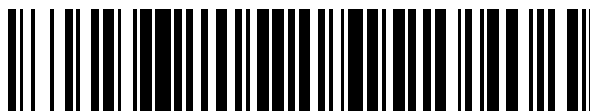


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 848 280**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/465** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013** **E 16153926 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020** **EP 3031454**

54 Título: **Dispositivo transdérmico que comprende unas micropartículas porosas**

30 Prioridad:

**02.03.2012 FR 1251940**

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

**06.08.2021**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MEDICAMENT (100.0%)  
45, Place Abel Gance  
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**RIBEIRO DOS SANTOS, ISABEL y  
SOURNAC, MICHEL**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**ES 2 848 280 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

Dispositivo transdérmico que comprende unas micropartículas porosas

5 La presente invención se refiere al campo de las micropartículas poliméricas porosas y a su utilización asociada con la nicotina en un sistema de suministro transdérmico. La presente invención se refiere además a un dispositivo transdérmico que contiene dichas micropartículas porosas y a su utilización como medicamento.

10 Varias familias de polímeros sólidos (poliamidas, poliacrilonitrilos, poliacrílicos, cloruro de polivinilideno, copolímeros reticulados, cloruro de vinilo, etc.) son conocidas por sus usos cosméticos como agentes estructurantes, texturizantes, absorbentes de sebo, matificantes. En cada uno de estos casos, se trata de formular un producto cosmético para facilitar su aplicación, conferirle una propiedad organoléptica particular o permitir el suministro local de un principio activo.

15 La tecnología tal como se describe en la patente de Advanced Polymer Systems Inc. permite la obtención de partículas (o micropartículas) porosas sólidas por polimerización (por ejemplo los documentos US 5.145.675 y US 5.156.843)

20 Los polímeros según estas patentes de Advanced Polymer Systems Inc. están constituidos en particular por unidades monoméricas tales como el estireno, el divinilbenceno, el metacrilato de metilo, el dimetacrilato de etilenglicol, la 4-vinilpiridina, el metacrilato de laurilo, el metacrilato de alilo, el dimetacrilato de glicol. Un polímero particular a base de copolímeros reticulados de metilmetacrilato-dimetacrilato de etilenglicol en forma de micropartículas se comercializa con el nombre Microsponge®.

25 Estas partículas porosas tienen un tamaño unitario que puede variar entre 10 y 400 µm, pueden así atrapar de manera física grandes cantidades de principios activos y después liberarlos de manera más o menos controlada en el tiempo. Por ejemplo, una esfera típica de 25 µm de Microsponge® puede tener hasta 250000 poros, lo cual conduce a un volumen total de poros cercano a 1 ml/g. Con más frecuencia, esta capacidad se caracteriza por una medición de superficie específica expresada en m<sup>2</sup>/g de producto. Debido a su tamaño, estas micropartículas no pueden franquear el estrato córneo. La liberación de estos activos se realiza por simple difusión o a través de  
30 varios estímulos (fricción mecánica - hidratación - pH - temperatura) que se han descrito.

Esta tecnología está adaptada más particularmente a la formulación de productos medicamentosos tópicos (cremas, geles, lociones, polvos, jabones, etc.) o de cuidados estéticos. En ambos casos, los Microsponge®  
35 permiten mejorar la tolerancia cutánea. Por ejemplo, en dermatocósmética médica, se comercializan varios productos en forma de geles o de cremas, a base de peróxido de benzoilo (NeoBenz®), de tretinoína (Retin-A® Micro), de fluorouracilo (Carac® 0,5%) o de retinol e hidroquinona (EpiQuin® Micro). Para cada uno de estos medicamentos, la ventaja es también poder maximizar la presencia del principio activo en la superficie de la piel o en la epidermis, reduciendo al mismo tiempo su paso a la dermis.

40 Se han descrito unas composiciones que recurren a la tecnología Microsponge® y se pueden citar en este sentido los documentos US 5,145,675 y EP 0306236 que describen cómo suministrar localmente sobre la piel y de manera prolongada y controlada determinadas sustancias como unos protectores solares, unos repelentes, unos esteroides cutáneos como la fluocinonida o el peróxido de benzoilo, unos antiirritantes, unos anticaidas capilares  
45 como el minoxidil o unas vitaminas, esencialmente. Los soportes porosos utilizados son los descritos por ejemplo en el documento WO 88/01164, o un copolímero de estireno y divinilbenceno, o un copolímero de metilmetacrilato - dimetacrilato de etilenglicol, o también un copolímero de 4-vinilpiridina y de dimetacrilato de etilenglicol. Estas micropartículas se obtienen en una primera etapa por polimerización en suspensión en presencia de un agente porógeno, seguida por una etapa de extracción de este agente porógeno antes de la incorporación final del principio  
50 activo.

La tecnología Microsponge® no se utiliza en la formulación de dispositivos transdérmicos.

55 El sistema de suministro transdérmico, o dispositivo transdérmico, o parche, utiliza la vía cutánea para asegurar la administración directa del principio activo en el sistema sanguíneo sin pasar por el sistema digestivo, como es el caso de los comprimidos o de los jarabes.

Un sistema de suministro transdérmico es un dispositivo adhesivo que permite administrar, con fines médicos, una sustancia activa a través de la piel.

60 Este modo de funcionamiento, además de la comodidad de utilización que ofrece, presenta numerosas ventajas.

65 En primer lugar, elimina el riesgo de degradación del medicamento por los jugos gástricos, la metabolización hepática o la vía intestinal. Es particularmente interesante presentar en forma de parche unas moléculas que el hígado tiende a retener. En efecto, si las elimina, o las almacena, cuando tiene lugar su administración por vía oral, se encuentran desviadas de su función terapéutica y pierden toda la eficacia. Paralelamente a esto, el parche

elimina el riesgo de trastornos digestivos relacionados con la ingestión de una sustancia. Por último, contrariamente a los otros dispositivos que provocan unos picos de concentración en el sistema sanguíneo, el parche libera las sustancias activas que contiene con una buena regularidad a lo largo de las horas. Por consiguiente, puede mantener una concentración relativamente constante del medicamento en el organismo.

