

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 430**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61K 47/06** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2020 PCT/EP2020/079549**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2021 WO21078761**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2020 E 20793689 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024 EP 4048247**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod**

30 Prioridad:

**24.10.2019 EP 19205133**

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

**01.10.2024**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)**

**Lohmannstraße 2  
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**HAMMES, FLORIAN;  
TOMELERI, ANJA y  
KLEUDGEN, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 980 430 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 para la administración transdérmica de fingolimod

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS, por sus siglas en inglés) para la administración transdérmica de fingolimod, procesos de fabricación, y el TTS que comprende fingolimod para su uso en un método de tratamiento.

10

Antecedentes de la invención

El principio activo fingolimod, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, es un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato. El fármaco inmunomodulador secuestra linfocitos en los ganglios linfáticos, evitando que contribuyan a una reacción autoinmunitaria.

15

Los productos que contienen fingolimod están disponibles comercialmente para tratar pacientes con esclerosis múltiple recurrente-remite. El producto comercialmente disponible GILENYA® contiene 0.5 mg de clorhidrato de fingolimod en cápsulas duras para administración oral.

20

Se han asociado varios efectos secundarios con el producto para administración oral. Para los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) para la administración transdérmica de agentes activos cabe esperar menos efectos secundarios en comparación con las formas farmacéuticas orales. Asimismo, debido al modo simple de aplicación de TTS, se logra más conveniencia para el paciente. En particular, los períodos de administración más largos (por ejemplo, una semana) en la piel de los pacientes humanos son beneficiosos para el cumplimiento. Los sistemas de suministro transdérmico que comprenden fingolimod se explican en el documento US2018028461 A1. Sin embargo, es técnicamente desafiante proporcionar TTS con velocidades de permeación suficientes del agente activo durante períodos de tiempo según sea necesario y con las propiedades físicas deseadas. Particularmente en el caso del fingolimod, que requiere una activación enzimática (fosforilación) en la célula para provocar la internalización de receptores de esfingosina-1-fosfato, que secuestran linfocitos en los ganglios linfáticos, la cuestión es si un TTS puede suministrar fingolimod a las enzimas para la fosforilación en una cantidad y una velocidad suficientes para lograr un efecto sistémico.

25

30

35

Se conocen informes relativos a sustancias que potencian la permeabilidad transdérmica de agentes activos, sin embargo, tal potenciador de la permeación transdérmica puede incluso ralentizar la liberación del agente activo debido a transformaciones físicas o químicas del agente activo, y adicionalmente puede causar irritación de la piel y afectar negativamente a las propiedades físicas del TTS (por ejemplo, la adhesividad y las propiedades de flujo frío). Dado que el fingolimod, que tiene una estructura-amino-diólica, tiende a reaccionar con grupos funcionales, la provisión de un TTS para la administración transdérmica de fingolimod con velocidades de permeación suficientes durante un período de tiempo prolongado es particularmente desafiante.

40

Existe una necesidad en la técnica de un TTS de fingolimod que no tenga los problemas mencionados anteriormente. En particular, existe la necesidad de un TTS para la administración transdérmica de fingolimod, que proporcione un inicio temprano del efecto terapéutico y un suministro continuo de fingolimod durante un período de tiempo prolongado, mejorando así la adhesión del paciente.

45

Objetos y compendio de la invención

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod).

50

Es un objeto adicional de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), que proporciona una velocidad de permeación que es suficiente para lograr una dosis terapéuticamente eficaz.

55

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod) con una alta utilización de agente activo, es decir, un TTS, que no requiere una gran cantidad en exceso de agente activo para proporcionar un rendimiento de liberación suficiente durante un período de administración.

60

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), que proporciona un inicio temprano de la permeación de fingolimod.

65

Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), que proporciona una velocidad de permeación

suficiente de fingolimod durante el período de administración deseado (por ejemplo, durante 84 horas o 168 horas).

5 Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), que requiere una cantidad relativamente pequeña de fingolimod contenida en este, proporciona un inicio temprano de la permeación de fingolimod y proporciona una velocidad de permeación suficiente de fingolimod durante el período de administración (por ejemplo, durante 84 horas o 168 horas).

10 Es un objeto de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un TTS para la administración transdérmica de fingolimod que sea fácil de fabricar.

15 Estos objetos y otros se logran mediante la presente invención que según un aspecto se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod que comprende una estructura de capa que contiene fingolimod, la estructura de capa que contiene fingolimod comprende una capa de refuerzo y una capa que contiene fingolimod que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), al menos un polímero, y dodecan-1-ol, en donde la relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod es de 1.5:1 a 5:1.

20 Se ha encontrado que el TTS que contiene fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod) según la presente invención proporciona un suministro de fingolimod ventajoso durante un período de tiempo prolongado con un tiempo de retardo corto de la permeación de fingolimod después de la aplicación del TTS.

25 Según aspectos adicionales, el TTS según la invención es para su uso en un método para tratar un trastorno inmunitario, preferiblemente esclerosis múltiple. Por tanto, según un aspecto, la invención se refiere al uso de un TTS según la invención para la fabricación de un medicamento, preferiblemente para la fabricación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple y un método para tratar un trastorno inmunitario, preferiblemente un método para tratar la esclerosis múltiple.

30 Según otro aspecto más, la invención se refiere a un método de fabricación de un TTS según la invención que comprende las etapas siguientes:

1) proporcionar una composición de recubrimiento que contiene fingolimod que comprende:

35 a) fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod),

b) al menos un polímero,

40 c) dodecan-1-ol, y

d) opcionalmente un disolvente,

45 2) recubrir la composición de recubrimiento que contiene fingolimod sobre un revestimiento de liberación en una cantidad para proporcionar el peso de área deseado,

3) secar la composición de recubrimiento que contiene fingolimod recubierta para proporcionar la capa que contiene fingolimod,

50 4) laminar la capa que contiene fingolimod a una capa de respaldo para proporcionar una estructura de capa que contiene fingolimod,

55 5) proporcionar opcionalmente una capa adicional de contacto con la piel mediante el recubrimiento y secado de una composición de recubrimiento sin agente activo o una composición de recubrimiento que contiene agente activo según las etapas 2 y 3, eliminar el revestimiento de liberación de la capa que contiene fingolimod y laminar el lado adhesivo de la capa de contacto con la piel sobre el lado adhesivo de la capa que contiene fingolimod para proporcionar una estructura de capa que contiene fingolimod,

6) perforar los sistemas individuales desde la estructura de capa que contiene fingolimod,

60 7) adherir opcionalmente a los sistemas individuales una estructura de capa autoadhesiva exenta de agente activo que comprende también una capa de respaldo y una capa adhesiva sensible a la presión exenta de agente activo y que es mayor que los sistemas individuales de la estructura de capa que contiene fingolimod.

65 Según otro aspecto más, la invención se refiere al uso de dodecan-1-ol en un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod para reducir el tiempo de retardo de la permeación de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod).

Según un aspecto específico, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod que comprende una estructura de capa que contiene fingolimod, comprendiendo la estructura de capa que contiene fingolimod: A) una capa de respaldo, y B) una capa que  
 5 contiene fingolimod, en donde la capa que contiene fingolimod comprende a) una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), b) al menos un adhesivo acrílico de silicona sensible a la presión híbrido, y c) dodecan-1-ol, en donde la relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod es de 1.5:1 a 5:1.

Según otro objeto específico, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod que comprende una estructura de capa que contiene fingolimod, comprendiendo la estructura de capa que contiene fingolimod: A) una capa de refuerzo y B) una capa que  
 10 contiene fingolimod, en donde la capa que contiene fingolimod comprende: a) una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), b) al menos un adhesivo sensible a la presión a base  
 15 de polímero, c) dodecan-1-ol, y d) al menos un derivado de celulosa (por ejemplo, etilcelulosa) en donde la relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod es de 1.5:1 a 5:1.

Según aún otro aspecto específico, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod que comprende una estructura de capa que contiene fingolimod, comprendiendo la estructura de capa que contiene fingolimod: A) una capa de refuerzo, y B) una capa que  
 20 contiene fingolimod; en donde la capa que contiene fingolimod comprende a) una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), b) al menos un adhesivo sensible a la presión a base de acrilato, y c) dodecan-1-ol, en donde la relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod es de 1.5:1 a 5:1, en  
 25 donde la capa que contiene fingolimod no comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste de copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster metacrílico, copolímeros de metacrilato de amonioalquilo y polivinilpirrolidonas, y en donde la capa que contiene fingolimod no comprende un compuesto de organoazufre.

Según otro aspecto específico más, la invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod que comprende una estructura de capa que contiene fingolimod, comprendiendo la estructura de capa que contiene fingolimod: A) una capa de respaldo, y B) una capa que  
 30 contiene fingolimod, en donde la capa que contiene fingolimod comprende a) una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod), b) al menos un adhesivo sensible a la presión a base de poliisobutilenos o polisiloxanos, y c) dodecan-1-ol, en donde la relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod  
 35 es de 1.5 : 1 a 5 : 1 , en donde la capa que contiene fingolimod no comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster metacrílico, copolímeros de metacrilato de alquilamonio, y polivinilpirrolidonas, y en donde la capa que contiene fingolimod no comprende un compuesto de organoazufre.

40 Definiciones

Dentro del significado de esta invención, el término "sistema terapéutico transdérmico" (TTS) se refiere a un sistema mediante el cual el agente activo (por ejemplo, fingolimod) se administra a la circulación sistémica  
 45 mediante suministro transdérmico y se refiere a toda la unidad de dosificación individual que se aplica, después de retirar un revestimiento de liberación opcionalmente presente, a la piel de un paciente, y que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de agente activo en una estructura de capa que contiene agente activo y opcionalmente una cubierta adhesiva adicional sobre la parte superior de la estructura de capa que contiene agente activo. La estructura de capa que contiene agente activo puede ubicarse en un revestimiento de liberación (una capa protectora desprendible), por tanto, el TTS puede comprender además un revestimiento de liberación. Dentro del significado de esta invención, el término "TTS", en particular, se refiere a sistemas que proporcionan suministro transdérmico, excluyendo el suministro activo, por ejemplo, a través de iontoforesis o microporación. Los sistemas terapéuticos transdérmicos también pueden denominarse sistemas de suministro de fármacos transdérmicos (TDDS, por sus siglas en inglés) o sistemas de suministro transdérmico (TDS, por sus siglas en inglés).  
 55

Dentro del significado de esta invención, el término "estructura de capa que contiene fingolimod" se refiere a la estructura de capa que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod y comprende una capa de respaldo y al menos una capa que contiene agente activo. Preferiblemente, la estructura de capa que  
 60 contiene fingolimod es una estructura de capa autoadhesiva que contiene fingolimod.

Dentro del significado de esta invención, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de agente activo en el TTS que, si se administra por el TTS a un paciente, es suficiente para proporcionar un tratamiento de un trastorno inmunitario, por ejemplo, esclerosis múltiple. Un TTS usualmente contiene mas  
 65 activo en el sistema que el que de hecho se proporciona a la piel y la circulación sistémica. Esta cantidad en exceso de agente activo es usualmente necesaria para proporcionar suficiente fuerza impulsora para el

suministro desde el TTS a la circulación sistémica.

Dentro del significado de esta invención, los términos "activo", "agente activo" y similares, así como el término "fingolimod" se refieren a fingolimod en cualquier forma química y morfológica y estado físico farmacéuticamente aceptables. Estas formas incluyen, sin limitación, fingolimod en su forma de base libre, fingolimod protonado o parcialmente protonado, sales de fingolimod, y, en particular, sales de adición de ácido formadas por adición de un ácido inorgánico u orgánico tal como hidrocloreuro de fingolimod o sulfato de fingolimod, fosfato, tartrato, maleinato, oxalato, acetato, lactato, solvatos, hidratos, clatratos, complejos, etc., así como fingolimod en forma de partículas que pueden ser micronizadas, cristalinas y/o amorfas, y cualquier mezcla de las formas mencionadas anteriormente. El fingolimod, cuando está contenido en un medio tal como un disolvente, puede disolverse o dispersarse o en parte disolverse y en parte dispersarse. En la presente invención, la base de fingolimod se disuelve o dispersa preferiblemente en el disolvente de un polímero para formar una composición de recubrimiento que contiene fingolimod y está contenida en la capa de matriz seca en forma disuelta o dispersada, o en parte disuelta y en parte dispersada.

Cuando se menciona que fingolimod se usa en una forma particular en la fabricación del TTS, esto no excluye las interacciones entre esta forma de fingolimod y otros principios de la estructura de capa que contiene fingolimod, por ejemplo, formación de sal o complejación, en el TTS final. Esto significa que, incluso si el fingolimod está incluido en su forma de base libre, 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 está incluido en forma de una sal, partes de este pueden estar presentes como base libre en el TTS final. A menos que se indique lo contrario, en particular, la cantidad de fingolimod en la estructura de capa se refiere a la cantidad de fingolimod incluido en el TTS durante la fabricación del TTS y se calcula basándose en fingolimod en la forma de la base libre. Por ejemplo, cuando a) 0.1 mmol (igual a 30.75 mg) de fingolimod base o b) 0.1 mmol (igual a 34.39 mg) de hidrocloreuro de fingolimod se incluye en el TTS durante la fabricación, la cantidad de fingolimod en la estructura de capa es, en el sentido de la invención, en ambos casos 30.75 mg, es decir 0.1 mmol.

El material de partida de fingolimod incluido en el TTS durante la fabricación del TTS puede estar en forma de partículas. Fingolimod puede estar presente, por ejemplo, en la estructura de capa que contiene el agente activo en forma de partículas, que preferiblemente se dispersan homogéneamente dentro de la estructura de capa que contiene el agente activo.

Dentro del significado de esta invención, el término "partículas" se refiere a un material sólido, en forma de 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.

Dentro del 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, fingolimod) no está disuelto o no está completamente disuelto. La dispersión en el sentido de la invención comprende la disolución de una parte del material de partida (por ejemplo, partículas de fingolimod), dependiendo de la solubilidad del material de partida (por ejemplo, la solubilidad de fingolimod en la composición de recubrimiento).

Existen dos tipos principales de TTS para el suministro de agente activo, es decir, TTS de tipo matriz y TTS de tipo reservorio. La liberación del agente activo en un TTS de tipo matriz se controla principalmente por la matriz que incluye el propio agente activo. En contraste con esto, un TTS de tipo reservorio típicamente necesita una membrana de control de velocidad que controle la liberación del agente activo. En principio, también un TTS de tipo matriz puede contener una membrana de control de velocidad. Sin embargo, los TTS de tipo matriz son ventajosos por que, en comparación con los TTS de tipo reservorio, normalmente no son necesarias membranas de determinación de la velocidad y no puede producirse descarga de dosis debido a la rotura de la membrana. En resumen, los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) de tipo matriz son menos complejos en su fabricación y fáciles y convenientes de usar por los pacientes.

Dentro del significado de esta invención, "TTS tipo matriz" se refiere a un sistema o una estructura en donde el principio activo se disuelve y/o se dispersa homogéneamente dentro de un portador polimérico, es decir, la matriz, que forma con el agente activo y opcionalmente principios restantes una capa de matriz. En tal sistema, la capa de matriz controla la liberación del agente activo desde el TTS. Preferiblemente, la capa de matriz tiene cohesión suficiente para ser autoportante de manera que no se requiere sellado entre otras capas. Por consiguiente, la capa que contiene el agente activo puede ser, en una realización de la invención, una capa de matriz que contiene el agente activo, en donde el agente activo se distribuye homogéneamente dentro de una matriz polimérica. En ciertas realizaciones, la capa de matriz que contiene agente activo puede comprender dos capas de matriz que contienen agente activo, que pueden laminarse juntas. El TTS de tipo matriz puede estar, en particular, en forma de un TTS de tipo "fármaco en adhesivo" que se refiere a un sistema en donde el principio activo se disuelve y/o se dispersa homogéneamente dentro de una matriz adhesiva sensible a la presión. En este sentido, la capa de matriz que contiene agente activo también puede denominarse capa de adhesivo sensible a la presión que contiene agente activo o capa de matriz de adhesivo sensible a la presión

que contiene agente activo. Un TTS que comprende el agente activo disuelto y/o dispersado dentro de un gel polimérico, por ejemplo, un hidrogel, también se considera de tipo matriz según la presente invención.

5 Los TTS con un reservorio que contiene agente activo líquido se denominan por el término "TTS de tipo reservorio". En un sistema de este tipo, la liberación del agente activo se controla preferiblemente mediante una membrana que controla la velocidad. En particular, el reservorio se sella entre la capa de respaldo y la membrana de control de velocidad. Por consiguiente, la capa que contiene el agente activo puede ser, en una realización, una capa de reservorio que contiene el agente activo, que comprende preferiblemente un reservorio de líquido que comprende el agente activo. Asimismo, el TTS de tipo reservorio comprende típicamente de manera adicional 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 se disuelve preferiblemente en un disolvente tal como etanol o agua o en aceite de silicona. La capa de contacto con la piel típicamente tiene propiedades adhesivas.

15 Los TTS de tipo reservorio no deben entenderse como de tipo matriz en el sentido de la invención. Sin embargo, los TTS de microrreservorio (sistemas bifásicos que tienen depósitos (por ejemplo, esferas, gotitas) de una fase interna que contiene activo dispersados en una fase polimérica externa), considerados en la técnica como una forma mixta de un TTS de tipo matriz y un TTS de tipo reservorio que difieren de un TTS de tipo matriz monofásico homogéneo y un TTS de tipo reservorio en el concepto de transporte de fármacos y suministro de fármacos, se consideran de tipo matriz dentro del significado de la invención. Los tamaños de las gotitas de microrreservorio se pueden determinar mediante una medición microscópica óptica (por ejemplo, mediante Leica MZ16 que incluye una cámara, por ejemplo, Leica DSC320) tomando imágenes de los microrreservorios en diferentes posiciones en un factor de mejora entre 10 y 400 veces, dependiendo del límite requerido de detección. Mediante el uso de software de análisis de imágenes, se pueden determinar los tamaños de los microrreservorios.

Dentro del significado de esta invención, el término "capa que contiene agente activo" se refiere a una capa que contiene el agente activo y que proporciona el área de liberación. El término cubre capas de matriz que contienen agente activo y capas de reservorio que contienen agente activo. Si la capa que contiene el agente activo es una capa de matriz que contiene el agente activo, dicha capa está presente en un TTS de tipo matriz. Si el polímero es un adhesivo sensible a la presión, la capa de matriz también puede representar la capa adhesiva de TTS, de modo que no está presente ninguna capa adicional de contacto con la piel. Alternativamente, una capa de contacto con la piel adicional puede estar presente como capa adhesiva, y/o se proporciona una cubierta adhesiva. La capa de contacto con la piel adicional se fabrica típicamente de manera que esté exenta de agente activo. Sin embargo, debido al gradiente de concentración, el agente activo migrará desde la capa de matriz 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 de matriz que contiene agente activo o separada de la capa de matriz que contiene agente activo por una membrana, preferiblemente una membrana de control de velocidad. Preferiblemente, la capa de matriz que contiene agente activo tiene suficientes propiedades adhesivas, de modo que no está presente ninguna capa adicional de contacto con la piel. Si la capa que contiene el agente activo es una capa de reservorio que contiene el agente activo, dicha capa está presente en un TTS de tipo reservorio, y la capa comprende el agente activo en un reservorio de líquido. Es más, preferiblemente está presente una capa de contacto con la piel adicional, con el fin de proporcionar propiedades adhesivas. Preferiblemente, una membrana de control de 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 esté exenta de agente activo o que contenga agente activo. Si la capa adicional de contacto con la piel está exenta de 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. Adicionalmente, puede proporcionarse una cubierta adhesiva.

50 Como se usa en el presente documento, la capa que contiene el agente activo es preferiblemente una capa de matriz que contiene el agente activo, y se refiere a la capa solidificada final. Preferiblemente, se obtiene una capa de matriz que contiene un agente activo después de recubrir y secar la composición de recubrimiento que contiene disolvente como se describe en el presente documento. Alternativamente, se obtiene una capa de matriz que contiene un agente activo después del recubrimiento en estado fundido y el enfriamiento. La capa de matriz que contiene agente activo también se puede fabricar laminando dos o más de dichas capas solidificadas (por ejemplo, capas secas o enfriadas) de la misma composición para proporcionar el peso de área deseado. La capa de matriz puede ser autoadhesiva (en la forma de una capa de matriz adhesiva sensible a la presión), o el TTS puede comprender una capa de contacto con la piel adicional de un adhesivo sensible a la presión para proporcionar suficiente pegajosidad. Preferiblemente, la capa de matriz es una capa de matriz adhesiva sensible a la presión. Opcionalmente, puede estar presente una cubierta adhesiva. Una capa de matriz según la presente invención no contiene un disolvente no volátil en una cantidad de más del 40 % en peso basado en la capa de matriz. En ciertas realizaciones de la invención, la capa de matriz que contiene agente activo contiene un disolvente no volátil en una cantidad de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 20 % en peso basado en la capa de matriz que contiene agente activo. Preferiblemente, la capa de matriz que contiene agente activo no contiene disolventes no volátiles.

