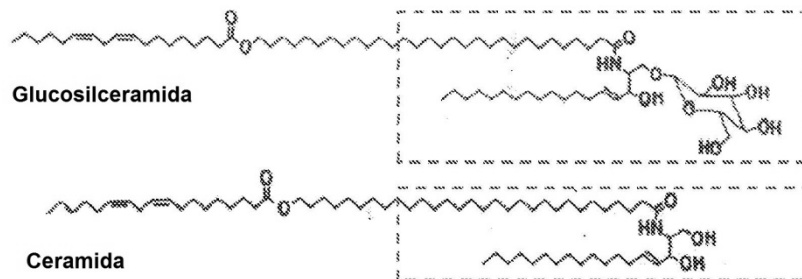


Figura 2

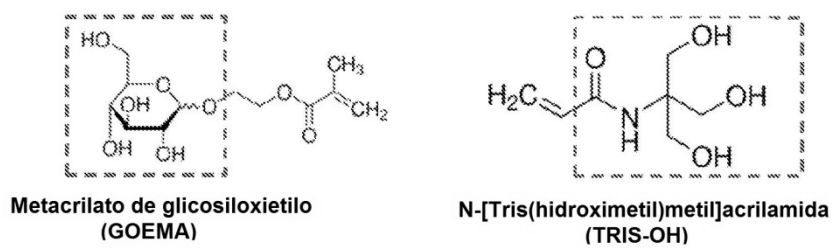


Figura 3

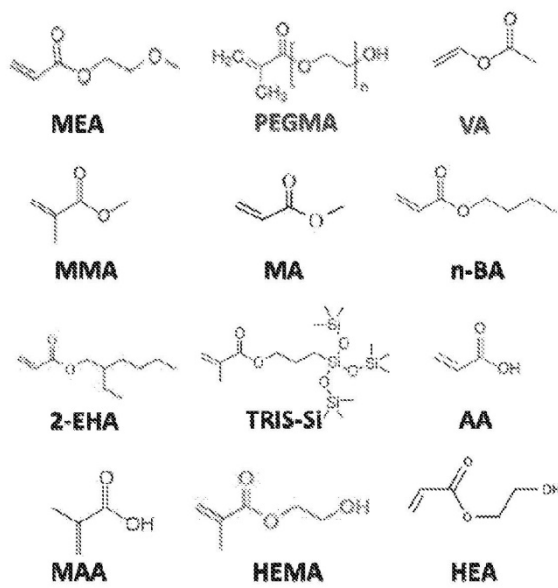
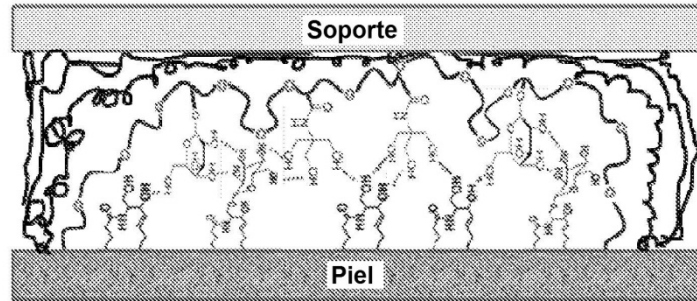
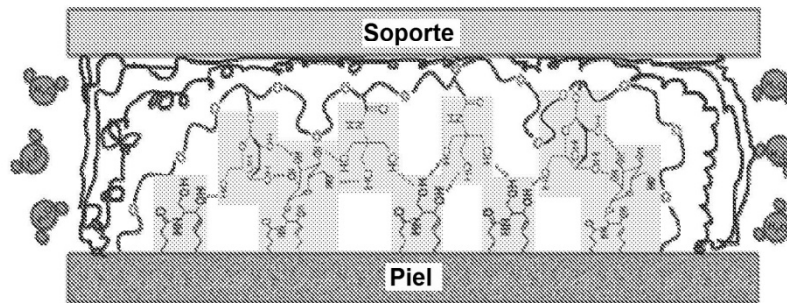


Figura 4

Al aire



Bajo el agua



- Cadena hidrófoba (No hinchable; evita que el H_2O penetre y rompa los enlaces de H entre el OH y la piel)
- Cadena hidrófila (Hinchable; expone el OH y evita que el H_2O penetre y rompa los enlaces de H entre el OH y la piel)
- Enlaces de H entre el PSA y la piel