

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 881 783**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2018 PCT/EP2018/066950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2019 WO19002204**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2018 E 18734201 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021 EP 3644973**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que contiene asenapina y polímero de acrílico y silicona**

30 Prioridad:

26.06.2017 EP 17177862

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

30.11.2021

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**MOHR, PATRICK;
RIETSCHER, RENÉ;
EIFLER, RENÉ y
BOURQUAIN, OLGA**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 881 783 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico que contiene asenapina y polímero de acrílico y silicona

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración transdérmica de asenapina en la circulación sistémica, y a procesos de fabricación, métodos de tratamientos y usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 El agente activo asenapina (3aRS,12bRS)-rel-5-cloro-2,3,3a,12b-tetrahidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol) es un antipsicótico atípico perteneciente a la familia dibenzo-oxepina pirrol, cuya estructura tetracíclica no está relacionada con las correspondientes de otros antipsicóticos, tales como Olanzapina, Quetiapina o Clozapina (estructura tricíclica), Risperidona, Ziprasidona o Aripiprazol (estructura bicíclica). La asenapina es un antagonista en los receptores de dopamina D2 y serotonina 5-HT2A con una alta afinidad a estos últimos, y ha sido desarrollada por Shering-Plough / Organon para el tratamiento de la esquizofrenia y la manía aguda asociada a un trastorno bipolar.

15 En la actualidad, la asenapina está disponible comercialmente en forma de comprimidos sublinguales, que se administra en concentraciones de dosificación de 5 mg o 10 mg dos veces al día (BID) bajo los nombres comerciales *Sycrest* (Swissmedic) y *Saphris* (Schering- Plough).

20 La vía de administración sublingual evita el metabolismo de primer paso de una administración oral para aumentar la biodisponibilidad, que se sitúa en el 35% cuando se toma sublingualmente y < 2 % si es ingerida. No obstante, la administración sublingual está asociada a un sabor amargo o desagradable, así como a un entumecimiento de la lengua/mucosa oral inducido por un efecto anestésico local, náuseas y dolores de cabeza. Además, no se permite comer, beber ni fumar inmediatamente después de la dosificación sublingual. Estos inconvenientes pueden derivar en un cumplimiento reducido del paciente y una administración inadecuada, tal como una reducción de la dosis, una omisión de la misma, una ingesta irregular del fármaco o una abstinencia completa de la ingesta pretendida de asenapina. Además, la administración sublingual resulta difícil de monitorizar en pacientes psiquiátricos internados y puede no resultar adecuada para niños, personas de edad avanzada y otros pacientes con dificultades para tragar, o para aquellos que no son capaces de tomar la medicación por sí solos.

30 Tras la administración sublingual, la asenapina es absorbida rápidamente con concentraciones pico en el plasma sanguíneo que se producen antes de las 0,5 a las 1,5 horas y (en dosis terapéuticas) presenta una farmacocinética de 2 compartimentos con una fase de distribución inicial rápida con una semivida de varias horas, seguida por una semivida de disposición terminal de aproximadamente 1 día o más. De este modo, la concentración en plasma sanguíneo presenta un cierto grado de fluctuación con picos a aproximadamente 1 hora post-dosis, seguidos por una reducción de la concentración que da como resultado un punto bajo justo antes de la siguiente dosis, incluso en estado estacionario. La disminución relativamente rápida de la concentración también deriva, de forma inevitable, en múltiples dosis diarias (en la actualidad dos veces al día), las cuales están asociadas a un cumplimiento deficiente del paciente, en particular en afecciones crónicas.

35 Dicha fluctuación podría evitarse, o al menos reducirse mediante una administración transdérmica de asenapina, lo cual evita una reducción de la concentración plasmática entre dos dosis en cierta medida proporcionando una liberación prolongada del activo. Se ha investigado la aportación transdérmica de asenapina, aunque parece que la aportación transdérmica pasiva de asenapina, y, en particular, una liberación constante a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, constituyen un desafío. El transporte pasivo de agentes activos desde un sistema terapéutico transdérmico (TTS) a través de la piel hace uso de la fuerza impulsora basada en el gradiente de concentración entre la concentración de agente activo en el sistema transdérmico y en la superficie externa de la piel y la concentración en la corriente sanguínea. Dicho transporte pasivo resulta ventajoso teniendo en cuenta la complejidad del TTS y la comodidad de administración en comparación con un TTS que hace uso de un transporte activo, tal como la iontoforesis y la microporación. Hasta la fecha, no hay disponible ningún TTS de asenapina comercial.

45 De este modo, existe en la técnica una necesidad de un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina.

Objetivos y resumen de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS que supere las desventajas antes mencionadas de la administración actual de asenapina.

50 De este modo, es un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina que proporcione una velocidad de permeación que sea suficiente para lograr una dosis terapéuticamente eficaz. En particular, es un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS de tipo matricial para la administración transdérmica de asenapina que proporcione una velocidad de permeación que sea suficiente para lograr una dosis terapéuticamente eficaz.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina, que tenga una estructura en capas que contienen asenapina de baja complejidad, que es ventajosa consecuentemente en términos de los costes de fabricación.

5 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina, en donde se proporcione una liberación constante durante un periodo de tiempo prolongado.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina en una administración continua, que proporcione cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina durante hasta 7 días, durante un periodo de administración en la piel del paciente de hasta 7 días (por ejemplo, 3,5 días).

10 Es también, un objetivo de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina, en donde la fluctuación de la concentración de asenapina en plasma sanguíneo se reduce cuando se compara con la administración sublingual, en particular en estado estacionario.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina que se ajuste a las necesidades de una aplicación cómoda teniendo en cuenta el tamaño y el espesor y/o cuya fabricación resulte sencilla y eficiente.

15 Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina con una biodisponibilidad mejorada de esta última.

20 Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina, en donde se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina durante 1 día por parte de dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración en la piel del paciente de 1 día, permitiendo un cambio del TTS de una vez al día en un tratamiento continuado.

Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina, en donde se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina durante 3,5 días por parte de dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración en la piel del paciente de 3,5 días, permitiendo un cambio del TTS de dos veces a la semana en un tratamiento continuado.

25 Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de asenapina, en donde se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina durante 7 días por parte de dicho sistema terapéutico transdérmico durante un periodo de administración en la piel del paciente de 7 días, permitiendo un cambio del TTS de una vez a la semana en un tratamiento continuado.

30 Estos objetivos y otros se logran por medio de la presente invención, la cual, según un primer aspecto, se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas que contiene una cantidad asenapina, comprendiendo dicha estructura de capas que contiene asenapina:

A) una capa de soporte; y

B) una capa que contiene asenapina;

en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende un polímero híbrido de acrílico y silicona.

35 Según un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una capa que contiene asenapina, comprendiendo dicha estructura de capa que contiene asenapina:

A) una capa de soporte; y

B) una capa que contiene asenapina que comprende

40 1. asenapina; y

2. un polímero híbrido de acrílico y silicona.

Según un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina que comprende:

45 A) una capa de soporte; y

B) una capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina que comprende:

1. asenapina incluida en la forma de la base libre en una cantidad del 4% al 10% de la capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina; y

2. un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en una cantidad del 90 al 96% de la capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina;

5 en donde el peso del área de la capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina varía de 90 a 160 g/m².

Según un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina que comprende:

A) una capa de soporte; y

10 B) una capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina que comprende:

1. asenapina incluida en la forma de la base libre en una cantidad del 10% al 17% de la capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina; y

2. un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en una cantidad del 83 al 90% de la capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina;

15 en donde el peso del área de la capa adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina varía de 90 a 160 g/m².

Según otro aspecto más, la invención se refiere a un proceso de fabricación de una que contiene asenapina para su uso en un sistema terapéutico transdérmico según la presente invención que comprende las etapas de:

1) combinar por lo menos los componentes asenapina y polímero híbrido de acrílico y silicona en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

20 2) recubrir la capa de soporte o revestimiento desprendible con la composición de recubrimiento; y

3) secar la composición de recubrimiento aplicada para formar la capa que contiene asenapina.

Definiciones

25 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "sistema terapéutico transdérmico" (TTS) se refiere a un sistema por medio del cual se administra el agente activo (por ejemplo, asenapina) a la circulación sistémica mediante aportación transdérmica y se refiere a la unidad de dosificación individual completa que se aplica, después de retirar un revestimiento desprendible presente opcionalmente, en la piel de un paciente, y la cual comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de agente activo en una estructura de capas autoadhesiva que contiene el agente activo y, opcionalmente, una capa superpuesta adhesiva adicional encima de la estructura de capas que contiene el agente activo. La estructura de capas que contiene el agente activo se puede situar sobre un revestimiento desprendible (una 30 capa de protección separable), con lo que el TTS puede comprender, además, un revestimiento desprendible. Con el significado que se le da en esta invención, el término "TTS" se refiere, en particular, a sistemas que proporcionan una aportación transdérmica, excluyendo una administración activa, por ejemplo, mediante iontoforesis o microporación. Los sistemas terapéuticos transdérmicos también pueden referirse como sistemas de administración de fármacos transdérmicos (TDDS) o sistemas de administración transdérmicos (TDS).

35 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "estructura de capas que contiene asenapina" se refiere a la estructura de capas que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina y comprende una capa de soporte y por lo menos una capa que contiene el agente activo. Preferiblemente, la estructura de capas que contiene asenapina es una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.

40 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de asenapina en el TTS suficiente para proporcionar, si se administra por medio del TTS a un paciente, niveles de asenapina en sangre de un intervalo similar (por ejemplo, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 1.000% según se mide en forma de una AUC) cuando se compara con niveles sanguíneos obtenidos en una administración de estado estacionario de asenapina sublingual de 5 mg de dos veces al día durante un periodo de tiempo prolongado predefinido (por ejemplo, 1, 3,5 y 7 días). Habitualmente, un TTS contiene más agente activo en el sistema 45 del que se proporciona de hecho a la piel y a la circulación sistémica. Esta cantidad en exceso de agente activo es habitualmente necesaria para proporcionar la suficiente fuerza impulsora para la administración desde el TTS a la circulación sistémica.

50 Con el significado que se le da en esta invención, las expresiones "activo", "agente activo", y similares, así como el término "asenapina", se refieren a asenapina en cualquier forma química y morfológica y estado físico farmacéuticamente aceptables. Estas formas incluyen, sin carácter limitativo, asenapina en su forma de base libre, asenapina protonada o parcialmente protonada, sales de asenapina, cocristales y, en particular, sales de adición de

5 ácido formadas mediante la adición de un ácido inorgánico u orgánico, tales como hidrocloreto de asenapina o maleato de asenapina, solvatos, hidratos, clatratos, complejos y así sucesivamente, así como asenapina en forma de partículas que pueden estar micronizadas, pueden ser cristalinas y/o amorfas, y cualesquiera mezclas de las formas antes mencionadas. La asenapina, cuando está contenida en un medio tal como un disolvente, se puede disolver o dispersar o disolver de manera parcial y dispersar de manera parcial.

10 Cuando se menciona el uso de asenapina en una forma particular en la fabricación del TTS, esto no excluye interacciones entre esta forma de asenapina y otros ingredientes de la estructura de capas que contiene asenapina, por ejemplo, formación de sales o formación de complejos, en el TTS final. Esto significa que, incluso si se incluye asenapina en su forma de base libre, la misma puede estar presente en el TTS final en forma protonada o parcialmente protonada o en forma de una sal de adición de ácido, o, si la misma se incluye en forma de una sal, partes de ella pueden estar presentes como base libre en el TTS final. A no ser que se indique lo contrario, en particular la cantidad de asenapina en la estructura de capas se refiere a la cantidad de asenapina incluida en el TTS durante la fabricación del TTS, y se calcula sobre la base de asenapina en forma de la base libre. Por ejemplo, cuando se incluye a) 0,1 mmol (igual a 28,6 mg) de base de asenapina o b) 0,1 mmol (igual a 40,2 mg) de maleato de asenapina en el TTS durante la fabricación, la cantidad de asenapina en la estructura de capas es, con el significado que se le da en la invención, en ambos casos, 0,1 mmol o 28,6 mg.

El material de partida de asenapina incluido en el TTS durante la fabricación del TTS puede estar en forma de partículas. La asenapina puede estar presente, por ejemplo, en la estructura de capas que contiene el agente activo en forma de partículas y/o disuelta.

20 En el significado de esta invención, el término "partículas" se refiere a un material sólido, en partículas, que comprende partículas individuales, cuyas dimensiones son insignificantes en comparación con el material. En particular, las partículas son sólidas, incluyendo sólidos plásticos/deformables, incluyendo materiales amorfos y cristalinos.

25 En el significado de esta invención, el término "dispersión" se refiere a una etapa o una combinación de etapas en las que un material de partida (por ejemplo, asenapina) no está totalmente disuelto. Dispersión, en el sentido de la invención, comprende la disolución de una parte del material de partida (por ejemplo, partículas de asenapina), en función de la solubilidad del material de partida (por ejemplo, la solubilidad de asenapina en la composición de recubrimiento).

30 Hay dos tipos principales de TTS para la administración de agentes activos, es decir, el TTS de tipo matricial y el TTS de tipo reservorio. La liberación del agente activo del TTS de tipo matricial se controla principalmente por medio de la matriz que incluye el propio agente activo. Por contraposición a esto, un TTS de tipo reservorio necesita típicamente una membrana de control de velocidad que controla la liberación del agente activo. En principio, un TTS de tipo matricial también contiene una membrana de control de velocidad. Sin embargo, los TTS de tipo matricial son ventajosos por cuanto, en comparación con un TTS de tipo reservorio, habitualmente no son necesarias membranas de determinación de la velocidad y no se puede producir una absorción rápida (*dumping*) de la dosis debido a una rotura de la membrana.

35 En resumen, los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) de tipo matricial son menos complejos en cuanto a su fabricación y de uso sencillo y cómodo por parte de los pacientes.

40 Con el significado que se le da en esta invención, "TTS de tipo matricial" se refiere a un sistema o estructura en el que el agente está disuelto y/o dispersado homogéneamente en un vehículo polimérico, es decir, la matriz, que forma, con el agente activo y opcionalmente los ingredientes restantes, una capa matricial. En dicho sistema, la capa matricial controla la liberación del agente activo desde el TTS. Preferiblemente, la capa matricial tiene una cohesión suficiente como para actuar como su propio soporte, de manera que no se requiere sellado entre las otras capas. Por consiguiente, la capa que contiene el agente activo, en una realización de la invención, puede ser una capa matricial que contiene el agente activo, en donde el agente activo está distribuido homogéneamente en una matriz polimérica. En ciertas realizaciones, la capa matricial que contiene el agente activo puede comprender dos capas matriciales que contienen el agente activo, que pueden estar laminadas entre sí. El TTS de tipo matricial puede estar, en particular, en la forma de un TTS de tipo "fármaco en adhesivo" que se refiere a un sistema en donde el activo está disuelto y/o dispersado homogéneamente en una capa de adhesivo sensible a la presión. A este respecto, la capa matricial que contiene el agente activo también puede referirse como capa de adhesivo sensible a la presión que contiene el agente activo o capa matricial de adhesivo sensible a la presión que contiene el agente activo. Un TTS que comprende el agente activo disuelto y/o dispersado en un gel polimérico, por ejemplo, un hidrogel, también se considera de tipo matricial según la presente invención.

55 Los TTS con un reservorio que contiene el agente activo líquido se refieren con el término "TTS de tipo reservorio". En dicho sistema, la liberación del agente activo se controla preferiblemente por una membrana de control de velocidad. En particular, el reservorio está sellado entre la capa de soporte y la membrana de control de velocidad. Por consiguiente, la capa que contiene el agente activo, en una realización, puede ser una capa de reservorio que contiene el agente activo, que comprende preferiblemente un reservorio líquido que comprende el agente activo. Además, el TTS de tipo reservorio comprende típicamente además una capa de contacto con la piel, en donde la capa de reservorio y la capa de contacto con la piel pueden estar separadas por la membrana de control de velocidad. En la capa de reservorio, el

agente activo está disuelto preferiblemente en un disolvente tal como etanol o agua o en aceite de silicona. La capa de contacto con la piel tiene típicamente propiedades adhesivas.

5 Los TTS de tipo reservorio no deben interpretarse como de tipo matricial en el significado de la invención. Sin embargo, los sistemas TTS de microreservorio (sistemas bifásicos que tienen depósitos (por ejemplo, esferas gotitas) de una fase interior que contiene activo dispersada en una fase polimérica exterior), considerados en la técnica como una mezcla entre un TTS de tipo matricial y un TTS de tipo reservorio que se diferencian de un TTS de tipo matricial de fase única homogénea y un TTS de tipo reservorio en el concepto de transporte de fármacos y administración de fármacos, se consideran de tipo matricial en el significado de la invención. Los tamaños de las gotitas del microreservorio pueden determinarse por una medición con un microscopio óptico (por ejemplo, por Leica MZ16 que incluye una cámara, por ejemplo, Leica DSC320) tomando fotografías de los microreservorios en diferentes posiciones con un factor de aumento de entre 10 y 400 veces, dependiendo del límite de detección requerido. Los tamaños de los microreservorios pueden determinarse usando software de análisis de imágenes.

15 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "capa que contiene asenapina" se refiere a una capa que contiene el agente activo y que proporciona el área de liberación. El término abarca las capas matriciales que contienen asenapina y las capas de reservorio que contienen asenapina. Si la capa que contiene asenapina es una capa matricial que contiene asenapina, dicha capa está presente en un TTS de tipo matricial. Si el polímero es un adhesivo sensible a la presión, la capa matricial también puede representar la capa adhesiva del TTS, de manera que no está presente una capa de contacto con la piel adicional. Alternativamente, puede estar presente una capa de contacto con la piel adicional como capa adhesiva, y/o se proporciona una superposición adhesiva. La capa de contacto con la piel adicional se fabrica típicamente de manera que no contiene agente activo. Sin embargo, debido al gradiente de concentración, el agente activo migrará desde la capa matricial a la capa de contacto con la piel adicional con el tiempo, hasta que se alcance el equilibrio. La capa de contacto con la piel adicional puede estar presente en la capa matricial que contiene asenapina o estar separada de la capa matricial que contiene asenapina por una membrana, preferiblemente una membrana de control de velocidad. Preferiblemente, la capa matricial que contiene asenapina tiene propiedades adhesivas suficientes, de manera que no está presente una capa de contacto con la piel adicional. Si la capa que contiene asenapina es una capa de reservorio que contiene asenapina, dicha capa está presente en un TTS de tipo reservorio, y la capa comprende la asenapina en un reservorio líquido. Además, está presente preferiblemente una capa de contacto con la piel adicional, con el fin de proporcionar propiedades adhesivas. Preferiblemente, una membrana de control de la velocidad separa la capa de reservorio de la capa de contacto con la piel adicional. La capa de contacto con la piel adicional puede fabricarse de manera que no contenga agente activo o que contenga agente activo. Si la capa de contacto con la piel adicional no contiene agente activo, el agente activo migrará, debido al gradiente de concentración, desde la capa de reservorio a la capa de contacto con la piel con el tiempo, hasta que se alcance el equilibrio. Además, puede proporcionarse una superposición de adhesivo.

35 Como se usa en la presente memoria, la capa que contiene asenapina es preferiblemente una capa matricial que contiene asenapina, y se refiere como la capa solidificada final. Preferiblemente, una capa matricial que contiene asenapina se obtiene después de recubrir y secar la composición de recubrimiento que contiene disolvente como se describe en la presente memoria. Alternativamente una capa matricial que contiene asenapina se obtiene después de recubrimiento por fusión y enfriamiento. La capa matricial que contiene asenapina también se puede fabricar laminando dos o más de estas capas solidificadas (por ejemplo, capas secadas o enfriadas) de la misma composición para proporcionar el peso de área deseado. La capa matricial puede ser autoadhesiva (en forma de una capa matricial de adhesivo sensible a la presión) o el TTS puede comprender una capa adicional de contacto con la piel, de un adhesivo sensible a la presión, para proporcionar la suficiente pegajosidad. Preferiblemente, la capa matricial es una capa matricial de adhesivo sensible a la presión. Opcionalmente, puede estar presente una superposición de adhesivo.

45 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "adhesivo sensible a la presión" (también abreviado como "PSA") se refiere a un material que, en particular, se adhiere con la presión de los dedos, es permanentemente pegajoso, ejerce una gran fuerza de sujeción y debe ser separable de superficies lisas sin dejar ningún residuo. Una capa de adhesivo sensible a la presión, cuando está en contacto con la piel, es "autoadhesiva", es decir, proporciona adherencia a la piel de manera que, típicamente, no es necesario un medio auxiliar adicional de fijación en la piel. Una estructura de capas "autoadhesiva" incluye una capa adhesiva sensible a la presión para el contacto con la piel, que se puede proporcionar en forma de una capa matricial adhesiva sensible a la presión o en forma de una capa adicional, es decir, una capa adhesiva sensible a la presión de contacto con la piel. Para potenciar la adherencia puede seguir utilizándose una capa superpuesta adhesiva. Las propiedades adhesivas sensibles a la presión de un adhesivo sensible a la presión dependen del polímero o composición de polímero usada.

55 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "polímero híbrido de acrílico y silicona" se refiere a un producto de polimerización que incluye unidades repetidas de una subespecie de silicona y una subespecie de acrilato. El polímero híbrido de acrílico y silicona comprende así una fase de silicona y una fase acrílica. Se pretende que la expresión "híbrido de acrílico y silicona" indique más que una simple mezcla de una subespecie de silicona y una subespecie de acrilato. En lugar de esto, la expresión indica una especie híbrida polimerizada que incluye subespecies basadas en silicona y subespecies basadas en acrilato que se han polimerizado conjuntamente. El polímero híbrido de

acrílico y silicona también puede referirse como un "polímero híbrido de acrilato y silicona" ya que los términos acrilato y acrílico se usan generalmente indistintamente en el contexto de los polímeros híbridos usados en la presente invención.