Dentro del significado de esta invención, el término “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 fuerza de retención fuerte y debe ser removible de superficies lisas sin dejar un residuo.

5 Una capa adhesiva sensible a la presión, cuando está en contacto con la piel, es “autoadhesiva”, es decir, proporciona adhesión a la piel de manera que típicamente no se necesita más ayuda para la fijación en la piel. Una estructura de capa “autoadhesiva” incluye una capa adhesiva sensible a la presión para el contacto con la piel que puede proporcionarse en la forma de una capa de matriz adhesiva sensible a la presión o en la forma de una capa adicional, es decir, una capa de contacto con la piel adhesiva sensible a la presión. Todavía

10 se puede emplear una cubierta adhesiva para avanzar la adhesión. Las propiedades de adhesivo sensible a la presión de un adhesivo sensible a la presión dependen del polímero o composición de polímero usada.

Dentro del significado de esta invención, el término “polímero híbrido acrílico de silicona” se refiere a un producto de polimerización que incluye unidades repetitivas de una subespecie de silicona y una subespecie de acrilato. El polímero híbrido acrílico de silicona comprende, por tanto, una fase de silicona y una fase acrílica.

15 El término “híbrido acrílico de silicona” denota más que una simple mezcla de una subespecie a base de silicona y una subespecie a base de acrilato. En su lugar, el término denota una especie híbrida polimerizada que incluye subespecies a base de silicona y subespecies a base de acrilato que se han polimerizado juntas. El polímero híbrido acrílico de silicona también puede denominarse “polímero híbrido de acrilato de silicona” ya que los términos acrilato y acrílico se usan generalmente de manera indistinta en el contexto de los polímeros híbridos usados en la presente invención.

20

Dentro del significado de esta invención, el término “adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión” se refiere a un polímero acrílico de silicona híbrido en forma de un adhesivo sensible a la presión. Los adhesivos acrílicos de silicona híbridos sensibles a la presión se describen, por ejemplo, en los documentos EP 2 599 847 y WO 2016/130408. Ejemplos de adhesivos acrílicos de silicona híbridos sensibles a la presión incluyen las series PSA 7-6100 y 7-6300 fabricadas y suministradas en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning (7-610X y 7-630X; X=1 a base de n-heptano/ X=2 a base de acetato de etilo). Se encontró que, dependiendo del disolvente en donde se suministra el PSA híbrido acrílico de silicona, la disposición de la fase de silicona y la fase acrílica que proporciona una fase externa continua de silicona o acrílica y una fase interna discontinua correspondiente es diferente. Si el PSA híbrido acrílico de silicona se suministra en n-heptano, la composición contiene una fase externa continua de silicona y una fase interna acrílica discontinua. Si el PSA híbrido acrílico de silicona se suministra en acetato de etilo, la composición contiene una fase externa continua acrílica y una fase interna discontinua de silicona.

25

30

35

Dentro del significado de esta invención, el término “composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato” comprende el producto de reacción de condensación de una resina de silicona, un polímero de silicona, y un agente de taponado que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato. Debe entenderse que la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato puede incluir solo funciones acrilato, solo funciones metacrilato, o tanto funciones acrilato como funciones metacrilato.

40

Como se usa en la presente memoria, una capa de matriz que contiene agente activo es una capa que contiene el agente activo disuelto o dispersado en al menos un polímero, o que contiene el agente activo disuelto en un disolvente para formar una mezcla de agente activo y disolvente que se dispersa en forma de depósitos (en particular, gotitas) en al menos un polímero. Preferiblemente, al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión a base de polímero (por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión de silicona o un adhesivo sensible a la presión híbrido acrílico de silicona). Dentro del significado de esta invención, el término “capa adhesiva sensible a la presión” se refiere a una capa adhesiva sensible a la presión obtenida a partir de una composición de recubrimiento adhesiva que contiene disolvente después de recubrir una película y evaporar los disolventes.

45

50

Dentro del significado de esta invención, el término “capa de contacto con la piel” se refiere a la capa incluida en la estructura de capa que contiene agente activo para estar en contacto directo con la piel del paciente durante la 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 capa que contiene agente activo no hacen contacto con la piel y no necesariamente tienen propiedades autoadhesivas. Como se ha esbozado anteriormente, una capa adicional de contacto con la piel unida a la capa que contiene el agente activo puede absorber con el tiempo partes del agente activo. Se puede usar una capa de contacto con la piel adicional para mejorar la adherencia. Los tamaños de una capa adicional de contacto con la piel y la capa que contiene el agente activo son usualmente coextensivos y corresponden al área de liberación. Sin embargo, el área de la capa adicional de contacto con la piel también puede ser mayor que el área de la capa que contiene el agente activo. En tal caso, el área de liberación todavía se refiere al área de la capa que contiene el agente activo.

55

60

Dentro del significado de esta invención, el término “peso de área” se refiere al peso seco de una capa específica, por ejemplo, de la capa de matriz, proporcionada en g/m<sup>2</sup>. Los valores de peso de área están sujetos a una tolerancia de ±10 %, preferiblemente ±7.5 %, debido a la variabilidad de fabricación.

65

Si no se indica lo contrario, “%” se refiere al porcentaje en peso.

5 En el sentido de esta invención, el término “polímero” se refiere a cualquier sustancia que consiste en las denominadas unidades repetitivas obtenidas mediante la polimerización de uno o más monómeros, e incluye homopolímeros que consisten en un tipo de monómero y copolímeros que consisten en dos o más tipos de monómeros. Los polímeros pueden ser de cualquier arquitectura tal como polímeros lineales, polímeros en estrella, polímeros en peine, polímeros en cepillo, de cualquier disposición de monómeros en caso de copolímeros, por ejemplo, copolímeros en bloque, estadísticos, alternos, o polímeros de injerto. El peso molecular mínimo depende del tipo de polímero y es conocido por el experto en la materia. Los polímeros pueden tener, por ejemplo, un peso molecular superior a 2000, preferiblemente superior a 5000 y más preferiblemente superior a 10 000 Dalton. Correspondientemente, los compuestos con un peso molecular inferior a 2000, preferiblemente inferior a 5000 o más preferiblemente inferior a 10 000 Dalton se denominan habitualmente oligómeros.

15 Dentro del significado de esta invención, el término “agente de reticulación” se refiere a una sustancia que es capaz de reticular grupos funcionales contenidos dentro del polímero.

20 Dentro del significado de esta invención, el término “cubierta adhesiva” se refiere a una estructura de capa autoadhesiva que está exenta de agente activo y tiene un área mayor que la estructura que contiene el agente activo y proporciona un área adicional que se adhiere a la piel, pero sin área de liberación del agente activo. Mejora de este modo las propiedades adhesivas generales del TTS. La cubierta adhesiva comprende una capa de respaldo que puede proporcionar propiedades oclusivas o no oclusivas y una capa adhesiva. Preferiblemente, la capa de respaldo de la cubierta adhesiva proporciona propiedades no oclusivas.

25 Dentro del significado de esta invención, el término “capa de respaldo” se refiere a una capa que soporta la capa que contiene agente activo o forma el respaldo de la cubierta adhesiva. Al menos una capa de respaldo en el TTS y usualmente la capa de respaldo de la capa que contiene agente activo es sustancialmente impermeable al agente activo contenido en la capa durante el período de almacenamiento y administración y, por tanto, evita la pérdida activa o contaminación cruzada según los requerimientos regulatorios. Preferiblemente, la capa de respaldo también es oclusiva, lo que significa sustancialmente impermeable al agua y al vapor de agua. Materiales adecuados para una capa de respaldo incluyen poli(tereftalato de etileno) (PET), polietileno (PE), copolímero de acetato de vinilo y etileno (EVA), poliuretanos y mezclas de estos. Las capas de respaldo adecuadas son, por tanto, por ejemplo, laminados de PET, laminados de EVA-PET y laminados de PE-PET. También son adecuados materiales de respaldo tejidos o no tejidos.

35 El TTS según la presente invención puede caracterizarse por ciertos parámetros medidos en un ensayo de permeación *in vitro* de la piel.

40 Cuando no se indique lo contrario, el ensayo de permeación *in vitro* se realiza con piel humana dermatomizada de espesor parcial con un espesor de 500  $\mu\text{m}$  y una epidermis intacta, y con tampón de fosfato pH 5.5 como medio receptor (32 °C con metil- $\beta$ -ciclodextrina al 0.1 % y azida salina al 0.1 %). La cantidad de principio activo permeado en el medio receptor se determina en intervalos regulares usando un método de HPLC validado con un detector fotométrico de UV tomando un volumen de muestra. El medio receptor se reemplaza total o parcialmente por medio fresco cuando se toma el volumen de muestra, y la cantidad medida de permeado activo se refiere a la cantidad permeada entre los dos últimos puntos de muestreo y no a la cantidad total permeada hasta ahora.

45 Por tanto, en el sentido de esta invención, el parámetro “cantidad permeada” se proporciona en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  y se refiere a la cantidad de principio activo permeado en un intervalo de muestra en cierto tiempo transcurrido. Por ejemplo, en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de principio activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 8, 24, 36, 48, 72, 104, 144 y 168, la “cantidad permeada” de principio activo se puede dar, por ejemplo, para el intervalo de muestra de la hora 36 a la hora 48 y corresponde a la medición en la hora 48, en donde el medio receptor se ha intercambiado completamente en la hora 36.

55 La cantidad permeada también se puede dar como una “cantidad permeada acumulativa”, que corresponde a la cantidad acumulada de principio activo permeado en un cierto punto en el tiempo. Por ejemplo, en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de principio activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 8, 24, 36, 48, 72, 104, 144 y 168, la “cantidad permeada acumulativa” de principio activo en la hora 48 corresponde a la suma de las cantidades permeadas de la hora 0 a la hora 8, de la hora 8 a la hora 24, de la hora 24 a la hora 36 y de la hora 36 a la hora 48.

60 Dentro del significado de esta invención, el parámetro “velocidad de permeación de la piel” para un cierto intervalo de muestra 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 muestra medida por el ensayo de permeación *in vitro* como se

describe anteriormente en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , dividido por las horas de dicho intervalo de muestra. Por ejemplo, la velocidad de permeación de la piel en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de principio activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 8, 24, 36, 48, 72, 104, 144 y 168 la "velocidad de permeación de la piel" en la hora 48 se calcula como la cantidad permeada en el intervalo de muestra de la hora 36 a la hora 48 dividida por 12 horas.

Una "velocidad de permeación de la piel acumulativa" puede calcularse a partir de la cantidad permeada acumulativa respectiva dividiendo la cantidad permeada acumulativa por el tiempo transcurrido. Por ejemplo, en un ensayo de permeación *in vitro* como se ha descrito anteriormente, en donde la cantidad de principio activo permeado en el medio receptor se ha medido, por ejemplo, en las horas 0, 8, 24, 32, 48, 72, 104, 144 y 168, la "velocidad de permeación de la piel acumulativa" en la hora 48 se calcula como la cantidad permeada acumulativa en la hora 48 (véase anteriormente) dividida por 48 horas, a menos que se indique lo contrario.

Dentro del significado de esta invención, el término "utilización de agente activo" se refiere a la cantidad permeada acumulativa después de un cierto tiempo transcurrido, por ejemplo, después de 72 horas, dividido por la carga inicial del agente activo.

Dentro del significado de esta invención, los parámetros anteriores "cantidad permeada" y "velocidad de permeación de la piel" (así como "cantidad permeada acumulativa" y "velocidad de permeación de la piel acumulativa") se refieren a valores medios calculados a partir de al menos 3 experimentos de ensayo de permeación *in vitro*. Cuando no se indique otra cosa, la desviación estándar (DE) de estos valores medios se refiere a una desviación estándar de muestra corregida, calculada usando la fórmula:

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

en donde n es el tamaño de 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 puede caracterizarse por ciertos parámetros medidos en un estudio clínico *in vivo*.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro "velocidad de liberación media" se refiere a la velocidad de liberación media en  $\mu\text{g}/\text{h}$  o en  $\text{mg}/\text{día}$  durante el período de administración (por ejemplo, de 1 a 7 días) por el que el agente activo se libera a través de la piel humana en la circulación sistémica y se basa en el ABC obtenido durante dicho período de administración en un estudio clínico.

Dentro del significado de esta invención, el término "período de tiempo extendido" se refiere a un período de al menos o aproximadamente 72 horas (3 días), aproximadamente 84 horas (3.5 días), al menos o aproximadamente 96 horas (4 días), o aproximadamente 168 horas (7 días).

Dentro del significado de esta invención, el término "temperatura ambiente" se refiere a la temperatura sin modificar encontrada en el interior del laboratorio donde se llevan a cabo los experimentos y normalmente se encuentra dentro de  $15\text{ }^\circ\text{C}$  a  $35\text{ }^\circ\text{C}$ , preferiblemente aproximadamente  $18\text{ }^\circ\text{C}$  a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ .

Dentro del significado de esta invención, el término "paciente" significa un sujeto que ha presentado una manifestación clínica de un síntoma o síntomas particulares que sugieren la necesidad de tratamiento, que recibe tratamiento preventivo o profiláctico contra una afección o que se le ha diagnosticado una afección que se debe tratar.

Dentro del significado de esta invención, el término "parámetros farmacocinéticos" se refiere a parámetros que describen la curva sanguínea, por ejemplo,  $C_{\text{máx}}$ ,  $C_t$  y  $\text{ABC}_{t_1-t_2}$  obtenidos en un estudio clínico, por ejemplo, mediante la administración de dosis única, dosis múltiples o estado estacionario del TTS que contiene agente activo, por ejemplo, el TTS que contiene fingolimod a sujetos humanos sanos. Los parámetros farmacocinéticos de los sujetos individuales se resumen usando medios aritméticos y geométricos, por ejemplo, una media de  $C_{\text{máx}}$ , una media de  $\text{ABC}_t$  y una media de  $\text{ABC}_{\text{INF}}$ , y estadísticas adicionales tales como las desviaciones estándar y errores estándar respectivos, el valor mínimo, el valor máximo, y el valor medio cuando la lista de valores se clasifica (mediana). En el contexto de la presente invención, los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, la  $C_{\text{máx}}$ ,  $C_t$  y  $\text{ABC}_{t_1-t_2}$  se refieren a valores de la media geométrica si no se indica lo contrario. No se puede excluir que los valores medios absolutos obtenidos para un determinado TTS en un estudio clínico varíen en cierta medida de un estudio a otro. Para permitir una comparación de los valores medios absolutos entre estudios, puede usarse como patrón interno una formulación de referencia, por ejemplo, en el futuro cualquier producto basado en la invención. Una comparación del ABC por área de liberación del producto de referencia

respectivo en el estudio anterior y posterior puede usarse para obtener un factor de corrección para tener en cuenta las diferencias de un estudio a otro.

5 Los estudios clínicos según la presente invención se refieren a estudios realizados en total cumplimiento con la Conferencia Internacional para la Armonización de Ensayos Clínicos (ICH) y todas las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) locales aplicables y las regulaciones.

10 Dentro del significado de esta invención, el término "población de sujetos" se refiere a al menos cinco, preferiblemente al menos diez sujetos individuales.

Dentro del significado de esta invención, el término "media geométrica" se refiere a la media de los datos logarítmicos transformados transformados de nuevo a la escala original.

15 Dentro del significado de esta invención, el término "media aritmética" se refiere a la suma de todos los valores de observación divididos por el número total de observaciones.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro "ABC" corresponde al área bajo la curva de concentración-tiempo. El valor de ABC es proporcional a la cantidad de agente activo absorbido en la circulación sanguínea en total y, así, es una medida de la biodisponibilidad.

20 Dentro del significado de esta invención, el parámetro "ABC<sub>t1-t2</sub>" se proporciona en (ng/ml) h y se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo de la hora t1 a t2 y se calcula por el método trapezoidal lineal, a menos que se indique lo contrario. Otros métodos de cálculo son, por ejemplo, el método trapezoidal logarítmico y lineal.

25 Dentro del significado de esta invención, el parámetro "C<sub>máx</sub>" se proporciona en (ng/ml) y se refiere a la concentración sanguínea máxima observada del agente activo.

30 Dentro del significado de esta invención, el parámetro "C<sub>t</sub>" se proporciona en (ng/ml) y se refiere a la concentración sanguínea observada del agente activo en la hora t.

Dentro del significado de esta invención, el parámetro "t<sub>máx</sub>" se proporciona en h y se refiere al punto temporal en donde se alcanza el valor de C<sub>máx</sub>. En otras palabras, t<sub>máx</sub> es el punto temporal de la concentración máxima observada.

35 Dentro del significado de esta invención, el término "composición de recubrimiento" se refiere a una composición que comprende todos los componentes de la capa de matriz en un disolvente, que puede recubrirse sobre la capa de respaldo o revestimiento de liberación para formar la capa de matriz al secarse.

40 Dentro del significado de esta invención, el término "composición adhesiva sensible a la presión" se refiere a un adhesivo sensible a la presión al menos en mezcla con un disolvente (por ejemplo, n-heptano o acetato de etilo).

45 Dentro del significado de esta invención, el término "disolver" se refiere al proceso de obtención de una solución, que es transparente y no contiene ninguna partícula, como es visible a simple vista.

Dentro del significado de esta invención, el término "disolvente" se refiere a cualquier sustancia líquida, que preferiblemente es un líquido orgánico volátil tal como metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, hexano, n-heptano, tolueno y mezclas de estos.

50 Breve descripción de los dibujos

La figura 1a representa la cantidad permeada acumulativa de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 1, Ejemplo comparativo A, Ejemplo 2 y Ejemplo comparativo B durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

55 La figura 1b representa la velocidad permeada acumulativa de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 1, Ejemplo comparativo A, Ejemplo 2 y Ejemplo comparativo B durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

60 La figura 2a representa la cantidad permeada acumulativa de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 3, Ejemplo comparativo C, Ejemplo 4 y Ejemplo comparativo D durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

65 La figura 2b representa la velocidad de permeación de la piel de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 3, Ejemplo comparativo C, Ejemplo 4 y Ejemplo comparativo D durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

La figura 3a representa la cantidad permeada acumulativa de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 4, Ejemplo comparativo D, Ejemplo 5 y Ejemplo comparativo E durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

5 La figura 3b representa la velocidad de permeación de la piel de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 4, Ejemplo comparativo D, Ejemplo 5 y Ejemplo comparativo E durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

10 La figura 4a representa la cantidad permeada acumulativa de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 1, Ejemplo comparativo A, Ejemplo comparativo F durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

La figura 4b representa la velocidad de permeación de la piel de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 1, Ejemplo comparativo A y Ejemplo comparativo F durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

15 La figura 5a representa la cantidad permeada acumulativa de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 7-1 y el Ejemplo 7-2 durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

La figura 5b representa la velocidad de permeación de la piel de fingolimod para TTS preparada según el Ejemplo 7-1 y el Ejemplo 7-2 durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

20 La figura 6 representa las concentraciones de fingolimod y fosfato de fingolimod en sangre completa de cerdo enano después de la administración oral diaria de cápsulas de Gilenya™ 0.5 mg de fingolimod durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

25 La figura 7 representa las concentraciones de fingolimod en sangre completa de cerdo enano después de la aplicación de TTS preparado según los Ejemplos 9-1 a 9-4 durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

La figura 8 representa las concentraciones de fosfato de fingolimod en sangre completa de cerdo enano después de la aplicación de TTS preparado según los Ejemplos 9-1 a 9-4 durante un intervalo de tiempo de 168 horas.

30 Descripción detallada

Estructura del TTS

35 La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod que comprende una estructura de capa que contiene fingolimod.

40 La estructura de capa que contiene fingolimod según la invención comprende A) una capa de respaldo y B) una capa que contiene fingolimod que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod, al menos un polímero, y dodecan-1-ol. La estructura de capa que contiene fingolimod es una estructura de capa autoadhesiva que contiene fingolimod.

45 La capa de respaldo es preferiblemente de manera sustancial impermeable a fingolimod. Asimismo, se prefiere que la capa de respaldo sea oclusiva como se ha esbozado anteriormente.