Reduce así al máximo los efectos secundarios (irritación digestiva por ejemplo), la metabolización hepática (efecto de primer paso) y la degradación intestinal de los medicamentos en cuestión. En la actualidad, está disponible una gran cantidad de parches para diferentes tratamientos. En el caso de cesación tabáquica, la nicotina se administra en particular con la ayuda de parches.

Existen varios tipos de parches de nicotina que se pueden clasificar (en "Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration, V.P Shah y H.I Maibach, editado por Springer 1993, página 53) según el mecanismo de liberación del principio activo y el diseño del parche. Entre las seis categorías clasificadas, los parches a base de nicotina son los de las categorías II, IVa y IVc, aisladamente o en forma de una combinación. Incorporando directamente la nicotina en el adhesivo, el parche tipo IVa como el de la presente invención presenta la ventaja de tener poco espesor y de poder ser recortado a título excepcional gracias a su homogeneidad de distribución del principio activo sobre el conjunto de su superficie, contrariamente a, por ejemplo, los parches de tipo II que comprenden una zona de depósito.

La absorción transcutánea de una sustancia responde a unas reglas muy precisas que aprovechan los parches para controlar la dosis a lo largo de toda la duración de utilización. El fenómeno corresponde a la migración de la sustancia considerada de la superficie de la piel hasta la primera capa de capilares sanguíneos. Pero las moléculas capaces de penetrar en la epidermis son raras. En la actualidad, solo se conoce una docena que se administra por parche.

En efecto, sus características fisicoquímicas deben ser tales que la piel no constituya un obstáculo infranqueable, entre otros, su masa molecular debe ser inferior a 500 Dalton, y su punto de fusión debe estar por debajo de 100°C. Por otro lado, las sustancias candidatas para el parche deben, evidentemente, ser bien toleradas por la piel, con el fin de evitar cualquier reacción alérgica.

Las propiedades fisicoquímicas de la nicotina son problemáticas para una administración transcutánea; en efecto, la nicotina en forma de base es una sustancia oleosa que penetra en la superficie de la piel hasta la primera capa de capilares sanguíneos de manera extremadamente rápida. Además, se trata de una sustancia muy tóxica. Por lo tanto, no es preciso que, en cuanto se aplica el parche, el conjunto de la nicotina que contiene transite en el organismo en algunos minutos: su concentración en sangre debe permanecer constante, a una dosis terapéutica, durante una docena de horas. Para ello, la nicotina se formula en un parche cuya composición regula la transferencia de la nicotina. Además, la ley de difusión de Fick permite determinar una tasa de administración de la nicotina, expresada en microgramos por hora y por centímetro cuadrado de parche, en función de la composición del parche que le está asociado. Se controlan así de manera muy precisa la dosis inyectada y la constancia de su administración a lo largo de las horas. Generalmente, después de un período de latencia que corresponde al tiempo indispensable para que el principio activo atraviese la epidermis y llegue a la circulación sanguínea, su concentración crece rápidamente de manera exponencial hasta alcanzar un estado de equilibrio que corresponde al valor fijado por el parche. Esta concentración se mantiene hasta la retirada del parche o hasta el agotamiento de su reserva de sustancia activa.

Por otro lado, con un parche, se puede interrumpir muy fácilmente el tratamiento en caso de intolerancia por parte del paciente. Basta con despegarlo para poner fin a la aportación de medicamento, o de sustancia paliativa en el caso de la nicotina. La principal ventaja del parche sigue siendo su comodidad de utilización y el suministro regulado en el tiempo del principio activo.

Ante las dificultades para controlar la cinética de liberación de la nicotina, se han descrito varios dispositivos que contienen unas membranas de control o unas micropartículas sólidas. Se puede citar por ejemplo en el documento EP 708627, un parche nicotínico que comprende una capa de soporte, una capa matricial compuesta por una mezcla entre la nicotina y un polímero, estando dicho parche caracterizado por un flujo medio de nicotina superior a 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ . Las composiciones de la patente EP 708627 se caracterizan por el uso de adhesivo de tipo sílica y de partículas sólidas de tipo sílice.

Se conocen asimismo otras composiciones de parches de nicotina, como en el documento US 5,725,876 que describe un parche de nicotina matricial de tipo acrílico que comprende unas arcillas de manera que se mejore la cohesión del dispositivo. Para estos dos ejemplos, las micropartículas sólidas descritas no son unos polímeros porosos como las de la presente invención.

El documento US 2011/066120 A1 describe un dispositivo transdérmico autoadhesivo multicapa, en el que la primera y/o la tercera capa adhesiva pueden comprender unas partículas de sílice microporosas que contienen un principio activo en sus poros para el control de la velocidad de penetración en la piel.

El solicitante ha buscado diseñar un dispositivo transdérmico autoadhesivo de sustitución de los dispositivos ya existentes. El solicitante ha buscado diseñar un dispositivo transdérmico capaz de controlar la liberación de nicotina conservando al mismo tiempo los atributos de un parche matricial de tipo "drug in adhesive" tales como de pequeño espesor, tamaño reducido, así como un procedimiento de fabricación más simple y menos oneroso que los ya conocidos en la técnica anterior.

El solicitante ha buscado resolver un cierto número de problemas técnicos a los que no responden los parches transdérmicos autoadhesivos existentes:

- 10 - obtener un parche caracterizado por una distribución homogénea de la nicotina en la matriz adhesiva, lo cual permite de manera excepcional el recorte del parche,
- controlar la plastificación inducida por la presencia de nicotina, lo cual equivale a mantener la cohesión de la matriz adhesiva,
- 15 - obtener una mayor comodidad gracias a un parche menos grueso, más flexible y por lo tanto más cómodo de utilizar.

Además, se debe respetar un cierto número de limitaciones referentes al parche transdérmico que se va a obtener:

- 20 - controlar la liberación de nicotina (*ad minima*, evitar una liberación demasiado rápida, sinónimo de efectos secundarios, en particular la adicción, probablemente cardíaca y de tipo cutáneo) con un nuevo soporte matricial,
- 25 - obtener buenas cualidades de adhesión y de tolerancia cutánea,
- obtener un parche cuyo envejecimiento no tenga consecuencias en las características fisicoquímicas iniciales del producto,
- 30 - seleccionar unos componentes compatibles con la nicotina,
- obtener un parche transparente (esto permite observar eventualmente un fenómeno de irritación o de sensibilización local).