5 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona" se refiere a un polímero híbrido de acrílico y silicona en la forma de un adhesivo sensible a la presión. Los adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona se describen, por ejemplo, en EP 2 599 847 y WO 2016/130408. Los ejemplos de adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona incluyen la serie de PSA 7-6100 y 7-6300 fabricados y suministrados en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning (7-610X y 7-630X; X=1 basado en n-heptano / X=2 basado en acetato de etilo). Se encontró que, dependiendo del disolvente en el que se suministra el PSA híbrido de acrílico y silicona, la organización de la fase de silicona y la fase acrílica que proporciona una fase externa continua de silicona o acrílica y una correspondiente fase interna discontinua es diferente. Si el PSA híbrido de acrílico y silicona se suministra en n-heptano, la composición contiene una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua. Si la composición de PSA híbrido de acrílico y silicona se suministra en acetato de etilo, la composición contiene una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua.

10 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "polímero no híbrido" se usa como sinónimo de un polímero que no incluye una especie híbrida. Preferiblemente, el polímero no híbrido es un adhesivo sensible a la presión (por ejemplo, adhesivo sensible a la presión basado en silicona o acrilato).

15 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato" comprende el producto de la reacción de condensación de una resina de silicona, un polímero de silicona, y un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato. Debe entenderse que la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato puede incluir solo una funcionalidad acrilato, solo una funcionalidad metacrilato, o tanto una funcionalidad acrilato como una funcionalidad metacrilato.

20 Como se usa en la presente memoria, una capa matricial que contiene agente activo es una capa que contiene el agente activo disuelto o dispersado en por lo menos un polímero, o que contiene el agente activo disuelto en un disolvente para formar una mezcla de agente activo-disolvente que se dispersa en la forma de depósitos (en particular gotitas) en por lo menos un polímero. Preferiblemente, el por lo menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión basado en polímero (por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona). Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "capa de adhesivo sensible a la presión" se refiere a una capa de adhesivo sensible a la presión obtenida a partir de una composición de recubrimiento de adhesivo que contiene disolvente después de utilizarla para recubrir una película y evaporar los disolventes.

25 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "capa de contacto con la piel" se refiere a la capa incluida en la estructura de capas que contiene el agente activo para estar en contacto directo con la piel del paciente durante su administración. Esta puede ser la capa que contiene el agente activo. Cuando el TTS comprende una capa de contacto con la piel adicional, las otras capas de la estructura de capas que contiene el agente activo no están en contacto con la piel y no tienen necesariamente propiedades autoadhesivas. Tal como se ha expuesto anteriormente en líneas generales, la capa de contacto con la piel adicional unida a la capa que contiene el agente activo puede, con el tiempo, absorber partes del agente activo. Para potenciar la adherencia puede usarse una capa de contacto con la piel adicional. Habitualmente, los tamaños de una capa adicional de contacto con la piel adicional y la capa que contiene el agente activo son concurrentes y se corresponden con el área de liberación. Sin embargo, el área de la capa de contacto con la piel adicional también puede ser mayor que el área de la capa que contiene el agente activo. En dicho caso, el área de liberación se refiere todavía como el área de la capa que contiene el agente activo.

30 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "peso de área" se refiere al peso seco de una capa específica, por ejemplo, de la capa que contiene asenapina, proporcionado en g/m². Los valores del peso del área están sujetos a una tolerancia de $\pm 10\%$, preferentemente $\pm 7,5\%$, debido a la variabilidad de la fabricación.

35 Si no se indica lo contrario, "%" se refiere al % en peso.

40 Con el significado que se le da en esta invención, el término "polímero" se refiere a cualquier sustancia compuesta por las denominadas unidades repetitivas obtenidas mediante la polimerización de uno o más monómeros, e incluye homopolímeros que están compuestos por un tipo de monómero y copolímeros que están compuestos por dos o más tipos de monómeros. Los polímeros pueden presentar cualquier arquitectura, tal como polímeros lineales, polímeros en estrella, polímeros en forma de peine, polímeros en forma de cepillo, de cualesquiera disposiciones monoméricas en caso de copolímeros, por ejemplo, copolímeros alternados, estadísticos, en bloque, o polímeros de injerto. El peso molecular mínimo varía en función del tipo de polímero y es conocido para los expertos. Los polímeros pueden tener, por ejemplo, un peso molecular por encima de 2.000, preferentemente por encima de 5.000, y más preferentemente, por encima de 10.000 Daltons. De manera correspondiente, a los compuestos con un peso molecular por debajo de 2.000, preferentemente por debajo de 5.000 o, más preferentemente, por debajo de 10.000 Daltons, se les hace referencia, habitualmente, como oligómeros.

Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “agente reticulante” se refiere a una sustancia que puede reticular grupos funcionales contenidos en el polímero.

5 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “capa superpuesta adhesiva” se refiere a una estructura de capas autoadhesiva que está libre de agente activo y de área mayor que la estructura que contiene agente activo y proporciona un área adicional que se pega a la piel, aunque sin área de liberación del agente activo. De este modo, potencia las propiedades adhesivas globales del TTS. La capa superpuesta adhesiva comprende una capa de soporte que puede proporcionar propiedades oclusivas y no oclusivas y una capa adhesiva. Preferiblemente, la capa de soporte de la superposición adhesiva proporciona propiedades no oclusivas.

10 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “capa de soporte” se refiere a una capa, la cual soporta la capa que contiene el agente activo o forma el soporte de la capa superpuesta adhesiva. Por lo menos una capa de soporte en el TTS y habitualmente la capa de soporte de la capa que contiene el agente activo es sustancialmente impermeable al agente activo contenido en la capa durante el periodo de almacenamiento y administración y, de este modo, evita una pérdida activa o contaminación cruzada de acuerdo con los requisitos reguladores. Preferiblemente, la capa de soporte es también oclusiva, lo que significa que es sustancialmente impermeable al agua y vapor de agua. Los materiales adecuados para una capa de soporte incluyen polietileno tereftalato (PET), polietileno (PE), copolímero de etileno acetato de vinilo (EVA), poliuretanos, y mezclas de los mismos. Las capas de soporte adecuadas son de este modo, por ejemplo, laminados de PET, laminados de EVA-PET y laminados de PE-PET. También son adecuados los materiales de soporte tejidos o no tejidos.

20 El TTS según la presente invención se puede caracterizar por ciertos parámetros que se miden en una prueba de permeación de la piel *in vitro*.

25 La prueba de permeación *in vitro* se lleva a cabo en una celda de difusión Franz, con piel humana o animal y, preferentemente, con piel humana de espesor parcial dermatomizada con un espesor de 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón fosfato pH 5,5 ó 7,4 como medio receptor (32 °C con azida salina al 0,1 %) con o sin la adición de un máximo de un 40 % en volumen de disolvente orgánico, por ejemplo, etanol, acetonitrilo, isopropanol, dipropilenglicol, PEG 400 de manera que un medio receptor puede, por ejemplo, contener un 60 % en volumen de tampón fosfato pH 5,5, un 30 % en volumen de dipropilenglicol y un 10 % en volumen de acetonitrilo.

30 Cuando no se indique lo contrario, la prueba de permeación *in vitro* se lleva a cabo con piel humana de espesor parcial dermatomizada con un espesor de 800 μm y una epidermis intacta, y con tampón fosfato pH 5,5 como medio receptor (32 °C con azida salina al 0,1%). La cantidad de activo que permea en el medio receptor se determina a intervalos regulares usando un método de HPLC validado con un detector fotométrico de UV tomando un volumen de muestra. El medio receptor se sustituye por completo o parcialmente con medio fresco cuando se toma el volumen de muestra, y la cantidad medida de activo permeable se refiere a la cantidad permeada entre los dos últimos instantes de muestreo y no a la cantidad total permeada hasta el momento.

35 De este modo, en el significado que se le da en esta invención, el parámetro “cantidad permeada” se proporciona en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y se refiere a la cantidad de activo permeado en un intervalo de muestreo en un cierto tiempo transcurrido. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, a las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “cantidad permeada” de activo se puede dar, por ejemplo, para el intervalo de muestreo desde la hora 8 a la hora 12 y se corresponde con la medición en la hora 12, en donde el medio receptor se ha cambiado completamente en la hora 8.

40 La cantidad permeada también se puede proporcionar como “cantidad permeada acumulada”, que se corresponde con la cantidad acumulada de activo permeado en un cierto instante de tiempo. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, a las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “cantidad permeada acumulada” de activo en la hora 12 se corresponde con la suma de las cantidades permeadas desde la hora 0 a la hora 2, desde la hora 2 a la hora 4, desde la hora 4 a la hora 8, y desde la hora 8 a la hora 12.

50 Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “velocidad de permeación de la piel” para un cierto intervalo de muestreo en un cierto tiempo transcurrido se proporciona en $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ y se calcula a partir de la cantidad permeada en dicho intervalo de muestreo según se mide mediante prueba de permeación *in vitro* tal como se ha descrito anteriormente en mg/cm^2 , dividida por las horas de dicho intervalo de muestreo. Por ejemplo, la velocidad de permeación de la piel en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la “velocidad de permeación de la piel” a la hora 12 se calcula como la cantidad permeada en el intervalo de muestreo desde la hora 8 a la hora 12 dividida por 4 horas.

55 Puede calcularse una “velocidad acumulada de permeación de la piel” a partir de la cantidad permeada acumulada respectiva dividiendo la cantidad permeada acumulada por el tiempo transcurrido. Por ejemplo, en una prueba de permeación *in vitro* según se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de activo permeado en el medio receptor

se ha medido, por ejemplo, a las horas 0, 2, 4, 8, 12 y 24, la "velocidad acumulada de permeación de la piel" a la hora 12 se calcula como la cantidad permeada acumulada para la hora 12 (véase anteriormente) dividida por 12 horas.

5 Con el significado que se le da en esta invención, los anteriores parámetros "cantidad permeada" y "velocidad de permeación de la piel" (así como "cantidad permeada acumulada" y "velocidad acumulada de permeación de la piel") se refieren a valores medios calculados a partir de por lo menos 2, preferiblemente por lo menos 3 experimentos de prueba de permeación *in vitro*. Cuando no se indica lo contrario, la desviación estándar (SD) de estos valores medios se refiere a una desviación estándar de la muestra corregida, calculada usando la fórmula:

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

10 en donde n es el tamaño de la muestra, $\{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ son los valores observados y \bar{x} es el valor medio de los valores observados.

El TTS según la presente invención también se puede caracterizar por ciertos parámetros que se miden en un estudio clínico *in vivo*.

15 Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro "velocidad de liberación media" se refiere a la velocidad de liberación media en $\mu\text{g/h}$, en mg/día durante el periodo de administración (por ejemplo, de 1 a 7 días) mediante la cual el agente activo se libera a través de la piel humana hacia la circulación sistémica y se basa en la AUC obtenida durante dicho periodo de administración en un estudio clínico.

20 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "periodo de tiempo prolongado" se refiere a un periodo de por lo menos o aproximadamente 24 horas, por lo menos o aproximadamente 48 horas, por lo menos o aproximadamente 84 horas, por lo menos o aproximadamente 168 horas, por lo menos o aproximadamente 1 día, por lo menos o aproximadamente 3,5 días, o por lo menos o aproximadamente 7 días, o a un periodo de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 168 horas o de 1 a 7 días, o de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 84 horas o de 1 a 3,5 días.

25 Para un tratamiento farmacológico continuo, la frecuencia de administración del fármaco se mantiene preferentemente lo suficientemente alta como para mantener una concentración en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz. En otras palabras, es necesario que el intervalo entre dos administraciones de la forma de dosificación, también denominado intervalo de dosificación, se adapte de manera correspondiente. Con el significado que se le da en la presente invención, la expresión "intervalo de dosificación" se refiere al periodo de tiempo entre dos administraciones consecutivas del TTS, es decir, el intervalo entre dos instantes de tiempo consecutivos en los que se aplica un TTS a la piel del paciente. Una vez aplicado, el TTS se mantiene habitualmente en la piel del paciente durante el intervalo de dosificación completo y únicamente se retira al final del intervalo de dosificación, momento en el cual se aplica un TTS nuevo en la piel, por ejemplo, si el intervalo de dosificación es 168 horas ó 7 días, el TTS se aplica en la piel del paciente y se mantiene en la misma durante 168 horas o 7 días. Después de 168 horas ó 7 días, el TTS se retira de la piel y se aplica un nuevo TTS. De este modo, un intervalo de dosificación de 168 horas ó 7 días permite un modo de cambio del TTS de una vez a la semana en un tratamiento continuado.

35 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura no modificada que se encuentra en el interior en el laboratorio donde se llevan a cabo los experimentos y se sitúa habitualmente dentro de 15 a 35°C, preferentemente de aproximadamente 18 a 25°C.

40 Con el significado que se le da en esta invención, el término "paciente", se refiere a un sujeto que ha presentado una manifestación clínica de un síntomas o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que se trata de manera preventiva o profiláctica en relación con una afección, o al que se le ha diagnosticado una afección que debe ser tratada.

45 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión "parámetros farmacocinéticos" se refiere a parámetros que describen la curva de plasma sanguíneo, por ejemplo, C_{max} , C_t y AUC_{t1-t2} obtenida en un estudio clínico, por ejemplo, mediante administración monodosis, multidosis o de estado estacionario del TTS que contiene el agente activo, por ejemplo, el TTS de asenapina, a sujetos humanos sanos. Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales se resumen usando medias aritméticas y geométricas, por ejemplo, una C_{max} media, una AUC_t media y una AUC_{INF} media, y estadísticas adicionales, tales como las desviaciones estándar y los errores estándar respectivos, el valor mínimo, el valor máximo, y el valor central cuando la lista de valores está ordenada (Mediana). En el contexto de la presente invención, parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la C_{max} , C_t y AUC_{t1-t2} se refieren a valores medios geométricos, si no se indica lo contrario. No puede excluirse que los valores medios absolutos obtenidos para un cierto

- 5 TTS en un estudio clínico varíen en cierta medida de un estudio a otro. Para permitir una comparación de valores medios absolutos entre estudios, puede usarse como estándar interno una formulación de referencia, por ejemplo, en el futuro cualquier producto basado en la invención. Con el fin de obtener un factor de corrección para tener en cuenta diferencias de un estudio a otro puede usarse una comparación de la AUC por área de liberación del producto de referencia respectivo en el estudio previo y el posterior.
- Estudios clínicos según la presente invención se refieren a estudios llevados a cabo ajustándose totalmente a la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y a todas las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y regulaciones locales aplicables.
- 10 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “sujeto humano sano” se refiere a un sujeto varón o mujer con un peso corporal que va de 55 kg a 100 kg y un índice de masa corporal (BMI) que va de 18 a 29,4 y parámetros fisiológicos normales, tales como presión sanguínea, etcétera. Los sujetos humanos sanos a efectos de la presente invención se seleccionan de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión que se basan en y son acordes a recomendaciones de la ICH.
- 15 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “población de sujetos” se refiere a por lo menos cinco, preferiblemente por lo menos diez sujetos humanos sanos individuales.
- Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “media geométrica” se refiere a la media de los datos transformados logarítmicamente retrotransformados a la escala original.
- Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “media aritmética” se refiere a la suma de todos los valores de observación dividida por el número total de observaciones.
- 20 Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “AUC” se corresponde con el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo. El valor de AUC es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido a la circulación sanguínea en total y, es, por tanto, una medida de la biodisponibilidad.
- Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “AUC_{t1-t2}” se proporciona en (ng / ml) h y se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde la hora t1 a t2 y se calcula con el método trapezoidal lineal, a no ser que se indique otra cosa. Otros métodos de cálculo son, por ejemplo, el método trapezoidal logarítmico y log lineal.
- 25 Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “C_{max}” se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración observada máxima del agente activo en plasma sanguíneo.
- 30 Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “C” se proporciona en (ng / ml) y se refiere a la concentración del agente activo en plasma sanguíneo observada en la hora t.
- Con el significado que se le da en esta invención, el parámetro “t_{max}” se proporciona en h y se refiere al instante de tiempo en el cual se alcance el valor de C_{max}. En otras palabras, t_{max} es el instante de tiempo de la concentración plasmática observada máxima.
- 35 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “concentración plasmática media” se proporciona en (ng / ml) y es una media de las concentraciones plasmáticas individuales de agente activo, por ejemplo, asenapina, en cada instante de tiempo.
- Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “composición de recubrimiento” se refiere a una composición que comprende todos los componentes de la capa matricial en un disolvente, y la cual se puede aplicar como recubrimiento sobre la capa de soporte o revestimiento desprendible para formar la capa matricial tras un secado.
- 40 Con el significado que se le da en esta invención, la expresión “composición de adhesivo sensible a la presión” se refiere a un adhesivo sensible a la presión por lo menos mezclado con un disolvente (por ejemplo, n-heptano o acetato de etilo).
- Con el significado que se le da en esta invención, el término “disolver” se refiere al proceso de obtener una disolución, la cual es diáfana y no contiene ninguna partícula, según puede verse a simple vista.
- 45 Con el significado que se le da en esta invención, el término “disolvente” se refiere a cualquier sustancia líquida, la cual es, preferentemente, un líquido orgánico volátil, tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, hexano, n-heptano, tolueno y mezclas de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

- 50 La Fig. 1a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel de un TTS preparado según el Ej. 1a, Ej. 1b, y Ej. de Ref. 1c para las horas 0 a 72.

La Fig. 1b representa la utilización de asenapina de un TTS preparado según el Ej. 1a, Ej. 1b, y Ej. de Ref. 1c después de 72 h.

La Fig. 2a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel de un TTS preparado según el Ej. 2a y Ej. de Ref. 2b para las horas 0 a 72.

5 La Fig. 2b la utilización de asenapina de un TTS preparado según el Ej. 2a y Ej. de Ref. 2b después de 72 h.

La Fig. 3a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel de un TTS preparado según el Ej. 3a y Ej. de Ref. 3b para las horas 0 a 72.

La Fig. 3b representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel de un TTS preparado según el Ej. 3a y Ej. de Ref. 3b para las horas 0 a 168.

10 La Fig. 3c representa la utilización de asenapina de un TTS preparado según el Ej. 3a y Ej. de Ref. 3b después de 72 h y después de 168 h.

La Fig. 4a representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel de un TTS preparado según el Ej. 4a y Ej. de Ref. 4b para las horas 0 a 72.

15 La Fig. 4b representa la velocidad de permeación de asenapina en la piel de un TTS preparado según el Ej. 4a y Ej. de Ref. 4b para las horas 0 a 168.

La Fig. 4c representa la utilización de asenapina de un TTS preparado según el Ej. 4a y Ej. de Ref. 4b después de 72 h y 168 h.

La Fig. 4d representa la concentración en plasma sanguíneo de asenapina de un TTS preparado según el Ej. 4a y Ej. de Ref. 4b para las horas 0 a 96.

20 **Descripción detallada**

Estructura del TTS

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas que contiene asenapina.

25 La estructura en capas que contiene asenapina puede contener, en particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de asenapina.

Según la presente invención, el sistema terapéutico transdérmico también comprende un polímero híbrido de acrílico y silicona, y la estructura en capas que contiene asenapina comprende A) una capa de soporte, y B) una capa que contiene asenapina.

30 De este modo, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura en capas que contiene asenapina, comprendiendo dicha estructura en capas que contiene asenapina:

A) una capa de soporte; y

B) una capa que contiene asenapina;

en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende un polímero híbrido de acrílico y silicona.

35 La capa de soporte es, en particular, sustancialmente impermeable a la asenapina.

Preferiblemente, la estructura en capas que contiene asenapina es una estructura en capas autoadhesiva que contiene asenapina. De este modo, el sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina según la presente invención preferiblemente comprende una estructura en capas autoadhesiva que contiene asenapina, y aunque dicha estructura en capas autoadhesiva que contiene asenapina puede o no comprender una capa de contacto con la piel adicional, preferiblemente la capa que contiene asenapina es en sí misma autoadhesiva de manera que no se requiere una capa de contacto con la piel adicional y preferiblemente no está presente. Particularmente preferiblemente, el polímero híbrido de acrílico y silicona, que está presente en el sistema terapéutico transdérmico, está presente en la estructura en capas autoadhesiva que contiene asenapina e incluso más preferiblemente en la capa que contiene asenapina, y proporciona las propiedades autoadhesivas.

45 El TTS según la presente invención puede ser un TTS de tipo matricial o un TTS de tipo reservorio. Preferentemente, el TTS según la presente invención es un TTS de tipo matricial.