La capa que contiene fingolimod puede unirse directamente a la capa de respaldo, de modo que no esté presente ninguna capa adicional entre la capa de respaldo y la capa que contiene fingolimod.

50 El TTS según la presente invención puede ser un TTS de tipo matriz o un TTS de tipo reservorio, y preferiblemente es un TTS de tipo matriz.

55 La estructura de capa que contiene fingolimod según la invención se localiza normalmente en una capa protectora desprendible (revestimiento de liberación), de la cual se retira inmediatamente antes de la aplicación a la superficie de la piel del paciente. Por tanto, el TTS puede comprender además un revestimiento de liberación. Un TTS protegido de esta manera se almacena usualmente en un paquete de blíster o una bolsa sellada por costura. El empaque puede ser a prueba de niños y/o amigable para personas mayores.

60 En una realización preferida de la presente invención, la capa que contiene fingolimod es una capa adhesiva sensible a la presión que contiene fingolimod y representa la capa de contacto con la piel. Es decir, la estructura de capa que contiene fingolimod no comprende una capa de contacto con la piel adicional unida a la capa que contiene fingolimod. A este respecto, la capa que contiene fingolimod es preferiblemente una capa de matriz que contiene fingolimod, que es autoadhesiva. Las propiedades auto-adhesivas de la estructura de capa que contiene fingolimod se proporcionan preferiblemente por el polímero. Por tanto, en una realización preferida de la invención, al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión. Más adelante se proporcionan detalles adicionales con respecto a la capa que contiene fingolimod y al menos un polímero según la invención.

65

En otra realización de la presente invención, la estructura de capa que contiene fingolimod comprende además una capa de contacto con la piel adicional. La capa de contacto con la piel es preferiblemente autoadhesiva y proporciona propiedades adhesivas. Por tanto, en una realización de la presente invención, la estructura de capa que contiene fingolimod comprende además C) una capa de contacto con la piel en la capa que contiene fingolimod. En este sentido, la capa adicional de contacto con la piel también puede contener al menos un polímero, que puede ser el mismo polímero que al menos un polímero contenido en la capa que contiene fingolimod o un polímero diferente. Por ejemplo, cuando la capa adicional de contacto con la piel comprende un adhesivo sensible a la presión a base de polisiloxanos, la capa que contiene fingolimod puede comprender el mismo adhesivo sensible a la presión a base de polisiloxanos, o un adhesivo sensible a la presión diferente a base de polisiloxanos o un polímero no híbrido diferente o un polímero híbrido. La capa adicional de contacto con la piel se puede obtener preferiblemente mediante el recubrimiento y secado de una composición de recubrimiento adhesiva.

En ciertas realizaciones de la invención, en donde la estructura de capa que contiene fingolimod comprende una capa de contacto con la piel adicional, la capa de contacto con la piel adicional tiene un peso de área de aproximadamente 10 g/m<sup>2</sup> a aproximadamente 160 g/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 10 g/m<sup>2</sup> a aproximadamente 100 g/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 10 g/m<sup>2</sup> a aproximadamente 60 g/m<sup>2</sup>. La cantidad total de polímero contenida en la capa de contacto con la piel puede ser de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 100 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 % en peso basado en la capa de contacto con la piel. La capa de contacto con la piel puede comprender un agente activo. El agente activo también puede ser fingolimod. El agente activo en la capa de contacto con la piel también puede ser un agente activo adicional razonable para una administración junto con fingolimod. En una realización preferida, la capa de contacto con la piel está exenta de agente activo, esto es, se prepara sin la adición de un agente activo.

Según ciertas realizaciones de la invención, el TTS puede comprender además una cubierta de adhesivo. Esta cubierta de adhesivo es, en particular, mayor en área que la estructura que contiene fingolimod y está unida a esta para mejorar las propiedades adhesivas del sistema terapéutico transdérmico general. Dicha cubierta adhesiva comprende una capa de respaldo y una capa adhesiva. La cubierta adhesiva proporciona un área adicional que se adhiere a la piel, pero no se añade al área de liberación del fingolimod. La cubierta adhesiva comprende un polímero autoadhesivo o una mezcla de polímeros autoadhesivos seleccionados del grupo que consiste en polímeros híbridos acrílicos de silicona, polímeros acrílicos, polisiloxanos, poliisobutilenos, y mezclas de estos, que pueden ser idénticos o diferentes de cualquier polímero o mezcla de polímeros incluidos en la estructura de capa que contiene fingolimod. En una realización, el TTS está exento de una cubierta adhesiva en la parte superior de la estructura de capa que contiene fingolimod.

Dependiendo de la dosis, el área de liberación del TTS es de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a aproximadamente 50 cm<sup>2</sup>, de manera preferible de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup> a menos de 50 cm<sup>2</sup>.

El TTS según la invención puede comprender además uno o más antioxidantes. Los antioxidantes pueden estar contenidos en la capa que contiene fingolimod o en una capa adicional de contacto con la piel o tanto en la capa que contiene fingolimod como en la capa adicional de contacto con la piel. Antioxidantes adecuados son metabisulfito de sodio, palmitato de ascorbilo, tocoferol y ésteres de este, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol o galato de propilo, preferiblemente butilhidroxitolueno, palmitato de ascorbilo y tocoferol. Los antioxidantes pueden estar convenientemente presentes en la capa que contiene fingolimod, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0.001 % a aproximadamente el 1.0 % de la capa que contiene fingolimod, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 0.02 % a aproximadamente el 0.5 % de la capa que contiene fingolimod.

El TTS según la invención puede comprender, además, además de los principios mencionados anteriormente, al menos un excipiente o aditivo, por ejemplo, del grupo de agentes de reticulación, solubilizantes, cargas, 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. En general, se prefiere según la invención que no se requieran excipientes o aditivos adicionales. Por tanto, el TTS tiene una composición de baja complejidad. En ciertas realizaciones, no está presente ningún aditivo adicional (por ejemplo, un potenciador de la permeación transdérmica) en el TTS.

#### Capa que contiene fingolimod

Como se ha descrito con más detalle anteriormente, el TTS según la presente invención comprende una estructura de capa que contiene fingolimod que comprende una capa que contiene fingolimod. La capa que contiene fingolimod según la invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de fingolimod, al menos un polímero, y dodecan-1-ol. La relación de peso de dodecan-1-ol a fingolimod en la capa que contiene fingolimod es de 1.5 a 1 - 5 a 1.

Según ciertas realizaciones, la capa que contiene fingolimod contiene dodecan-1-ol y fingolimod en una

relación en peso de dodecan-1-ol a fingolimod de 1.5 a 1 - 4 a 1, de 1.5 a 1 - 2.5 a 1, de 3 a 1 - 4 a 1, de aproximadamente 2.0 a 1, o de aproximadamente 3.3 a 1.

5 La capa que contiene fingolimod puede ser una capa de matriz que contiene fingolimod o una capa de reservorio que contiene fingolimod. Se prefiere que la capa que contiene fingolimod sea una capa de matriz que contiene fingolimod, que comprende fingolimod dispersado o disuelto homogéneamente en la matriz polimérica. En otra realización preferida, la capa que contiene fingolimod es una capa de matriz bifásica que contiene fingolimod, que comprende una fase interna que comprende la cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod, y una fase externa que comprende al menos un polímero, en donde la fase interna forma depósitos dispersados en la fase externa. El contenido de la fase interna en la capa de matriz bifásica puede ser de 10 aproximadamente el 5 % al 40 % en volumen basado en el volumen de la capa de matriz bifásica.

15 Según ciertas realizaciones preferidas, la capa que contiene fingolimod es una capa de matriz auto-adhesiva que contiene fingolimod.

20 En una cierta realización, la capa que contiene fingolimod se puede obtener recubriendo y secando una composición de recubrimiento que contiene fingolimod que comprende el fingolimod en forma de la base libre, preferiblemente recubriendo y secando una composición de recubrimiento que contiene fingolimod, que comprende al menos un polímero, y el dodecan-1-ol y la cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod en una relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod de 1.5:1 a 5:1.

25 Según ciertas realizaciones, la capa que contiene fingolimod tiene un peso de área de aproximadamente 50 g/m<sup>2</sup> a aproximadamente 200 g/m<sup>2</sup>, preferiblemente de aproximadamente 60 g/m<sup>2</sup> a aproximadamente 180 g/m<sup>2</sup>, más preferiblemente de aproximadamente 80 g/m<sup>2</sup> a aproximadamente 160 g/m<sup>2</sup>, de aproximadamente 100 g/m<sup>2</sup>, o de aproximadamente 150 g/m<sup>2</sup>.

30 Según ciertas realizaciones, la capa que contiene fingolimod contiene dodecan-1-ol en una cantidad del 2 % al 40 %, preferiblemente del 2 % al 30 %, más preferiblemente del 4 % al 20 %, de aproximadamente el 10 %, o aproximadamente el 15 % en peso basado en la capa que contiene fingolimod.

Según ciertas realizaciones, la capa que contiene fingolimod contiene fingolimod en una cantidad del 1 % al 20 %, preferiblemente del 1 % al 15 %, más preferiblemente del 2 % al 10 %, de aproximadamente el 3 %, o aproximadamente el 7.5 % en peso basado en la capa que contiene fingolimod.

35 En ciertas realizaciones, el fingolimod en la capa que contiene fingolimod se puede incluir en la forma de una forma química y morfológica farmacéuticamente aceptable y estado físico, tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una realización, la capa que contiene fingolimod comprende una sal farmacéuticamente aceptable de fingolimod, tal como hidrocloreuro de fingolimod. Sin embargo, se prefiere según la invención que el fingolimod en la capa que contiene fingolimod se incluya en la forma de la base libre.

40 Según ciertas realizaciones, la capa que contiene fingolimod contiene al menos un polímero en una cantidad de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99 % en peso, basado en la capa que contiene fingolimod. Al menos un polímero se 45 selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un polímero híbrido acrílico de silicona, un polímero a base de polisiloxanos, un polímero a base de poliisobutilenos, y un polímero de acrilato. Más adelante se proporcionan detalles adicionales con respecto a al menos un polímero según la invención.

50 En una realización, la capa que contiene fingolimod comprende un polímero adicional seleccionado del grupo que consiste en un polímero híbrido acrílico de silicona, un polímero a base de polisiloxanos, un polímero a base de poliisobutilenos y un polímero de acrilato. La capa que contiene fingolimod puede, por tanto, comprender una mezcla de al menos dos polímeros que se caracterizan por diferentes propiedades químicas o físicas. En una realización particular, la capa que contiene fingolimod comprende una mezcla de al menos 55 dos poliisobutilenos que se caracterizan por diferentes propiedades físicas.

60 En ciertas realizaciones, la capa que contiene fingolimod comprende además un polímero auxiliar. El polímero auxiliar puede estar contenido en una cantidad de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 10 %, o de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % en peso basado en la capa que contiene fingolimod. El polímero auxiliar se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster metacrílico, copolímeros de metacrilato de alquilamonio, polivinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, copolímeros de polivinilcaprolactama y poli(acetato de vinilo) y polietilenglicol, derivados de celulosa, y mezclas de estos. En 65 una realización, el polímero auxiliar es un derivado de celulosa, preferiblemente etilcelulosa.

En otras ciertas realizaciones, la capa que contiene fingolimod no comprende una polivinilpirrolidona,

- preferiblemente la capa que contiene fingolimod no comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster metacrílico, copolímeros de metacrilato de alquilamonio y polivinilpirrolidonas.
- 5 Según ciertas realizaciones, la cantidad total de polímero contenido en la capa que contiene fingolimod es de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 99 % en peso, basado en la capa que contiene fingolimod.
- 10 Cuando se usa una capa de contacto con la piel adicional, los principios de la capa que contiene fingolimod tales como el fingolimod y agentes activos adicionales opcionales, polímeros auxiliares opcionales, antioxidantes opcionales, y excipientes o aditivos adicionales opcionales pueden con el tiempo migrar a la capa de contacto con la piel adicional. Sin embargo, esto depende de los principios y del material de la capa de contacto con la piel.
- 15 Según realizaciones particulares, la capa que contiene fingolimod no comprende un éster de ácido graso.
- Según realizaciones particulares, la capa que contiene fingolimod no comprende un éster de dodecanol (por ejemplo, lactato de Laurilo).
- 20 Según realizaciones particulares, la capa que contiene fingolimod no comprende un compuesto de organoazufre (por ejemplo, DMSO).
- 25 Según realizaciones particulares, la capa que contiene fingolimod no comprende un éster de dodecanol, un compuesto de organoazufre y un éster de ácido graso.
- En una realización de la presente invención, la capa que contiene fingolimod consiste en fingolimod, dodecan-1-ol y polímero (por ejemplo, adhesivo sensible a la presión a base de polímero).
- 30 Polímero
- La capa que contiene fingolimod según la presente invención comprende al menos un polímero. El polímero se puede seleccionar del grupo que consiste en un polímero híbrido acrílico de silicona, un polímero a base de polisiloxanos, un polímero a base de poliisobutilenos, y un polímero de acrilato.
- 35 En una realización preferida, al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión a base de polímero.
- Según una realización de la invención, al menos un polímero es un polímero híbrido acrílico de silicona. El polímero híbrido acrílico de silicona comprende una especie híbrida polimerizada que incluye subespecies a base de silicona y subespecies a base de acrilato que se han polimerizado juntas. El polímero híbrido acrílico de silicona comprende, por tanto, una fase de silicona y una fase acrílica. Preferiblemente, el polímero híbrido acrílico de silicona es un adhesivo sensible a la presión híbrido acrílico de silicona.
- 40 Los adhesivos acrílicos de silicona híbridos sensibles a la presión se suministran normalmente y se usan en disolventes como n-heptano y acetato de etilo. El contenido de sólidos de los adhesivos sensibles a la presión está normalmente entre el 30 % y el 80 %. El experto es consciente de que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.
- 45 Preferiblemente, la relación en peso de silicona a acrilato en el adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión 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 de aproximadamente 50:50. Los adhesivos acrílicos de silicona híbridos sensibles a la presión adecuados que tienen una relación en peso de silicona a acrilato de 50:50 son, por ejemplo, los adhesivos acrílicos de silicona híbridos sensibles a la presión disponibles comercialmente 7-6102, relación de silicona/acrilato 50/50, y 7-6302, relación de silicona/acrilato 50/50,
- 50 suministrados en acetato de etilo por Dow Corning.
- 55 Ejemplos de adhesivos acrílicos de silicona híbridos sensibles a la presión que están comercialmente disponibles incluyen las series PSA 7-6100 y 7-6300 fabricadas y suministradas en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning (7-610X y 7-630X; X=1 a base de n-heptano/ X=2 a base de acetato de etilo). Por ejemplo, el PSA híbrido acrílico de silicona 7-6102 que tiene una relación de silicona/acrilato de 50/50 se caracteriza por una viscosidad de solución a 25 °C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 50 % en acetato de etilo de 2.5 Pa.s (2500 cP) y una viscosidad compleja a 0.1 rad/s a 30 °C de 100 Pa.s (1.0e7 poise). El PSA híbrido acrílico de silicona 7-6302 que tiene una relación de silicona/acrilato de 50/50 tiene una viscosidad de solución a 25 °C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 50 % en acetato de etilo de 1.5 Pa.s (1500 cP) y una viscosidad compleja a 0.1 rad/s a 30 °C de 40 Pa.s (4.0e6 poise).
- 60
- 65

Se encontró que, dependiendo del disolvente en donde se suministra el adhesivo híbrido acrílico de silicona sensible a la presión, la disposición de la fase de silicona y la fase acrílica que proporciona una fase externa continua de silicona o acrílica y una fase interna discontinua correspondiente es diferente. Si el adhesivo híbrido acrílico de silicona sensible a la presión se proporciona en n-heptano, la composición contiene una fase externa continua de silicona y una fase interna acrílica discontinua. Si el adhesivo híbrido acrílico de silicona sensible a la presión se proporciona en acetato de etilo, la composición contiene una fase externa continua acrílica y una fase interna discontinua de silicona. Después de evaporar el disolvente en donde se proporciona el adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión, la disposición de fases de la película o capa adhesiva sensible a la presión resultante corresponde a la disposición de fases de la composición de recubrimiento adhesiva que contiene disolvente. Por ejemplo, en ausencia de cualquier sustancia que pueda inducir una inversión de la disposición de fases en una composición adhesiva acrílica de silicona híbrida sensible a la presión, una capa adhesiva sensible a la presión preparada a partir de un adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión en n-heptano proporciona una fase externa continua de silicona y una fase interna acrílica discontinua, una capa adhesiva sensible a la presión preparada a partir de un adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión en acetato de etilo proporciona una fase externa acrílica continua y una fase interna discontinua de silicona. La disposición de fase de las composiciones puede, por ejemplo, determinarse en ensayos de fuerza de desprendimiento con películas o capas adhesivas sensibles a la presión preparadas a partir de las composiciones de PSA híbridas acrílicas de silicona que se unen a un revestimiento de liberación siliconizado. La película adhesiva sensible a la presión contiene una fase externa de silicona continua si el revestimiento de liberación siliconizado no puede retirarse o solo difícilmente puede retirarse de la película adhesiva sensible a la presión (laminada a una película de respaldo) debido al bloqueo de las dos superficies de silicona. El bloqueo resulta de la adherencia de dos capas de silicona que comprenden una energía superficial similar. El adhesivo muestra una buena dispersión sobre el revestimiento siliconizado y, por tanto, puede crear una buena adhesión al revestimiento. Si el revestimiento de liberación siliconizado puede retirarse fácilmente, la película adhesiva sensible a la presión contiene una fase externa acrílica continua. El adhesivo acrílico no tiene buena dispersión debido a las diferentes energías superficiales y, por tanto, tiene una baja adhesión o casi ninguna adhesión al revestimiento siliconizado.

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

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

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

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

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

El iniciador (c) está típicamente presente en el adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión en una cantidad de 0.005 a 3, más típicamente de 0.01 a 2, partes en peso basadas en 100 partes en peso del adhesivo híbrido sensible a la presión.

Según ciertas realizaciones de la invención, la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato (a) comprende el producto de reacción de condensación de

## ES 2 980 430 T3

(a1) una resina de silicona, (a2) un polímero de silicona, y (a3) un agente de taponado que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato. La resina de silicona (a1) también puede denominarse 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 a base de silicona mediante policondensación, y que la función acrilato o metacrilato se introduce por reacción con (a3).

Según ciertas realizaciones de la invención, la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato (a) comprende el producto de reacción de condensación de:

(a1) una resina de silicona,

(a2) un polímero de silicona, y

(a3) un agente de taponamiento que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de taponamiento que contiene silicio es de 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,

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

R' es un radical metilo o fenilo,

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

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 taponamiento que contiene silicio se introduce antes, durante o después de que se hagan reaccionar la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de que la resina de silicona y el polímero de silicona hayan reaccionado por condensación para formar el adhesivo sensible a la presión; o

el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona *in situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona.

Según ciertas realizaciones de la invención, la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato comprende el producto de reacción de condensación de un adhesivo sensible a la presión y un agente de taponamiento que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato. Esto es, la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato es esencialmente un adhesivo sensible a la presión que ha sido taponado o bloqueado por el extremo con el agente de taponamiento que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato, en donde el adhesivo sensible a la presión comprende el producto de 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. Ambas 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 variedad de resinas de silicona y polímeros de silicona son adecuados para constituir el adhesivo sensible a la presión.

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

(a) una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato que comprende el producto de reacción de condensación de:

(a1) una resina de silicona,

(a2) un polímero de silicona, y

(a3) un agente de taponamiento que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de taponamiento que contiene silicio es de la fórmula general  $XYR'_bSiZ_{3-b}$ , en donde

X es un radical monovalente de la fórmula general AE-

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

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

R' es un radical metilo o fenilo,

10 Z es un radical orgánico hidrolizable monovalente 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 taponamiento que contiene silicio se introduce antes, durante o después de que se hagan reaccionar la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

20 el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de que la resina de silicona y el polímero de silicona hayan reaccionado por condensación para formar el adhesivo sensible a la presión; o

el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona *in situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona;

25 (b) un monómero etilénicamente insaturado; y

(c) un iniciador.