35 De manera sorprendente e inesperada, el solicitante ha demostrado que la utilización de micropartículas porosas de polímeros sólidos cargadas con nicotina en un sistema de suministro transdérmico presentaba numerosas ventajas, particularmente a nivel de la liberación controlada de la nicotina y de la distribución homogénea del principio activo en la matriz adhesiva. Además, la utilización de estas micropartículas permite, de manera completamente inesperada, aumentar la cohesión del parche (que permite en particular reducir el riesgo de fugas y la cantidad de residuos de matriz que quedan sobre la piel tras la retirada del parche) y reducir la agresividad de la adhesión del parche.

La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de preparación de un dispositivo transdérmico según la invención.

45 La utilización de polímeros sólidos microporosos, en particular de los constituidos por unidades monoméricas tales como el estireno, el divinilbenceno, el metacrilato de metilo, el dimetacrilato de etilenglicol, la 4-vinilpiridina, el metacrilato de laurilo, el metacrilato de alilo y/o el dimetacrilato de glicol ha demostrado una dispersión muy buena dentro del adhesivo y una mejor compatibilidad con la nicotina (sin degradación del principio activo, sin coloración observada).

Además, el procedimiento de fabricación de la composición según la presente invención es más sencillo que el relacionado con la fabricación de ciertos dispositivos transdérmicos autoadhesivos existentes como el parche Nicotinell®, descrito en particular en *Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration*, (V.P Shah y H.I Maibach, editado por Springer 1993, página 53) ya que, contrariamente a este último, el parche de nicotina según la presente invención es un parche monocapa que necesita únicamente un solo paso por una línea de recubrimiento/secado.

60 Por otro lado, el objeto de la presente invención se diferencia de ciertos dispositivos transdérmicos para la liberación de nicotina existentes hasta ahora. En efecto, estos últimos no se pueden recortar y, además, con el tiempo, la distribución de nicotina en el parche se vuelve heterogénea. Mediante el efecto de maduración, se ha podido demostrar en algunos de los parches de la técnica anterior una distribución decreciente y concéntrica de nicotina desde el centro hacia las zonas periféricas.

65 Un parche transdérmico según la invención contiene una distribución homogénea de la nicotina en toda su parte matricial. Esta característica permite una mejor utilización del dispositivo por parte de los pacientes, en particular

a través de una mayor finura del parche, pero también a través de la posibilidad de recortar el parche con el fin de disminuir la dosis absorbida, y sin alterar sus funciones.

5 Las características y las ventajas de las composiciones según la presente invención aparecen a la luz de la descripción siguiente.

### Descripción de las figuras

10 Figuras 1 y 2: cinéticas de permeación *in vitro* que muestran el efecto de la presencia de polímero sólido microporoso (Microsponge®) en la composición.

Figura 3: composiciones monocapa adhesivas y resultados de permeación en función del adhesivo utilizado.

15 Figura 4: cinéticas de permeación *in vitro* que muestran la equivalencia del efecto de la presencia de polímero sólido microporoso Microsponge® o Polytrap® en la composición según la invención.

20 La presente invención se refiere por lo tanto a un dispositivo transdérmico autoadhesivo, caracterizado por que comprende la asociación de una capa de soporte y de una capa matricial autoadhesiva, y una película protectora separable, comprendiendo dicha capa matricial autoadhesiva, con respecto al peso total de la capa matricial autoadhesiva:

- 25 a. entre el 65 y el 93% en peso de por lo menos un polímero autoadhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de tipo acrílico o acrilato, los polímeros de tipo silicona, los polímeros de tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas;
- b. entre el 2 y el 15% en peso de por lo menos un polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo, estando dicho polímero constituido por unidades monoméricas seleccionadas de entre el grupo de monómeros que comprende el metacrilato de Laurilo y el dimetacrilato de glicol, y
- 30 c. entre el 5 y el 20% en peso de principio activo.

35 Por "asociación", se entiende que las capas del dispositivo según la invención están en contacto directo unas con las otras y que una vez ensambladas, forman un conjunto que no se puede deshacer fácilmente y en particular que no se puede deshacer sin intervención y voluntad humana.

Preferentemente, el parche según la invención será del tipo monocapa adhesiva.

40 Por "capa de soporte según la invención", se entiende cualquier capa de soporte utilizada habitualmente en el campo de los parches. Preferentemente, la capa de soporte es una película multicapa de la cual por lo menos una capa es una capa de poliéster y por lo menos otra capa es una capa a base de polietileno o de etileno de acetato de vinilo. Preferentemente, la capa de soporte es transparente.

45 Por "película protectora separable", se entiende todas las películas protectoras separables capaces de proteger la matriz del dispositivo antes de la utilización del dispositivo. Estas películas utilizadas habitualmente en el campo de los dispositivos transdérmicos son muy conocidas por el experto en la materia. Preferentemente, esta película es de poliéster siliconado.

50 La capa matricial según la invención es autoadhesiva. Por "autoadhesiva" se entiende que la capa matricial es apta para mantener fijado el dispositivo según la invención sobre un soporte, por ejemplo la piel, y de manera estable, sin que sea necesaria la intervención de otros medios de fijación. Preferentemente, por "autoadhesivo" se entiende que la capa matricial permite que el dispositivo se adhiera a la piel durante por lo menos 12 horas, preferentemente entre 12 y 48 horas aproximadamente, aún más preferentemente aproximadamente 24 horas.

55 La capa matricial según la invención comprende entre el 65 y el 93%, preferentemente entre el 75 y el 85% en peso de por lo menos un polímero autoadhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de tipo acrílico o acrilato, los polímeros de tipo silicona, los polímeros de tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas.

60 Por "goma sintética" se entiende en particular en el sentido de la presente invención las gomas seleccionadas de entre la familia de los elastómeros, por ejemplo el estireno, el estireno-isopreno-estireno (SIS), el poliestireno-butadieno-estireno (SBS) o el estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS). Por goma natural se entiende todos los tipos de gomas naturales tales como la goma de carragenano o la goma guar, por ejemplo.