- En dicho TTS de tipo matricial según la invención, la asenapina se disuelve o dispersa homogéneamente en un vehículo polimérico, es decir, la matriz, que forma con la asenapina y opcionalmente los demás ingredientes, una capa matricial. De este modo, en dicha realización, la capa que contiene asenapina es una capa matricial que contiene asenapina. Aunque la estructura de capas que contiene asenapina puede o no comprender una capa de contacto con la piel adicional, se prefiere que la capa matricial que contiene asenapina sea autoadhesiva, de este modo no se requiere una capa de contacto con la piel adicional y preferiblemente no está presente. Si una capa matricial que contiene asenapina se prepara laminando conjuntamente dos capas matriciales que contienen asenapina, que tienen sustancialmente la misma composición, la doble capa resultante debe considerarse como una capa matricial que contiene asenapina.
- En un TTS de tipo reservorio según la presente invención, un reservorio que contiene asenapina se sella entre la capa de soporte y una membrana de control de la velocidad. De este modo, la capa que contiene asenapina es una capa de reservorio que contiene asenapina, que preferiblemente comprende un reservorio líquido que comprende la asenapina. El TTS de tipo reservorio típicamente comprende además una capa de contacto con la piel, en donde la capa de reservorio y la capa de contacto con la piel están separadas preferiblemente por la membrana de control de la velocidad.
- En realizaciones específicas, por ejemplo, como se ha indicado anteriormente, la estructura de capas que contiene asenapina según la presente invención comprende o no comprende una capa de contacto con la piel adicional. La capa de contacto con la piel adicional es preferiblemente autoadhesiva y proporciona adhesión entre la estructura de capas que contiene asenapina y la piel del paciente durante la administración.
- En dichas realizaciones, la estructura de capas que contiene asenapina puede comprender o no una membrana que está localizada entre la capa que contiene asenapina y la capa de contacto con la piel adicional, en donde la membrana es preferiblemente una membrana de control de la velocidad.
- Se prefiere además que la capa que contiene asenapina esté unida directamente a la capa de soporte, de manera que no hay una capa adicional entre la capa de soporte y la capa que contiene asenapina. Por consiguiente, se obtiene una estructura de capas de baja complejidad, que es ventajosa, por ejemplo, en términos de los costes de la fabricación.
- En particular, se prefiere que la estructura de capas que contiene asenapina comprenda no más de 3 y preferiblemente comprenda 2 capas, es decir, solo la capa de soporte y la capa que contiene asenapina. Se proporciona entonces una adhesión suficiente entre la estructura de capas que contiene asenapina y la piel del paciente durante la administración por la capa que contiene asenapina, que es preferiblemente una capa de adhesivo sensible a la presión que contiene asenapina.
- Las propiedades autoadhesivas del TTS se proporcionan preferiblemente por el polímero híbrido de acrílico y silicona, que está presente en el TTS, preferiblemente en la estructura de capas que contiene asenapina, y más preferiblemente en la capa que contiene asenapina, que lo más preferiblemente es una capa matricial que contiene asenapina. De este modo, en una realización preferida de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona es un adhesivo sensible a la presión híbrido de acrílico y silicona. Los detalles adicionales respecto al polímero híbrido de acrílico y silicona según la invención se proporcionan más adelante.
- Según ciertas realizaciones de la invención, el TTS puede comprender, además, una capa superpuesta adhesiva. Esta capa superpuesta adhesiva es, en particular, mayor que la estructura de capas que contiene asenapina y está unida a la misma para potenciar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico total. Dicha capa superpuesta adhesiva comprende, además, una capa de soporte y una capa adhesiva. El área de dicha capa superpuesta adhesiva se suma al tamaño total del TTS pero no se suma al área de liberación. La capa superpuesta adhesiva comprende un polímero autoadhesivo o una mezcla polimérica autoadhesiva seleccionada del grupo de polímeros híbridos de acrílico y silicona, polímeros acrílicos, polisiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros de estireno-isopreno-estireno, y mezclas de los mismos, que puede ser idéntica o diferente a cualquier polímero o mezcla polimérica incluido en la estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.
- La estructura de capas que contiene asenapina según la invención tal como una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina, está situada, normalmente, en una capa de protección separable (revestimiento desprendible) desde la cual se retira inmediatamente antes de su aplicación en la superficie de la piel del paciente. De este modo, el TTS puede comprender, además, un revestimiento desprendible. Habitualmente, un TTS protegido de esta manera se almacena en un envase blíster o una bolsa sellada con costuras. El envase puede ser a prueba de niños y/o puede estar destinado a su uso por parte de personas de edad avanzada.

Capa que contiene asenapina

Como se ha indicado con más detalle anteriormente, el TTS según un primer aspecto de la presente invención comprende una estructura de capas que contiene asenapina que comprende una capa de soporte y una capa que contiene asenapina, en donde el TTS comprende un polímero híbrido de acrílico y silicona.

En una realización preferida, la capa que contiene asenapina comprende:

1. asenapina; y
2. un polímero híbrido de acrílico y silicona.

5 Como se ha indicado anteriormente, en una realización preferida de la invención, la capa que contiene asenapina es una capa matricial que contiene asenapina, y preferiblemente es una capa de adhesivo sensible a la presión. En dicha capa matricial que contiene asenapina, la asenapina está distribuida homogéneamente en una matriz polimérica. La matriz polimérica preferiblemente comprende el polímero híbrido de acrílico y silicona. De este modo, se prefiere según la presente invención que la capa matricial que contiene asenapina comprenda asenapina y el polímero híbrido de acrílico y silicona.

10 Como se ha indicado anteriormente, la estructura de capas que contiene asenapina es preferiblemente una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina. Por consiguiente, se prefiere que la capa que contiene asenapina sea una capa de adhesivo sensible a la presión que contiene asenapina, y más preferiblemente una capa matricial adhesiva sensible a la presión que contiene asenapina.

15 Con el fin de mantener una cierta fuerza impulsora y de este modo conseguir una permeación suficiente de la piel, la cantidad de asenapina y la concentración en la capa que contiene asenapina se mantiene preferiblemente a un cierto nivel. De este modo, en realizaciones preferidas de la invención, la capa que contiene asenapina contiene por lo menos 0,10 mg/cm², preferiblemente por lo menos 0,30 mg/cm², más preferiblemente por lo menos 0,50 mg/cm² y lo más preferiblemente por lo menos 0,60 mg/cm² de asenapina. Por otra parte, la capa que contiene asenapina puede contener en particular menos de 4,0 mg/cm², menos de 3,2 mg/cm², menos de 2,4 mg/cm² o menos de 1,7 mg/cm² de asenapina. En otras realizaciones preferidas de la invención, la cantidad de asenapina en la capa que contiene asenapina varía del 2 al 25 %, preferiblemente del 3 al 20 % y más preferiblemente del 4 al 15 % de la capa que contiene asenapina.

En ciertas realizaciones de la invención, el peso el área de la capa que contiene asenapina varía de 50 a 230 g/m², preferiblemente de 70 a 190 g/m², y lo más preferiblemente de 90 a 150 g/m².

25 Sin imponer límites teóricos, se cree que las características ventajosas del TTS según la presente invención, tales como una buena permeación de la piel *in vitro* se logran, entre otras cosas, por la cantidad de asenapina contenida en el TTS, la cual se puede controlar por dos vías ajustando la concentración y/o el peso del área de las capas que contienen asenapina, tales como una capa matricial que contiene asenapina.

30 Como se ha indicado anteriormente, la capa que contiene asenapina preferiblemente comprende 1. asenapina y 2. el polímero híbrido de acrílico y silicona. En dichas realizaciones, la cantidad de polímero híbrido de acrílico y silicona puede variar en particular del 55 al 98 %, preferiblemente del 70 al 98 %, y más preferiblemente del 80 al 98 % en peso, sobre la base del peso total de la capa que contiene asenapina.

35 La capa que contiene asenapina también puede comprender un polímero no híbrido, en donde el polímero no híbrido es preferiblemente un adhesivo sensible a la presión no híbrido y en donde el polímero no híbrido se selecciona preferiblemente de polisiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno y polímeros acrílicos. Más adelante, se proporcionan más detalles respecto a los polímeros no híbridos opcionales.

40 La capa que contiene asenapina puede comprender de este modo el polímero híbrido de acrílico y silicona y/o un polímero no híbrido, y el contenido total de polímero, referido a la cantidad total tanto del polímero híbrido de acrílico y silicona como del polímero no híbrido, en particular puede variar del 70 al 98 %, preferiblemente del 80 al 98%, y más preferiblemente del 85 al 98 % de la capa que contiene asenapina.

45 La capa que contiene asenapina también puede comprender excipientes o aditivos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la cristalización, agentes reticulantes, solubilizantes, rellenos, agentes de pegajosidad, agentes formadores de película, plastificantes, estabilizantes, suavizantes, sustancias para el cuidado de la piel, potenciadores de la permeación, reguladores del pH, y conservantes. Los detalles de dichos excipientes y aditivos se proporcionan más adelante.

Como se ha mencionado previamente, la capa que contiene asenapina proporciona el área de liberación. En realizaciones preferidas de la invención, el área de liberación varía de 5 a 100 cm², preferiblemente de 10 a 80 cm², y más preferiblemente de 10 a 60 cm².

Asenapina

50 El sistema terapéutico transdérmico de la presente invención comprende asenapina, y en particular cantidades terapéuticamente eficaces de asenapina, en una estructura de capas que contiene asenapina, es decir, una capa que contiene asenapina.

Aunque el agente activo puede, según la presente invención, estar presente en el TTS en forma protonada o de base libre, se prefiere la forma de base libre.

De este modo, en ciertas realizaciones, la asenapina en la capa que contiene asenapina se incluye en la forma de la base libre.

- 5 En ciertas realizaciones, la capa que contiene asenapina se puede obtener incorporando la asenapina en la forma de la base libre. En una realización adicional, la capa matricial que contiene asenapina se puede obtener incorporando la asenapina en la forma de la base libre.

- 10 En particular, por lo menos está presente un 90 % en moles, preferiblemente por lo menos un 95 % en moles, más preferiblemente por lo menos un 98 % en moles y lo más preferiblemente por lo menos un 99 % en moles de la asenapina en la capa que contiene asenapina en la forma de la base libre.

La asenapina en la capa que contiene asenapina puede estar completamente disuelta, o la capa que contiene asenapina puede contener partículas de asenapina, preferiblemente constituidas por la base libre de la asenapina.

- 15 La cantidad total de asenapina en el TTS es importante para la cantidad de activo liberada y también para la velocidad de liberación. De este modo, en ciertas realizaciones preferidas, la cantidad de asenapina contenida en el TTS varía de 3 a 100 mg, preferiblemente de 3 a 21 mg o de 10 a 80 mg, y lo más preferiblemente de 3,5 a 14 mg o de 15 a 60 mg.

En ciertas realizaciones, la asenapina tiene una pureza de por lo menos el 95 %, preferiblemente de por lo menos el 98 % y más preferiblemente de por lo menos el 99 % como se determina por HPLC cuantitativa. La HPLC cuantitativa puede realizarse con HPLC de fase inversa con detección por UV. En particular, pueden usarse las siguientes condiciones si la HPLC se realiza isocráticamente:

Columna:	Fase de octadecilo según Ph. Eur. 2.2.29 (USP fase L1) Kromasil C18 125 mm x 4,0 mm; 5 µm o equivalente
Fase móvil:	KH ₂ PO ₄ /Metanol/TEA (45:55:0,1; v:v:v), pH 2,5 ± 0,05 (TEA = trietilamina)
Gradiente:	isocrático
Flujo:	1,0 ml
Volumen de inyección:	30 µl
Temperatura de columna:	40 °C
Longitud de onda:	225 nm, 270 nm y campo 3D; la evaluación se realiza a 270 nm
Tiempo de funcionamiento:	10 min

20

Además, pueden usarse las siguientes condiciones si la HPLC se lleva a cabo con un gradiente:

Columna:	Fase de octadecilo según Ph. Eur. 2.2.29 (USP fase LI) Kinetex C18 EVO 100 mm x 4,6 mm; 2,1 µm o equivalente
Fase móvil:	A: 0,02 mol KH ₂ PO ₄ Tampón/Metanol/TEA (70:30:0,1; v:v:v) aj. a pH 2,5 B: 0,02 mol KH ₂ PO ₄ Tampón/Metanol/TEA (30:70:0,1; v.v.v); aj. a pH 2,5 (TEA = trietilamina)
Flujo:	1,0 ml
Volumen de inyección:	30 µl
Temperatura de columna:	40 °C
Longitud de onda:	225 nm, 270 nm y campo 3D; la evaluación se realiza a 225 nm
Tiempo de	32 min

funcionamiento:

Perfil de gradiente:	0,00 min:	A: 100 %	B: 0 %
	12,00 min:	A: 40 %	B: 60 %
	18,00 min:	A: 0 %	B: 100 %
	27,00 min:	A: 0 %	B: 100 %
	27,01 min:	A: 100 %	B: 0 %
	32,00 min:	A: 100 %	B: 0%

Polímero híbrido de acrílico y silicona

El TTS según la presente invención comprende un polímero híbrido de acrílico y silicona. El polímero híbrido de acrílico y silicona comprende una especie híbrida polimerizada que incluye subespecies basadas en silicona y subespecies basadas en acrilato que se han polimerizado conjuntamente. El polímero híbrido de acrílico y silicona comprende de este modo una fase de silicona y una fase acrílica. Preferiblemente, el polímero híbrido de acrílico y silicona es un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona.

Los adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona se suministran y se usan habitualmente en disolventes como n-heptano y acetato de etilo. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión es habitualmente entre el 30 % y el 80 %. El experto en la técnica sabrá que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

Preferiblemente, la relación en peso de silicona a acrilato en el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona es de 5:95 a 95:5, o de 20:80 a 80:20, más preferiblemente de 40:60 a 60:40, y lo más preferiblemente la relación de silicona a acrilato es aproximadamente 50:50. Los adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona adecuados que tienen una relación en peso de silicona a acrilato de 50:50 son, por ejemplo, los adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona disponibles comercialmente 7-6102, Relación de Silicona/Acrilato 50/50, y 7-6302, Relación de Silicona/Acrilato 50/50, suministrados en acetato de etilo por Dow Corning.

Los adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona preferidos según la invención se caracterizan por una viscosidad en disolución a 25 °C y aproximadamente un contenido de sólidos del 50 % en acetato de etilo de más de aproximadamente 400 cP, o de aproximadamente 500 cP a aproximadamente 3.500 cP, en particular de aproximadamente 1.000 cP a aproximadamente 3.000 cP, más preferido de aproximadamente 1.200 cP a aproximadamente 1.800, o lo más preferido de aproximadamente 1.500 cP o alternativamente más preferido de aproximadamente 2.200 cP a aproximadamente 2.800 cP, o lo más preferido de aproximadamente 2.500 cP, preferiblemente como se mide usando un viscosímetro Brookfield RVT equipado con un número de husillo 5 a 50 RPM.

Estos adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona también pueden caracterizarse por una viscosidad compleja a 0,1 rad/s a 30 °C de menos de aproximadamente 1,0e9 Poise, o de aproximadamente 1,0e5 Poise a aproximadamente 9,0e8 Poise, o más preferido de aproximadamente 9,0e5 Poise a aproximadamente 1,0e7 Poise, o lo más preferido aproximadamente 4,0e6 Poise, o alternativamente más preferido de aproximadamente 2,0e6 Poise a aproximadamente 9,0e7 Poise, o lo más preferido aproximadamente 1,0e7 Poise, preferiblemente como se mide usando un reómetro Rheometrics ARES, en donde el reómetro está equipado con placas de 8 mm y el hueco calibrado a cero.

Para preparar muestras para medir el comportamiento reológico usando un reómetro Rheometrics ARES, pueden vertirse entre 2 y 3 gramos de disolución de adhesivo en un revestimiento de liberación de fluoropolímero SCOTCH-PAK 1022 y dejar que se asiente durante 60 minutos en condiciones ambientales. Para conseguir películas esencialmente libres de disolvente del adhesivo, pueden ponerse en un horno a 110 °C +/-10 °C durante 60 minutos. Después de sacarlas del horno y dejar que se equilibren hasta temperatura ambiente. Las películas pueden retirarse del revestimiento desprendible y plegarse para formar un cuadrado. Para eliminar las burbujas de aire, las películas pueden comprimirse usando una prensa Carver. Las muestras pueden cargarse entonces entre las placas y se comprimen a 1,5 +/-0,1 mm a 30 °C. El adhesivo en exceso se recorta y se registra el hueco final. Puede realizarse un barrido de frecuencia entre 0,01 a 100 rad/s con los siguientes ajustes: Temperatura = 30 °C; deformación = 0,5-1 % y recogida de datos a 3 puntos/década.

Los adhesivos sensibles a la presión de híbrido de acrílico y silicona adecuados que están disponibles comercialmente incluyen la serie PSA 7-6100 y 7-6300 fabricados y suministrados en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning (7-610X y 7-630X; X=1 basado en n-heptano / X=2 basado en acetato de etilo). Por ejemplo, el PSA híbrido de acrílico y silicona 7-6102 que tiene una relación silicona/acrilato de 50/50 se caracteriza por una viscosidad en disolución a 25 °C

y aproximadamente un contenido de sólidos del 50 % en acetato de etilo de 2.500 cP y una viscosidad compleja a 0,1 rad/s a 30 °C de 1,0e7 Poise. El PSA híbrido de acrílico y silicona 7-6302 que tiene una relación silicona/acrilato de 50/50 tiene una viscosidad en disolución a 25 °C y aproximadamente un contenido de sólidos del 50 % en acetato de etilo de 1.500 cP y una viscosidad compleja a 0,1 rad/s a 30 °C de 4,0e6 Poise.

5 Dependiendo del disolvente en el que se suministra el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona, la organización de la fase de silicona y la fase acrílica que proporciona una fase externa de silicona o acrílico continua y una correspondiente fase interna discontinua es diferente. Si el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona se proporciona en n-heptano, la composición contiene una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua. Si el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona se proporciona en acetato de etilo, la composición contiene una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua. Después de evaporar el disolvente en el que se proporciona el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona, la organización de las fases de la película o capa de adhesivo sensible a la presión resultante se corresponde con la organización de las fases de la composición de recubrimiento de adhesivo que contiene disolvente. Por ejemplo, en ausencia de cualquier sustancia que pueda inducir una inversión de la organización de las fases en una composición de adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona, una capa de adhesivo sensible a la presión preparada a partir de un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en n-heptano proporciona una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua, una capa de adhesivo sensible a la presión preparada a partir de un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en acetato de etilo proporciona una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua. La organización de las fases de las composiciones puede determinarse, por ejemplo, en pruebas de fuerza de desprendimiento con películas o capas de adhesivo sensible a la presión preparadas a partir de composiciones de PSA de híbrido de acrílico y silicona que están unidas a un revestimiento desprendible siliconizado. La película de adhesivo sensible a la presión contiene una fase externa de silicona continua si el revestimiento desprendible siliconizado no puede retirarse o puede retirarse difícilmente de la película de adhesivo sensible a la presión (laminado a una película de soporte) debido al bloqueo de las dos superficies de silicona. El bloqueo se produce por la adherencia de las dos capas de silicona que comprenden una energía superficial similar. El adhesivo de silicona muestra una buena dispersión en el revestimiento siliconizado y por lo tanto puede crear una buena adhesión al revestimiento. Si el revestimiento desprendible siliconizado puede retirarse fácilmente, la película de adhesivo sensible a la presión contiene una fase externa acrílica continua. El adhesivo acrílico no presenta una buena dispersión debido a las diferentes energías superficiales y así tiene una adhesión baja o casi nula al revestimiento siliconizado.

Según una realización preferida de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona es un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona que se puede obtener a partir de una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato. Debe entenderse que la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato puede incluir solo una funcionalidad acrilato, solo una funcionalidad metacrilato, o tanto una funcionalidad acrilato como una funcionalidad metacrilato.

Según ciertas realizaciones de la invención, el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona comprende el producto de la reacción de (a) una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato, (b) un monómero insaturado etilénicamente, y (c) un iniciador. Es decir, el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona es el producto de la reacción química entre estos reactantes ((a), (b), y (c)). En particular, el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona incluye el producto de la reacción de (a) una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato, (b) un monómero de a (met)acrilato, y (c) un iniciador (es decir, en presencia del iniciador). Es decir, el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona incluye el producto de la reacción química entre estos reactantes ((a), (b), y (c)).

El producto de la reacción de (a) una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato, (b) un monómero insaturado etilénicamente, y (c) un iniciador puede contener una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua o el producto de la reacción de (a), (b), y (c) puede contener una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua.

50 La composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato (a) está presente típicamente en el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en una cantidad de 5 a 95, más típicamente 25 a 75, partes en peso sobre la base de 100 partes en peso del adhesivo sensible a la presión híbrido.

55 El monómero insaturado etilénicamente (b) está presente típicamente en el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en una cantidad de 5 a 95, más típicamente 25 a 75, partes en peso sobre la base de 100 partes en peso del adhesivo sensible a la presión híbrido.

El iniciador (c) está presente típicamente en el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en una cantidad de 0,005 a 3, más típicamente de 0,01 a 2, partes en peso sobre la base de 100 partes en peso del adhesivo sensible a la presión híbrido.

Según ciertas realizaciones de la invención, la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato (a) comprende el producto de la reacción de condensación de (a1) una resina de silicona, (a2) un polímero de silicona, y (a3) un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato. La resina de silicona (a1) también puede referirse como resina de silicato o resina de sílice. Preferiblemente, el polímero de silicona (a2) es un polisiloxano, preferiblemente polidimetilsiloxano. Debe entenderse que (a1) y (a2) forman un adhesivo sensible a la presión basado en silicona por policondensación, y que la funcionalidad acrilato o metacrilato se introduce por reacción con (a3).

Según ciertas realizaciones de la invención la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato (a) comprende el producto de la reacción de condensación de:

10 (a1) una resina de silicona,

(a2) un polímero de silicona, y

(a3) un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de terminación de cadena que contiene silicona tiene la fórmula general XYR'_bSiZ_{3-b} , en donde

15 X es un radical monovalente de la fórmula general AE-

donde E es -O- o -NH- y A es un grupo acrílico o un grupo metacrílico,

Y es un radical alqueno divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R' es un radical metilo o fenilo,

Z es un radical orgánico hidrolizable o un halógeno, y

20 b es 0 o 1;

en donde la resina de silicona y el polímero de silicona se hacen reaccionar para formar un adhesivo sensible a la presión, en donde el agente de terminación de cadena que contiene silicona se introduce antes de, durante, o después de que reaccionen la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

25 el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de la reacción de condensación de la resina de silicona y el polímero de silicona para formar el adhesivo sensible a la presión; o

el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona *in-situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona.

30 Según ciertas realizaciones de la invención la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato comprende el producto de la reacción de condensación de un adhesivo sensible a la presión y un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato. Es decir, la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato es esencialmente un adhesivo sensible a la presión con terminación de cadena o que se ha bloqueado en el extremo con el agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato, en donde el adhesivo sensible a la presión comprende el producto de la reacción de condensación de la resina de silicona y el polímero de silicona. Preferiblemente, la resina de silicona reacciona en una cantidad de 30 a 80 partes en peso para formar el adhesivo sensible a la presión, y el polímero de silicona reacciona en una cantidad de 20 a 70 partes en peso para formar el adhesivo sensible a la presión. Estas dos partes en peso se basan en 100 partes en peso del adhesivo sensible a la presión. Aunque no se requiere, el adhesivo sensible a la presión puede comprender una cantidad catalítica de un catalizador de condensación. Una amplia gama de resinas de silicona y polímeros de silicona es adecuada para preparar el adhesivo sensible a la presión.