30 La composición híbrida acrílica de silicona usada en la presente invención se puede describir preparándose mediante un método que comprende las etapas siguientes:

(i) proporcionar una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato que comprende el producto de reacción de condensación de:

35 una resina de silicona,

un polímero de silicona, y

40 un agente de taponamiento que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de taponamiento que contiene silicio es de la fórmula general  $XYR'_bSiZ_{3-b}$ , en donde

X es un radical monovalente de la fórmula general AE-

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

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

R' es un radical metilo o fenilo,

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

b es 0 o 1;

55 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 taponamiento que contiene silicio se introduce antes, durante o después de que se hagan reaccionar la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

60 el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de que la resina de silicona y el polímero de silicona hayan reaccionado por condensación para formar el adhesivo sensible a la presión; o

el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona *in situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona;

65 (ii) polimerizar un monómero etilénicamente insaturado y la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato de la etapa (i) en presencia de un iniciador para

formar una composición híbrida acrílica de silicona, opcionalmente a una temperatura de 50 °C a 100 °C, o de 65 °C a 90 °C.

5 Durante la polimerización del monómero etilénicamente insaturado y la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato, la relación de silicona a acrílico se puede controlar y optimizar según se desee. La relación de silicona a acrílico puede ser controlada por una amplia variedad de mecanismos en el método y durante el método. Un ejemplo ilustrativo de un mecanismo de este tipo es la adición con control de la velocidad del monómero o monómeros etilénicamente insaturados a la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato. En ciertas aplicaciones, puede ser deseable tener la subespecie a base de silicona, o el contenido total de silicona, para exceder la subespecie a base de acrilato, o el contenido total de compuesto acrílico. En otras aplicaciones, puede ser deseable que lo contrario sea cierto. Independientemente de la aplicación final, se prefiere generalmente, como ya se describió anteriormente, que la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato esté presente preferiblemente en la composición híbrida acrílica de silicona en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 95, más preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75, y aún más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 partes en peso basado en 100 partes en peso de la composición híbrida acrílica de silicona.

20 Según una cierta realización de la invención, la composición híbrida acrílica de silicona usada en la presente invención se puede describir al prepararse mediante un método que comprende las etapas siguientes:

(i) proporcionar una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato que comprende el producto de reacción de condensación de:

25 una resina de silicona,

un polímero de silicona, y

30 un agente de taponamiento que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de taponamiento que contiene silicio es de la fórmula general  $XYR'_bSiZ_{3-b}$ , en donde

X es un radical monovalente de la fórmula general AE-

35 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,

40 R' es un radical metilo o fenilo,

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

b es 0 o 1;

45 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 taponamiento que contiene silicio se introduce antes, durante o después de que se hagan reaccionar la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

50 el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de que la resina de silicona y el polímero de silicona hayan reaccionado por condensación para formar el adhesivo sensible a la presión; o

55 el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona *in situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona;

(ii) polimerizar un monómero etilénicamente insaturado y la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones 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 híbrida acrílica de silicona;

60 (iii) retirar el primer disolvente, y

(iv) añadir un segundo disolvente para formar la composición híbrida acrílica de silicona, en donde la disposición de fases de la composición híbrida acrílica de silicona se controla selectivamente mediante la selección del segundo disolvente.

## ES 2 980 430 T3

La composición de PSA híbrida acrílica de silicona usada en la presente invención se puede describir también preparándose mediante un método que comprende las etapas siguientes:

5 (i) proporcionar una composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato que comprende el producto de reacción de condensación de:

una resina de silicona,

10 un polímero de silicona, y

un agente de taponamiento que contiene silicio que proporciona dicha función acrilato o metacrilato, en donde dicho agente de taponamiento que contiene silicio es de 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 alquilo divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

20 R' es un radical metilo o fenilo,

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

25 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 taponamiento que contiene silicio se introduce antes, durante o después de que se hagan reaccionar la resina de silicona y el polímero de silicona, y en donde:

30 el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona con el adhesivo sensible a la presión después de que la resina de silicona y el polímero de silicona hayan reaccionado por condensación para formar el adhesivo sensible a la presión; o

35 el agente de taponamiento que contiene silicio reacciona *in situ* con la resina de silicona y el polímero de silicona;

40 (ii) polimerizar un monómero etilénicamente insaturado y la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones 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 híbrida acrílica de silicona;

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

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

(v) retirar el disolvente de procesamiento; y

50 (vi) añadir un segundo disolvente para formar la composición híbrida acrílica de silicona, en donde la disposición de fases de la composición híbrida acrílica de silicona se controla selectivamente mediante la selección del segundo disolvente.

55 La resina de silicona según los párrafos anteriores puede contener un copolímero que comprende unidades 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 triorganosiloxi para cada unidad siloxi tetrafuncional. Preferiblemente, cada  $R^X$  denota independientemente un radical hidrocarbonado monovalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupos vinilo, hidroxilo o fenilo.

60 El polímero de silicona según los párrafos anteriores puede comprender al menos un polidiorganosiloxano y preferiblemente está taponado en el extremo (bloqueado en el extremo) con un grupo funcional seleccionado del grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos hidruro, grupos vinilo o mezclas de estos. El diorganosustituyente puede seleccionarse del grupo que consiste en dimetilo, metilvinilo, metilfenilo, difenilo, metiletilo, (3,3,3-trifluoropropil)metilo y mezclas de estos. Preferiblemente, los diorganosustituyentes contienen solo grupos metilo. El peso molecular del polidiorganosiloxano será típicamente de aproximadamente 50 000 a aproximadamente 1 000 000, preferiblemente, de aproximadamente 80 000 a aproximadamente 300 000.

Preferiblemente, el polidiorganosiloxano comprende unidades  $AR^XSiO$  terminadas con unidades  $TR^XASiO_{1/2}$  de bloqueo en el extremo, en donde el polidiorganosiloxano tiene una viscosidad de desde aproximadamente 0.1 Pa.s (100 centipoise) hasta aproximadamente 30 000 Pa.s (30 000 000 centipoise) a 25 °C, cada radical A se selecciona independientemente de radicales  $R^X$  o halohidrocarburo 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 ejemplo usando formas de la resina de silicona preferida y el polímero de silicona preferido, un tipo de adhesivo sensible a la presión se fabrica mediante:

mezcla (i) de 30 a 80 partes inclusive en peso de al menos un copolímero de resina que contiene radicales hidroxilo unidos por silicio y que consiste esencialmente en unidades  $R^X_3SiO_{1/2}$  y unidades  $SiO_{4/2}$  en una relación molar de 0.6 a 0.9 unidades  $R^X_3SiO_{1/2}$  para cada unidad  $SiO_{4/2}$  presente, (ii) entre aproximadamente 20 y aproximadamente 70 partes en peso de al menos un polidiorganosiloxano que comprenda unidades  $AR^XSiO$  terminadas con bloques de unidades  $TR^XASiO_{1/2}$  en el extremo, en donde el polidiorganosiloxano tiene una viscosidad de aproximadamente 0.1 Pa.s (100 centipoise) a aproximadamente 30 000 Pa.s (30 000 000 centipoise) a 25 °C y cada  $R^X$  es un radical orgánico monovalente seleccionado del grupo que consiste en radicales hidrocarbonados de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, cada radical A se selecciona independientemente de  $R^X$  o radicales halohidrocarbonados que tengan de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, 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 átomos de carbono inclusive; una cantidad suficiente de (iii) al menos uno de los agentes de taponamiento que contienen silicio, también denominados agentes de bloqueo en el extremo, descritos a continuación y capaces de proporcionar un contenido, o una concentración, de silanol en el intervalo de 5000 ppm a 15 000 ppm, más típicamente 8000 ppm a 13 000 ppm, cuando sea deseable una cantidad catalítica adicional de (iv) un catalizador de condensación de silanol suave en el caso de que no se proporcione ninguno mediante (ii), y cuando sea necesario, una cantidad eficaz de (v) un disolvente orgánico que sea inerte con respecto a (i), (ii), (iii) y (iv) para reducir la viscosidad de una mezcla de (i), (ii), (iii), y (iv), y condensando la mezcla de (i), (ii), (iii) y (iv) al menos hasta que una cantidad sustancial del agente o de los agentes de taponamiento que contienen silicio hayan reaccionado con los radicales hidroxilo unidos al silicio y los radicales T de (i) y (ii). Pueden usarse agentes de bloqueo en el extremo de organosilicio adicionales junto con el agente de taponamiento que contiene silicio o agentes (iii) de la presente invención.

El agente de taponamiento que contiene silicio según los párrafos anteriores puede seleccionarse del grupo de silanos con funciones acrilato, silazanos con funciones acrilato, disilazanos con funciones acrilato, disiloxanos con funciones acrilato, silanos con funciones metacrilato, silazanos con funciones metacrilato, disilazanos con funciones metacrilato, disiloxanos con funciones metacrilato, y combinaciones de estos y puede describirse como que es de la fórmula general  $XYR^1_bSiZ_{3-b}$ , 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, Y es un radical alquilenos divalente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,  $R^1$  es un radical metilo o un radical fenilo, Z es un radical orgánico hidrolizable monovalente o un halógeno, y b es 0, 1 o 2. Preferiblemente, el radical orgánico hidrolizable monovalente es de la fórmula general  $R''O$  - donde  $R''$  es un radical alquilenos. Lo más preferiblemente, este agente de bloqueo en el extremo particular 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, metacriloxi-propiltriisopropoxisilano, 3-metacriloxipropildimetilsilazano, 3-acriloxi-propildimetilclorosilano, 3-acriloxipropildiclorosilano, 3-acriloxipropiltriclorosilano, 3-acriloxipropildimetilmetoxisilano, 3-acriloxipropilmetildimetoxisilano, 3-acriloxipropiltrimetoxisilano, 3-acriloxipropil-dimetilsilazano, y combinaciones de estos.

El monómero etilénicamente insaturado según los párrafos anteriores puede ser cualquier monómero que tenga al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferiblemente, el monómero etilénicamente insaturado según los párrafos anteriores puede ser un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acrilatos alifáticos, metacrilatos alifáticos, acrilatos cicloalifáticos, metacrilatos cicloalifáticos y combinaciones de estos. 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 etilénicamente insaturados se seleccionan del grupo que consiste en acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de n-butilo, acrilato de isobutilo, acrilato de terc-butilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isoctilo, acrilato de isononilo, acrilato de isopentilo, acrilato de tridecilo, acrilato de estearilo, acrilato de laurilo y mezclas de estos. Los metacrilatos alifáticos que pueden seleccionarse como uno de los monómeros etilénicamente insaturados se seleccionan del grupo que consiste en metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, metacrilato de n-butilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de terc-butilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de 2-etilhexilo,

metacrilato de isocitilo, metacrilato de isononilo, metacrilato de isopentilo, metacrilato de tridecilo, metacrilato de estearilo, metacrilato de laurilo y mezclas de estos. El acrilato cicloalifático que puede seleccionarse como uno de los monómeros etilénicamente insaturados es acrilato de ciclohexilo, y el metacrilato cicloalifático que puede seleccionarse como uno de los monómeros etilénicamente insaturados es metacrilato de ciclohexilo.

5

Debe entenderse que el monómero etilénicamente insaturado usado para preparar el adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión puede ser más de un monómero etilénicamente insaturado. Esto es, una combinación de monómeros etilénicamente insaturados puede polimerizarse, más específicamente copolimerizarse, junto con la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato y el iniciador. Según una cierta realización de la invención, el adhesivo acrílico de silicona híbrido sensible a la presión se prepara usando al menos dos monómeros etilénicamente insaturados diferentes, preferiblemente seleccionados del grupo de acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, preferiblemente en una relación de 40:60 a 70:30, más preferiblemente en una relación de 65:35 a 55:45 o de 55:45 a 45:50, particularmente preferida en una relación del 50 % de acrilato de 2-etilhexilo y el 50 % de acrilato de metilo o en una relación de acrilato de 2-etilhexilo al 60 % y acrilato de metilo al 40 %, como monómero acrílico.

10

15

El iniciador según los párrafos anteriores puede ser cualquier sustancia que sea adecuada para iniciar la polimerización de la composición adhesiva sensible a la presión que contiene silicio que comprende funciones acrilato o metacrilato y el monómero etilénicamente insaturado para formar el híbrido acrílico de silicona. Por ejemplo, se pueden usar iniciadores de radicales libres seleccionados del grupo de peróxidos, azocompuestos, iniciadores redox y fotoiniciadores.

20

En los documentos WO 2007/145996, EP 2 599 847 A1 y WO 2016/130408 se detallan resinas de silicona, polímeros de silicona, agentes de taponamiento que contienen silicio, monómeros etilénicamente insaturados e iniciadores adicionales adecuados que se pueden usar según los párrafos anteriores.

25

Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido acrílico de silicona comprende un producto de 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 la resina de silicona.

30

Según otra realización de la invención, el polímero híbrido acrílico de silicona comprende un producto de 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  $R_3SiO_{1/2}$  para cada  $SiO_{4/2}$ .

35

El polímero acrílico puede comprender al menos un monómero con funciones alcoxisililo, monómero que contiene polisiloxano, monómero con funciones halosililo o monómero con funciones alcoxihalosililo. Preferiblemente, el polímero acrílico se prepara a partir de monómeros con funciones alcoxisililo seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilatos de trialcoxisililo, (met)acrilatos de dialcoxilquilsililo, y mezclas de estos, o comprende grupos con funciones alcoxisililo taponado en el extremo. Los grupos con funciones alcoxisililo pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en grupos trimetoxisililo, grupos dimetoximetilsililo, grupos trietoxisililo, grupos dietoximetilsililo y mezclas de estos.

40

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

45

Los monómeros con funciones sililo se usarán típicamente en cantidades del 0.2 % al 20 % en peso del polímero acrílico, más preferiblemente la cantidad de monómeros con funciones sililo variará de aproximadamente el 1.5 % al aproximadamente el 5 % en peso del polímero acrílico.

50

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 será del 5 % al 15 % en peso del polímero acrílico.

55

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

60

El polímero acrílico comprende monómeros de (met)acrilato de alquilo. Los (met)acrilatos de alquilo preferidos que se pueden usar 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 de baja temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) preferido con un homopolímero  $T_g$  de menos de aproximadamente 0 °C tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el grupo alquilo e incluye acrilato de butilo,

65

5 acrilato de amilo, acrilato de hexilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de octilo, acrilato de isooctilo, acrilato de decilo, isómeros de estos, y combinaciones de estos. Son particularmente preferidos acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de isooctilo. Los componentes poliméricos acrílicos 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 de polímero acrílico puede comprender además un grupo poliisobutileno para mejorar las propiedades de flujo en frío del adhesivo resultante.

10 Los componentes de polímero acrílico pueden comprender monómeros polares que contienen nitrógeno. Los ejemplos incluyen N-vinilpirrolidona, N-vinilcaprolactama, N-octilacrilamida terciaria, dimetilacrilamida, diacetona acrilamida, N-butilacrilamida terciaria, N-isopropilacrilamida, cianoetilacrilato, N-vinilacetamida y N-vinilformamida.

15 El componente de 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.

20 Los componentes de polímero acrílico pueden, si se desea, comprender 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  $\beta$ -carboxietilo y similares. El ácido acrílico es particularmente preferido.

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

30 Un componente de 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.

35 Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido acrílico de silicona se puede preparar mediante a) hacer 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 contenga funciones reactivas, en donde los componentes se hacen reaccionar en un disolvente orgánico.

40 Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido acrílico de silicona se puede preparar a) haciendo reaccionar una resina de silicona con un polímero acrílico que contenga funciones reactivas para formar un producto resultante, b) haciendo reaccionar el producto resultante de a) con un polímero de silicona, en donde los componentes se hacen reaccionar en un disolvente orgánico.

45 Según una cierta realización de la invención, el polímero híbrido acrílico de silicona se puede preparar a) haciendo reaccionar polímero de silicona con un polímero acrílico que contenga funciones reactivas para formar un producto resultante, b) haciendo reaccionar el producto resultante de a) con una resina de silicona, en donde los componentes se hacen reaccionar en un disolvente orgánico.

50 En el documento WO 2010/124187 se detallan polímeros acrílicos, resinas de silicona y polímeros de silicona adecuados adicionales que se pueden usar para hacer reaccionar químicamente juntos un polímero de silicona, una resina de silicona y un polímero acrílico para proporcionar un polímero híbrido acrílico de silicona según los párrafos anteriores.

55 Según ciertas realizaciones de la invención, el al menos un polímero es un polímero no híbrido. Los polímeros no híbridos (por ejemplo, adhesivos no híbridos sensibles a la presión) son polímeros (por ejemplo, adhesivos sensibles a la presión a base de polímeros) que no incluyen una especie híbrida. Se prefieren polímeros no híbridos (por ejemplo, adhesivos no híbridos sensibles a la presión) a base de polisiloxanos, poliisobutilenos y acrilatos.

60 Los polímeros no híbridos (por ejemplo, los adhesivos no híbridos sensibles a la presión) pueden estar contenidos en la estructura de capa que contiene agente activo y/o en la cubierta de adhesivo.

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

65 Los polímeros no híbridos adecuados según la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo los nombres de marca BIO-PSAs (adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos), Oppanol™

(poliisobutilenos) o Duro-Tak™ (polímeros acrílicos).

Según una realización de la invención, al menos un polímero es un polímero a base de polisiloxanos. Los polímeros a base de polisiloxanos también pueden denominarse polímeros a base de silicio o polímeros a base de polisiloxano. Los polímeros adecuados a base de polisiloxanos son preferiblemente adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos. Los adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos también pueden denominarse adhesivos a base de silicona, adhesivos a base de silicona sensibles a la presión, adhesivos a base de polisiloxano o adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxano. Estos adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos proporcionan una pegajosidad adecuada y una rápida unión a varios tipos de piel, incluyendo piel húmeda, cualidades adhesivas y cohesivas adecuadas, adhesión duradera a la piel, un alto grado de flexibilidad, una permeabilidad a la humedad y compatibilidad con muchos principios activos y sustratos de película. Es posible proporcionarles suficiente resistencia a las aminas y, por tanto, mejor estabilidad en presencia de aminas. Tales adhesivos sensibles a la presión se basan en un concepto de resina en polímero en donde, mediante la reacción de condensación de polidimetilsiloxano bloqueado en el extremo de silanol con una resina de sílice (también denominada resina de silicato), se prepara un adhesivo sensible a la presión a base de polisiloxano en donde, para la estabilidad de la amina, la función silanol residual se taponada adicionalmente con grupos trimetilsiloxi. El contenido de polidimetilsiloxano bloqueado en el extremo de silanol contribuye al componente viscoso del comportamiento viscoelástico, e impacta las propiedades de humectación y de dispersión del adhesivo. La resina actúa como un agente de pegajosidad y refuerzo, y participa en el componente elástico. El equilibrio correcto entre el polidimetilsiloxano bloqueado en el extremo de silanol y la resina proporciona las propiedades adhesivas correctas.

Ejemplos de composiciones de PSA a base de silicona que están disponibles comercialmente incluyen las series estándar BIO-PSA (series 7-4400, 7-4500 y 7-4600) y las series BIO-PSA compatibles con amina (taponadas en el extremo) (series 7-4100, 7-4200 y 7-4300) fabricadas y suministradas típicamente en n-heptano o acetato de etilo por Dow Corning. Por ejemplo, el BIO-PSA 7-4201 se caracteriza por una viscosidad de solución a 25 °C y un contenido de sólidos de aproximadamente el 60 % en heptano de 450 mPa s y una viscosidad compleja a 0.01 rad/s a 30 °C de 1000 Pa.s ( $1 \times 10^8$  poise). El BIO-PSA 7-4301 tiene una viscosidad de solución 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 50 Pa.s ( $5 \times 10^8$  poise).

Los adhesivos sensibles a la presión a base de polisiloxanos se suministran y se 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 a base de polisiloxanos en disolventes está normalmente entre el 60 % y el 85 %, preferiblemente entre el 70 % y el 80 % o entre el 60 % y el 75 %. El experto es consciente de que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

Según una realización de la invención, al menos un polímero es un polímero a base de poliisobutilenos, preferiblemente un adhesivo sensible a la presión a base de poliisobutilenos. Los poliisobutilenos adecuados según la invención están disponibles con el nombre comercial Oppanol®. Pueden usarse combinaciones de poliisobutilenos de alto peso molecular (por ejemplo, N100, N80) y poliisobutilenos de peso molecular medio (por ejemplo, B10, B12). Las relaciones adecuadas de poliisobutileno de peso molecular medio a poliisobutileno de alto peso molecular están en el intervalo 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 poliisobutileno es B10:N100 en una relación de 85:15. Oppanol® N100 tiene un peso molecular promedio de viscosidad  $M_v$  de 1 110 000, y un peso molecular promedio ponderal  $M_w$  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 de viscosidad  $M_v$  de 40 000, y un peso molecular promedio ponderal  $M_w$  de 53 000, y una distribución de peso molecular promedio  $M_w/M_n$  de 3.2. En ciertas realizaciones, se puede añadir polibuteno a los poliisobutilenos. El contenido de sólidos de poliisobutilenos en disolventes está normalmente entre el 30 % y el 50 %, preferiblemente entre el 35 % y el 40 %. El experto es consciente de que el contenido de sólidos puede modificarse añadiendo una cantidad adecuada de disolvente.