65 Preferentemente, la capa matricial comprende por lo menos un polímero de tipo acrílico o acrilato.

El polímero de tipo acrílico o acrilato según la invención estará constituido preferentemente por unos monómeros

seleccionados de entre el grupo que comprende o que consiste en el acetato de vinilo, el acrilato de 2-etilhexilo, el acrilato de butilo, el ácido acrílico, el metacrilato de metilo, el acrilato de metilo, la acrilamida de teroctilo, el acrilato de 2-hidroxietilo, el metacrilato de glicidilo o sus mezclas, más preferentemente de entre el grupo que comprende o que consiste en el ácido acrílico, el acrilato de butilo, el acrilato de 2-etilhexilo, el acetato de vinilo y sus mezclas.

5 En un modo de realización, el polímero autoadhesivo según la invención es un copolímero de acrilato-acetato de vinilo.

10 La capa matricial según la invención comprende, además, entre el 2 y el 15%, preferentemente entre el 5 y el 12% en peso con respecto al peso total de la capa matricial autoadhesiva de por lo menos un polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo.

15 Por "que puede contener un principio activo" según la invención, se entiende que el polímero sólido microporoso se puede cargar con principio activo por adsorción, el principio activo está asociado por lo tanto al polímero. Preferentemente, el polímero sólido microporoso según la invención se puede cargar entre el 15% y más del 400%, preferentemente más del 50%, por ejemplo entre el 50 y el 150%, también por ejemplo alrededor del 100% o del 140% en peso de principio activo con respecto al peso del polímero sólido microporoso libre. Los polímeros sólidos microporosos según la invención se cargan preferentemente por simple contacto (adsorción) con el principio activo por mezclado.

20 El polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo según la invención será preferentemente unas micropartículas porosas sólidas de tipo polímero o copolímero reticulado (polímero sólido microporoso).

25 Preferentemente, dicho polímero sólido microporoso está constituido por unidades monoméricas seleccionadas de entre el grupo de monómeros que comprenden o que consisten en el metacrilato de laurilo y el dimetacrilato de glicol.

30 El polímero sólido microporoso está constituido por unidades monoméricas de metacrilato de laurilo y de dimetilmetacrilato de glicol. Dicho polímero se puede obtener en particular de manera comercial con la marca Polytrap®. Preferentemente, el dispositivo transdérmico autoadhesivo según la invención no contiene ningún otro polímero sólido microporoso que el polímero sólido microporoso constituido por unidades monoméricas de metacrilato de laurilo y de dimetilmetacrilato de glicol.

35 Preferentemente, el polímero sólido microporoso según la invención se encuentra en forma de micropartículas de tamaño medio comprendido entre 1  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre 5  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ , más preferentemente entre 15  $\mu\text{m}$  y 30  $\mu\text{m}$ . La medición del tamaño medio se puede realizar en particular mediante un aparato de tipo granulómetro láser, por ejemplo el Malvern Mastersizer 2000 que permite, en particular, medir unas partículas que son de entre 0,2  $\mu\text{m}$  y 2000  $\mu\text{m}$  en vía seca.

40 En un modo de realización de la invención, el polímero sólido microporoso según la invención tiene un volumen poroso total comprendido entre 0,5 y 3 ml/g, preferentemente entre 1 y 2 ml/g.

45 En otro modo de realización, dicho polímero microporoso tiene un volumen poroso granular comprendido entre 0,2 y 3 ml/g, preferentemente entre 0,5 y 1,5 ml/g, aún preferentemente entre 0,7 y 1,0 ml/g.

50 El volumen poroso total y el volumen poroso granular se pueden medir en particular mediante un porosímetro de mercurio, por ejemplo el Autopore IV (Micromeritics). Estos porosímetros permiten realizar en particular una intrusión de mercurio a presión constante y poder determinar así el volumen poroso total y un volumen poroso granular para unos polímeros sólidos microporosos. A baja presión (por ejemplo de entre 3,45 KPa y 186 KPa), los volúmenes de intrusión obtenidos corresponden a la compactación del polvo y a la porosidad total (inter granular y granular). A alta presión (por ejemplo entre 186 KPa y 20,7 MPa), los valores de intrusión de mercurio observados corresponden a la porosidad granular.

55 Según una característica ventajosa de la presente invención, el polímero sólido microporoso, que se presenta ventajosamente en forma de micropartículas, se distribuye de manera homogénea dentro de la masa de polímero autoadhesivo. Según otra característica de la invención, el principio activo es adsorbido de manera homogénea en la masa de polímero sólido microporoso. Resulta de ello así una distribución regular en la capa matricial autoadhesiva del dispositivo de la invención y, por lo tanto, una liberación regular del principio activo.

60 Preferentemente, el dispositivo según la invención se caracteriza por que el gramaje de la capa matricial autoadhesiva está comprendido entre 50 y 300 g/m<sup>2</sup>, preferentemente entre 100 y 200 g/m<sup>2</sup>.

65 Por principio activo según la invención, se entiende cualquier principio activo o cualquier mezcla de principios activos administrable mediante un dispositivo según la invención. En un modo de realización, el principio activo podrá estar en forma líquida, preferentemente en forma de un líquido oleoso. Por ejemplo, el principio activo según la invención es la nicotina.

En un modo de realización, el principio activo se selecciona de entre el grupo que comprende o que consiste en nicotina. El principio activo según la invención es ventajosamente un principio activo del cual es preciso frenar/controlar la liberación tal como por ejemplo la nicotina. Preferentemente, el principio activo según la invención es la nicotina, más preferentemente el dispositivo según la invención no comprende ningún otro principio activo que la nicotina.

El principio activo se podrá cargar en el polímero sólido microporoso en forma líquida. El principio activo, en particular la nicotina, se cargará preferentemente en forma de base o en forma de una solución de una de sus sales, más preferentemente en forma de base. La cantidad de principio activo cargado en las partículas dependerá en particular de la cantidad deseada de principio activo liberado por el dispositivo transdérmico según la invención y del tiempo de liberación deseado. Por ejemplo, el dispositivo según la invención que comprende nicotina podrá comprender entre 10 y 100 mg de nicotina, preferentemente entre 15 y 90 mg de nicotina, por ejemplo 15, 30, 45 o 90 mg de nicotina.

Los inventores han constatado que la liberación de la nicotina estaba particularmente bien controlada cuando el polímero sólido microporoso es tal como se define en la presente invención, preferentemente, un copolímero de metacrilato de metilo y dimetacrilato de etilenglicol, y cuando la matriz adhesiva tiene un gramaje entre 50 y 300 g/m<sup>2</sup>, preferentemente entre 100 y 200 g/m<sup>2</sup>.