Según ciertas realizaciones de la invención el adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona es el producto de la reacción de:

45 (a) una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato funcionalidad que comprende el producto de la condensación de:

(a1) una resina de silicona,

(a2) un polímero de silicona, y

(a3) un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de terminación de cadena que contiene silicona tiene la fórmula general XYR'_bSiZ_{3-b} , en donde

5 X es un radical monovalente de la fórmula general AE- donde E es -O- o -NH- y A es un grupo acrílico o metacrílico,

Y es un radical alquileo divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R' es un radical metilo o fenilo,

Z es un radical orgánico monovalente hidrolizable o un halógeno, y

b es 0 o 1;

10 en donde la resina de silicona y el polímero de silicona se hacen reaccionar para formar un adhesivo sensible a la presión, en donde el agente de terminación de cadena que contiene silicona se introduce antes de, durante, o después de que reaccionen la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

15 el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de la reacción de condensación de la resina de silicona y el polímero de silicona para formar el adhesivo sensible a la presión; o

el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona *in-situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona.

(b) un monómero insaturado etilénicamente; y

(c) un iniciador.

20 La composición de híbrido de acrílico y silicona usada en la presente invención puede describirse como preparada por un método que comprende las etapas de:

(i) proporcionar una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato que comprende el producto de la reacción de condensación de:

una resina de silicona,

25 un polímero de silicona, y

un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de terminación de cadena que contiene silicona tiene la fórmula general XYR'_bSiZ_{3-b} , en donde

X es un radical monovalente de la fórmula general AE-

30 donde E es -O- o -NH- y A es un grupo acrílico o un grupo metacrílico,

Y es un radical alquileo divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R' es un radical metilo o fenilo,

Z es un radical orgánico monovalente hidrolizable o un halógeno, y

b es 0 o 1;

35 en donde la resina de silicona y el polímero de silicona se hacen reaccionar para formar un adhesivo sensible a la presión, en donde el agente de terminación de cadena que contiene silicona se introduce antes de, durante, o después de que reaccionen la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

40 el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de la reacción de condensación de la resina de silicona y el polímero de silicona para formar el adhesivo sensible a la presión; o

el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona *in-situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona;

(ii) polimerizar un monómero insaturado etilénicamente y la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato de la etapa (i) en presencia de un iniciador para formar una composición híbrida de acrílico y silicona, opcionalmente a una temperatura de 50 °C a 100 °C, o de 65 °C a 90 °C.

5 Durante la polimerización del monómero insaturado etilénicamente y la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato, la relación silicona a acrílico puede controlarse y optimizarse, según se desee. La relación silicona a acrílico puede controlarse mediante una amplia variedad de mecanismos en y durante el método. Un ejemplo ilustrativo de uno de dichos mecanismos es la adición con velocidad controlada del monómero o monómeros insaturados etilénicamente a la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato. En ciertas aplicaciones, puede ser deseable tener la subespecie basada en silicona, o el contenido global de silicona, para que exceda a la subespecie basada en acrilato, o el contenido global de acrílico. En otras aplicaciones, puede ser deseable lo contrario. Independientemente de la aplicación final, se prefiere generalmente, como ya se ha descrito anteriormente, que la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato esté presente preferiblemente en la composición de híbrido de acrílico y silicona en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 partes en peso, y aún más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 partes en peso sobre la base de 100 partes en peso de la composición de híbrido de acrílico y silicona.

Según una cierta realización de la invención, la composición de híbrido de acrílico y silicona usada en la presente invención puede describirse como preparada por un método que comprende las etapas de:

20 (i) proporcionar una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato que comprende el producto de la reacción de condensación de:

una resina de silicona,

un polímero de silicona, y

25 un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de terminación de cadena que contiene silicona tiene la fórmula general $\text{XYR}'_b\text{SiZ}_{3-b}$, en donde

X es un radical monovalente de la fórmula general AE-

donde E es -O- o -NH- y A es un grupo acrílico o un grupo metacrílico,

Y es un radical alqueno divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

30 R' es un radical metilo o fenilo,

Z es un radical orgánico monovalente hidrolizable o un halógeno, y

b es 0 o 1;

35 en donde la resina de silicona y el polímero de silicona se hacen reaccionar para formar un adhesivo sensible a la presión, en donde el agente de terminación de cadena que contiene silicona se introduce antes de, durante, o después de que reaccionen la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de la reacción de condensación de la resina de silicona y el polímero de silicona para formar el adhesivo sensible a la presión; o

40 el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona *in-situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona;

(ii) polimerizar un monómero insaturado etilénicamente y la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato de la etapa (i) en un primer disolvente en presencia de un iniciador a una temperatura de 50 °C a 100 °C para formar una composición de híbrido de acrílico y silicona;

(iii) retirar el primer disolvente; y

45 (iv) añadir un segundo disolvente para formar la composición de híbrido de acrílico y silicona, en donde la organización de las fases de la composición de híbrido de acrílico y silicona se controla selectivamente por la selección del segundo disolvente.

La composición de PSA de híbrido de acrílico y silicona usada en la presente invención también puede describirse como preparada por un método que comprende las etapas de:

(i) proporcionar una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato funcionalidad que comprende el producto de la reacción de condensación de:

una resina de silicona,

un polímero de silicona, y

5 un agente de terminación de cadena que contiene silicona que proporciona dicha funcionalidad acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de terminación de cadena que contiene silicona tiene la fórmula general XYR'_bSiZ_{3-b} , en donde

X es un radical monovalente de la fórmula general AE-

donde E es -O- o -NH- y A es un grupo acrílico o un grupo metacrílico,

10 Y es un radical alqueno divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R' es un radical metilo o fenilo,

Z es un radical orgánico monovalente hidrolizable o un halógeno, y

b es 0 o 1;

15 en donde la resina de silicona y el polímero de silicona se hacen reaccionar para formar un adhesivo sensible a la presión, en donde el agente de terminación de cadena que contiene silicona se introduce antes de, durante, o después de que reaccionen la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de la reacción de condensación de la resina de silicona y el polímero de silicona para formar el adhesivo sensible a la presión; o

20 el agente de terminación de cadena que contiene silicona reacciona *in-situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona;

(ii) polimerizar un monómero insaturado etilénicamente y la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato de la etapa (i) en un primer disolvente en presencia de un iniciador a una temperatura de 50 °C a 100 °C para formar una composición de híbrido de acrílico y silicona;

25 (iii) añadir un disolvente de procesamiento, en donde el disolvente de procesamiento tiene un punto de ebullición mayor que el primer disolvente, y

(iv) aplicar calor a una temperatura de 70 °C a 150 °C de manera que la mayoría del primer disolvente se elimine selectivamente;

(v) retirar el disolvente de procesamiento; y.

30 (vi) añadir un segundo disolvente para formar la composición de híbrido de acrílico y silicona, en donde la organización de las fases de la composición de híbrido de acrílico y silicona se controla selectivamente por la selección del segundo disolvente.

35 La resina de silicona según los párrafos previos puede contener un copolímero que comprende unidades de triorganosiloxi de la fórmula $R^X_3SiO_{1/2}$ y unidades siloxi tetrafuncionales de la fórmula $SiO_{4/2}$ en una relación de 0,1 a 0,9, preferiblemente de aproximadamente 0,6 a 0,9, unidades de triorganosiloxi por cada unidad siloxi tetrafuncional. Preferiblemente, cada R^X indica independientemente un radical hidrocarburo monovalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupos vinilo, hidroxilo o fenilo.

40 El polímero de silicona según los párrafos previos puede comprender por lo menos un polidiorganosiloxano y tiene preferiblemente los extremos protegidos (extremos bloqueados) con un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos hidruro, grupos vinilo, o mezclas de los mismos. El sustituyente diorgano puede seleccionarse del grupo que consiste en dimetilo, metilvinilo, metilfenilo, difenilo, metiletilo, (3,3,3-trifluoropropil)metilo y mezclas de los mismos. Preferiblemente, los sustituyentes diorgano contienen solo grupos metilo. El peso molecular del polidiorganosiloxano variará típicamente de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 1.000.000, preferiblemente, de aproximadamente 80.000 a aproximadamente 300.000. Preferiblemente, el polidiorganosiloxano comprende unidades de AR^XSiO terminadas con unidades de bloqueo de extremos $TR^XASiO_{1/2}$, en donde el polidiorganosiloxano tiene una viscosidad de aproximadamente 100 centipoise a aproximadamente 30.000.000 centipoise a 25 °C, cada radical A se selecciona independientemente de R^X o radicales hidrocarburo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, cada radical T se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^X , OH, H u OR^Y , y cada R^Y es independientemente un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Como un ejemplo del uso de formas de la resina de silicona preferidas y del polímero de silicona preferidas, un tipo de adhesivo sensible a la presión se prepara:

mezclando (i) de 30 a 80 inclusive partes en peso de por lo menos un copolímero de resina que contiene radicales hidroxilo unidos a silicio y que consiste esencialmente en unidades de $R^X_3SiO_{1/2}$ y unidades de $SiO_{4/2}$ en una relación en moles de 0,6 a 0,9 unidades de $R^X_3SiO_{1/2}$ por cada unidad de $SiO_{4/2}$ presente, (ii) entre aproximadamente 20 y aproximadamente 70 partes en peso de por lo menos un polidiorganosiloxano que comprende unidades de AR^XSiO terminadas con unidades de bloqueo de extremo $TR^XASiO_{1/2}$, en donde el polidiorganosiloxano tiene una viscosidad de aproximadamente 100 centipoise a aproximadamente 30.000.000 centipoise a 25 °C y cada R^X es un radical orgánico monovalente seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarburo de 1 a 6 inclusive átomos de carbono, cada radical A se selecciona independientemente de R^X o radicales hidrocarburo que tienen de 1 a 6 inclusive átomos de carbono, cada radical T se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^X , OH, H u OR^Y , y cada R^Y es independientemente un radical alquilo de 1 a 4 inclusive átomos de carbono; una cantidad suficiente de (iii) por lo menos uno de los agentes de terminación de cadena que contiene silicona, también referido como agentes de bloqueo de extremos, descritos más adelante y capaz de proporcionar un contenido, o concentración, de silanol en el rango de 5.000 a 15.000, más típicamente 8.000 a 13.000, ppm, cuando sea deseable, una cantidad catalítica adicional de (iv) un catalizador de condensación suave de silanol en el evento de que no se proporcione ninguno por (ii), y cuando sea necesario, una cantidad eficaz de (v) un disolvente orgánico que es inerte respecto a (i), (ii), (iii) y (iv) para reducir la viscosidad de una mezcla de (i), (ii), (iii), y (iv), y condensar la mezcla de (i), (ii), (iii) y (iv) por lo menos hasta que haya reaccionado una cantidad sustancial del agente o agentes de terminación de cadena que contienen silicona con los radicales hidroxilo unidos a silicio y radicales T de (i) y (ii). Pueden usarse agentes de bloqueo de extremos adicionales conjuntamente con el agente o agentes de terminación de cadena que contienen silicona (iii) de la presente invención.

El agente de terminación de cadena que contiene silicona según los párrafos previos puede seleccionarse del grupo de silanos con un grupo funcional acrilato, silazanos con un grupo funcional acrilato, disilazanos con un grupo funcional acrilato, disiloxanos con un grupo funcional acrilato, silanos con un grupo funcional metacrilato, silazanos con un grupo funcional metacrilato, disilazanos con un grupo funcional metacrilato, disiloxanos con un grupo funcional metacrilato, y combinaciones de los mismos y puede describirse como que tiene la fórmula general XYR'_bSiZ_{3-b} , en donde X es un radical monovalente de la fórmula general $AE-$ donde E es -O- o -NH- y A es un grupo acrílico o grupo metacrílico, Y es un radical alquilo divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R' es un radical metilo o fenilo, Z es un radical orgánico monovalente hidrolizable o un halógeno, y b es 0, 1 o 2. Preferiblemente, el radical orgánico monovalente hidrolizable tiene la fórmula general $R''O-$ donde R'' es un radical alquilo. Los más preferiblemente, este agente de bloqueo terminal se selecciona del grupo de 3-metacriloxipropildimetilclorosilano, 3-metacriloxipropildiclorosilano, 3-metacriloxipropiltriclorosilano, 3-metacriloxipropildimetilmetoxisilano, 3-metacriloxipropilmetildimetoxisilano, 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano, 3-metacriloxipropildimetiletoxisilano, 3-metacriloxipropilmetildietoxisilano, 3-metacriloxipropiltriethoxisilano, (metacriloximetil)dimetilmetoxisilano, (metacriloximetil)metildimetoxisilano, (metacriloximetil)trimetoxisilano, (metacriloximetil)dimetiletoxisilano, (metacriloximetil)metildietoxisilano, metacriloximetiltriethoxisilano, metacriloxipropiltriisopropoxisilano, 3-metacriloxipropildimetilsilazano, 3-acriloxipropildimetilclorosilano, 3-acriloxipropildiclorosilano, 3-acriloxipropil-triclorosilano, 3-acriloxipropildimetilmetoxisilano, 3-acriloxi-propilmetildimetoxisilano, 3-acriloxipropiltrimetoxisilano, 3-acriloxipropildimetilsilazano, y combinaciones de los mismos.

El monómero insaturado etilénicamente según los párrafos previos puede ser cualquier monómero que tenga por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Preferiblemente, el monómero insaturado etilénicamente según los párrafos previos puede ser un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acrilatos alifáticos, metacrilatos alifáticos, acrilatos cicloalifáticos, metacrilatos cicloalifáticos, y combinaciones de los mismos. Debe entenderse que cada uno de los compuestos, los acrilatos alifáticos, los metacrilatos alifáticos, los acrilatos cicloalifáticos, y los metacrilatos cicloalifáticos, incluyen un radical alquilo. Los radicales alquilo de estos compuestos pueden incluir hasta 20 átomos de carbono. Los acrilatos alifáticos que pueden seleccionarse como uno de los monómeros insaturados etilénicamente se seleccionan del grupo que consiste en acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de n-butilo, acrilato de iso-butilo, acrilato de terc-butilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de iso-octilo, acrilato de iso-nonilo, acrilato de iso-pentilo, acrilato de tridecilo, acrilato de estearilo, acrilato de laurilo, y mezclas de los mismos. Los metacrilatos alifáticos que pueden seleccionarse como uno de los monómeros insaturados etilénicamente se seleccionan del grupo que consiste en metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, metacrilato de n-butilo, metacrilato de iso-butilo, metacrilato de terc-butilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de iso-octilo, metacrilato de iso-nonilo, metacrilato de iso-pentilo, metacrilato de tridecilo, metacrilato de estearilo, metacrilato de laurilo, y mezclas de los mismos. El acrilato cicloalifático que puede seleccionarse como uno de los monómeros insaturados etilénicamente es acrilato de ciclohexilo, y el metacrilato cicloalifático que puede seleccionarse como uno de los monómeros insaturados etilénicamente es metacrilato de ciclohexilo.

Debe entenderse que el monómero insaturado etilénicamente usado para la preparación del adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona puede ser más de un monómero insaturado etilénicamente. Es decir, una combinación de monómeros insaturados etilénicamente puede polimerizarse, más específicamente, copolimerizarse junto con la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato y el iniciador. Según una cierta realización de la invención, el adhesivo sensible a la presión de

híbrido de acrílico y silicona se prepara usando por lo menos dos monómeros insaturados etilénicamente diferentes, preferiblemente seleccionados del grupo de acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, más preferiblemente en una relación del 50 % de acrilato de 2-etilhexilo y 50 % de acrilato de metilo o en una relación del 60 % de acrilato de 2-etilhexilo y 40 % de acrilato de metilo como el monómero acrílico.

- 5 El iniciador según los párrafos previos puede ser cualquier sustancia que sea adecuada para iniciar la polimerización de la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato y el monómero insaturado etilénicamente para formar el híbrido de acrílico y silicona. Por ejemplo, pueden usarse iniciadores de radicales libres seleccionados del grupo de peróxidos, compuestos azo, iniciadores redox, y foto-iniciadores.
- 10 Las resinas de silicona, polímeros de silicona, agentes de terminación de cadena que contienen silicona, monómeros insaturados etilénicamente, e iniciadores adicionales adecuados que pueden usarse según los párrafos previos se detallan en WO 2007/145996, EP 2 599 847 A1, y WO 2016/130408.

15 Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona comprende un producto de la reacción de un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico, en donde el polímero acrílico está autoreticulado covalentemente e unido covalentemente al polímero de silicona y/o la resina de silicona.

Según otra cierta realización de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona comprende un producto de la reacción de un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico, en donde la resina de silicona contiene unidades de triorganosiloxi $R_3SiO_{1/2}$ donde R es un grupo orgánico, y unidades de siloxi tetrafuncionales $SiO_{4/2}$ en una relación molar de 0,1 a 0,9 de unidades de $R_3SiO_{1/2}$ para cada $SiO_{4/2}$.

- 20 El polímero acrílico puede comprender por lo menos un monómero con un grupo funcional alcoxisililo, un monómero que contiene polisiloxano, monómero con grupo un funcional halosililo o monómero con un grupo funcional alcoxi halosililo. Preferiblemente, el polímero acrílico se prepara a partir de monómeros con un grupo funcional alcoxisililo seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilatos de trialcoxilsililo, (met)acrilatos de dialcoxialquilsililo, y mezclas de los mismos, o comprende grupos funcionales alcoxisililos con extremos protegidos. Los grupos funcionales
- 25 alcoxisililos pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en grupos trimetoxisililo, grupos dimetoximetilsililo, grupos trietoxilsililo, grupos dietoximetilsililo y mezclas de los mismos.

El polímero acrílico también puede prepararse a partir de una mezcla que comprende monómeros que contienen polisiloxano, preferiblemente a partir de una mezcla que comprende mono (met)acrilato de polidimetilsiloxano.

- 30 Los monómeros con grupos funcionales sililo se usarán típicamente en cantidades del 0,2 al 20 % en peso del polímero acrílico, más preferiblemente la cantidad de los monómeros con grupos funcionales sililo variará de aproximadamente el 1,5 a aproximadamente el 5 % en peso del polímero acrílico.

La cantidad de monómero que contiene polisiloxano se usará típicamente en cantidades del 1,5 al 50 % en peso del polímero acrílico, más preferiblemente la cantidad de monómeros que contienen polisiloxano variará del 5 al 15 % en peso del polímero acrílico.

- 35 Alternativamente, el polímero acrílico comprende un copolímero en bloque o injertado de acrílico y polisiloxano. Un ejemplo de copolímero en bloque de polisiloxano es copolímero en bloque de polidimetilsiloxanoacrílico. La cantidad preferida de bloque de siloxano es del 10 al 50 % en peso del polímero en bloque completo.

- 40 El polímero acrílico comprende monómero de (met)acrilato de alquilo. Los (met)acrilatos de alquilo preferidos que pueden usarse tienen hasta aproximadamente 18 átomos de carbono en el grupo alquilo, preferiblemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en el grupo alquilo. El acrilato de alquilo preferido con una temperatura de transición vítrea (Tg) baja con una Tg de homopolímero de menos de aproximadamente 0 °C tienen de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el grupo alquilo e incluyen acrilato de butilo, acrilato de amilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de octilo, acrilato de isooctilo, acrilato de decilo, isómeros de los mismos, y combinaciones de los mismos. Se prefieren particularmente acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y
- 45 acrilato de isooctilo. Los componentes del polímero acrílico pueden comprender además monómeros de (met)acrilato que tienen una Tg alta tal como acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de isobutilo.

El componente del polímero acrílico puede comprender además un grupo poliisobutileno para mejorar las propiedades de flujo en frío del adhesivo resultante.

- 50 Los componentes del polímero acrílico pueden comprender monómeros polares que contienen nitrógeno. Los ejemplos incluyen N-vinil pirrolidona, N-vinil caprolactama, N-octil terciario acrilamida, dimetil acrilamida, diacetona acrilamida, N-butil terciario acrilamida, N-isopropil acrilamida, cianoetilacrilato, N-vinil acetamida y N-vinil formamida.

El componente del polímero acrílico puede comprender uno o más monómeros que contienen hidroxilo tales como acrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo y/o metacrilato de hidroxipropilo.

Los componentes del polímero acrílico pueden comprender, si se desea, monómeros que contienen ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos útiles contienen preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono e incluyen, entre otros, ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido itacónico, acrilato de β -carboxietilo y similares. Se prefiere particularmente el ácido acrílico.

- 5 Otros comonómeros útiles bien conocidos incluyen acetato de vinilo, estireno, acrilato de ciclohexilo, di(met)acrilatos de alquilo, metacrilato de glicidilo y éter de alil glicidilo, así como macrómeros tales como, por ejemplo, poli(estiril)metacrilato.

10 Un componente del polímero acrílico que puede usarse en la práctica de la invención es un polímero acrílico que comprende de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99,5 % en peso de acrilato de butilo y de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10 % en peso de metacrilato de dimetoximetilsililo.

Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona puede prepararse a) haciendo reaccionar polímero de silicona con resina de silicona para formar un producto resultante, b) hacer reaccionar el producto resultante de a) con un polímero acrílico que contienen una funcionalidad reactiva, en donde los componentes reaccionan en un disolvente orgánico.

- 15 Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona puede prepararse a) haciendo reaccionar una resina de silicona con un polímero acrílico que contiene una funcionalidad reactiva para formar un producto resultante, b) hacer reaccionar el producto resultante de a) con polímero de silicona, en donde los componentes reaccionan en un disolvente orgánico.

20 Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona puede prepararse a) haciendo reaccionar un polímero de silicona con un polímero acrílico que contiene una funcionalidad reactiva para formar un producto resultante, b) hacer reaccionar el producto resultante de a) con resina de silicona, en donde los componentes reaccionan en un disolvente orgánico.

25 Los polímeros acrílicos, resinas de silicona y polímeros de silicona adicionales adecuados que pueden usarse para hacer reaccionar químicamente conjuntamente un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico para proporcionar un polímero híbrido de acrílico y silicona según los párrafos previos se detallan en WO 2010/124187.

Según ciertas realizaciones de la invención, el polímero híbrido de acrílico y silicona usado en el TTS se mezcla con uno o más polímeros no híbridos, preferiblemente el polímero híbrido de acrílico y silicona se mezcla con uno o más adhesivos sensibles a la presión no híbridos (por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxano o acrilatos).

30 **Polímeros no híbridos**

Según una cierta realización de la invención, el TTS comprende uno o más polímeros no híbridos (por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión no híbridos) además del polímero híbrido de acrílico y silicona. Los polímeros no híbridos (por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión no híbridos) son polímeros (por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión basados en polímeros) que no incluyen una especie híbrida. Se prefieren los polímeros no híbridos (por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión no híbridos) basados en polisiloxanos, acrilatos, poliisobutilenos, o copolímeros de bloque estireno-isopreno-estireno.