Según una realización de la invención, al menos un polímero es un polímero a base de acrilatos, preferiblemente un adhesivo sensible a la presión a base de acrilatos. Los adhesivos sensibles a la presión a base de acrilatos también se pueden denominar adhesivos sensibles a la presión a base de acrilato, o adhesivos sensibles a la presión de acrilato. Los adhesivos sensibles a la presión a base de acrilatos pueden tener un contenido de sólidos preferiblemente entre el 30 % y el 60 %. Tales adhesivos sensibles a la presión a base de acrilato pueden comprender o no grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, grupos ácido carboxílico, grupos ácido carboxílico-neutralizados y mezclas de estos. Por lo tanto, el término "grupos funcionales", en particular, se refiere a grupos ácido hidroxilo- y carboxílico, y grupos ácido carboxílico desprotonado.

Los productos comerciales correspondientes están disponibles, por ejemplo, de Henkel con el nombre comercial Dura Tak®. Tales adhesivos sensibles a la presión a base de acrilato se basan en monómeros seleccionados de uno o más de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, t-octilacrilamida y acetato de vinilo, y se

proporcionan en acetato de etilo, heptanos, n-heptano, hexano, metanol, etanol, isopropanol, 2,4-pentanodiona, tolueno o xileno o mezclas de estos. Los adhesivos sensibles a la presión a base de acrilato adecuados se basan en monómeros seleccionados de dos o más de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, t-octilacrilamida y acetato de vinilo.

En una realización preferida, el adhesivo sensible a la presión a base de acrilato no contiene acetato de vinilo.

En una realización de la presente invención, al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión a base de acrilato, que es un copolímero a base de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de metilo.

Adhesivos sensibles a la presión a base de acrilato específicos están disponibles como:

– Duro-Tak™ 387-2510 o Duro-Tak™ 87-2510 (un copolímero a base de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de metilo, proporcionado como una solución en acetato de etilo y hexano),

– Duro-Tak™ 87-4287 (un copolímero a base de acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de 2-hidroxietilo proporcionado como una solución en acetato de etilo sin agente de reticulación),

– Duro-Tak™ 387-2287o Duro-Tak™ 87-2287 (un copolímero a base de acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicidilo, proporcionado como una solución en acetato de etilo sin agente de reticulación),

– Duro-Tak™ 387-2516 o Duro-Tak™ 87-2516 (un copolímero a base de acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de 2-hidroxietilo y metacrilato de glicidilo proporcionado como una solución 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 a base de ácido acrílico, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo, proporcionado como una solución en acetato de etilo y heptano),

– Duro-Tak™ 387-2353 o Duro-Tak™ 87-2353 (un copolímero a base de ácido acrílico, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de glicidilo y acrilato de metilo, proporcionado como una solución en acetato de etilo y hexano),

– Duro-Tak™ 87-4098 (un copolímero a base de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo, proporcionado como una solución en acetato de etilo).

En una realización preferida, el adhesivo sensible a la presión a base de acrilato no contiene un agente de reticulación.

En una realización preferida de la presente invención, el adhesivo sensible a la presión a base de acrilato no contiene grupos carboxilo como grupos funcionales.

En una realización, el adhesivo sensible a la presión a base de acrilato está exento de grupos funcionales.

Se pueden añadir polímeros auxiliares, por ejemplo, para mejorar la cohesión y/o adhesión, o para reducir el flujo en frío de la capa de polímero, como un solubilizador, o como un inhibidor de cristalización.

El polímero auxiliar se puede seleccionar del grupo que consiste en copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster metacrílico, copolímeros de metacrilato de alquilamonio, polivinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, copolímeros de polivinilcaprolactama y poli(acetato de vinilo) y polietilenglicol, derivados de celulosa, y mezclas de estos. En una realización, el polímero auxiliar es un derivado de celulosa, preferiblemente etilcelulosa.

#### Características de liberación

Los TTS según la invención están diseñados para administrar transdérmicamente fingolimod a la circulación sistémica durante un período de tiempo prolongado predefinido (por ejemplo, al menos o aproximadamente 72 horas, aproximadamente 84 horas, o aproximadamente 96 horas, preferiblemente durante aproximadamente 168 horas).

En un aspecto, el TTS según la invención como se ha descrito anteriormente proporciona una velocidad de liberación media de fingolimod de 0.1 mg/día a 1.0 mg/día, preferiblemente de 0.3 mg/día a 0.7 mg/día, más

preferiblemente de 0.4 mg/día a 0.6 mg/día durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, al menos o aproximadamente 72 horas, aproximadamente 84 horas, aproximadamente 96 horas, o aproximadamente 168 horas). Por ejemplo, el TTS según la invención como se ha descrito anteriormente proporciona una velocidad de liberación media de fingolimod de 0.1 mg/día a 1.0 mg/día durante al menos 72 horas.

5

En ciertas realizaciones, el TTS según la invención como se ha descrito anteriormente proporciona una cantidad permeada acumulativa de fingolimod de más de 1.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , o de más de 1.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 15.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , de aproximadamente 2.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 15.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 2.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 15.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 3.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 15.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  o 5.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 15.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  dentro de las primeras 24 horas de administración, medida en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, preferiblemente determinada midiendo la cantidad permeada de fingolimod en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada con un espesor de 500  $\mu\text{m}$ , cuando se usa una solución tampón de fosfato de pH 5.5 con el 0.1 % de metil- $\beta$ -ciclodextrina y el 0.1 % de azida salina como agente antibacteriológico a una temperatura de 32 °C  $\pm$  1 °C.

10

En ciertas realizaciones, el TTS según la invención como se ha descrito anteriormente proporciona una cantidad permeada acumulativa de fingolimod de más de 6.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , más de 6.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 40.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , de aproximadamente 7.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 40.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 9.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 40.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 10.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 40.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , o 15.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  a 40  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , dentro de las primeras 36 horas después de la administración medido en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, determinado preferiblemente midiendo la cantidad permeada de fingolimod en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada con un espesor de 500  $\mu\text{m}$ , cuando se usa una solución tampón de fosfato de pH 5.5 con el 0.1 % de metil- $\beta$ -ciclodextrina y el 0.1 % de azida salina como agente antibacteriológico a una temperatura de 32 °C  $\pm$  1 °C.

20

En ciertas realizaciones, el TTS según la invención como se ha descrito anteriormente proporciona una velocidad de permeación de la piel de fingolimod de más de 0.1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , o de más de 0.1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$  a 1.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , de aproximadamente 0.15  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$  a 1.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , 0.2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$  a 1.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ , o 0.2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$  a 1.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$  a una hora 16 después de la administración medido en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada, determinado preferiblemente midiendo la cantidad permeada de fingolimod en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada con un espesor de 500  $\mu\text{m}$ , cuando se usa una solución tampón de fosfato de pH 5.5 con el 0.1 % de metil- $\beta$ -ciclodextrina y el 0.1 % de azida salina como agente antibacteriológico a una temperatura de 32 °C  $\pm$  1 °C.

25

30

Según ciertos aspectos de la presente invención, el TTS proporciona una relación de  $C_{\text{máx}}$  de fingolimod fosfato:  $C_{\text{máx}}$  de fingolimod de 0.2: 1 a 0.8: 1, de 0.3: 1 a 0.7: 1, o de aproximadamente 0.5: 1 durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración de una dosis única a una población de sujetos.

35

Uso médico / método de tratamiento

Según un aspecto específico de la presente invención, el TTS según la invención es para su uso en un método de tratamiento de un trastorno inmunitario, tal como esclerosis múltiple.

40

Según ciertos aspectos de la presente invención, el TTS es para su uso en un método para tratar un trastorno inmunitario, en donde el sistema terapéutico transdérmico se aplica sobre la piel de un paciente durante al menos o aproximadamente 72 horas (3 días), o durante aproximadamente 84 horas (3.5 días), o durante aproximadamente 168 horas (7 días). Preferiblemente, el TTS se aplica durante aproximadamente 168 horas (7 días).

45

Según ciertos aspectos de la presente invención, el TTS proporciona una relación de  $C_{\text{máx}}$  de fingolimod fosfato:  $C_{\text{máx}}$  de fingolimod de 0.2: 1 a 0.8: 1, de 0.3: 1 a 0.7: 1, o de aproximadamente 0.5: 1 durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración de una dosis única a una población de sujetos.

50

Según un aspecto, la invención se refiere a la base de fingolimod para su uso en un método para tratar un trastorno inmunitario, preferiblemente esclerosis múltiple, en donde la base de fingolimod se administra a la piel de un paciente en un sistema terapéutico transdérmico según la invención.

55

Según un aspecto, la invención se refiere al uso de un TTS según la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inmunitario. En particular, la invención se refiere al uso de un TTS según la presente invención para la fabricación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple, en donde preferiblemente el TTS se aplica a la piel de un paciente durante al menos aproximadamente 72 horas (3 días), o durante aproximadamente 84 horas (3.5 días), o durante aproximadamente 168 horas (7 días).

60

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un TTS según la presente invención para su uso en el tratamiento de un trastorno inmunitario, preferiblemente esclerosis múltiple, mediante la aplicación a la piel de un paciente de un sistema terapéutico transdérmico según la invención. En este sentido, el TTS como se ha descrito anteriormente se aplica preferiblemente a la piel de un paciente durante al menos aproximadamente 72 horas (3 días), o durante aproximadamente 84 horas (3.5 días), o durante aproximadamente 168 horas (7

65

días).

Métodos de fabricación

5 La invención se refiere además a un método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico según la invención que comprende las etapas siguientes:

1) proporcionar una composición de recubrimiento que contiene fingolimod que comprende:

10 a) fingolimod (por ejemplo, base de fingolimod),

b) al menos un polímero (por ejemplo, un adhesivo sensible a la presión a base de polímero),

15 c) dodecan-1-ol, y

d) opcionalmente un disolvente,

20 2) recubrir la composición de recubrimiento que contiene fingolimod sobre un revestimiento de liberación en una cantidad para proporcionar el peso de área deseado,

25 3) secar la composición de recubrimiento que contiene fingolimod recubierta para proporcionar la capa que contiene fingolimod,

4) laminar la capa que contiene fingolimod a una capa de respaldo para proporcionar una estructura de capa que contiene fingolimod,

30 5) proporcionar opcionalmente una capa adicional de contacto con la piel mediante el recubrimiento y secado de una composición de recubrimiento sin agente activo o una composición de recubrimiento que contiene agente activo según las etapas 2 y 3, eliminar el revestimiento de liberación de la capa que contiene fingolimod y laminar el lado adhesivo de la capa de contacto con la piel sobre el lado adhesivo de la capa que contiene fingolimod para proporcionar una estructura de capa que contiene fingolimod,

6) perforar los sistemas individuales desde la estructura de capa que contiene fingolimod,

35 7) adherir opcionalmente a los sistemas individuales una estructura de capa autoadhesiva exenta de agente activo que comprende también una capa de respaldo y una capa adhesiva sensible a la presión exenta de agente activo y que es mayor que los sistemas individuales de la estructura de capa autoadhesiva que contiene fingolimod.

40 En una realización preferida, al menos un polímero es un polímero adhesivo sensible a la presión y se proporciona como una solución, preferiblemente en acetato de etilo, n-heptano o hexano.

45 En una realización, en la etapa 1) hay fingolimod en forma de base de fingolimod y se combina con dodecanol y al menos un polímero en acetato de etilo, n-heptano o hexano para proporcionar la composición de recubrimiento que contiene fingolimod.

En la etapa 3) y opcionalmente en la etapa 5) del método de fabricación anterior, el secado se realiza preferiblemente a una temperatura de 20 °C a 90 °C.

50 Ejemplos

La presente invención se describirá más detalladamente a continuación con referencia a los siguientes ejemplos. Se debería entender, sin embargo, que la siguiente descripción es meramente ilustrativa y no se debería considerar de ningún modo como una restricción de la invención.

55 Ejemplo 1

Composición de recubrimiento

60 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen base de fingolimod se resumen a continuación.

## ES 2 980 430 T3

Tabla 1

Principio (nombre comercial)	Ejemplo		Ejemplo		Ejemplo 1	
	comparativo A		comparativo F			
	[g]	[%]	[g]	[%]	[g]	[%]
Base de fingolimod	0.15	3.0	0.15	3.0	0.15	3.0
Etilcelulosa	0.05	1.0	0.05	1.0	0.05	1.0
Octildodecanol (Eutanol™ G)	-	-	0.51	10.0	-	-
1-dodecanol	-	-	-	-	0.51	10.0
Adhesivo sensible a la presión a base de poliisobutilenos en n-heptano; contenido de sólidos del 38 % en peso (DURO-TAK™ 87-6908)	12.52	96.0	11.27	86.0	11.24	86.0
n-heptano	0.85	-	1.56	-	1.55	-
Total	13.57	100.0	13.54	100.0	13.50	100.0
Peso del área [g/m <sup>2</sup> ]	100.1		97.5		97.0	
API de carga [µg/cm <sup>2</sup> ]	302.1		293.5		294.0	

### Preparación de la composición de recubrimiento

5 La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió n-heptano. Posteriormente, se añadió a la suspensión el adhesivo sensible a la presión (a base de poliisobutilenos en forma de una mezcla en n-heptano, que tenía un contenido sólido del 38 % en peso, DURO-TAK 87-6908 adquirido de Henkel). Se añadió etilcelulosa (adquirida en IMCD) a la mezcla mientras se agitaba y la masa se agitó durante aproximadamente 3 horas.

10 Para el Ejemplo comparativo F, se añadió octildodecanol (Eutanol™ G adquirido de Sigma Aldrich) antes de añadir n-heptano.

Para el Ejemplo 1, se añadió 1-dodecanol (adquirido de Alfa Aesar) antes de añadir n-heptano.

15 Recubrimiento de la composición de recubrimiento

La composición de recubrimiento que contiene base de fingolimod se recubrió dentro de 24 horas en una lámina de polietilentereftalato (PET) equipada adhesivamente que puede funcionar como un revestimiento de liberación y se secó a temperatura ambiente y a 60 °C durante 15 minutos cada una.

20 El espesor de recubrimiento se eligió de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de área de la capa de matriz de aproximadamente 100 g/m<sup>2</sup>. La película seca se laminó después con una capa de respaldo (lámina de polietilentereftalato (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura de capa autoadhesiva que contenía fingolimod.

25 Preparación del TTS (todos los ejemplos)

Los sistemas individuales (TTS) se perforaron después desde la estructura de capa autoadhesiva que contenía fingolimod.

30 En realizaciones específicas, un TTS como se ha descrito anteriormente puede estar provisto de una cubierta adhesiva, es decir, una estructura de capa autoadhesiva adicional de mayor área superficial, preferiblemente con esquinas redondeadas, que comprende una capa de matriz adhesiva sensible a la presión que está exenta de principio activo y una capa de respaldo preferiblemente de color piel. Los TTS se perforan después y se sellan en bolsas del material de empaque primario.

### Ejemplo 2

40 Composición de recubrimiento

Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen base de fingolimod se resumen a continuación.

Tabla 2

Principio (nombre comercial)	Ejemplo comparativo B		Ejemplo 2	
	[g]	[%]	[g]	[%]
Base de fingolimod	0.15	3.0	0.15	3.0
Povidona K90F (Kollidon™ 90 F de BASF)	0.25	5.0	0.25	5.0
1-dodecanol	-	-	0.51	10.0
Adhesivo sensible a la presión a base de poliisobutilenos en n-heptano; Contenido de sólidos del 38 % en peso (DURO-TAK™ 87-6908 de Henkel)	12.07	92.0	10.72	82.0
n-heptano	1.09	-	1.87	-
Total	13.56	100.0	13.50	100.0
Peso del área [g/m <sup>2</sup> ]	101.8		97.8	
API de carga [µg/cm <sup>2</sup> ]	304.5		298.3	

5 Preparación de la composición de recubrimiento

La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió n-heptano. Posteriormente, se añadió a la suspensión el adhesivo sensible a la presión (a base de poliisobutilenos en forma de una mezcla en n-h-eptano, que tenía un contenido sólido del 38 % en peso, DURO-TAK 87-6908 adquirido de Henkel). Se añadió polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90 F de BASF) a la mezcla mientras se agitaba y la masa se agitó durante aproximadamente 3 horas.

Para el Ejemplo 2, se añadió 1-dodecanol (adquirido de Alfa Aesar) antes de añadir n-heptano.

15 Recubrimiento de la composición de recubrimiento

Véase el Ejemplo 1.

Preparación del TTS

20

Véase el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

25 Composición de recubrimiento

La formulación de la composición de recubrimiento que contiene base de fingolimod se resume a continuación.

Tabla 3

30

Principio (nombre comercial)	Ejemplo comparativo C		Ejemplo 3	
	[g]	[%]	[g]	[%]
Base de fingolimod	0.15	3.0	0.15	3.0
Crospovidona	1.01	20.2	1.01	20.2
1-dodecanol	-	-	0.52	10.2
Adhesivo sensible a la presión a base de poliisobutilenos en n-heptano;				

## ES 2 980 430 T3

Contenido de sólidos del 38 % en peso (DURO-TAK™ 87-6908 de Henkel)	10.05	76.8	8.72	66.7
n-heptano	2.29	-	3.10	-
Total	13.50	100.0	13.50	100.0
Peso del área [g/m <sup>2</sup> ]	104.1		103.2	
API de carga [μg/cm <sup>2</sup> ]	314.1		308.4	

### Preparación de la composición de recubrimiento

5 La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió n-heptano. Posteriormente, se añadió a la suspensión el adhesivo sensible a la presión (a base de poliisobutilenos en forma de una mezcla en n-h-eptano, que tenía un contenido sólido del 38 % en peso, DURO-TAK 87-6908 adquirido de Henkel). Se añadió crosprovidona a la mezcla mientras se agitaba y la masa se agitó durante aproximadamente 3 horas.

10 Para el Ejemplo 3, se añadió 1-dodecanol (adquirido de Alfa Aesar) antes de añadir n-heptano.

### Recubrimiento de la composición de recubrimiento

Véase el Ejemplo 1.

15 Preparación del TTS

Véase el Ejemplo 1.

20 Ejemplo 4

### Composición de recubrimiento

La formulación de la composición de recubrimiento que contiene base de fingolimod se resume a continuación.

25

Tabla 4

Principio (nombre comercial)	Ejemplo comparativo D		Ejemplo 4	
	[g]	[%]	[g]	[%]
Base de fingolimod	0.15	3.0	0.15	3.0
1-dodecanol	-	-	0.50	10.0
Adhesivo acrílico en acetato de etilo y hexano; Contenido de sólidos de 41.2 % en peso (DURO-TAK™ 387-2510 de Henkel)	11.77	97.0	10.55	87.0
n-heptano	0.62	-	1.29	-
Total	12.54	100.0	12.49	100.0
Peso del área [g/m <sup>2</sup> ]	111.7		107.1	
API de carga [μg/cm <sup>2</sup> ]	333.8		320.2	

### Preparación de la composición de recubrimiento

30

## ES 2 980 430 T3

La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió n-heptano. Se añadió a la suspensión el adhesivo sensible a la presión (adhesivo acrílico en acetato de etilo y hexano, que tenía un contenido sólido del 41.2 % en peso, DURO-TAK 387-2510 adquirido de Henkel). La masa se agitó durante aproximadamente 3 horas.

5

Por ejemplo 4, se añadió 1-dodecanol (adquirido de Alfa Aesar) antes del disolvente n-heptano.

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

10 Véase el Ejemplo 1.

Preparación del TTS

Véase el Ejemplo 1.

15

Ejemplo 5

Composiciones de recubrimiento

20 Las formulaciones de las composiciones de recubrimiento que contienen fingolimod se resumen a continuación.

Tabla 5

Principio (nombre comercial)	Ejemplo comparativo E		Ejemplo 5	
	[g]	[%]	[g]	[%]
Base de fingolimod	0.15	3.0	0.15	3.0
Povidona K90F (Kollidon™ 90 F de BASF)	0.50	10.0	0.51	10.1
1-dodecanol	-	-	0.51	10.0
Adhesivo acrílico en acetato de etilo y hexano; Contenido de sólidos del 41.2 % en peso (DURO-TAK™ 387-2510 de Henkel)	10.57	87.0	9.34	76.9
n-heptano	1.29	-	2.01	-
Total	12.51	100.0	12.52	100.0
Peso del área [g/m <sup>2</sup> ]	110.6		102.3	
API de carga [µg/cm <sup>2</sup> ]	336.2		309.2	

25 Preparación de la composición de recubrimiento

La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió n-heptano. Se añadió a la suspensión el adhesivo sensible a la presión (adhesivo acrílico en acetato de etilo y hexano, que tenía un contenido sólido del 41.2 % en peso, DURO-TAK 387-2510 adquirido de Henkel). Se añadió polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90 F de BASF) a la mezcla mientras se agitaba y la masa se agitó durante aproximadamente 3 horas.