La velocidad de liberación de la nicotina por los polímeros sólidos microporosos dependerá en particular de la naturaleza del polímero y del tamaño de los poros. Preferentemente, los dispositivos según la invención permiten la liberación de la nicotina por un flujo medio a partir de la capa matricial comprendido entre 5 y 100 µg/cm<sup>2</sup>/h, en un modo de realización entre 10 µg/cm<sup>2</sup>/h y 50 µg/cm<sup>2</sup>/h, durante un intervalo de tiempo comprendido entre 1 y 24 h. La velocidad de liberación se puede medir mediante cualquier técnica de permeación conocida por el experto en la materia, en particular a través de una cinética de permeación por ejemplo sobre piel abdominal de ratones desnudos dispuesta en la superficie de una celda de vidrio ("celda de Franz", tal como se describe en particular en el ejemplo 3).

La capa matricial según la invención puede contener, además, otros excipientes o componentes tales como unos antioxidantes por ejemplo. En un modo de realización, la capa matricial autoadhesiva comprende por lo menos un agente antioxidante seleccionado en particular de entre el grupo que comprende o que consiste en el butil hidroxitolueno (BHT), el butil hidroxianisol (BHA), el palmitato de ascorbilo, el alfa tocoferol y sus ésteres, el ácido cítrico, el galato de propilo y sus mezclas, preferentemente el BHT. El agente antioxidante está entonces preferentemente presente en dicha capa matricial autoadhesiva en una proporción comprendida entre el 0,01 y el 1% en peso con respecto al peso total de dicha capa matricial autoadhesiva.

En otro modo de realización, el dispositivo transdérmico autoadhesivo según la invención se caracteriza por que consiste en la asociación de una capa de soporte y de una capa matricial autoadhesiva, y una película protectora separable, consistiendo dicha capa matricial autoadhesiva en, con respecto al peso total de la capa matricial autoadhesiva:

- a. entre el 65 y el 93% en peso de por lo menos un polímero autoadhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de tipo acrílico, los polímeros de tipo silicona, los polímeros de tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas;
- b. entre el 2 y el 15% en peso de por lo menos un polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo, estando dicho polímero constituido por unidades monoméricas seleccionadas de entre el grupo de monómeros que comprende el metacrilato de laurilo y el dimetacrilato de glicol;
- c. entre el 5 y el 20% en peso de nicotina como principio activo;
- d. opcionalmente entre el 0,1 y el 1% de un agente antioxidante.

Preferentemente, el parche según la invención será transparente. Por "transparente", se entiende que permite distinguir suficientemente la piel a través del parche para identificar rápidamente cualquier eventual intolerancia cutánea.

La presente invención se refiere además a un procedimiento de preparación de un dispositivo transdérmico según la invención, caracterizado por que comprende o consiste en las etapas siguientes:

- a. mezclar el polímero autoadhesivo, el polímero sólido microporoso, el principio activo, preferentemente la nicotina y opcionalmente, el agente oxidante hasta la obtención de una mezcla homogénea;
- b. recubrir la mezcla homogénea obtenida en la etapa a. sobre una película protectora separable;
- c. secar progresivamente la mezcla recubierta;

d. contrapegar el producto obtenido en la etapa c. sobre una capa de soporte; y

5 e. opcionalmente, recortar el producto obtenido en la etapa d. de manera que se obtengan unos dispositivos transdérmicos o parches de tamaño deseado.

10 Por mezclar el polímero autoadhesivo y el polímero sólido microporoso según la invención "hasta la obtención de una mezcla homogénea según la presente invención", se entiende que el polímero sólido microporoso debe ser distribuido de manera uniforme en el polímero autoadhesivo. Esta distribución se puede evaluar en particular por observación visual (ausencia de agregados).

15 La nicotina puede o no ser mezclada con el soporte microporoso según la invención antes de la etapa a. En un modo de realización preferido, la nicotina no se mezcla previamente con el soporte microporoso antes de la etapa a., estando entonces la nicotina, el soporte microporoso y el polímero autoadhesivo puestos en contacto independiente y de manera concomitante a la etapa a.

Preferentemente, la etapa b. de recubrimiento se realiza a una temperatura comprendida entre 30°C y 50°C.

20 Por "secado progresivo", se entiende la colocación de un gradiente de temperaturas. Es preferible que el secado se realice progresivamente con el fin de evitar un fenómeno de costra. Por ejemplo, el gradiente de temperatura podrá ser un gradiente de entre 5 y 20°C en un intervalo de temperatura comprendido entre 30°C y 80°C, preferentemente entre 40 y 60°C.

25 Tras el recubrimiento y el secado, el producto obtenido en la etapa c. se contrapega sobre una capa de soporte según la invención. La operación de contrapegado se puede realizar mediante cualquier procedimiento bien conocido por el experto en la materia.

30 La capa de soporte recubierta obtenida en la etapa d. del procedimiento según la invención puede ser recortada a continuación eventualmente al tamaño deseado. Por ejemplo, la capa de soporte se podrá recortar en dispositivos transdérmicos o parches (o unidades) entre 5 cm<sup>2</sup> y 80 cm<sup>2</sup>, por ejemplo 10 cm<sup>2</sup>, 20 cm<sup>2</sup>, 30 cm<sup>2</sup> o 60 cm<sup>2</sup>.

35 El dispositivo transdérmico según la invención podrá ser acondicionado en un embalaje bajo atmósfera protectora (inerte), preferentemente bajo nitrógeno, en particular cuando el parche según la invención no contiene ningún agente antioxidante. La inertización de los acondicionamientos (embalajes) de parche es bien conocida por el experto en la materia y se podrá realizar mediante cualquier procedimiento conocido.

La presente invención se refiere, además, a un dispositivo transdérmico autoadhesivo según la invención para su utilización como medicamento.

40 En particular, la presente invención se refiere a un dispositivo transdérmico autoadhesivo según la invención, preferentemente a un dispositivo transdérmico según la invención que contiene nicotina, para su utilización en el tratamiento de la dependencia a la nicotina en particular con el fin de facilitar la abstinencia tabáquica.