Los polímeros no híbridos (por ejemplo, los adhesivos sensibles a la presión no híbridos) pueden estar contenidos en la estructura de capas que contiene asenapina y/o en la superposición adhesiva, y en particular pueden estar comprendidos en la capa que contiene asenapina.

40 Los adhesivos sensibles a la presión no híbridos se suministran y usan habitualmente en disolventes como n-heptano y acetato de etilo. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión es habitualmente entre el 30 % y el 80 %.

Los polímeros no híbridos adecuados según la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, con los nombres comerciales BIO-PSA (adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos), Oppanol™ (poliisobutilenos), JSR-SIS (un copolímero de estireno-isopreno-estireno) o Duro-Tak™ (polímeros acrílicos).

45 Los polímeros basados en polisiloxanos también pueden referirse como polímeros basados en silicona. Estos polímeros basados en polisiloxanos son preferiblemente adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos. Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos también pueden referirse como adhesivos sensibles a la presión basados en silicona, o adhesivos sensibles a la presión de silicona.

50 Estos adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos proporcionar una pegajosidad adecuada y para una unión rápida a diversos tipos de piel, incluyendo piel húmeda, calidades adecuadas adhesivas y cohesivas, adhesión duradera a la piel, un alto grado de flexibilidad, una permeabilidad a la humedad, y compatibilidad con muchos activos y sustratos en película. Es posible proporcionarlos con una resistencia a amina suficiente y por lo tanto estabilidad

5 aumentada en presencia de aminas. Dichos adhesivos sensibles a la presión se basan en un concepto de resina en polímero en donde, por la reacción de condensación de polidimetilsiloxano con bloqueo terminal con silano con una resina de sílice (también referida como resina de silicato), se prepara un adhesivo sensible a la presión basado en polisiloxano en donde para la estabilidad frente a aminas la funcionalidad silanol residual se protege además con grupos trimetilsiloxi. El contenido de polidimetilsiloxano con bloqueo terminal de silano contribuye al componente viscoso del comportamiento visco-elástico, afecta la humectación y las propiedades de diseminación del adhesivo. La resina actúa como un agente de pegajosidad y refuerzo, y participa en el componente elástico. El equilibrio correcto entre el polidimetilsiloxano con bloqueo terminal de silano y la resina proporciona las propiedades correctas del adhesivo.

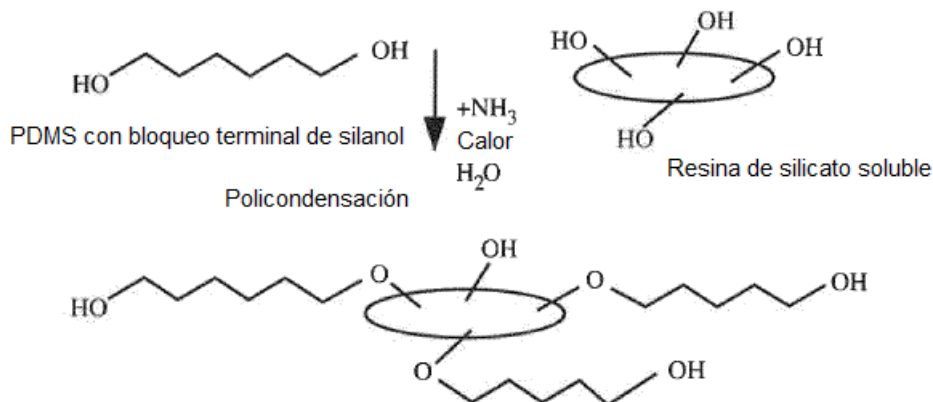
10 A la vista de lo anterior, los polímeros basados en silicona, y en particular los adhesivos sensibles a la presión basados en silicona, se pueden obtener generalmente por policondensación de polidimetilsiloxano con bloqueo terminal de silano con una resina de silicato. Los polímeros basados en silicona compatibles con aminas, y en particular los adhesivos sensibles a la presión basados en silicona compatibles con aminas, pueden obtenerse haciendo reaccionar el polímero basado en silicona, en particular el adhesivo sensible a la presión basado en silicona, con trimetilsililo (por ejemplo, hexametildisilazano) con el fin de reducir el contenido de silanol del polímero. Como resultado, la funcionalidad silanol residual se protege por lo menos parcialmente, preferiblemente la mayor parte o totalmente con grupos trimetilsiloxi.

20 Como se ha indicado anteriormente, la pegajosidad del polímero basado en silicona puede modificarse por la relación resina a polímero, es decir, la relación del polidimetilsiloxano con bloqueo terminal de silano a la resina de silicato, que está preferiblemente en el rango de 70:30 a 50:50, preferiblemente de 65:35 a 55:45. La pegajosidad se incrementará con cantidades crecientes del polidimetilsiloxano respecto a la resina. Los polímeros basados en silicona con alta pegajosidad tienen preferiblemente una relación de resina a polímero de 55:45, los polímeros basados en silicona con pegajosidad media tienen preferiblemente una relación de resina a polímero de 60:40, y los polímeros basados en silicona con pegajosidad baja tienen preferiblemente una relación de resina a polímero de 65:35. Los polímeros basados en silicona con alta pegajosidad tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^6 Poise, los polímeros basados en silicona con pegajosidad media tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^7 Poise, y los polímeros basados en silicona con pegajosidad baja tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^8 Poise. Los polímeros basados en silicona compatibles con aminas con alta pegajosidad tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^6 Poise, los polímeros basados en silicona compatibles con aminas con pegajosidad media tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^8 Poise, y los polímeros basados en silicona compatibles con aminas con pegajosidad baja tienen preferiblemente una viscosidad compleja a 0,01 rad/s y 30 °C de aproximadamente 5×10^9 Poise.

35 Los ejemplos de composiciones de PSA basadas en silicona que están disponibles comercialmente incluyen la serie estándar BIO-PSA (series 7-4400, 7-4500 y 7-4600), la serie BIO-PSA compatible con amina (con protección terminal) (series 7-4100, 7-4200 y 7-4300) y la serie de adhesivos Soft Skin (7-9800) fabricados y suministrados típicamente en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning. Por ejemplo, BIO-PSA 7-4201 se caracteriza por una viscosidad en disolución a 25 °C y aproximadamente el 60 % de contenido de sólidos en heptano de 450 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30 °C de 1×10^8 Poise. BIO-PSA 7-4301 tiene una viscosidad en disolución a 25 °C y aproximadamente el 60 % de contenido de sólidos en heptano de 500 mPa s y una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30 °C de 5×10^6 Poise.

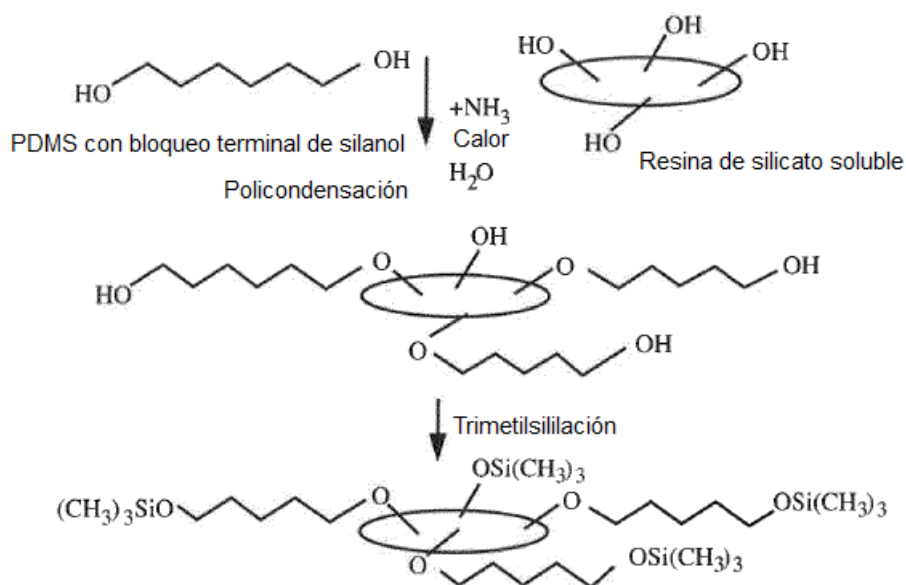
40 Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos se suministran y usan en disolventes como n-heptano, acetato de etilo u otros fluidos de silicona volátiles. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos en disolventes es habitualmente entre el 60 y el 85 %, preferiblemente entre el 70 y el 80 % o entre el 60 y el 75 %. El experto en la técnica sabe que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos, que están disponibles, por ejemplo, en Dow Corning, pueden obtenerse según el siguiente esquema:



5 Dichos adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos están disponibles en Dow Corning, por ejemplo, con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4401, BIO-PSA-7-4501, o BIO-PSA 7-4601, que se proporcionan en el disolvente n-heptano (indicado por el código "01"), o con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4402, BIO-PSA 7-4502, y BIO 7-4602, que se proporcionan en el disolvente acetato de etilo (indicado por el código "02"). Los contenidos de sólidos típicos en el disolvente están en el rango del 60 al 75 %. El código "44" indica una relación de resina a polímero de 65:35 que da lugar a una pegajosidad baja, el código "45" indica una relación de resina a polímero de 60:40 que da lugar a una pegajosidad media, el código "46" indica una relación de resina a polímero de 55:45 que da lugar a una pegajosidad alta.

Los adhesivos sensibles a la presión compatibles con aminas basados en polisiloxanos, que están disponibles, por ejemplo, en Dow Corning pueden obtenerse según el siguiente esquema:



15 Dichos adhesivos sensibles a la presión compatibles con aminas basados en polisiloxanos están disponibles en Dow Corning, por ejemplo, con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4101, BIO-PSA-7-4201, o BIO-PSA 7-4301, que se proporcionan en el disolvente n-heptano (indicado por el código "01"), o con los nombres comerciales BIO-PSA 7-4102, BIO-PSA 7-4202, y BIO 7-4302, que se proporcionan en el disolvente acetato de etilo (indicado por el código "02"). Los contenidos de sólidos típicos en el disolvente están en el rango del 60 al 75 %. El código "41" indica una relación de resina a polímero de 65:35 que da lugar a una pegajosidad baja, el código "42" indica una relación de resina a polímero de 60:40 que da lugar a una pegajosidad media, el código "43" indica una relación de resina a polímero de 55:45 que da lugar a una pegajosidad alta.

Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisiloxanos preferidos según la invención se caracterizan por una viscosidad en disolución a 25 °C y el 60 % de contenido de sólidos en n-heptano de más de aproximadamente 150 mPa s, o de aproximadamente 200 mPa s a aproximadamente 700 mPa s, preferiblemente como se mide usando un viscosímetro Brookfield RVT equipado con un número de husillo 5 a 50 rpm. Estos también pueden caracterizarse por una viscosidad compleja a 0,01 rad/s a 30 °C de menos de aproximadamente 1×10^9 Poise o de aproximadamente 1×10^5 a aproximadamente 9×10^8 Poise.

Los poliisobutilenos adecuados según la invención están disponibles con el nombre comercial Oppanol®. Pueden usarse combinaciones de poliisobutilenos de alto peso molecular (B100/B80) y poliisobutilenos de bajo peso molecular (B10, B11, B12, B13). Las relaciones adecuadas de poliisobutileno de bajo peso molecular a poliisobutileno de alto peso molecular están en el rango de 100:1 a 1:100, preferiblemente de 95:5 a 40:60, más preferiblemente de 90:10 a 80:20. Un ejemplo preferido para una combinación de poliisobutilenos es B10/B100 en una relación de 85/15. Oppanol® B100 tiene un peso molecular promedio en viscosidad M_v de 1.110.000, y un peso molecular promedio en peso M_w de 1.550.000, y una distribución de peso molecular promedio M_w/M_n de 2,9. Oppanol® B10 tiene un peso molecular promedio en viscosidad M_v de 40.000, y a peso molecular promedio en peso M_w de 53.000, y una distribución de peso molecular promedio M_w/M_n de 3,2. In ciertas realizaciones, puede añadirse polibuteno a los poliisobutilenos. El contenido de sólidos de poliisobutilenos en disolventes es habitualmente entre el 30 y el 50 %, preferiblemente entre el 35 y el 40 %. El experto en la técnica sabe que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

En una realización preferida, el polímero no híbrido se selecciona de polímeros acrílicos. Preferiblemente, los polímeros acrílicos son adhesivos sensibles a la presión basados en acrilatos y también pueden referirse como adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato, o adhesivos sensibles a la presión de acrilato. Los adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato pueden tener un contenido de sólidos preferiblemente entre el 30 % y el 60 %. Los polímeros acrílicos, y en particular los adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato pueden comprender o no grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido carboxílico neutralizados y mezclas de los mismos. De este modo, el término "grupos funcionales" se refiere en particular a grupos hidroxilo y ácido carboxílico y grupos ácido carboxílico desprotonados. Preferiblemente, el polímero no híbrido se selecciona de polímeros acrílicos que comprenden grupos hidroxilo y sin grupos ácido carboxílico y más preferiblemente es un copolímero basado en acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicidilo.

El polímero no híbrido puede estar reticulado por un agente de reticulación y preferiblemente puede estar reticulado por un agente de reticulación de titanio, o el polímero no híbrido (adhesivo sensible a la presión no híbrido) no está reticulado por un agente de reticulación.

Los productos comerciales correspondientes están disponibles, por ejemplo, en Henkel con el nombre comercial Duro Tak®. Dichos adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato están basados en monómeros seleccionados de uno o más de ácido acrílico, butilacrilato, 2-etilhexilacrilato, glicidilmetacrilato, 2-hidroxietilacrilato, metilacrilato, metilmetacrilato, t-octilacrilamida y vinilacetato, y se proporcionan en acetato de etilo, heptanos, n-heptano, hexano, metanol, etanol, isopropanol, 2,4-pentanediona, tolueno o xileno o mezclas de los mismos.

Los adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato específicos están disponibles como:

- Duro-Tak™ 387-2287 o Duro-Tak™ 87-2287 (un copolímero basado en acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicidilo proporcionado como una disolución en acetato de etilo sin agente de reticulación),
- Duro-Tak™ 387-2516 o Duro-Tak™ 87-2516 (un copolímero basado en acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicidilo proporcionado como una disolución en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol con un agente de reticulación de titanio),
- Duro-Tak™ 387-2051 o Duro-Tak™ 87-2051 (un copolímero basado en ácido acrílico, butilacrilato, 2-etilhexilacrilato y acetato de vinilo, proporcionado como una disolución en acetato de etilo y heptano),
- Duro-Tak™ 387-2353 o Duro-Tak™ 87-2353 (un copolímero basado en ácido acrílico, 2-etilhexilacrilato, glicidilmetacrilato y metilacrilato, proporcionado como una disolución en acetato de etilo y hexano),
- Duro-Tak™ 87-4098 (un copolímero basado en acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo, proporcionado como una disolución en acetato de etilo).

También se pueden añadir polímeros adicionales para potenciar la cohesión y/o la adhesión.

Determinados polímeros reducen en particular el flujo en frío y de este modo son adecuados en particular como polímero adicional. Una matriz polimérica puede mostrar un flujo en frío, ya que dichas composiciones de polímero presentan a menudo, a pesar de una viscosidad muy alta, la capacidad de fluir muy lentamente. De este modo, durante el almacenamiento, la matriz puede fluir en un determinado grado sobre los bordes de la capa de soporte. Esto es un

problema con la capacidad de almacenamiento y puede evitarse por la adición de ciertos polímeros. Un polímero de acrilato básico (por ejemplo, Eudragit® E100) puede usarse, por ejemplo, para reducir el flujo en frío. De este modo, en ciertas realizaciones, la capa que contiene asenapina comprende además un polímero básico, en particular un acrilato con amina funcional tal como, por ejemplo, Eudragit® E100. Eudragit® E100 es un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo, y metacrilato de metilo con una relación de 2:1:1. Los monómeros están distribuidos aleatoriamente a lo largo de la cadena del copolímero. Sobre la base del método SEC, la masa molar promedio en peso (Mw) de Eudragit® E100 es aproximadamente 47.000 g/mol.

Se realizaron pruebas de fuerza de adhesión con la capa matricial de adhesivo que contiene asenapina usando una máquina de prueba de resistencia a la tracción. Antes de la prueba, las muestras se equilibraron 24 horas en condiciones controladas a aprox. temperatura ambiente (23 ± 2 °C) y aprox. rh del 50 % (humedad relativa). Además, las muestras se cortaron en piezas con una anchura fija de 25 mm y una longitud adecuada. Se despegaron los primeros milímetros de la lámina equipada con adhesivo y se aplicó una cinta de empalme al lado adhesivo abierto. Después, la lámina con adhesivo se retiró completamente y la muestra se puso con la superficie de adhesivo en dirección longitudinal en el centro de la placa de prueba limpia (aluminio o acero inoxidable). La placa de prueba se fijó en el agarre inferior de la máquina de resistencia a la tracción. La máquina se ajustó a cero, la cinta de empalme se sujetó en el agarre superior de la máquina. El ángulo de tiro se ajustó a 90°. Después de la medición de la fuerza de adhesión de tres muestras, se calculó el valor medio de la fuerza de adhesión. El valor de la medición se basa en unidades "N/anchura de la muestra" [N/25 mm].

Se realizaron pruebas de pegajosidad (la fuerza que se requiere para separar un objeto de una superficie adhesiva después de un tiempo de contacto corto) con la capa matricial que contiene asenapina según el Método de Prueba Estándar para Pegajosidad Sensible a la Presión de Adhesivos Usando una Máquina de Sonda Invertida (ASTM D 2979 - 01; Reaprobado 2009) usando un comprobador de pegajosidad de prueba PT-1000 (ChemInstruments). Antes de la prueba, las muestras se equilibraron 24 horas en condiciones controladas a aprox. temperatura ambiente (23 ± 2 °C) y aprox. rh del 50 %. Para determinar la pegajosidad, la punta de una sonda limpia con un diámetro de 5 mm se puso en contacto con la superficie adhesiva de la capa matricial que contiene asenapina durante 1 segundo, a una velocidad definida ($10 \pm 0,1$ mm/s), bajo presión definida ($9,79 \pm 0,10$ kPa), a una temperatura dada (23 ± 2 °C) y la unión formada entre la sonda y el adhesivo se rompió posteriormente a la misma velocidad. La pegajosidad se midió como la fuerza máxima requerida para romper la unión de adhesión (véase ASTM D2979 - 01; Reaprobado 2009). Después de la finalización, se calculó el valor medio de los resultados individuales de tres muestras asociadas y el valor de pegajosidad medio se informa en [N].

Aditivos adicionales

El TTS según la invención, en particular la capa que contiene asenapina puede comprender además al menos un excipiente o aditivo. En particular, la capa que contiene asenapina comprende excipientes o aditivos adicionales seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la cristalización, agentes reticulantes, solubilizantes, sustancias de carga, agentes de pegajosidad, agentes formadores de películas, plastificantes, estabilizantes, ablandadores, sustancias para el cuidado de la piel, potenciadores de la permeación, reguladores del pH, y conservantes. Dichos aditivos pueden estar presentes en la capa que contiene asenapina en una cantidad del 0,001 al 10 % en peso.

Debe indicarse que, en las formulaciones farmacéuticas, los componentes de la formulación se clasifican de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas y fisiológicas, y de acuerdo con su función. Esto significa, en particular, que una sustancia o un compuesto que se sitúa en una categoría no queda excluido de situarse en otra categoría de componente de la formulación. Por ejemplo, un cierto polímero puede ser un polímero no híbrido, pero también un agente formador de película. Algunas sustancias pueden ser, por ejemplo, un ablandador típico, pero actuar, al mismo tiempo, como potenciador de la permeación. Los expertos pueden determinar, basándose en su conocimiento general, a qué categoría o categorías de componentes de formulación pertenece una cierta sustancia o compuesto. A continuación, se proporcionan detalles sobre los excipientes y aditivos los cuales, no obstante, deben interpretarse como exclusivos. Pueden usarse también otras sustancias no enumeradas explícitamente en la presente descripción, de acuerdo con la presente invención, y no se excluye el uso de sustancias y/o componentes enumerados explícitamente para una categoría de componentes de la formulación en calidad de otro componente de formulación en el sentido de la presente invención.

El agente reticulante se puede seleccionar en particular del grupo que consiste en agentes reticulantes de aluminio y titanio, tales como acetilacetato de aluminio, acetilacetato de titanio o polibutiltitanato, y, preferentemente, es un agente reticulante de titanio. La cantidad de agente reticulante puede ir del 0,005 al 1 %, y preferentemente del 0,01 al 0,1 % de la capa que contiene asenapina. La capa que contiene asenapina también puede comprender un polímero que sea autorreticulante, es decir, comprende un grupo funcional reticulante tal como grupos glicídilo, que reacciona al calentarse. De acuerdo con una realización específica adicional, la capa que contiene asenapina comprende un agente reticulante según lo anterior y un polímero autorreticulante.

En una realización, la capa que contiene asenapina comprende además un inhibidor de la cristalización. Los ejemplos adecuados de inhibidores de la cristalización incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de acetato de vinilo/vinilpirrolidona y derivados de celulosa. El inhibidor de la cristalización es preferiblemente polivinilpirrolidona, más preferiblemente

polivinilpirrolidona soluble. El inhibidor de la cristalización puede incrementar la solubilidad del agente activo o inhibir la cristalización del agente activo.

5 El término "polivinilpirrolidona soluble" se refiere a polivinilpirrolidona que es soluble con más del 10 % en por lo menos, preferiblemente también en agua, dietilen glicol, metanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, cloroformo, cloruro de metileno, 2-pirrolidona, macrogol 400, 1,2 propilen glicol, 1,4 butanodiol, glicerol, trietanolamina, ácido propiónico y ácido acético. Los ejemplos de polivinilpirrolidonas que están disponibles comercialmente incluyen Kollidon® 12 PF, Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25, Kollidon® 30 y Kollidon® 90 F suministradas por BASF, o povidona K90F.