30

Para el Ejemplo 5, se añadió 1-dodecanol (adquirido de Alfa Aesar) antes de añadir n-heptano.

35 Recubrimiento de la composición de recubrimiento

Véase el Ejemplo 1

Preparación del TTS

40

Véase el Ejemplo 1.

Ejemplo 6

Medición de la permeación de la piel

5 La cantidad permeada de fingolimod y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS  
 10 preparado según los Ejemplos 1 a 5 se determinaron mediante experimentos in vitro según la directriz de la  
 OCDE (adoptada el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una célula de difusión de Franz de 7.0 ml. Se usó  
 piel humana de espesor dividido procedente de cirugías cosméticas (abdomen femenino, fecha de nacimiento  
 15 1996). Se usó un dermatoma para preparar la piel hasta un espesor de 500 µm, con una epidermis intacta para  
 todos los TTS. Los cortes de matriz con un área de 1.16 cm<sup>2</sup> se perforaron desde el TTS. Se midió la cantidad  
 permeada de fingolimod en el medio receptor de la célula de difusión de Franz (solución tampón de fosfato de  
 pH 5.5 con metil-β-ciclodextrina al 0.1 % y azida salina al 0.1 % como agente antibacteriológico) a una  
 temperatura de 32 °C ± 1 °C y se calcularon la cantidad permeada acumulativa correspondiente y la velocidad  
 de permeación de la piel.

Los resultados se muestran en las Tablas 6-1 a 6-4 a continuación y en las Figuras 1a a 4b,

Tabla 6-1

20

Cantidad permeada con DE [µg/cm <sup>2</sup> ]								
Tiempo transcurrido (h)	Ej. comp. A (n = 3)		Ejemplo 1 (n = 3)		Ej. comp. B (n = 3)		Ejemplo 2 (n = 3)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0.46	0.18	1.81	0.77	0.19	0.02	2.66	0.97
36	1.79	0.36	4.99	1.39	1.28	0.14	6.43	0.67
48	2.89	0.57	6.60	1.33	3.12	0.17	7.57	0.12
72	6.27	1.64	10.1	1.31	8.37	0.35	11.6	0.49
104	7.93	2.19	11.2	1.20	11.1	0.59	11.6	0.37
144	7.22	2.07	10.4	1.26	9.66	0.63	10.5	0.97
168	4.79	1.07	7.01	0.94	5.43	0.55	6.80	0.17
Acum. a las 168 h	31.3	7.6	52.1	7.4	39.1	1.8	57.2	3.0
Cantidad permeada con DE [µg/cm <sup>2</sup> ]								
Tiempo transcurrido (h)	Ej. comp. C (n = 3)		Ejemplo 3 (n = 3)		Ej. comp. D (n = 3)		Ejemplo 4 (n = 3)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0.38	0.33	6.54	1.79	1.23	0.13	8.60	0.86
36	4.21	1.94	9.72	0.63	5.26	0.39	11.8	0.94
48	8.83	2.08	8.91	0.72	7.09	1.59	10.3	1.07
72	14.3	1.12	13.7	1.52	12.0	2.67	11.8	1.73

ES 2 980 430 T3

104	11.8	0.62	13.8	2.88	11.3	3.06	11.4	1.10
144	9.47	0.55	15.7	2.81	9.18	1.47	10.4	0.98
168	5.73	0.29	8.69	2.36	4.99	0.89	6.54	0.81
Acum. a las 168 h	54.7	5.9	77.1	9.9	51.1	9.8	70.8	5.6
Cantidad permeada con DE [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]								
Tiempo transcurrido (h)	Ej. comp. E (n = 3)		Ejemplo 5 (n = 3)		Ej. comp. F (n = 3)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
0	0	0	0	0	0	0		
8	0	0	0	0	0	0		
24	0.73	0.31	5.12	0.33	0.49	0.37		
36	3.67	0.73	9.66	0.45	2.00	0.71		
48	6.57	0.46	9.82	1.77	3.45	0.93		
72	14.3	1.27	11.8	1.83	6.85	1.15		
104	14.5	2.09	12.0	1.18	8.36	0.97		
144	10.8	1.39	11.20	1.53	7.89	1.05		
168	5.20	0.86	6.94	0.32	4.91	0.70		
Acum. a las 168 h	55.8	5.0	66.5	5.3	34.0	2.1		

Tabla 6-2

Velocidad de permeación de la piel con DE [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ]								
Tiempo transcurrido (h)	Ej. comp. A (n = 3)		Ejemplo 1 (n = 3)		Ej. comp. B (n = 3)		Ejemplo 2 (n = 3)	
	Velocidad	DE	Velocidad	DE	Velocidad	DE	Velocidad	DE
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0.03	0.01	0.11	0.05	0.01	0.00	0.17	0.06
30	0.15	0.03	0.42	0.12	0.11	0.01	0.54	0.06
42	0.24	0.05	0.55	0.11	0.26	0.01	0.63	0.01
60	0.26	0.07	0.42	0.05	0.35	0.01	0.48	0.02
88	0.25	0.07	0.35	0.04	0.35	0.02	0.36	0.01
124	0.18	0.05	0.26	0.03	0.24	0.02	0.26	0.02
156	0.20	0.04	0.29	0.04	0.23	0.02	0.28	0.01
Velocidad de permeación de la piel con DE [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ]								

## ES 2 980 430 T3

Tiempo transcurrido (h)	Ej. comp. C (n = 3)		Ejemplo 3 (n = 3)		Ej. comp. D (n = 3)		Ejemplo 4 (n = 3)	
	Velocidad	DE	Velocidad	DE	Velocidad	DE	Velocidad	DE
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0.02	0.02	0.41	0.11	0.08	0.01	0.54	0.05
30	0.35	0.16	0.81	0.05	0.44	0.03	0.98	0.08
42	0.74	0.17	0.74	0.06	0.59	0.13	0.86	0.09
60	0.60	0.05	0.57	0.06	0.50	0.11	0.49	0.07
88	0.37	0.02	0.43	0.09	0.35	0.10	0.36	0.03
124	0.24	0.01	0.39	0.07	0.23	0.04	0.26	0.02
156	0.24	0.01	0.36	0.10	0.21	0.04	0.27	0.03
Velocidad de permeación de la piel con DE [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ]								
Tiempo transcurrido (h)	Ej. comp. E (n = 3)		Ejemplo 5 (n = 3)		Ej. comp. F (n = 3)			
	Velocidad	DE	Velocidad	DE	Velocidad	DE		
0	0	0	0	0	0	0		
4	0	0	0	0	0	0		
16	0.05	0.02	0.32	0.02	0.03	0.02		
30	0.31	0.06	0.81	0.04	0.17	0.06		
42	0.55	0.04	0.82	0.15	0.29	0.08		
60	0.60	0.05	0.49	0.08	0.29	0.05		
88	0.45	0.07	0.37	0.04	0.26	0.03		
124	0.27	0.03	0.28	0.04	0.20	0.03		
156	0.22	0.04	0.29	0.01	0.21	0.03		

Tabla 6-3

Relación media Cantidad acumulada permeada acumulativa a las 168 horas Ejemplo / Ejemplo comparativo					
Ej. 1/Ej. comp. A	Ej. 2/Ej. comp. B	Ej. 3/Ej. comp. C	Ej. 4/Ej. comp. D	Ej. 5/Ej. comp. E	Ej. 1/Ej. comp. F
1.7	1.5	1.4	1.4	1.2	1.5

Tabla 6-4

## ES 2 980 430 T3

Relación Media Cantidad acumulada permeada acumulativa a las 168 horas / Carga API					
Ejemplo / Ejemplo comparativo (relación de utilización del agente activo)					
Ej. 1/Ej. comp. A	Ej. 2/Ej. comp. B	Ej. 3/Ej. comp. C	Ej. 4/Ej. comp. D	Ej. 5/Ej. comp. E	Ej. 1/Ej. comp. F
1.7	1.5	1.4	1.4	1.3	1.5

Ejemplos 7-1 y 7-2

Composiciones de recubrimiento

5

Las formulaciones de la composición de recubrimiento que contienen fingolimod se resumen a continuación.

Tabla 7

Principio (nombre comercial)	Ejemplo 7-1		Ejemplo 7-2	
	[g]	[%]	[g]	[%]
Base de fingolimod	0.15	2.95	0.15	3.0
Etilcelulosa	0.05	1.0	0.05	1.0
1-dodecanol	0.52	10.05	0.36	7.0
Adhesivo sensible a la presión a base de poliisobutilenos en n-heptano/n-hexano  Contenido de sólidos del 41.28 % en peso (Oppanol™ B10/N100 en una relación de 85/15 de BASF)	10.59	86.0	10.75	89.0
n-hexano	1.38	-	1.17	-
Total	12.69	100.0	12.48	100.0
Peso del área [g/m <sup>2</sup> ]	101.2		98.5	
API de carga [µg/cm <sup>2</sup> ]	297.8		296.3	

10

Preparación de la composición de recubrimiento

15

La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió 1-dodecanol. Se añadió el disolvente n-hexano a la suspensión y se añadió etilcelulosa (adquirida en IMCD) a la mezcla mientras se agitaba. La masa se agitó durante aproximadamente 1.5 horas. Se añadió el adhesivo sensible a la presión (a base de poliisobutilenos en forma de una mezcla en n-heptano, que tenía un contenido sólido del 41.28 % en peso, Oppanol™ B10/N100 en una relación de 85/15 de BASF) y se agitó la masa durante aproximadamente 1 hora.

20

Recubrimiento de la composición de recubrimiento

Véase el Ejemplo 1.

25

Preparación del TTS

Véase el Ejemplo 1.

Ejemplo 8

30

Medición de la permeación de la piel

5 La cantidad permeada de fingolimod y las velocidades de permeación de la piel correspondientes de TTS  
 10 preparado según los Ejemplos 7-1 y 7-2 se determinaron mediante experimentos in vitro según la directriz de la OCDE (adoptada el 13 de abril de 2004) llevados a cabo con una célula de difusión de Franz de 7.0 ml. Se usó piel humana de espesor dividido procedente de cirugías cosméticas (abdomen femenino, fecha de nacimiento 1991). Se usó un dermatoma para preparar la piel hasta un espesor de 500 µm, con una epidermis intacta para todos los TTS. Los cortes de matriz con un área de 1.16 cm<sup>2</sup> se perforaron desde el TTS. Se midió la cantidad permeada de fingolimod en el medio receptor de la célula de difusión de Franz (solución tampón de fosfato de pH 5.5 con metil-β-ciclodextrina al 0.1 % y azida salina al 0.1 % como agente antibacteriológico) a una temperatura de 32 °C ± 1 °C y se calcularon la cantidad permeada acumulativa correspondiente y la velocidad de permeación de la piel.

Los resultados se muestran en la Tabla 8-1 y la Tabla 8-2 a continuación y en las Figuras 5a y 5b.

15 Tabla 8-1

Cantidad permeada con DE [µg/cm <sup>2</sup> ]				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 7-1 (n = 3)		Ejemplo 7-2 (n = 3)	
	Media	DE	Media	DE
0	0	0	0	0
8	0	0	0	0
24	4.02	1.28	3.36	0.49
36	7.69	2.10	7.01	0.61
48	8.61	1.62	7.44	0.22
72	10.72	1.57	10.54	0.34
104	10.61	1.38	10.19	0.33
144	10.44	1.28	9.69	0.21
168	8.50	1.14	7.44	0.27
Acum. a las 168 h	60.6	10.3	55.67	1.68

Tabla 8-2

Velocidad de permeación de la piel con DE [µg/cm <sup>2</sup> h]				
Tiempo transcurrido (h)	Ejemplo 7-1 (n = 3)		Ejemplo 7-2 (n = 3)	
	Velocidad	DE	Velocidad	DE
0	0	0	0	0
4	0	0	0	0
16	0.25	0.08	0.21	0.03
30	0.64	0.17	0.58	0.05
42	0.72	0.13	0.62	0.02
60	0.45	0.07	0.44	0.01
88	0.33	0.04	0.32	0.01

## ES 2 980 430 T3

124	0.26	0.03	0.24	0.01
156	0.35	0.05	0.31	0.01

Ejemplo 9

Composiciones de recubrimiento

5

Las formulaciones de la composición de recubrimiento que contienen fingolimod se resumen a continuación.

Tabla 9-1

Principio comercial (nombre)	Ej. 9-1		Ej. 9-2		Ej. 9-3		Ej. 9-4	
	Imp [g]	Sólidos [%]	Imp [g]	Sólidos [%]	Imp [g]	Sólidos [%]	Imp [g]	Sólidos [%]
Base de fingolimod	1.50	7.5	1.50	7.5	1.51	7.5	1.51	7.5
1-dodecanol	3.04	15.0	3.06	15.0	3.04	15.0	-	-
Povidona K90F (Kollidon™ 90 F de BASF)	-	-	1.00	5.0	1.00	5.0		
Adhesivo acrílico en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol. Contenido de sólidos del 42.8 % en peso (DURO-TAK™ 387-2516)	36.22	77.5	-	-	-	-	-	-
Adhesivo sensible a la presión a base de poliisobutilenos en n-heptano/n-hexano. Contenido de sólidos del 41.28 % en peso (Oppanol™ B10/N100 en una relación de 85/15 de BASF)	-	-	35.51	72.5	-	-	-	-
PSA híbrido acrílico de silicona en acetato de etilo. Contenido de sólidos del 50 % en peso (SilAc-PSA 7-6302 de Dow Corning Healthcare)	-	-	-	-	28.55	72.5	26.71	67.5
Lactato de laurilo	-	-	-	-	-	-	2.03	10.0

Injerto de polivinilcaprolactama, poli(acetato de vinilo) y polietilenglicol (PCL-PVAc-PEG, Soluplus™)	-	-	-	-	-	-	2.00	10.0
1,2-propandiol	-	-	-	-	-	-	1.01	5.0
Acetato de etilo	16.41	-	8.93	-	23.50	-	11.23	-
Total	57.17	100.00	50.00	100.00	57.60	100.00	44.49	100.00
Peso del área [g/m <sup>2</sup> ]	151.2		151.2		154.1		157.1	
API de carga [µg/cm <sup>2</sup> ]	1131.4		1133.1		1157.1		1179.2	

Preparación de la composición de recubrimiento

5 Para el Ejemplo 9-1: La base de fingolimod se pone en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añade 1-dodecanol. Se añade acetato de etilo de disolvente a la suspensión y se añade el adhesivo sensible a la presión (adhesivo acrílico en acetato de etilo, etanol, n-heptano y metanol, que tiene un contenido de sólidos del 42.8 % en peso (DURO-TAK™ 387-2516 adquirido de Henkel) a la suspensión. La masa se agitó durante aproximadamente 3 horas.

10 Para el Ejemplo 9-2: La base de fingolimod se pone en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añade 1-dodecanol. Se añade acetato de etilo de disolvente a la suspensión y se añade el adhesivo sensible a la presión (a base de poliisobutilenos en forma de una mezcla en n-heptano, que tiene un contenido sólido del 41.28 % en peso, Oppanol™ B10/N100 en una relación de 85/15 de BASF). Se añadió polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90 F de BASF) a la mezcla mientras se agitaba y la masa se agitó durante aproximadamente 4 horas.

20 Para el Ejemplo 9-3: La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió 1-dodecanol. Se añadió acetato de etilo de disolvente a la suspensión y se añadió el adhesivo sensible a la presión (PSA híbrido acrílico de silicona en acetato de etilo, contenido de sólidos del 50 % en peso, SilAc-PSA 7-6302 de Dow Coming Healthcare). Se añadió polivinilpirrolidona (Kollidon™ 90 F de BASF) a la mezcla mientras se agitaba y la masa se agitó durante aproximadamente 3.5 horas.

25 Para el Ejemplo 9-4: La base de fingolimod se puso en un recipiente de mezcla adecuado (vaso de precipitados) y se añadió lactato de Laurilo. Se añadieron a la suspensión 1,2-propandiol, así como acetato de etilo disolvente. Se añadió a la mezcla un injerto de polivinilcaprolactama, poli(acetato de vinilo) y polietilenglicol (PCL-PVAc-PEG, Soluplus™) mientras se agitaba y la masa se agitó durante aproximadamente 1 hora. Se añadió el adhesivo sensible a la presión (PSA híbrido acrílico de silicona en acetato de etilo, contenido de sólidos del 50 % en peso, SilAc-PSA 7-6302 de Dow Corning Healthcare) y la masa se agitó durante aproximadamente 3.5 horas.

30 Recubrimiento de la composición de recubrimiento

35 La composición de recubrimiento que contenía la base de fingolimod se recubrió en 24 horas sobre una lámina de polietilentereftalato (PET) equipada con adhesivo que puede funcionar como revestimiento de liberación y se secó a temperatura ambiente y a 60 °C durante 15 minutos cada una.

40 El espesor de recubrimiento se eligió de tal manera que la eliminación de los disolventes diera como resultado un peso de área de la capa de matriz de aproximadamente 150 g/m<sup>2</sup>. La película seca se laminó después con una capa de respaldo (lámina de polietilentereftalato (PET) de 19 µm) para proporcionar la estructura de capa autoadhesiva que contenía fingolimod.

Preparación del TTS

45 Véase el Ejemplo 1.

Estudio *in vivo* con cerdos enanos Goettingen

## ES 2 980 430 T3

En un primera etapa, se investigó el metabolismo de fingolimod a fingolimod fosfato en cerdos enanos *Goettingen* (macho, aproximadamente 3-4 meses), después de la administración oral de 0.5 mg de fingolimod al día (cápsula Gilenya™) durante siete días para mostrar la idoneidad del modelo de estudio.

5 Se usó un cerdo enano de *Goettingen* para una dosis diaria de 0.5 mg de fingolimod.

10 El estudio tuvo lugar en una sala de animales provista de aire filtrado a una temperatura de 21 °C ± 3 °C. La temperatura y la humedad relativa en la sala de animales se registraron cada hora durante el estudio y los registros se retuvieron. Una dieta de cerdo enano SDS (SMP (E) SQC) de Special Diets Services, Witham Essex, CM8 3AD, Reino Unido, se ofreció dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 125 g por animal por comida.

15 Se tomaron muestras de sangre de 3 ml a las 0 horas, 0.5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 120 horas, 144 horas, 168 horas. El análisis se realizó con un método de LC-MS/MS calificado para la medición de analitos en sangre completa de K3EDTA de cerdo enano. Los valores de ABC se calcularon a partir de la concentración en sangre completa. Se muestran los resultados en las Tablas 9-2 y 9-3 y en la Figura 6.

20 Tabla 9-2

Concentración en sangre [ng/ml] (cápsula Gilenya™)				
Tiempo transcurrido (h)	Fingolimod (n = 3)		Fingolimod fosfato (n = 3)	
	Media	DE	Media	DE
0	DLC	NA	DLC	NA
0.5	0.385	0.000	DLC	NA
1	0.782	0.000	0.345	0.000
2	0.718	0.747	0.534	0.000
4	1.129	0.694	0.600	0.231
8	1.463	0.525	0.790	0.094
24	1.250	0.113	0.803	0.295
48	2.173	0.171	1.342	0.482
72	2.980	0.183	1.830	0.653
96	3.137	0.203	2.057	0.909
120	3.157	0.187	2.230	0.813
144	3.523	0.538	2.453	0.997
168	3.243	0.395	2.330	0.904
AUC <sub>(0-168)</sub> [(ng/ml) h]	443	21	292	108
C <sub>máx</sub> [ng/ml]	3.60	0.41	2.46	0.98

DLC = debajo del límite de cuantificación.

25

## ES 2 980 430 T3

Tabla 9-3

Relación media $C_{\text{máx}}$ Fingolimod fosfato / Fingolimod media $C_{\text{máx}}$
0.68

5 Para fines de comparación, la relación de  $C_{\text{máx}}$  de fingolimod fosfato/ $C_{\text{máx}}$  de fingolimod en seres humanos en estado estacionario después de la administración de 0.5 mg/día es aproximadamente 0.5. La exposición en estado estacionario se alcanza entre 1 y 2 meses durante la dosificación una vez al día con una acumulación estimada de 11 veces de las concentraciones en sangre desde la primera dosis hasta el estado estacionario.