45 En otro modo de realización, la presente invención se refiere a un dispositivo transdérmico autoadhesivo, preferentemente a un dispositivo transdérmico según la invención que contiene nicotina, para su utilización en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como en particular la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

50 La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes que no limitan su alcance.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: caracterización de los soportes de adsorción

55 Ejemplo 1A: pruebas de capacidad de adsorción (tabla 1)

Se efectuaron unas pruebas comparativas destinadas a medir la capacidad de adsorción de la nicotina por diferentes sólidos microporosos. Las pruebas consistieron en determinar la cantidad máxima de nicotina que puede ser adsorbida sobre los soportes microporosos según el modo de funcionamiento siguiente:

- 60
- pesaje del soporte microporoso, entre 0,3 y 2,0 g según su densidad para disponer de un volumen idéntico,
  - adición de la nicotina de manera repetida mediante el pesaje de aproximadamente 0,1 g,
  - 65 - impregnación de la nicotina sobre el soporte con la ayuda de una espátula después de cada adición de nicotina; se revela entonces el aspecto de la mezcla.

Se determina así la capacidad máxima de adsorción: se trata de la cantidad de nicotina adsorbida por el soporte microporoso expresada en gramo de nicotina por gramo de soporte, sin observación de goteo de nicotina.

5 Se obtuvieron los resultados siguientes:

Tabla 1:

Tipo de soporte	Nombre comercial	Capacidad de adsorción (cantidad de nicotina en g/1 g de soporte)	Comentarios - Aspecto visual
Polímero reticulado MMA/GDMA	Microsponge®	1,40	Hinchamiento significativo de las partículas; mantenimiento de un color amarillo claro
Sílice	Bolas de sílice	2,70	Partículas muy pequeñas que forman unos racimos una vez impregnadas
Sílice	MSS-500/3H4®	3,00	Homogeneización difícil con formación de grumos.
Sílice pirogenada densificada	Aerosil®V200	2,75	La nicotina penetra pero no se esparce; las partículas forman una masa irregular
Poliuretano/sílice	Microesferas BPD 800®	1,05	Hinchamiento importante de las partículas; mantenimiento de un color amarillo claro
Crospovidona	Polyplasdone® XL-10	0,15	La nicotina penetra pero no se esparce; amarilleo importante
Silicona resina/POE lauriléter 98/2	DC 9506®	0,60	Polvo que moja bien, pero tiende a gotear

10 Como se puede constatar, la mayoría de los soportes probados combinados con la nicotina adolecen de un gran número de inconvenientes: imposibilidad de esparcido, goteo, formación de agregados, de racimos o de grumos, que los hacen inutilizables.

15 Los polímeros reticulados MMA/GDMA (polímero reticulado de metacrilato de metilo y de dimetacrilato de etilenglicol) permiten por su parte una buena adsorción de la nicotina y presentan tras la adsorción una buena apariencia.

Ejemplo 1B: Prueba de capacidad de liberación de los soportes de adsorción (Tabla 2):

20 Los soportes de adsorción se cargan con nicotina al 50% o al 80% de su capacidad máxima de adsorción determinada anteriormente (véase la tabla 1 anterior). Se efectúa después una prueba de lavado de manera que se determine su capacidad de liberación expresada en % de nicotina liberada con respecto a la cantidad de nicotina introducida.

25 Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 2:

Tipo de soporte	% carga	% perdido en el lavado
Sílice (bolas de sílice)	80%	90
	50%	96
Polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®)	80%	79
	50%	69
Poliuretano/sílice (microesferas BPD800®)	80%	91
	50%	84
Crospovidona (Polyplasdone® XL-10)	80%	99
	50%	89
Silicona resina/POE lauriléter 98/2 (DC9506®)	80%	72
	50%	69

30 La prueba de lavado se realizó sobre 200 mg de micropartículas cargadas, el enjuagado se efectuó con 1 ml de agua durante un período de 10 s de agitación, seguido de una filtración.

Estos resultados muestran que los polímeros reticulados MMA/GDMA y la resina de silicona DC9506® retienen más la nicotina gracias a una mejor adsorción que los otros soportes.

35

Ejemplo 1C: ensayos de dispersión de los soportes de adsorción

Unas pruebas de dispersión de soportes microporosos se realizaron en unos disolventes que constituyen la fase mayoritaria de las mezclas adhesivas antes del recubrimiento. Estas pruebas de dispersión permiten verificar la factibilidad técnica de las mezclas adhesivas.

Estas pruebas se realizaron según el modo de funcionamiento siguiente:

- en un frasco de vidrio de 9 ml, pesaje del soporte microporoso, entre 0,2 y 1,25 g según su densidad,
- adición del disolvente (acetato de etilo o heptano) de manera que se respete una proporción másica disolvente/soporte microporoso igual a aproximadamente tres,
- mezclado con la espátula y observación inmediata de la mezcla; la mezcla se observa asimismo después de 48 horas de reposo.

Los resultados se indican en la tabla 3:

Tabla 3:

Tipo de soporte	Observaciones en el caso del acetato de etilo	Observaciones en el caso del heptano
Poliuretano/sílice (Microesferas BPD800®)	Suspensión líquida	Suspensión líquida
Crospovidona (Polyplasdone® XL-10)	Suspensión líquida	Suspensión líquida
Polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®)	Suspensión pastosa	Suspensión líquida
Sílice (bolas de sílice)	El soporte permanece seco	El soporte permanece seco
Sílice pirogenada densificada (Aerosil® 200VV)	Cambio de aspecto del soporte: presencia de aglomerados translúcidos	El soporte permanece seco
Sílice (MSS-500/3H4®)	Cambio de aspecto del soporte: presencia de aglomerados translúcidos	Cambio de aspecto del soporte: formación de un gel
Silicona resina /POE lauriléter 98/2 (DC9506®)	Cambio de aspecto del soporte: formación de una especie de gel traslúcido	Cambio en el aspecto del soporte: formación de una especie de goma

Los soportes más ventajosos al final de estas pruebas de dispersión en unos disolventes son los soportes que permanecen en suspensión, o bien líquida, o bien pastosa: los polímeros reticulados MMA/GDMA (Microsponge®), el BPD800 o el Polyplasdone XL10.