10 En una realización, la capa que contiene asenapina comprende además un estabilizador, en donde el estabilizador se selecciona preferiblemente de tocoferol y derivados éster del mismo y ácido ascórbico y derivados éster del mismo. Los estabilizadores preferidos incluyen tocoferol y derivados éster del mismo, ácido ascórbico y derivados éster del mismo, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Se prefiere particularmente el tocoferol.

En una realización, la capa que contiene asenapina comprende además un ablandador. Los ablandadores ejemplares incluyen alcoholes lineales o ramificados, saturados o insaturados que tienen 6 a 20 átomos de carbono.

15 En el caso en el que se requiera que la capa que contiene asenapina tenga propiedades autoadhesivas y se seleccionen uno o más polímeros que no proporcionen propiedades autoadhesivas suficientes, se añade un fijador. El fijador puede seleccionarse de polivinil alcohol, alginato, goma guar, triglicéridos, dipropilen glicol, resinas, ésteres de resinas, terpenos y derivados de los mismos, adhesivos de etilen acetato de vinilo, dimetilpolisiloxanos y polibutenos.

20 En ciertas realizaciones, la capa que contiene asenapina comprende un agente formador de película seleccionado de polivinilpirrolidona y en particular polivinilpirrolidona soluble, Soluplus® (Soluplus® es un copolímero de injerto basado en polietilen glicol, poliactato de vinilo y polivinilcaprolactama, también abreviado como PVAc-PVCap- PEG), polietilen glicol, derivados de celulosa y otros aditivos hidrófilos. Soluplus puede seleccionarse de copolímeros de injerto basados en polietilen glicol, poliactato de vinilo y polivinilcaprolactama (PVAc-PVCap-PEG).

25 En ciertas realizaciones, la capa que contiene asenapina comprende un potenciador de la permeación. Los potenciadores de la permeación son sustancias que influyen en las propiedades de barrera del estrato córneo en el sentido de incrementar la permeabilidad del agente activo. Algunos ejemplos de potenciadores de la permeación son alcoholes polihídricos tales como dipropilen glicol, propilen glicol, y polietilen glicol; aceites tales como aceite de oliva, escualeno, y lanolina; éteres grasos tales como cetil éter y oleil éter; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo; urea y derivados de urea tales como alantoína; disolventes polares tales como dimetildecilfosfóxido, metilcetilsulfóxido, dimetilaurilamina, dodecil pirrolidona, isosorbitol, dimetilacetónido, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido, y dimetilformamida; ácido salicílico; aminoácidos; nicotinato de bencilo; y tensioactivos alifáticos de alto peso molecular tales como sales de sulfato de laurilo. Otros agentes incluyen ácido oleico y linoleico, ácido ascórbico, pantenol, hidroxitolueno butilado, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, oleato de propilo, y palmitato de isopropilo. Preferiblemente, el potenciador de la permeación se selecciona de monoetil éter de dietilen glicol, adipato de diisopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, lactato de laurilo, dimetilpropilen urea y una mezcla de monoésteres de propilen glicol y diésteres de ácidos grasos.

35 Se ha encontrado que el TTS proporciona una permeabilidad suficiente de la asenapina incluso si no está presente un potenciador de la permeación. Por lo tanto, en ciertas realizaciones de la invención, la capa que contiene asenapina no comprende un potenciador de la permeación.

40 La capa que contiene asenapina según la invención puede comprender un solubilizante. El solubilizante se selecciona preferiblemente de alcoholes polihídricos tales como 1,2-propanodiol, diversos butanodiolos, glicerol, polietilen glicol 400, tetrahidrofurfuril alcohol y monoetil éter de dietilen glicol. Además, los respectivos potenciadores de la permeación también pueden actuar como un solubilizante.

Pueden usarse materiales de carga tales como geles de sílice, dióxido de titanio y óxido de cinc conjuntamente con el polímero con el fin de incluir en ciertos parámetros físicos, tales como cohesión y fuerza de unión, de la forma deseada.

45 La capa que contiene asenapina según la invención puede comprender un plastificante. Preferiblemente, el plastificante se selecciona de glicerol, ésteres de glicerol, derivados de glicol, éster de ácido graso, éster de ácido y alcoholes azúcares.

50 La capa que contiene asenapina según la invención puede comprender un ablandador. Preferiblemente, el ablandador se selecciona de alcoholes lineales o ramificados, saturados o insaturados y triglicéridos que tienen 6 a 20 átomos de carbono.

La capa que contiene asenapina según la invención puede comprender una sustancia para el cuidado de la piel. Preferiblemente, la sustancia para el cuidado de la piel se selecciona de dexpanthenol, lecitina, fosfátidos, colesterol, aloe.

La capa que contiene asenapina según la invención puede comprender un regulador del pH. Preferiblemente, el regulador del pH se selecciona de derivados de amina, derivados de álcali inorgánico, polímeros con funcionalidad básica y ácida, respectivamente.

5 En general, se prefiere según la invención que no se requieran aditivos adicionales. De este modo, el TTS tiene una estructura de baja complejidad.

Características deliberación

Los TTS de acuerdo con la invención, están diseñados para administrar transdérmicamente asenapina a la circulación sistémica durante un periodo de tiempo prolongado predefinido.

10 En un aspecto, los TTS de acuerdo con la invención proporcionan una velocidad de liberación media de 0,5 a 20 mg/día, preferiblemente de 1,0 a 15 mg/día, y más preferiblemente de 2,0 a 10 mg / día durante por lo menos 24 horas de administración, preferiblemente durante por lo menos 48 horas de administración, más preferiblemente durante por lo menos 72 horas de administración

15 De acuerdo con ciertas realizaciones, los TTS de acuerdo con la invención proporcionan una velocidad acumulada de permeación en la piel, de asenapina, a la hora 48 o a la hora 72, según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$, preferiblemente de 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a 17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ y más preferiblemente de 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a 12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$.

En realizaciones específicas de la invención, el TTS de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente proporciona una velocidad de permeación de asenapina en la piel según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de

20 0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a 10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ en las primeras 8 horas,
 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ a 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ desde la hora 8 hasta la hora 24,
 5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ to 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ desde la hora 24 hasta la hora 32,
 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ to 22 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ desde la hora 32 hasta la hora 48,
 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ to 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$ desde la hora 48 hasta la hora 72.

25 En ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico según la invención proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,05 mg/cm^2 a 1,0 mg/cm^2 , preferentemente de 0,1 mg/cm^2 a 0,8 mg/cm^2 durante un periodo de tiempo de 48 horas.

30 En ciertas realizaciones, el sistema terapéutico transdérmico según la invención proporciona una cantidad permeada acumulada de asenapina según se mide en una celda de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, de 0,1 mg/cm^2 a 2,0 mg/cm^2 , preferentemente 0,2 mg/cm^2 a 1,2 mg/cm^2 durante un periodo de tiempo de 72 horas.

Además, en ciertas realizaciones, la presente invención está relacionada con un sistema terapéutico transdérmico proporcionando por vía transdérmica por administración transdérmica uno o más parámetros farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste en

35 una AUC_{0-48} de 20 a 300 (ng / mL) h, preferiblemente de 30 a 200 (ng / mL) h,
 una AUC_{0-72} de 30 a 400 (ng / mL) h, preferiblemente de 50 a 300 (ng / mL) h,
 una AUC_{0-84} de 35 a 450 (ng / mL) h, preferiblemente de 60 a 350 (ng / mL) h,
 una relación $C_{\text{máx}}$ a C_{48} de menos de 2,0, preferiblemente de menos de 1,5 y más preferiblemente de menos de 1,3,
 una relación $C_{\text{máx}}$ a C_{72} de menos de 3,0, preferiblemente de menos de 2,5 y más preferiblemente de menos de 2,0,
 40 una relación $C_{\text{máx}}$ a C_{84} de menos de 3,5, preferiblemente de menos de 3,0, más preferiblemente de menos de 2,5 y lo más preferiblemente de menos de 2,0.

Método de tratamiento / uso médico

De acuerdo con un aspecto específico de la presente invención, el TTS según la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento. En particular, el TTS según la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento de un paciente humano.

45 En ciertas realizaciones, el TTS según la invención está destinado a usarse en un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o trastorno bipolar. En particular, el TTS según la invención está destinado a usarse en un método de

tratamiento del trastorno bipolar, y en particular está destinado a usarse en un método de tratamiento episodios maniacos agudos o mixtos del trastorno bipolar.

5 El TTS puede estar además destinado a usarse en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de por lo menos 24 horas o 1 día, por lo menos 48 horas o 2 días, o por lo menos 72 horas o 3 días. Además, el TTS puede estar destinado a usarse en un método de tratamiento con un intervalo de dosificación de hasta 168 horas o 7 días, hasta 120 horas o 5 días, o hasta 96 horas o 4 días. El intervalo de dosificación puede ser en particular 24 horas o 1 día, 48 horas o 2 días, o 84 horas o 3,5 días.

10 Por consiguiente, la invención se refiere también a un TTS destinado a usarse en un método de tratamiento, y, en particular, destinado a usarse en un método de tratamiento de esquizofrenia y/o trastorno bipolar, y, en particular, episodios maniacos agudos o mixtos de trastorno bipolar, en un tratamiento continuado con un modo de cambio del TTS de una vez al día (intervalo de dosificación de 24 horas ó 1 día), un modo de cambio del TTS de dos veces a la semana (intervalo de dosificación de 84 horas o 3,5 días) o un modo de cambio del TTS de una vez a la semana (intervalo de dosificación de 168 horas, o 7 días).

15 Según otro aspecto específico, la presente invención también se refiere a un método de tratamiento, y en particular un método para tratar a un paciente humano.

La invención se refiere en particular a un método de tratamiento, que incluye aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención a la piel de un paciente.

La invención se refiere en particular a un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o trastorno bipolar, que incluye aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención a la piel de un paciente.

20 La invención se refiere en particular a un método de tratamiento del trastorno bipolar y en particular episodios maniacos agudos o mixtos del trastorno bipolar, que incluye aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención a la piel de un paciente.

25 El método de tratamiento como se ha indicado anteriormente puede incluir en particular aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención durante por lo menos 24 horas o 1 día, por lo menos 48 horas o 2 días, o por lo menos 72 horas o 3 días a la piel de un paciente.

30 El método de tratamiento como se ha indicado anteriormente también puede incluir aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención durante hasta 168 horas o 7 días, hasta 120 horas o 5 días, o hasta 96 horas o 4 días a la piel de un paciente. Específicamente, el método de tratamiento como se ha indicado anteriormente puede incluir en particular aplicar un sistema terapéutico transdérmico según la invención durante 24 horas o 1 día, 48 horas o 2 días, o 84 horas o 3,5 días a la piel de un paciente.

Por consiguiente, la invención también se refiere a un método de tratamiento en un tratamiento continuo con un modo de cambio de TTS de una vez al día (intervalo de dosificación de 24 horas o 1 día), modo de cambio de TTS de dos veces a la semana (intervalo de dosificación de 84 horas o 3,5 días) o modo de cambio de TTS de una vez a la semana (intervalo de dosificación de 168 horas o 7 días).

35 Los inventores han mostrado sorprendentemente que puede mantenerse una concentración de asenapina en plasma sanguíneo relativamente constante durante un periodo de tiempo prolongado mediante la aportación transdérmica de asenapina.

Proceso de fabricación

40 La invención se refiere además a un proceso de fabricación de una capa que contiene asenapina para su uso en un sistema terapéutico transdérmico y una estructura de capa que contiene asenapina y un TTS correspondiente.

El proceso de fabricación de una capa que contiene asenapina para su uso en un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención puede comprender las etapas de:

1) combinar por lo menos los componentes asenapina y un polímero híbrido de acrílico y silicona, en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;

45 2) recubrir la capa de soporte o revestimiento desprendible con la composición de recubrimiento; y

3) secar la composición de recubrimiento aplicada para formar la capa que contiene asenapina.

En este proceso de fabricación, el polímero híbrido de acrílico y silicona se proporciona preferiblemente como una disolución en acetato de etilo o en n-heptano, preferiblemente en acetato de etilo.

50 En este proceso de fabricación, preferentemente en la etapa 1) la asenapina se disuelve para obtener una composición de recubrimiento.

En el proceso descrito anteriormente, preferentemente el disolvente se selecciona de entre disolventes alcohólicos, en particular metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos, y de entre disolventes no alcohólicos, en particular acetato de etilo, hexano, n-heptano, éter de petróleo, tolueno y mezclas de los mismos, y más preferentemente, se selecciona de entre etanol y acetato de etilo.

5 En ciertas realizaciones, el polímero híbrido de acrílico y silicona se proporciona como una disolución en acetato de etilo, n-heptano, metanol o etanol con un contenido de sólidos del 30 al 70 % en peso. Preferiblemente, el polímero híbrido de acrílico y silicona se proporciona como una disolución en acetato de etilo o n-heptano con un contenido de sólidos del 40 al 60 % en peso.

10 En la etapa 3), el secado se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura de 40 a 90 °C, más preferentemente de 50 a 80 °C.

Ejemplos

15 A continuación, se describirá más exhaustivamente la presente invención en referencia a los ejemplos adjuntos. No obstante, debe entenderse que la siguiente descripción es solamente ilustrativa, y no debe considerarse en modo alguno como restrictiva de la invención. Los valores numéricos proporcionados en los ejemplos en relación con la cantidad de ingredientes de la composición o el peso del área pueden variar ligeramente debido a la variabilidad de la fabricación.

Ejemplos 1A, 1B y ejemplo de referencia 1C

Composición de recubrimiento

20 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen asenapina de los Ejemplos 1a, 1b y del Ejemplo de Referencia 1c se resumen en la Tabla 1.1 a continuación. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso como también se indica en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 1a		Ej. 1b		Ej. de Ref. 1c	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,34	6,70	0,34	6,81	0,33	6,61
Adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en n-Hexano. Contenido de sólidos de aproximadamente el 50 % en peso (Dow-Corning® 7-6301)	9,37	93,30	-	-	-	-
Adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente el 50 % en peso (Dow-Corning® 7-6302)	-	-	9,31	93,19	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente el 50,5 % en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	-	-	9,24	93,39
Acetato de etilo	-	-	-	-	2,06	-
Total	9,71	100,00	9,65	100,00	11,63	100,00
Peso del área [g/m ²]	101,70		109,85		102,50	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	0,681		0,737		0,677	

Preparación de la composición de recubrimiento

Un vaso de precipitados se cargó con la base de asenapina y con el disolvente (acetato de etilo), si es aplicable (Ejemplo de Referencia 1c). Se añadió el adhesivo acrílico sensible a la presión Duro-Tak™ 387-2287 (Ejemplo de Referencia 1c) o el adhesivo acrílico sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona 7-6301 (Ejemplo 1a) o 7-6302 (Ejemplo 1b) y la mezcla se agitó hasta 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea (el tiempo de agitación es 60 minutos o superior en todos los ejemplos, sino se indica lo contrario).

Aplicación de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm (Ejemplo de Referencia 1c) o fluoropolimerizada, espesor de 75 µm (ejemplos 1a, 1b), que puede actuar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 60 °C (Ejemplo 1b y Ejemplo de Referencia 1c) o 90 °C (Ejemplo 1a). El espesor del recubrimiento proporcionó un peso de área de la capa de adhesivo sensible a la presión que contiene asenapina de 101,70 g/m² (Ejemplo 1a), 109,85 g/m² (Ejemplo 1b), y 102,50 g/m² (Ejemplo de Referencia 1c), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.

Preparación de los TTS (en relación con todos los ejemplos)

A continuación, los sistemas individuales (TTS) se troquelaron a partir de la estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina. En realizaciones específicas, se puede proporcionar un TTS según se ha descrito anteriormente con una capa autoadhesiva adicional de área superficial mayor, preferentemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa matricial de adhesivo sensible a la presión la cual está libre de agente activo. Esto resulta ventajoso cuando el TTS, sobre la base de solamente sus propiedades físicas, no se pueda suficientemente a la piel y/o cuando la capa matricial que contiene asenapina, con el fin de evitar derroche de material, tiene esquinas pronunciadas (formas cuadradas o rectangulares). A continuación, los TTS se troquelan y se sellan en bolsas del material de envasado principal.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS preparados de acuerdo con los Ejemplos 1a, 1b y el Ejemplo de Referencia 1c se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,145 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (disolución de tampón fosfato pH 5,5, con azida salina al 0,1 % como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1 °C y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 1.2 y en la Figura 1a.

Tabla 1.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/cm ² -h]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)		Ej. 1b (n = 2)		Ej. de Ref. 1c (n = 2)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	0,44	0,43	0,17	0,24	0	0
8	3,09	2,25	2,29	1,56	1,36	1,18
12	5,76	1,19	6,79	1,75	3,04	0,2
16	10,11	1,51	6,34	0,83	6,03	0,85

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]						
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 1a (n = 3)		Ej. 1b (n = 2)		Ej. de Ref. 1c (n = 2)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD	Velocidad	SD
20	11,72	0,54	8,43	1,8	7,92	2,49
24	11,40	2,29	7,86	0,32	7,56	1,14
32	9,57	0,01	7,90	0,06	6,22	0,22
40	9,78	0,32	6,85	0,33	6,87	0,3
48	8,42	0,51	7,62	0,44	6,22	0,49
56	7,33	0,5	6,47	0,27	5,52	0,24
64	6,17	0,3	5,53	0,05	5,08	0,08
72	4,92	0,33	4,51	0,03	4,47	0,28

Utilización de asenapina

La utilización de asenapina a las 72 h se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 1.3 y en la Figura 1b.

5 Tabla 1.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]		
Ejemplo 1a (n = 3)	Ejemplo 1b (n = 3)	Ejemplo de Referencia 1c (n = 3)
79,36	59,46	55,92

Ejemplos 2A y ejemplo de referencia 2B

Composición de recubrimiento

10 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen del Ejemplo 2a y del Ejemplo de Referencia 2b se resumen en la Tabla 2.1 siguiente. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 2a		Ej. de Ref. 2b	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	0,68	13,40	0,68	13,59
Adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente el 50 % en peso (Dow-Corning® 7-6302)	8,79	86,60	-	-

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 2a		Ej. de Ref. 2b	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5 % en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	8,56	86,41
Acetato de etilo	-	-	2,37	-
Total	9,47	100,00	11,61	100,00
Peso del área [g/m ²]	117,50		97,80	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	1,570		1,328	

Preparación de la composición de recubrimiento

Para el Ejemplo 2a y el Ejemplo de Referencia 2b, las composiciones de recubrimiento se prepararon según se describe en el Ejemplo 1b y en el Ejemplo de Referencia 1c.

5 Aplicación de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm (Ejemplo de Referencia 2b) o fluoropolimerizada, espesor de 75 µm (Ejemplo 2a), que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 10 minutos a temperatura ambiente y 20 minutos a 60 °C (Ejemplo 2a y Ejemplo de Referencia 2b). El espesor del recubrimiento proporcionó un peso de área de la capa de adhesivo sensible a la presión que contiene asenapina de 117,50 g/m² (Ejemplo 2a) y 97,80 g/m² (Ejemplo de Referencia 2b), respectivamente. La película seca se laminó con una capa de soporte de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.

Preparación del TTS

15 Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con el Ejemplo 2a y el Ejemplo de Referencia 2b se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,145 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (disolución que contenía tampón fosfato al 60 % pH 5,5, dipropileno glicol al 30 %, acetonitrilo al 10 %) a una temperatura de 32 ± 1°C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 2.2 y en la Figura 2a.

Tabla 2.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/cm ² -h]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 2a (n = 3)		Ej. de Ref. 2b (n = 2)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 2a (n = 3)		Ej. de Ref. 2b (n = 2)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
4	0,64	0,17	1,04	0,24
8	4,50	0,6	6,30	1,93
12	9,40	1,69	9,04	0,46
16	12,51	1,21	12,17	1,97
20	13,72	2,18	14,71	1,66
24	15,84	0,89	18,98	2,5
32	13,13	0,26	15,29	1,35
40	13,59	0,49	14,84	1,04
48	12,53	0,41	13,30	0,83
56	11,06	0,76	11,68	0,26
64	9,94	0,68	10,35	0,12
72	8,95	0,51	8,89	0,07

Utilización de asenapina

La utilización de asenapina a las 72 horas se calculó sobre la base de la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 2.3 y en la Figura 2b.

5 Tabla 2.3

Utilización de asenapina después de 72 h [%]	
Ejemplo 2a (n = 3)	Reference Ejemplo 2b (n = 2)
49,67	63,55

Ejemplos 3A y ejemplo de referencia 3B

Composición de recubrimiento

10 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen asenapina del Ejemplo 3a y del Ejemplo de Referencia 3b se resumen en la siguiente Tabla 3.1 a continuación. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 3a	Ej. de Ref. 3b
---------------------------------------	---------------	-----------------------

	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Asenapina base	3,60	17,73	3,61	18,00
Adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente del 50 % en peso (Dow-Corning® 7-6302)	33,42	82,27	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5 % en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	32,57	82,00
Acetato de etilo	2,47	-	10,44	-
Total	39,49	100,00	46,62	100,00
Peso del Área [g/m ²]	174,50		148,60	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	3,090		2,672	

Preparación de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento del Ejemplo 3a y el Ejemplo de Referencia 3b se preparó según se describe en el Ejemplo de Referencia 1c, pero agitando hasta 1.000 rpm para el Ejemplo 3a.

5 Aplicación de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm (Ejemplo de Referencia 3b) o fluoropolimerizada, espesor de 75 µm (Ejemplo 3a), que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 60 °C. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso de área de la capa de adhesivo sensible a la presión que contiene asenapina de 174,50 g/m² (Ejemplo 3a) y 148,60 g/m² (Ejemplo de Referencia 3b), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de soporte de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.

Preparación de los TTS

Véase el Ejemplo 1.

15 Medición de la velocidad de permeación de la piel

Se determinaron la cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con el Ejemplo 3a y los Ejemplos de Referencia 3b mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. A partir de los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 1,156 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (disolución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1 % como agente bacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1 °C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la Tabla 3.2 y en las Figuras 3a y 3b.