10 En una segunda etapa, los TTS preparados según los Ejemplos 9-1 a 9-4 se ensayaron en un estudio *in vivo* (aleatorizado mediante un método de muestra aleatoria simple) usando los cerdos enanos *Goettingen* (macho, aproximadamente 6-7 meses). Se perforaron los cortes de boquilla con un área de 10 cm<sup>2</sup> a partir del TTS y se usó un cerdo enano de *Goettingen* para una formulación de TTS. Se usaron siete fármacos que contenían TTS y dos TTS de placebo (cada uno de 10 cm<sup>2</sup>) por cerdo enano. El tiempo total de uso de los 9 parches por cerdo enano (7 parches activos y 2 de placebo) fue de 168 horas.

15 El estudio tuvo lugar en una sala de animales provista de aire filtrado a una temperatura de 21 °C ± 3 °C. La temperatura y la humedad relativa en la sala de animales se registraron cada hora durante el estudio y los registros se retuvieron. Una dieta de cerdo enano SDS (SMP (E) SQC) de Special Diets Services, Witham Essex, CM8 3AD, Reino Unido, se ofreció dos veces al día. Desde la llegada y hasta la primera alimentación en el día 1, la cantidad de dieta fue de aproximadamente 125 g por animal por comida; luego, los animales recibieron 150 g de dieta por comida.

20 Después de la aplicación de dosis única anterior del TTS (7 principios activos y 2 placebos, cada uno 10 cm<sup>2</sup>), se tomaron muestras de sangre de 3 ml a las 0 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 120 horas, 144 horas, 168 horas (retirada del parche) y 192 horas. El análisis se realizó con un método de LC-MS/MS calificado para la medición de analitos en sangre completa de K3EDTA de cerdo enano. Los valores de ABC se calcularon a partir de la concentración en sangre completa. Se muestran los resultados en las Tablas 9-4 a 9-6 y en las Figuras 7 y 8.

Tabla 9-4

Concentraciones de fingolimod en sangre [ng/ml]				
Tiempo transcurrido (h)	Ej. 9-1	Ej. 9-2	Ej. 9-3	Ej. 9-4
0	DLC	DLC	DLC	DLC
4	DLC	DLC	DLC	DLC
8	DLC	DLC	DLC	DLC
12	DLC	DLC	DLC	DLC
24	0.72	0.13	0.25	DLC
48	4.15	1.53	2.30	0.50
72	5.40	2.54	4.47	2.53
96	4.81	3.31	5.17	4.96
120	4.93	3.76	6.42	6.55
144	4.09	4.29	6.90	7.18
168	3.70	3.62	5.77	5.92
192	3.40	3.96	5.47	5.94
ABC <sub>(0-168)</sub> [(ng/ml) h]	619	416	680	592
$C_{\text{máx}}$ [ng/ml]	5.40	4.29	6.90	7.18

## ES 2 980 430 T3

DLC = debajo del límite de cuantificación.

Tabla 9-5

Concentraciones de fingolimod fosfato en sangre [ng/ml]				
Tiempo transcurrido (h)	Ej. 9-1	Ej. 9-2	Ej. 9-3	Ej. 9-4
0	DLC	DLC	DLC	DLC
4	DLC	DLC	DLC	DLC
8	DLC	DLC	DLC	DLC
12	DLC	DLC	DLC	DLC
24	0.24	DLC	DLC	DLC
48	2.06	0.30	0.80	0.15
72	2.82	0.71	1.78	0.93
96	2.96	0.81	2.06	2.16
120	2.82	1.04	2.55	3.54
144	3.05	1.14	3.01	3.83
168	2.60	1.17	2.90	4.02
192	2.19	1.04	2.54	3.79
AUC <sub>(0-168)</sub> [(ng/ml) h]	365	110	280	303
C <sub>máx</sub> [ng/ml]	3.05	1.17	3.01	4.02

5

DLC = debajo del límite de cuantificación.

Tabla 9-6

Relación media C <sub>máx</sub> Fingolimod fosfato / Fingolimod C <sub>máx</sub>			
Ej. 9-1 (n=3)	Ej. 9-2 (n=3)	Ej. 9-3 (n=3)	Ej. 9-4 (n=3)
0.56	0.27	0.44	0.56

10

Después de la eliminación del TTS, se determinó macroscópicamente la condición de la piel y se obtuvo una puntuación de Draize basándose en el esquema de puntuación a continuación. El examen histopatológico de la epidermis y la dermis reveló una irritación local mínima o leve/moderada. La cantidad residual de fingolimod se determinó en el TTS eliminada por HPLC cuantitativa y la cantidad suministrada dérmicamente de fingolimod se calculó como la diferencia con la cantidad inicial de fingolimod incluida en el TTS. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

15

Tabla10

Valores	Ej. 9-1	Ej. 9-2	Ej. 9-3	Ej. 9-4
Examen histopatológico	Irritación local mínima o leve	Irritación local mínima o leve	Irritación local mínima o leve	Irritación local mínima o moderada
Puntuación Draize* eritema/edema (7 principio activo / 2 placebo) a las 168	Principio	Principio	Principio	Principio

## ES 2 980 430 T3

horas	activo: 0/0; 2/0; 2/0; 2/0; 1/0; 2/0; 2/0 Placebo: 0/0; 0/0	activo: 1/0; 0/0; 0/0; 1/0; 1/0; 1/0; 1/0; Placebo: 0/0; 0/0	activo: 2/0; 1/0; 1/0; 1/0; 2/0; 2/0; 2/0 Placebo: 1/0; 0/0	activo: 2/0; 2/0; 2/0; 2/0; 1/0; 2/0; 1/0 Placebo: 0/0; 0/0
Puntuación Draize* eritema/edema (7 principio activo / 2 placebo) a las 192 horas	Principio activo: 0/0; 2/0; 1/1; 2/0; 1/0; 2/0; 2/0 Placebo: 0/0; 0/0	Principio activo: 1/1; 0/0; 1/0; 1/0; 1/0; 1/0; 1/0; Placebo: 0/0; 0/0	Principio activo: 3/0; 0/0; 1/0; 2/0; 1/0; 1/0; 1/0 Placebo: 0/0; 0/0	Principio activo: 2/1; 1/0; 1/0; 2/0; 1/0; 2/0; 0/0 Placebo: 0/0; 0/0
Cantidad de fingolimod administrada por vía dérmica después de 168 horas [%]	34 ± 3.3	41 ± 8.1	26 ± 9.8	45 ± 6.2

\*: Esquemas de puntuación para la evaluación del potencial de irritación de la piel según Draize:

- 0 = Sin eritema, sin edema, 1 = eritema muy leve (apenas perceptible), edema muy ligero (apenas perceptible),  
 2 = eritema bien definido, edema ligero, 3 = eritema moderado o intenso, edema moderado, 4 = eritema intenso, edema intenso.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de fingolimod que comprende una estructura de capa que contiene fingolimod,  
5  
comprendiendo la estructura de capa que contiene fingolimod:
- A) una capa de respaldo, y  
10 B) una capa que contiene fingolimod que comprende:
- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod,  
15 b) al menos un polímero, y  
c) dodecan-1-ol,  
en donde la relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod es de 1.5:1 a 5:1.
- 20 2. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, en donde al menos un polímero se selecciona del grupo que consiste en un polímero híbrido acrílico de silicona, un polímero a base de polisiloxanos, un polímero a base de poliisobutilenos y un polímero de acrilato.
- 25 3. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 o 2, en donde al menos un polímero está contenido en la capa que contiene fingolimod en una cantidad de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 99 % en peso, preferiblemente de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 99 % en peso basado en la capa que contiene fingolimod.
- 30 4. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un polímero es un adhesivo sensible a la presión a base de polímero.
5. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la capa que contiene fingolimod es una capa de matriz que contiene fingolimod.  
35
6. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el dodecan-1-ol está contenido en una cantidad del 2 % al 40 % en peso, preferiblemente del 2 % al 30 % en peso, más preferiblemente del 4 % al 20 % en peso basado en la capa que contiene fingolimod.
- 40 7. El sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el fingolimod está contenido en una cantidad del 1 % al 20 % en peso, preferiblemente del 1 % al 15 % en peso, más preferiblemente del 2 % al 10 % en peso basado en la capa que contiene fingolimod.
- 45 8. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la estructura de capa que contiene fingolimod contiene 0.1 mg/cm<sup>2</sup> a 2.0 mg/cm<sup>2</sup>, preferiblemente 0.1 mg/cm<sup>2</sup> a 1.5 mg/cm<sup>2</sup>, más preferiblemente 0.2 mg/cm<sup>2</sup> a 1.2 mg/cm<sup>2</sup> de fingolimod basado en la capa que contiene fingolimod.
- 50 9. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la capa que contiene fingolimod se puede obtener recubriendo y secando una composición de recubrimiento que contiene fingolimod, que comprende al menos un polímero, y el dodecan-1-ol y la cantidad terapéuticamente eficaz de fingolimod en una relación en peso de dodecan-1-ol : fingolimod de 1.5:1 a 5:1.
- 55 10. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la capa que contiene fingolimod comprende además un polímero auxiliar, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de metacrilato de alquilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de éster metacrílico, copolímeros de metacrilato de alquilamonio, polivinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, copolímeros de polivinilcaprolactama, poli(acetato de vinilo) y polietilenglicol, derivados de celulosa, y mezclas de estos, más preferiblemente seleccionados de derivados de celulosa.
- 60 11. El sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 10, en donde el polímero auxiliar está contenido en una cantidad de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 20 %, preferiblemente de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 10 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 5 % en peso basado en la capa que contiene fingolimod.  
65

12. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la capa que contiene fingolimod no comprende una polivinilpirrolidona.
- 5 13. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la capa que contiene fingolimod no comprende un éster de dodecanol, un compuesto de organoazufre y/o un éster de ácido graso.
- 10 14. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que proporciona una velocidad de liberación media de fingolimod de 0.1 mg/día a 1.0 mg/día, preferiblemente durante al menos 72 horas, aproximadamente 84 horas, aproximadamente 96 horas, o aproximadamente 168 horas de administración.
- 15 15. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que proporciona una cantidad permeada acumulativa de fingolimod de más de 1.5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  dentro de las primeras 24 horas de administración, y/o una cantidad permeada acumulativa de fingolimod de más de 6.0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  dentro de las primeras 36 horas de administración, medida en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomada.
- 20 16. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que proporciona una velocidad de permeación de la piel de fingolimod de más de 0.1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$  a la hora 16 después de la administración medida en una célula de difusión de Franz con piel humana dermatomizada.
- 25 17. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que proporciona una relación de  $C_{\text{máx}}$  de fingolimod fosfato :  $C_{\text{máx}}$  de fingolimod de 0.2:1 a 0.8:1 durante aproximadamente 168 horas de administración después de una administración de dosis única a una población de sujetos.
- 30 18. El sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno inmunitario, preferiblemente esclerosis múltiple.
- 30 19. Un método de fabricación de un sistema terapéutico transdérmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende las etapas siguientes:
- 1) proporcionar una composición de recubrimiento que contiene fingolimod que comprende:
- 35 a) fingolimod,
- b) al menos un polímero,
- 40 c) dodecan-1-ol, y
- d) opcionalmente un disolvente,
- 2) recubrir la composición de recubrimiento que contiene fingolimod sobre un revestimiento de liberación en una cantidad para proporcionar el peso de área deseado,
- 45 3) secar la composición de recubrimiento que contiene fingolimod recubierta para proporcionar la capa que contiene fingolimod,
- 50 4) laminar la capa que contiene fingolimod a una capa de respaldo para proporcionar una estructura de capa que contiene fingolimod,
- 55 5) proporcionar opcionalmente una capa adicional de contacto con la piel mediante el recubrimiento y secado de una composición de recubrimiento sin agente activo o una composición de recubrimiento que contiene agente activo según las etapas 2 y 3, eliminar el revestimiento de liberación de la capa que contiene fingolimod y laminar el lado adhesivo de la capa de contacto con la piel sobre el lado adhesivo de la capa que contiene fingolimod para proporcionar una estructura de capa que contiene fingolimod,
- 60 6) perforar los sistemas individuales desde la estructura de capa que contiene fingolimod,
- 7) adherir opcionalmente a los sistemas individuales una estructura de capa autoadhesiva exenta de agente activo que comprende también una capa de respaldo y una capa adhesiva sensible a la presión exenta de agente activo y que es mayor que los sistemas individuales de la estructura de capa que contiene fingolimod.
20. Uso de dodecan-1-ol en un sistema terapéutico transdérmico que comprende fingolimod para reducir el tiempo de latencia de la permeación de fingolimod.
- 65

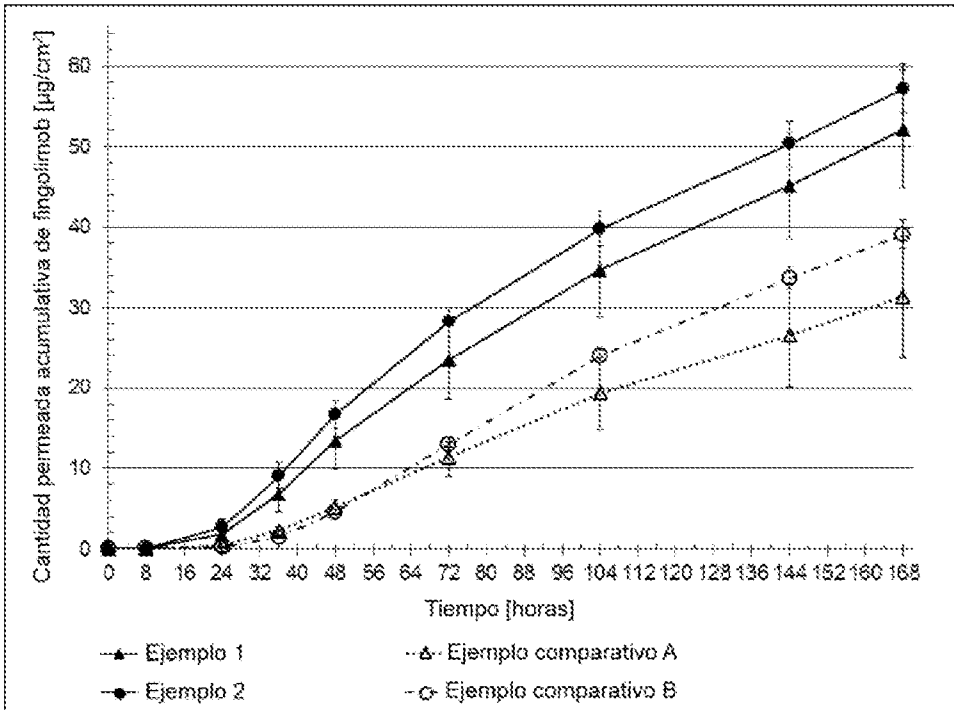


Fig. 1a

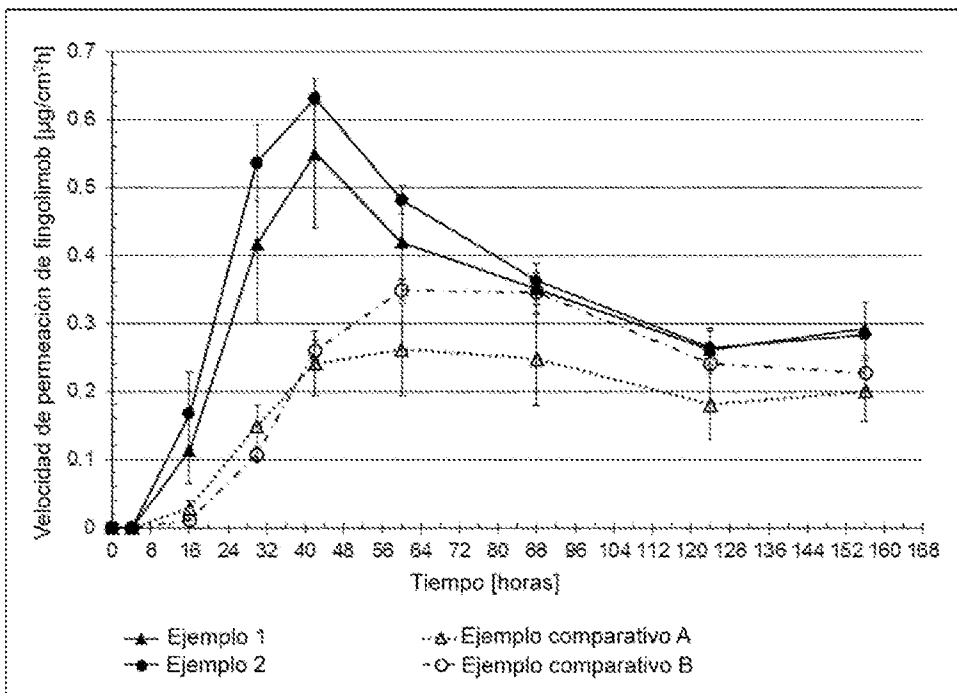


Fig. 1b

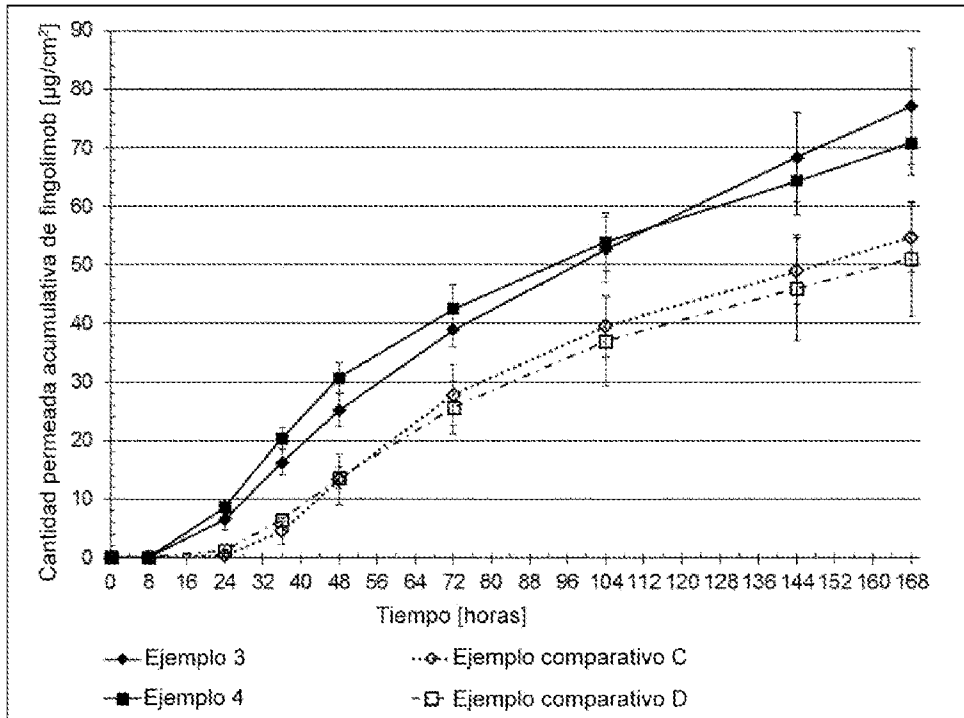


Fig. 2a

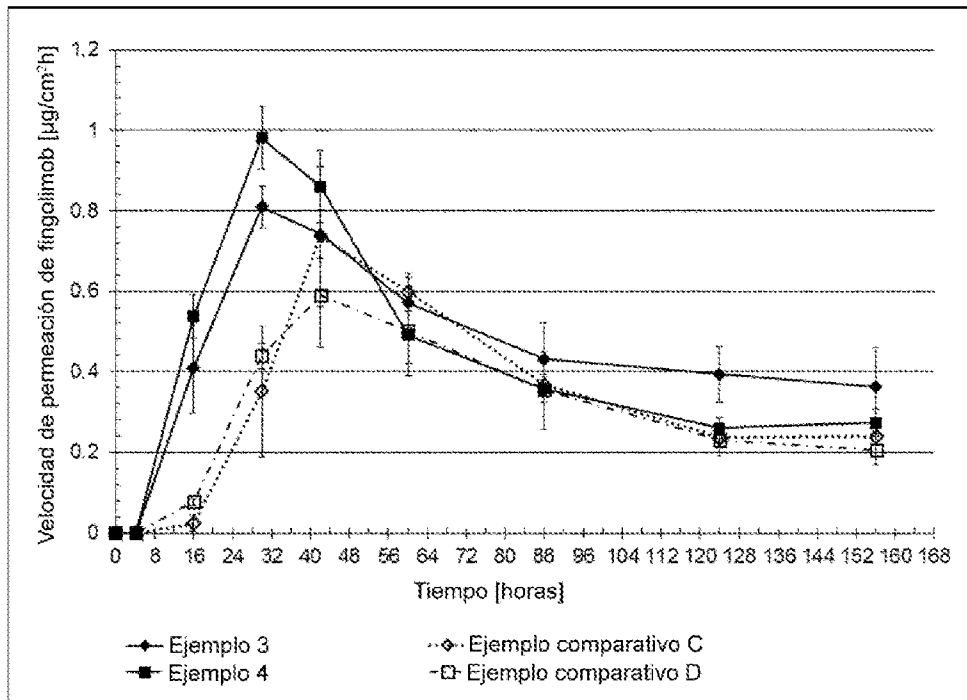


Fig. 2b

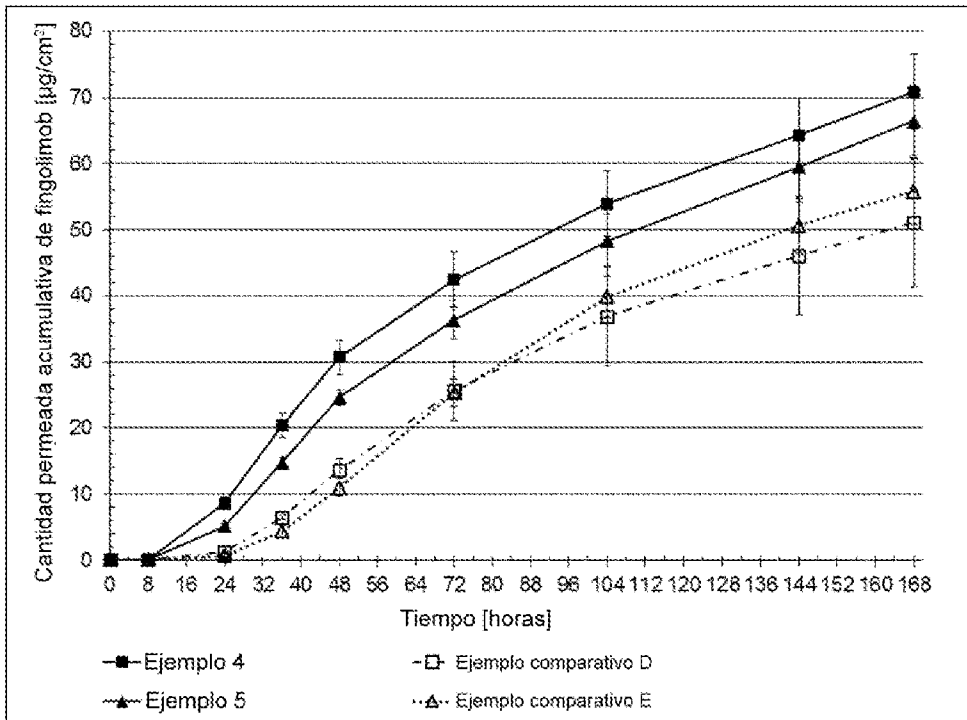


Fig. 3a

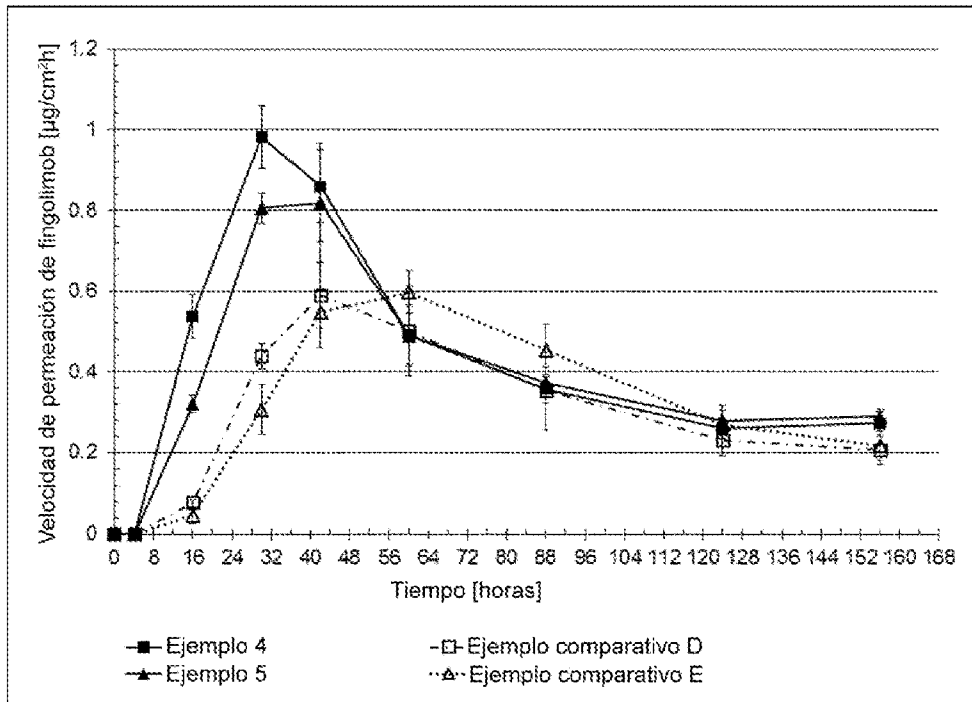


Fig. 3b

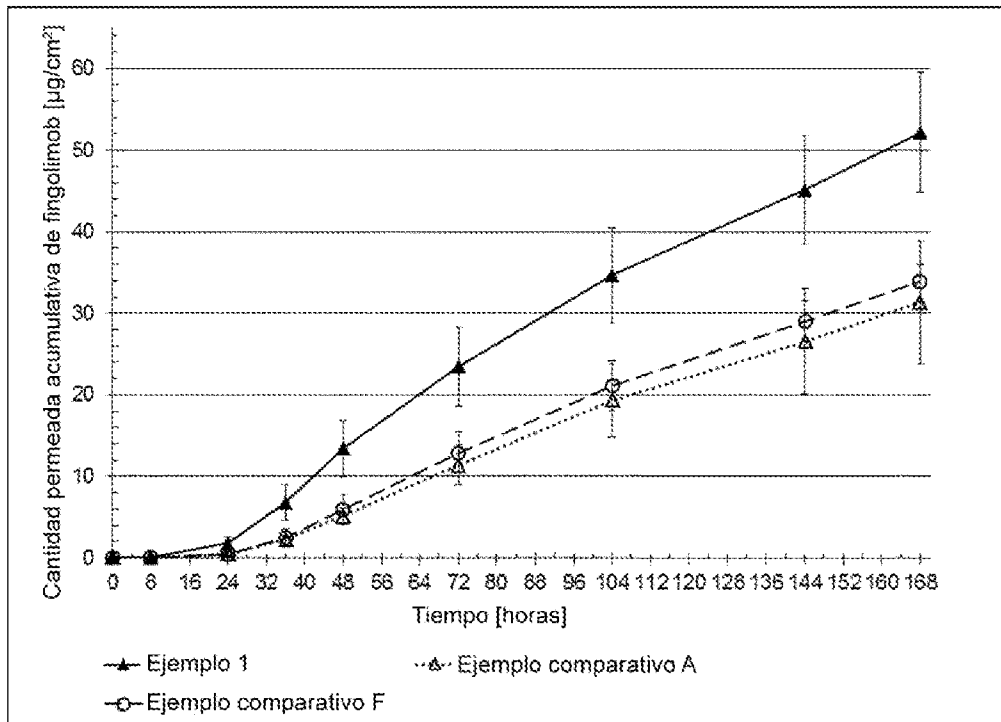


Fig. 4a

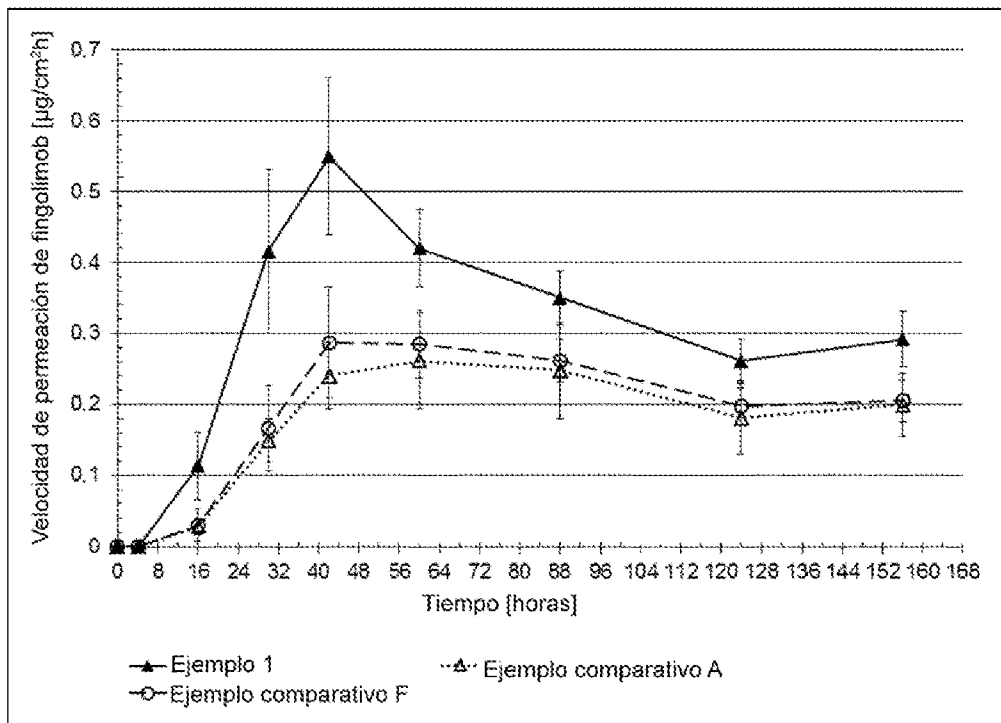


Fig. 4b

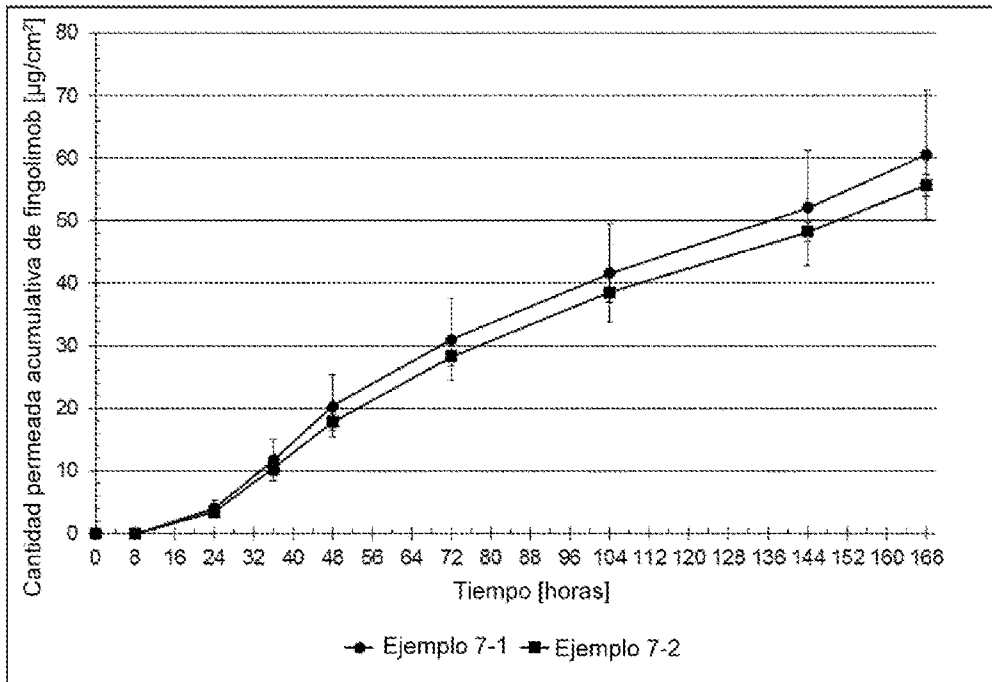


Fig. 5a

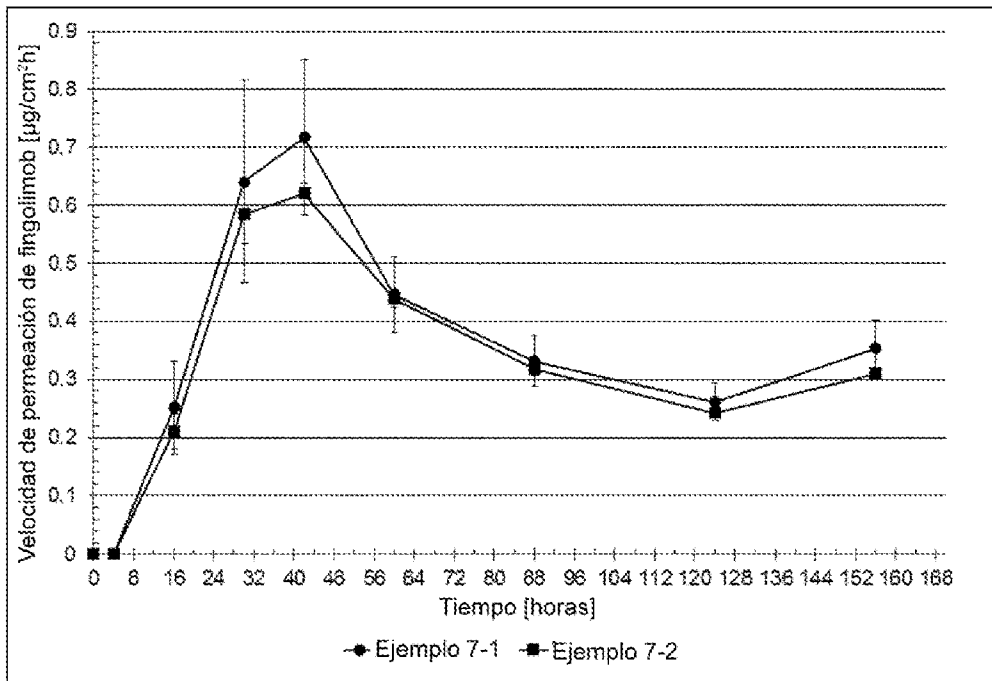


Fig. 5b

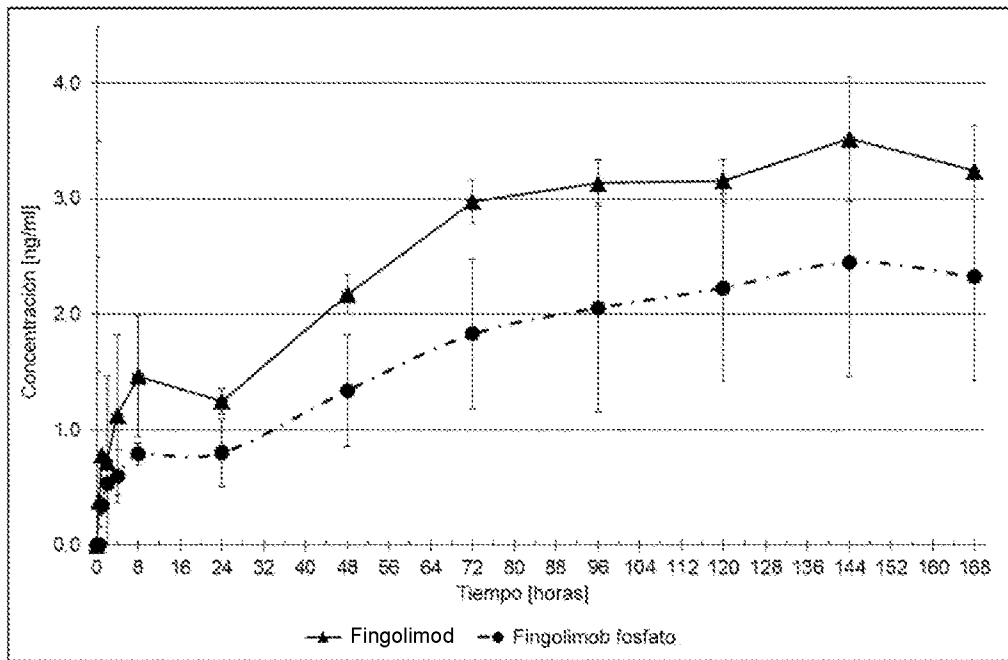


Fig. 6

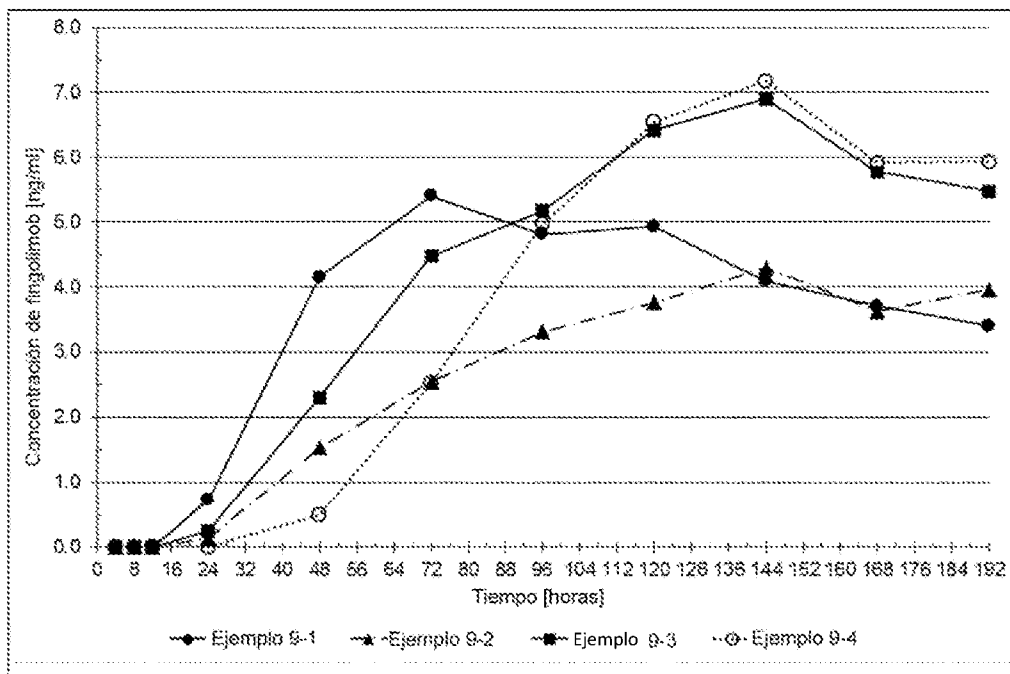


Fig. 7

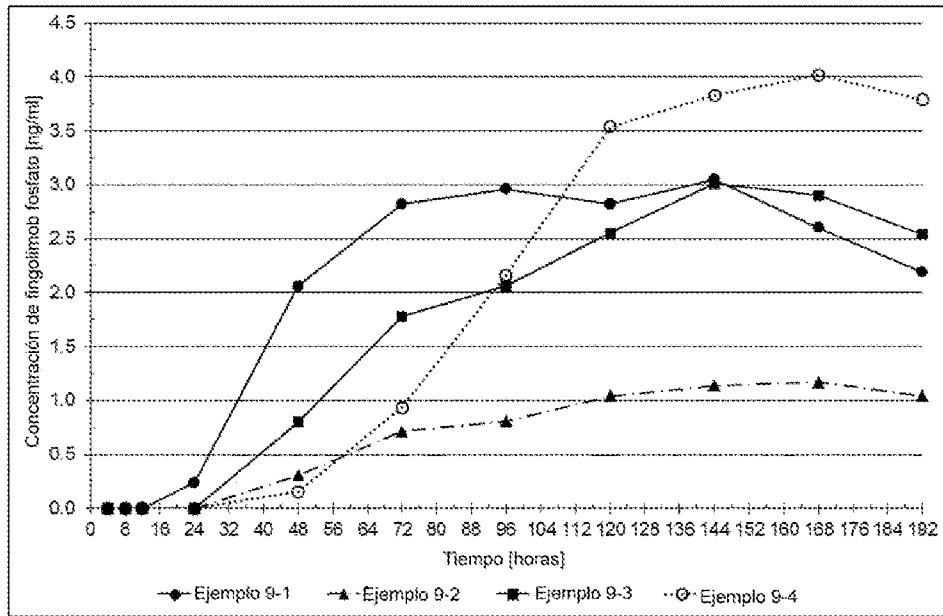


Fig. 8