25 Tabla 3.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [µg/cm ² -h]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3a (n = 3)		Ej. de Ref. 3b (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 3a (n = 3)		Ej. de Ref. 3b (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
4	2,05	1,09	1,71	0,31
8	7,51	2,61	6,95	0,54
12	12,04	3,07	10,46	1,73
16	14,56	3,03	12,35	6,12
20	15,88	2,28	13,90	3,42
24	16,86	2,43	16,44	4,83
32	15,83	1,99	14,24	2,55
40	16,27	1,82	14,73	2,81
48	15,59	1,76	15,06	2,79
56	15,16	1,04	14,13	1,94
64	14,55	0,11	13,79	1,25
72	14,50	0,61	13,66	1,01
96	10,83	1,32	10,19	0,94
120	9,80	1,05	9,66	0,65
144	8,40	0,1	7,96	0,3
168	7,82	1,16	6,99	0,33

Utilización de asenapina

La utilización de asenapina a las 72 h y 168 horas se calculó basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 horas y a las 168 horas y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 3.3 y en la Figura 3c.

5

Tabla 3.3

Utilización de asenapina después de 72 h y después de 168 h [%]			
Ejemplo 3a - 72 h (n = 3)	Ejemplo 3a - 168 h (n = 3)	Ej. de Ref. 3b - 72 h (n = 3)	Ej. de Ref. 3b - 168 h (n = 3)
32,71	61,34	30,16	66,16

Ejemplos 4a y Ejemplo de Referencia 4b**Composición de recubrimiento**

5 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen asenapina del Ejemplo 4a y del Ejemplo de Referencia 4b se resumen en la Tabla 4.1 a continuación. Las formulaciones se basan en el porcentaje en peso, tal como se indica también en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1

Ingrediente (Nombre Comercial)	Ej. 4a		Ej. de Ref. 4b	
	Cant [g]	Sólidos [%]	Cant [g]	Sólidos [%]
Base de asenapina	4,01	16,38	4,00	16,48
Adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos de aproximadamente el 50 % en peso (Dow-Corning® 7-6302)	40,23	83,62	-	-
Adhesivo acrílico en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50,5 % en peso (Duro-Tak™ 387-2287)	-	-	40,16	83,52
Acetato de etilo	4,52	-	12,32	-
Total	48,76	100,00	56,48	100,00
Peso del Área [g/m ²]	138,20		135,70	
Contenido de asenapina [mg/cm ²]	2,263		2,237	

Preparación de la composición de recubrimiento

10 Para el Ejemplo 4a y el Ejemplo de Referencia 4b, se cargó un vaso de precipitados con la base de y con el disolvente (acetato de etilo). Se añadió el adhesivo sensible a la presión respectivo y la mezcla se agitó entonces a aprox. 500 rpm hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

Aplicación de la composición de recubrimiento

15 La composición de recubrimiento que contiene asenapina resultante se aplicó como recubrimiento sobre una película de tereftalato de polietileno (siliconada, espesor de 100 µm (Ejemplo de Referencia 4b) o fluoropolimerizada, espesor de 75 µm (Ejemplo 4a)), que puede funcionar como revestimiento desprendible) y se secó durante aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente y 25 minutos a 60 °C. El espesor de recubrimiento proporcionó un peso de área de la capa de adhesivo sensible a la presión que contiene asenapina de 138,20 g/m² (Ejemplo 4a) y 135,7 g/m² (Ejemplo de Referencia 4b), respectivamente. La película secada se laminó con una capa de soporte de tereftalato de polietileno (espesor de 23 µm) para proporcionar una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.

20 Preparación de los TTS

Véase el Ejemplo 1.

Medición de la velocidad de permeación de la piel

25 La cantidad permeada y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS preparados de acuerdo con el Ejemplo 4a y el Ejemplo de Referencia 4b se determinaron mediante experimentos *in vitro* de acuerdo con las Directrices de la OECD (adoptadas el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una celda de difusión de Franz de 7,0 ml. Se usó piel de cerdo *minipig Goettingen* (hembra) de espesor parcial. Se usó un dermatomo para preparar piel a un espesor de 800 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. Se obtuvieron, a partir de los TTS, piezas troqueladas con un área de 1,156 cm². Se midió la cantidad permeada de asenapina en el medio receptor de la celda de Franz (disolución de tampón fosfato pH 5,5 con azida salina al 0,1% como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 ± 1 °C, y se calculó la velocidad de permeación de la piel correspondiente. Los resultados se muestran en la

30 Tabla 4.2 y en las Figuras 4a y 4b.

Tabla 4.2

Velocidad de permeación de la piel con SD [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-h}$]				
Tiempo transcurrido [h]	Ej. 4a (n = 3)		Ej. de Ref. 4b (n = 3)	
	Velocidad	SD	Velocidad	SD
0	0	0	0	0
4	0,77	0,43	0,45	0,09
8	7,01	3,13	3,96	0,79
12	12,05	1,78	8,65	1
16	17,39	4,51	11,62	0,59
20	18,21	3,99	13,53	0,83
24	20,14	3,11	15,27	0,75
32	18,22	2,43	13,36	0,52
40	18,69	2	14,68	0,49
48	17,57	1,44	14,89	0,37
56	16,87	1,02	14,60	0,6
64	15,72	1,27	14,67	0,47
72	14,63	1,44	13,54	0,14
96	10,56	0,18	9,95	0,12
120	8,12	0,71	9,36	0,13
144	5,75	1,1	7,73	0,18
168	4,13	0,86	6,20	0,18

5 Utilización de asenapina

Se calculó la utilización de asenapina a las 72 h y a las 168 h basándose en la cantidad permeada acumulada a las 72 h y el contenido inicial de asenapina. Los resultados se muestran en la Tabla 4.3 y en la Figura 4c.

Tabla 4.3

Utilización of asenapina después de 72 horas y después de 168 horas [%]
--

Ejemplo 4a - 72 h (n = 3)	Ejemplo 4a - 168 h (n = 3)	Ej. de Ref. 4b - 72 h (n = 3)	Ej. de Ref. 4b -168 h (n = 3)
49,26	79,57	40,24	75,92

Estudio *in vivo* usando cerdos *minipig* Goettingen

- Las liberaciones *in vivo* y las velocidades de permeación en la piel correspondientes de los TTS preparados de acuerdo con el Ejemplo 4a y el Ejemplo de Referencia 4b se determinaron mediante experimentos *in vivo* usando cerdos *minipig* Goettingen (hembras, de aproximadamente 6 meses, aleatorizadas mediante un método de muestreo aleatorio simple). De los TTS se obtuvieron piezas troqueladas con un área de 10 cm², y se usó un cerdo *minipig* Goettingen para una formulación de TTS. Se usaron tres TTS que contenían fármaco y un placebo (cada uno de 10 cm²) por cerdo *minipig*. El tiempo de aplicación total de la totalidad de los 4 parches por cerdo *minipig* (3 con activo y 1 placebo) fue de 84 horas.
- 10 Durante el estudio, los cerdos *minipig* se mantuvieron a 22 ± 3 °C, a una humedad relativa del 40 ± 15 %, con iluminación desde las 6 am a las 6 pm y con pienso bajo en calorías, *ssniff*, dos veces al día de aproximadamente 140-200 g por animal, y con agua *ad libitum*.
- 15 Tras la anterior aplicación monodosis del TTS (3*verum y 1 placebo, cada uno de 10 cm²), se extrajeron muestras de sangre de 3 ml a las 0 horas, las 4 horas, las 8 horas, las 12 horas, las 24 horas, las 32 horas, las 48 horas, las 56 horas, las 72 horas, las 84 horas y las 96 horas, y las muestras de sangre se centrifugaron 10 minutos a 2.000 x g con el fin de obtener plasma sanguíneo. La concentración de asenapina en el plasma sanguíneo se determinó mediante un método de LC con detección de MS/MS. Se calcularon valores de AUC a partir de la concentración en plasma sanguíneo. La cantidad residual de asenapina se determinó en los TTS retirados mediante HPLC cuantitativa (véase más arriba) y la cantidad aportada dérmicamente de asenapina se calculó como la diferencia con respecto a la cantidad inicial de asenapina incluida en el TTS. Los resultados se muestran en las Tabla 4.4 y en la Figura 4d.
- 20

Tabla 4.4

Tiempo	Concentración de asenapina en el plasma sanguíneo [ng/ml]	
	Ej. 4a	Ej. de Ref. 4b
0	0	0
4	0,6168	0,3042
8	3,1725	1,8003
12	6,7140	3,3173
24	5,3344	4,4292
32	5,4509	4,0957
48	5,7822	3,6241
56	3,4738	2,8258
72	4,7807	3,0152
84	4,1305	2,5156
96	1,2651	0,8502
AUC ₍₀₋₂₄₎ [(ng/ml) h]	100,9	61,5

Tiempo	Concentración de asenapina en el plasma sanguíneo [ng/ml]	
	Ej. 4a	Ej. de Ref. 4b
AUC ₍₀₋₄₈₎ [(ng/ml) h]	233,9	157,4
AUC ₍₀₋₇₂₎ [(ng/ml) h]	336,9	229,9
AUC ₍₀₋₈₄₎ [(ng/ml) h]	390,4	263,1
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(ng/ml) h]	422,8	283,3
C _{max} [ng/ml]	6,7	4,4

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de asenapina, que comprende una estructura de capas que contiene asenapina, comprendiendo dicha estructura de capas que contiene asenapina:
 - A) una capa de soporte;
 - 5 B) una capa que contiene asenapina;

en donde el sistema terapéutico transdérmico comprende un polímero híbrido de acrílico y silicona.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1,

en donde la capa que contiene asenapina comprende

 1. asenapina; y
 - 10 2. el polímero híbrido de acrílico y silicona.
3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 o 2,

en donde la capa que contiene asenapina es una capa matricial, y preferiblemente es una capa de adhesivo sensible a la presión, y/o

en donde la estructura de capas que contiene asenapina es una estructura de capas autoadhesiva que contiene asenapina.
4. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en donde la capa que contiene asenapina contiene por lo menos 0,10 mg/cm², preferiblemente por lo menos 0,30 mg/cm², más preferiblemente por lo menos 0,50 mg/cm² y lo más preferiblemente por lo menos 0,60 mg/cm² de asenapina, y/o

20 en donde la capa que contiene asenapina contiene menos de 4,0 mg/cm², menos de 3,2 mg/cm², menos de 2,4 mg/cm² o menos de 1,7 mg/cm² de asenapina, y/o

en donde el peso del área de la capa que contiene asenapina varía de 50 a 230 g/m², preferiblemente de 70 a 190 g/m², y más preferiblemente de 90 a 150 g/m².
5. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

25 en donde la cantidad de asenapina en la capa que contiene asenapina varía del 2 al 25 %, preferiblemente del 3 al 20 % y más preferiblemente del 4 al 15 % de la capa que contiene asenapina, y/o

en donde la cantidad de asenapina contenida en el sistema terapéutico transdérmico varía de 3 a 100 mg, preferiblemente de 3 a 21 mg o de 10 a 80 mg, y lo más preferiblemente de 3,5 a 14 mg o de 15 a 60 mg.
6. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

30 en donde la cantidad del polímero híbrido de acrílico y silicona varía del 55 al 98 %, preferiblemente del 70 al 98 % o del 80 al 98 % en peso basados en el peso total de la capa que contiene asenapina, y/o

en donde la asenapina en la capa que contiene asenapina está incluida en la forma de la base libre.
7. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

35 en donde el polímero híbrido de acrílico y silicona es un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona, y preferiblemente es un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona que se puede obtener a partir de

(a) una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato.
8. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

40 en donde el polímero híbrido de acrílico y silicona es un adhesivo sensible a la presión de híbrido de acrílico y silicona que comprende el producto de la reacción de

- (a) una composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato;
- (b) un monómero insaturado etilénicamente; y
- (c) un iniciador.
- 5 9. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 7 u 8,
- en donde la composición de adhesivo sensible a la presión que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato comprende el producto de la reacción de condensación de
- (a1) una resina de silicona, y
- (a2) un polímero de silicona, y
- 10 (a3) un agente de terminación de cadena que contiene silicona que comprende una funcionalidad acrilato o metacrilato.
10. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- en donde el polímero híbrido de acrílico y silicona comprende un producto de la reacción de un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico, en donde el polímero acrílico está autorreticulado covalentemente y unido covalentemente al polímero de silicona y/o a la resina de silicona.
- 15 11. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,
- en donde el polímero híbrido de acrílico y silicona en la capa que contiene asenapina contiene una fase externa de silicona continua y una fase interna acrílica discontinua, o
- en donde el polímero híbrido de acrílico y silicona en la capa que contiene asenapina contiene una fase externa acrílica continua y una fase interna de silicona discontinua.
- 20 12. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11,
- en donde la capa que contiene asenapina comprende un polímero no híbrido,
- en donde el polímero no híbrido es preferiblemente un adhesivo sensible a la presión no híbrido,
- en donde el polímero no híbrido se selecciona preferiblemente de polisiloxanos, poliisobutilenos, copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno y polímeros acrílicos.
- 25 13. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
- en donde el contenido total de polímero en la capa que contiene asenapina varía del 70 al 98 %, preferiblemente del 80 al 98 % y más preferiblemente del 85 al 98 % de la capa que contiene asenapina.
- 30 14. Sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 destinado a usarse en un método de tratamiento, preferiblemente un método de tratamiento de la esquizofrenia y/o trastorno bipolar, más preferiblemente destinado a usarse en un método de tratamiento del trastorno bipolar, y en particular de episodios maniacos agudos o mixtos del trastorno bipolar, preferiblemente
- con un intervalo de dosificación de por lo menos 24 horas o 1 día, por lo menos 48 horas o 2 días, o por lo menos 72 horas o 3 días, y/o
- 35 con un intervalo de dosificación de hasta 168 horas o 7 días, hasta 120 horas o 5 días, o hasta 96 horas o 4 días.
15. Un proceso para la fabricación de una capa que contiene asenapina destinada a usarse en un sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13 que comprende las etapas de:
- 1) combinar por lo menos los componentes asenapina y polímero híbrido de acrílico y silicona en un disolvente para obtener una composición de recubrimiento;
- 40 2) recubrir la capa de soporte o revestimiento desprendible con la composición de recubrimiento; y
- 3) secar la composición de recubrimiento aplicada para formar la capa que contiene asenapina.
- en donde el polímero híbrido de acrílico y silicona se proporciona preferiblemente como una disolución en acetato de etilo o en n-heptano, preferiblemente en acetato de etilo.

Fig. 1a

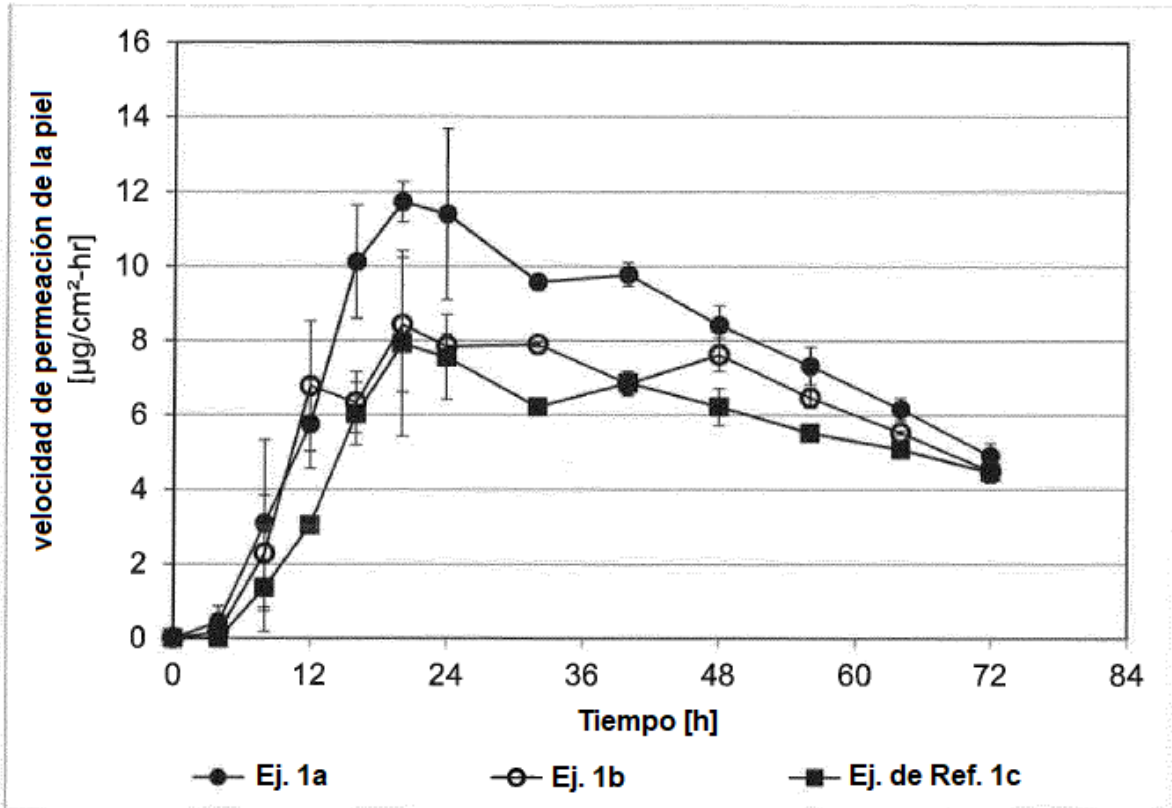


Fig. 1b

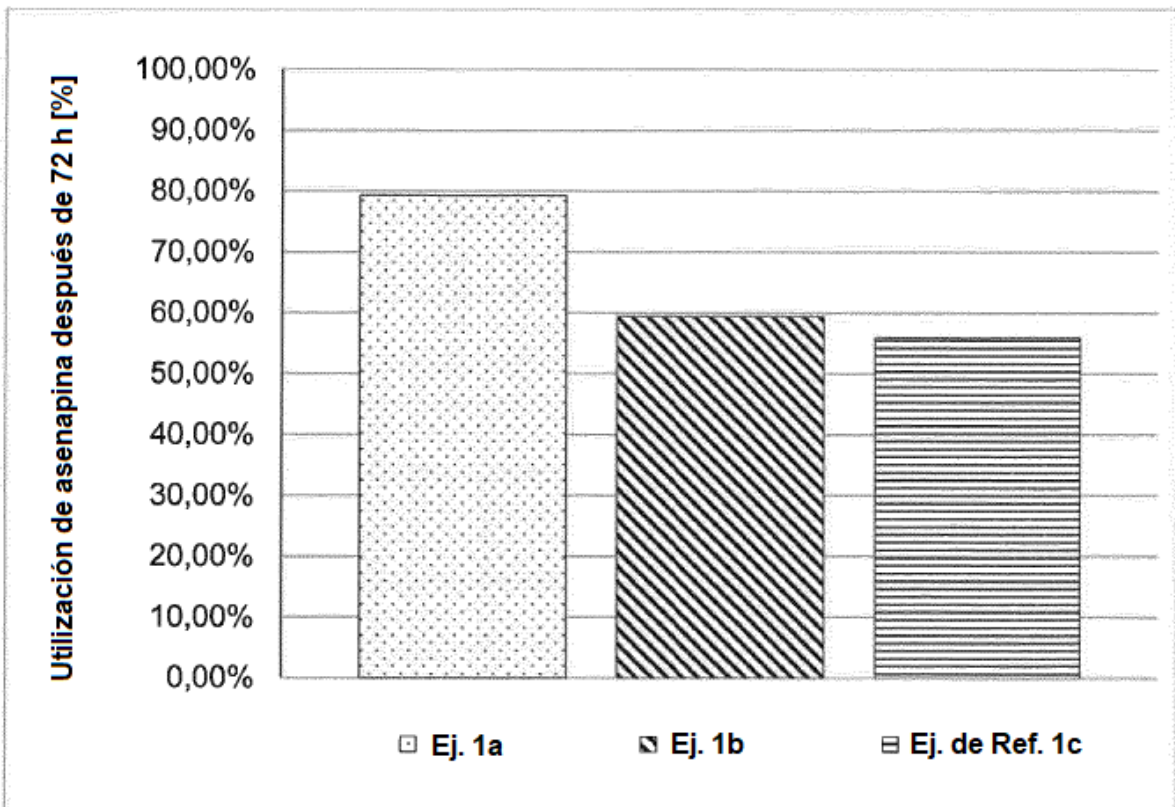


Fig. 2a

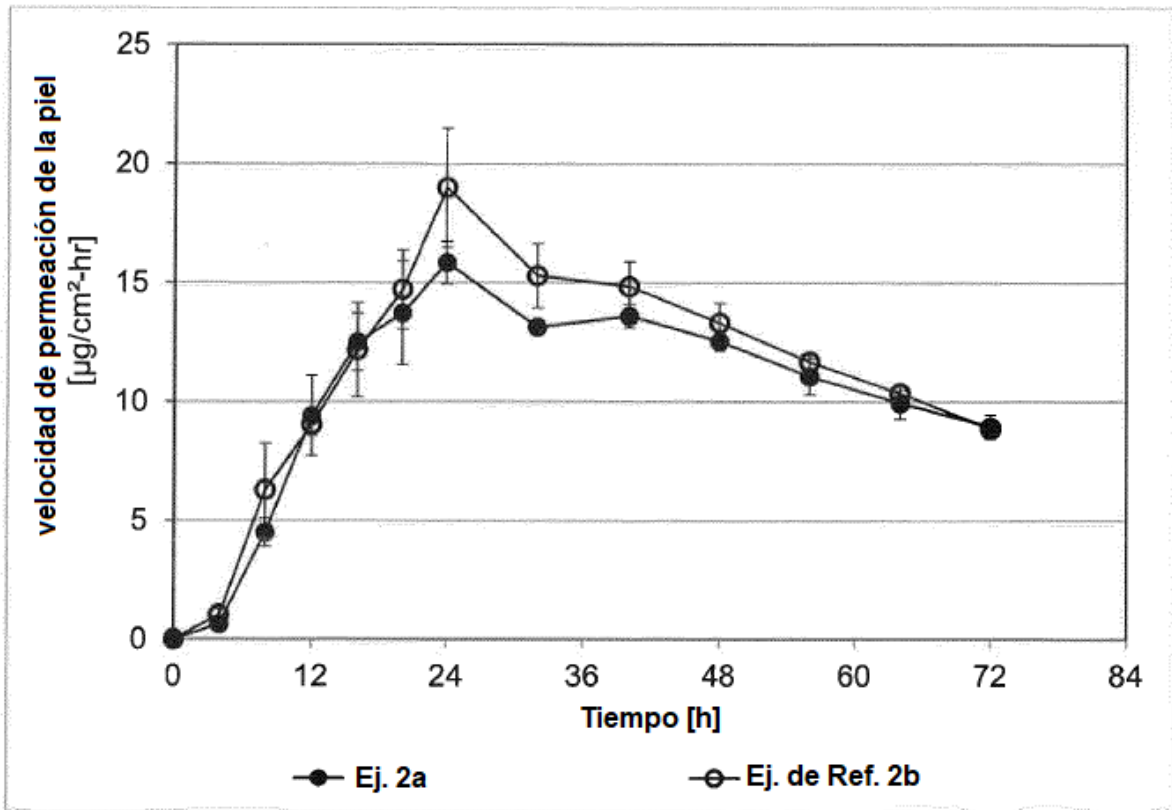


Fig. 2b

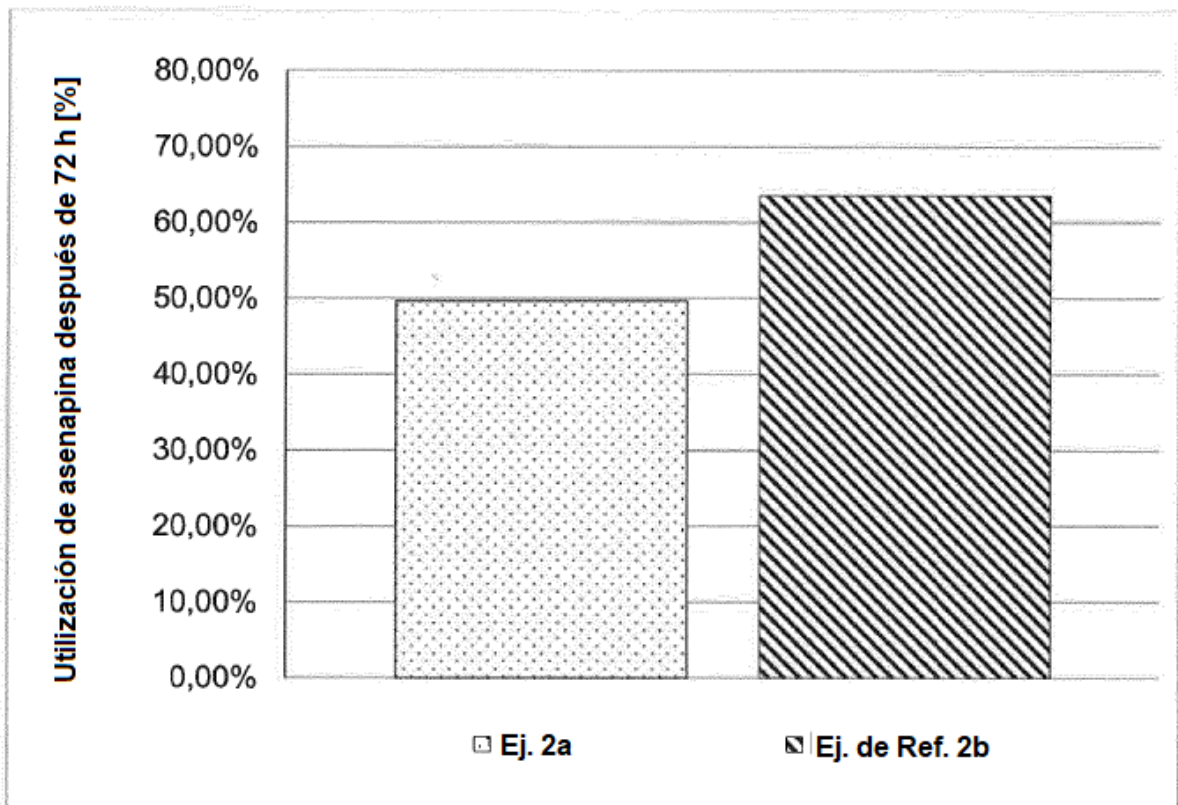


Fig. 3a

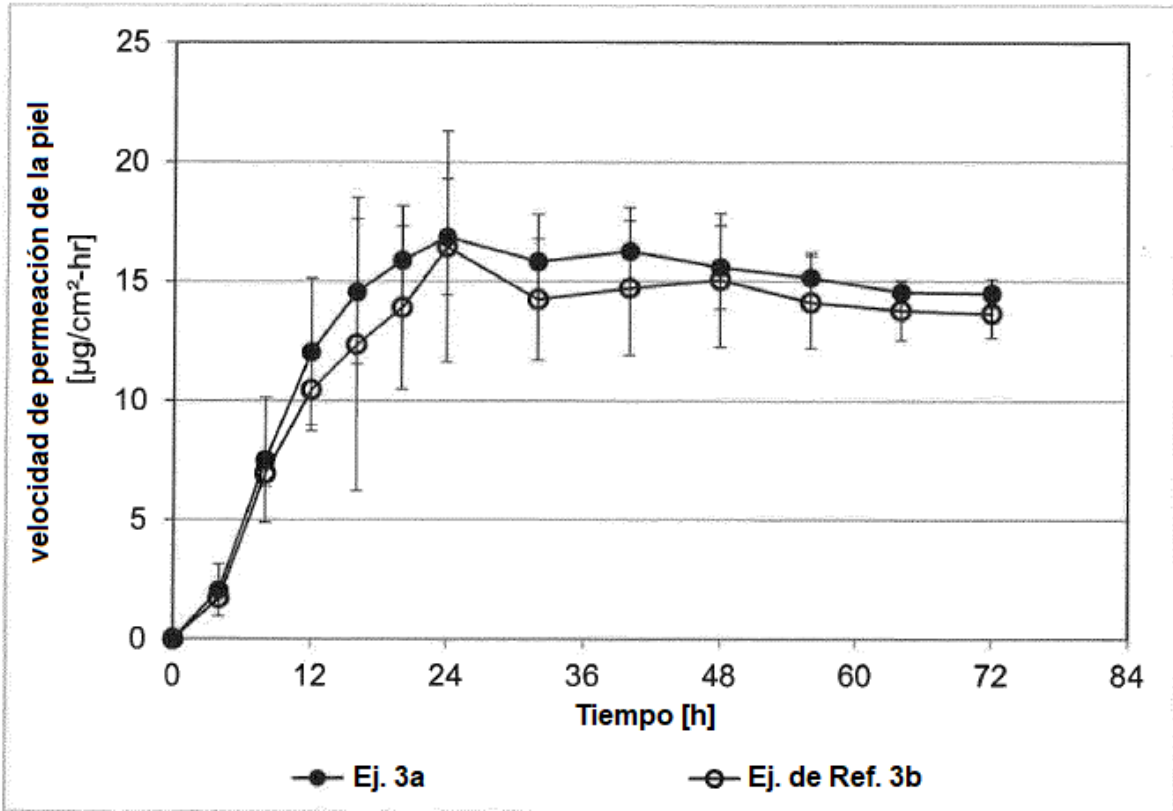


Fig. 3b

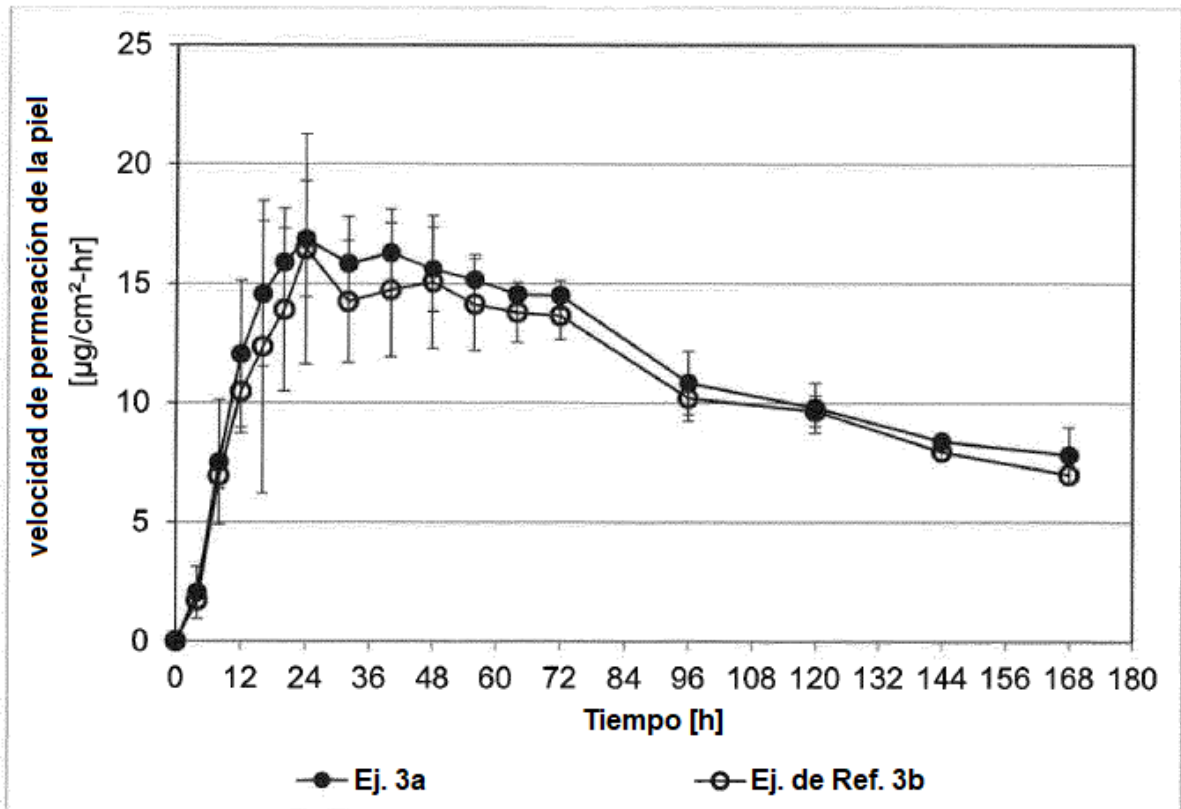


Fig. 3c

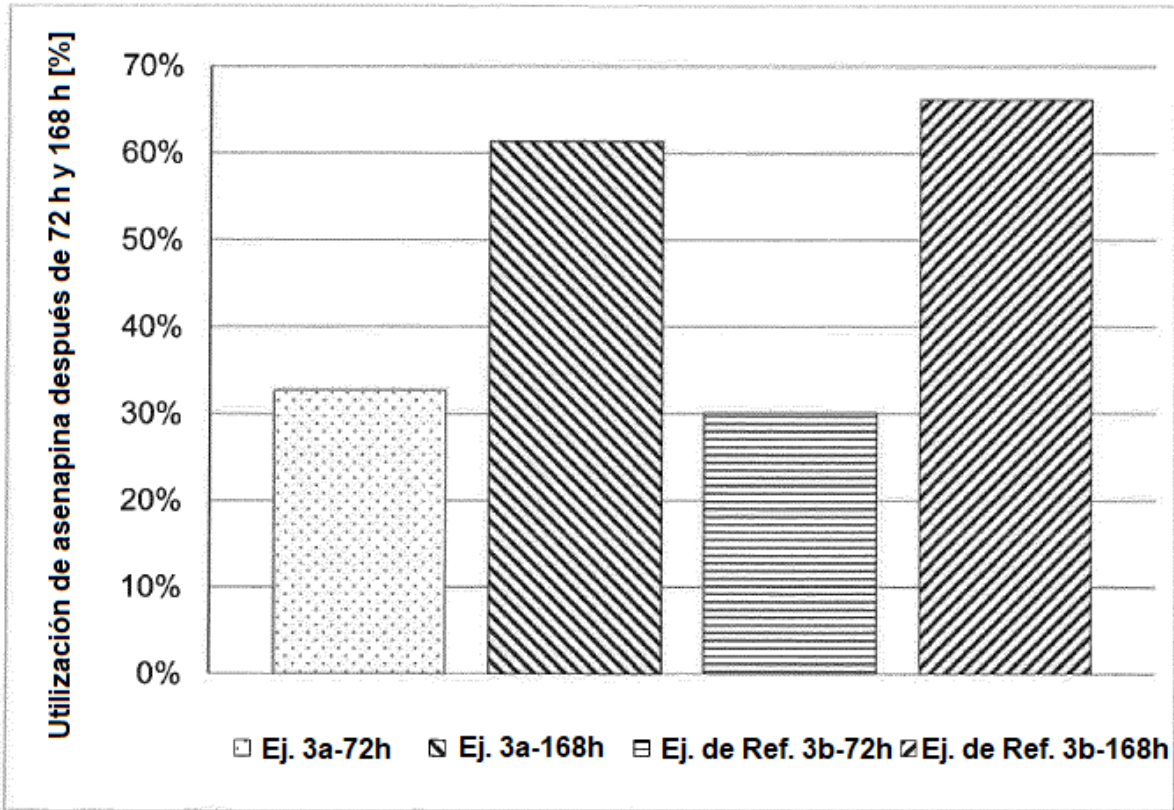


Fig. 4a

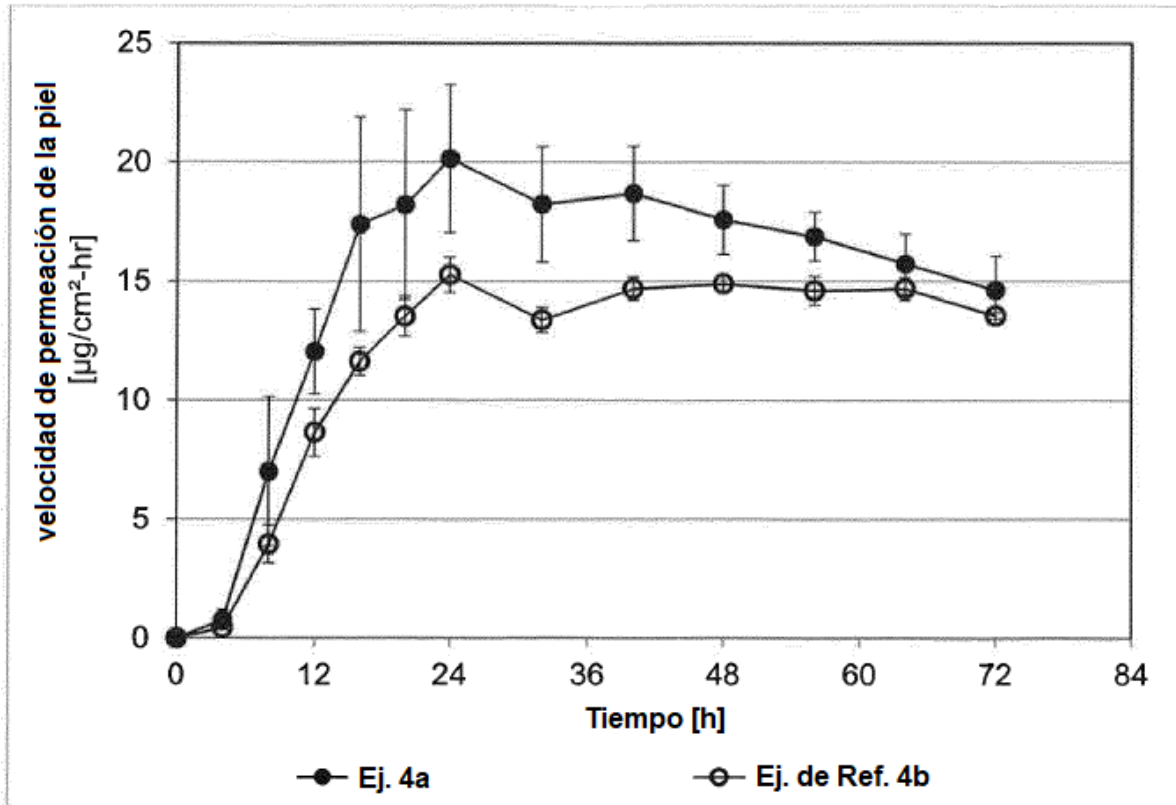


Fig. 4b

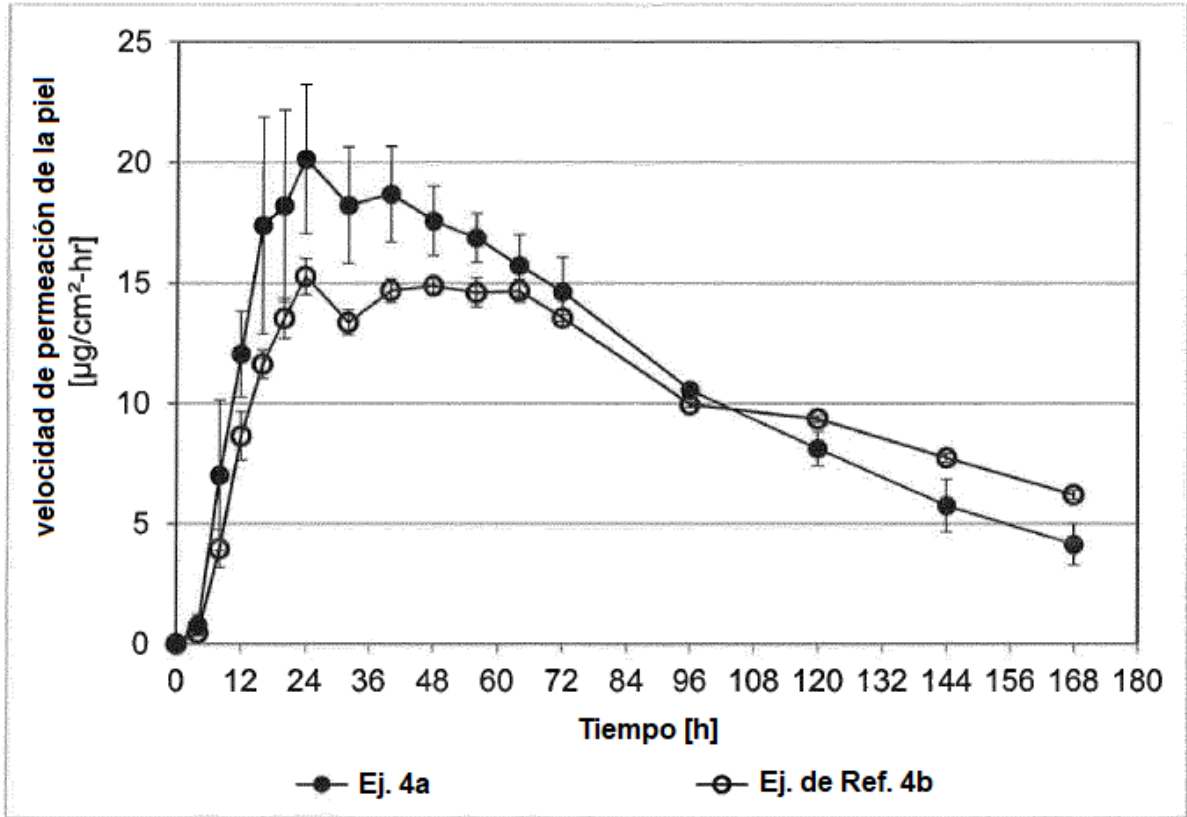


Fig. 4c

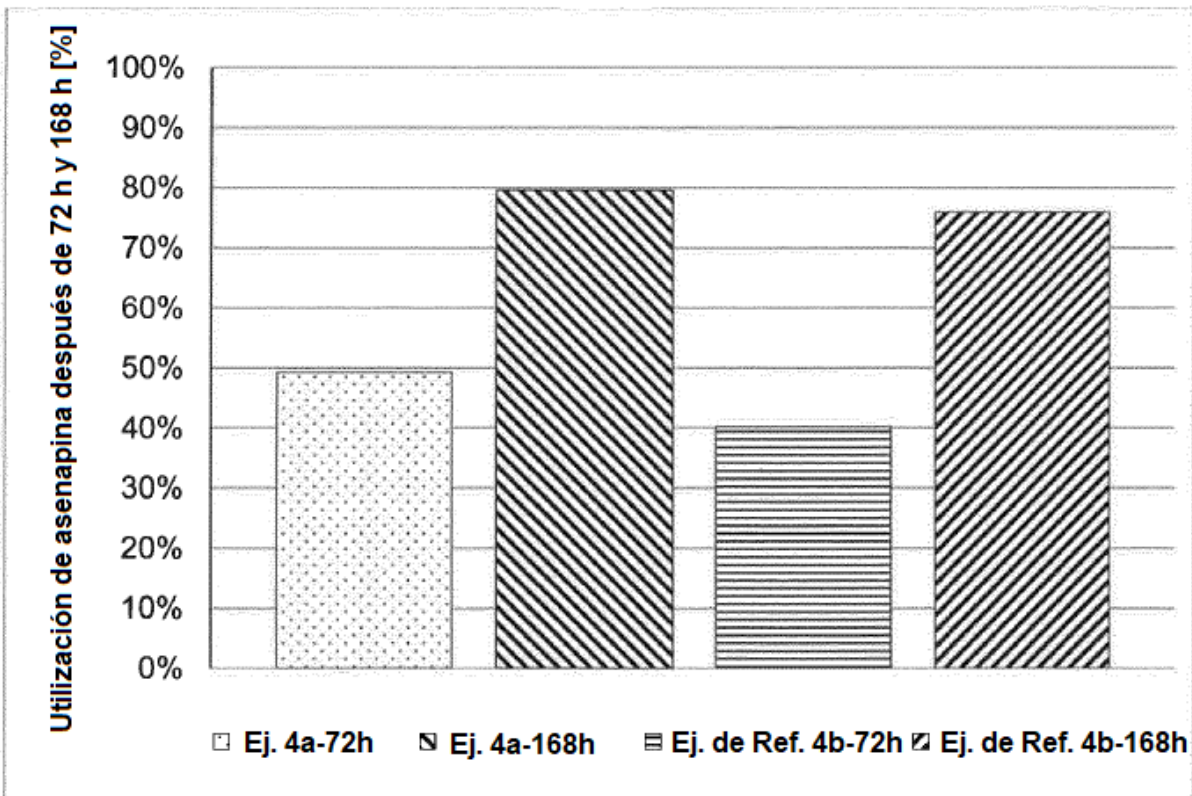


Fig. 4d