De manera sorprendente, solo el soporte microporoso MMA/GDMA reticulado permite obtener unas características interesantes en el conjunto de las 3 pruebas de caracterización efectuadas. Los polímeros microporosos MMA/GDMA reticulados son por lo tanto, de manera inesperada, un soporte particularmente bien adaptado a la nicotina (carga, liberación, compatibilidad).

**Ejemplo 2: procedimiento de preparación de una composición transdérmica monocapa que contiene nicotina y un polímero microporoso de tipo Microsponge®:**

Las preparaciones según la invención se realizan de la manera siguiente:

El adhesivo, y después la nicotina, el polímero microporoso y opcionalmente el BHT son introducidos en una cuba de mezclador. Los parámetros de agitación (tiempo y velocidad) se fijan de manera que se evite la formación de grumos y que se obtenga una mezcla homogénea y dependen en particular del tamaño del reactor. Tras un reposo de 24 horas, se recubre la masa adhesiva sobre una película siliconada a razón de  $(150 \pm 5) \text{ g/m}^2$  antes de proceder a un secado a 45°C, destinado a evaporar los disolventes del adhesivo, seguido por una transferencia de la matriz a un soporte de poliéster transparente. El producto obtenido se recorta entonces con los formatos deseados.

**Ejemplo 3: pruebas de permeación (figuras 1 y 2):**

Las composiciones A y B siguientes se obtienen según el procedimiento del ejemplo 2:

Tabla 4

	KG209	KG243
Composición	A	B
Nicotina base	11,2%	11,2%
Copolímero de metacrilato de polimetilo/dimetacrilato de etilenglicol (Microsponge <sup>®</sup> )		8,1%
Adhesivo de silicona	9,0%	8,1%
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo	79,8%	72,6%

Se efectuó *in vitro* una cinética de permeación sobre piel abdominal de ratón desnudo dispuesto en la superficie de una celda de vidrio ("celda de Franz"). Los resultados obtenidos expresan las cantidades acumuladas QC de 0 a 48 h en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  comparativas entre una preparación que no contiene ningún polímero microporoso (fórmula A) y el producto de referencia (Nicotinell<sup>®</sup>) (figura 1).

QC

	1	3	6	9	12	16	20	24	48
KG209	140,47	399,50	687,86	876,30	1018,01	1176,65	1235,77	1302,11	1504,50
Nicotinell	67,47	249,09	514,86	737,75	933,88	1156,95	1310,09	1449,56	1908,67

Se realiza a continuación la misma preparación pero conteniendo una cantidad de polímero microporoso de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge<sup>®</sup>) según la invención (fórmula B). Se efectuó *in vitro* una cinética de permeación sobre piel abdominal de ratón desnudo dispuesto en la superficie de una celda de vidrio ("celda de Franz"). Los resultados obtenidos expresan las cantidades acumuladas QC de 0 a 48 h en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  comparativas entre esta preparación según la invención (fórmula B) y el producto de referencia (Nicotinell<sup>®</sup> constituido por un depósito gelificado de nicotina sobre una capa adhesiva) (figura 2).

QC

	1	3	6	9	12	16	20	24	48
KG243	106,06	347,84	614,78	854,52	1024,88	1143,59	1268,95	1313,79	1515,68
Nicotinell	171,45	540,27	869,15	1166,56	1382,27	1567,33	1690,11	1849,09	2242,83

Estos resultados muestran cómo la presencia de un soporte microporoso de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge<sup>®</sup>) es capaz de controlar la cinética de permeación de la nicotina del parche matricial según la invención. En particular, la presencia de microesferas permite reducir la cantidad de nicotina liberada en las primeras doce horas (efecto "burst" observado en la figura 1 para la composición KG209 (curva que cruza la de Nicotinell<sup>®</sup>) no observado para la composición según la invención (figura 2) La reducción del efecto "burst" es muy importante en el caso de la nicotina para evitar la liberación demasiado rápida de una cantidad demasiado grande de nicotina que podría resultar irritante o incluso tóxica.

El experimento se repitió con una fórmula C que difiere de la fórmula B en que el 8,1% de polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge<sup>®</sup>) ha sido reemplazado por 8,1% de copolímero de metacrilato de laurilo/dimetilmetacrilato de glicol (Polytrap<sup>®</sup>). Los resultados de cinética de permeación obtenidos con esta fórmula C se compararon con los de la fórmula B y los de Nicotinell obtenidos en el mismo experimento con el fin de que los resultados puedan ser comparados directamente.

Tiempo (horas)	0,5	1	1,5	3	6	12	18	24
POLYTRAP	7,6	32,7	63,9	156,5	293,5	461,8	547,3	599,3
MICROSPONGE	6,2	28,3	55,8	139	266,4	438,9	530,5	587,6

Como se puede constatar en la tabla anterior y en la figura 4 adjunta, los resultados obtenidos son comparables en la utilización de Microsponge<sup>®</sup> o de Polytrap<sup>®</sup>.

Los ejemplos siguientes ilustran la influencia del soporte microporoso en las propiedades adhesivas y cohesivas de la matriz adhesiva que contiene nicotina.

Se obtuvieron las composiciones monocapa adhesivas C, D y E siguientes, siguiendo el protocolo del ejemplo 2:

Tabla 5:

	SME416	SME417	SME418
Composición	C	D	E
Nicotina base	0%	5.0%	5.0%

	SME416	SME417	SME418
Copolímero de metacrilato de polimetilo/dimetacrilato de etilenglicol (Microsponge®)		4.1%	
Butilhidroxitolueno		0.1%	0.1%
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo	100.0%	90.8%	94.9%

Estas composiciones se caracterizan entonces por unas pruebas de adhesión, respectivamente una prueba de resistencia al cizallamiento y una prueba de adhesión instantánea. La prueba de resistencia al cizallamiento ("shear test") consiste en medir la capacidad de un adhesivo o de una formulación autoadhesiva como un parche, para resistir una fuerza estática aplicada en el mismo plano. El criterio medido es el del tiempo necesario para separar por deslizamiento el material probado de una superficie estándar como una placa de acero. Cuanto mayor sea este tiempo, más fuerte será la cohesión. La prueba de adhesión instantánea ("tack test") consiste en medir la fuerza necesaria para despegar, a una velocidad determinada, un adhesivo o una formulación autoadhesiva como un parche, de una superficie estándar con la que ha estado puesto en contacto bajo el efecto de una pequeña presión (mediante la realización de un bucle en contacto con una sonda). El criterio medido es una fuerza expresada en Newton. Cuanto más elevada sea esta fuerza, más elevada será la adhesión inmediata.

Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 6):

Tabla 6:

	Adhesión instantánea Fuerza máx (Newton)	Tiempo de resistencia al cizallamiento
Composición C	19.2	Más de 168 horas
Composición D	16.6	112 horas
Composición E	23.1	86 horas

Se demuestra así que la adición de nicotina por efecto plastificante dentro de un adhesivo disminuye la cohesión del sistema (disminución del tiempo de resistencia al cizallamiento) y aumenta su adhesión instantánea (comparativa entre las composiciones C y E). La adición de micropartículas porosas de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) permite mejorar la cohesión del sistema y reducir la agresividad de la adhesión instantánea (comparativa de las composiciones D y E). La adición de micropartículas porosas de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) permite por lo tanto, de manera inesperada, reducir el efecto plastificante de la nicotina.

#### Ejemplo 5: Influencia del adhesivo en la liberación de nicotina

Los ejemplos siguientes ilustran para las preparaciones de composiciones según la invención, la influencia del adhesivo en la liberación de nicotina.

Se obtuvieron las composiciones monocapa adhesivas siguientes, siguiendo el protocolo del Ejemplo 2:

Tabla 7:

	KG427	KG428	KG429
Nicotina base	10,0%	10,0%	10%
Copolímero de metacrilato de polimetilo/dimetacrilato de etilenglicol	8,3%	8,3%	8,3%
Butilhidroxitolueno	0,1%	0,1%	0,1%
Adhesivo acrilato-acetato de vinilo autorreticulante (Duro-Tak® 2052)	81,6%		
Adhesivo acrílico no reticulado (Duro-Tak® 9088)		81,6%	
Adhesivo acrilato-acetato de vinilo autorreticulante (Duro-Tak® 2196)			81,6%

La prueba de permeación *in vitro* se llevó a cabo según la descripción realizada en el ejemplo 3 anterior y los resultados obtenidos son los de la figura 3.

QC	1	3	6	9	12	16	20	24
KG427	90	294	547	735	860	983	1076	1137
KG428	118	319	501	613	687	776	842	888
KG429	87	271	493	639	749	847	924	982

La utilización de micropartículas porosas de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) permite obtener para un parche un perfil cinético *in vitro* parecido cualquiera que sea el adhesivo utilizado.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo transdérmico autoadhesivo, caracterizado por que comprende la asociación de una capa de soporte y de una capa matricial autoadhesiva y una película protectora separable, comprendiendo dicha capa matricial autoadhesiva, con respecto al peso total de la capa matricial autoadhesiva:
- 10 a. entre el 65 y el 93% en peso de por lo menos un polímero autoadhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de tipo acrílico o acrilato, los polímeros de tipo silicona, los polímeros de tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas;
- 15 b. entre el 2 y el 15% en peso de por lo menos un polímero sólido microporoso que contiene nicotina, estando dicho polímero constituido por unidades monoméricas de metacrilato de laurilo y de dimetacrilato de glicol, y
- c. entre el 5 y el 20% en peso de nicotina.
- 20 2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero autoadhesivo es de tipo acrílico o acrilato y está constituido por unos monómeros seleccionados de entre el grupo que comprende el acetato de vinilo, el acrilato de 2-etilhexilo, el acrilato de butilo, el ácido acrílico, el metacrilato de metilo, el acrilato de metilo, la acrilamida de teroctilo, el acrilato de 2-hidroxietilo, el metacrilato de glicidilo o sus mezclas.
- 25 3. Dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado por que los monómeros se seleccionan de entre el grupo que comprende el ácido acrílico, el acrilato de butilo, el acrilato de 2-etilhexilo, el acetato de vinilo, o sus mezclas.
- 30 4. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dicho polímero sólido microporoso se presenta en forma de micropartículas de tamaño medio comprendido entre 1  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre 5  $\mu\text{m}$  y 50  $\mu\text{m}$ , más preferentemente entre 15  $\mu\text{m}$  y 30  $\mu\text{m}$ .
- 35 5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicho polímero sólido microporoso tiene un volumen poroso total comprendido entre 0,5 ml/g y 3,0 ml/g, preferentemente entre 1 ml/g y 2 ml/g.
6. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que dicho polímero sólido microporoso tiene un volumen poroso granular comprendido entre 0,2 ml/g y 3,0 ml/g, preferentemente entre 0,5 ml/g y 1,5 ml/g.
- 40 7. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el polímero sólido microporoso se distribuye de manera homogénea dentro de la masa de polímero autoadhesivo.
- 45 8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el principio activo es adsorbido de manera homogénea en la masa de polímero sólido microporoso.
9. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el gramaje de la capa matricial autoadhesiva está comprendido entre 50 y 300 g/m<sup>2</sup>, preferentemente entre 100 y 200 g/m<sup>2</sup>.
- 50 10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la capa matricial autoadhesiva comprende por lo menos un agente antioxidante seleccionado de entre el grupo que comprende el butilhidroxitolueno (BHT), el butil hidroxil anisol (BHA), el palmitato de ascorbilo, el alfa tocoferol y sus ésteres, el ácido cítrico, el galato de propilo y sus mezclas.
- 55 11. Dispositivo según la reivindicación 10, caracterizado por que el agente antioxidante está presente en dicha capa matricial autoadhesiva, con respecto al peso total de dicha capa matricial autoadhesiva, en una proporción comprendida entre 0,01 y 1% en peso.
- 60 12. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por un flujo medio de nicotina a partir de la capa matricial que está comprendido entre 10  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  y 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , durante un intervalo de tiempo comprendido entre 1 y 24 horas.
13. Procedimiento de preparación de un dispositivo transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:
- 65 a. mezclar el polímero autoadhesivo, el polímero sólido microporoso, la nicotina y opcionalmente el agente oxidante hasta la obtención de una mezcla homogénea;
- b. recubrir la mezcla homogénea obtenida en la etapa a. sobre una película protectora separable;

- c. secar progresivamente la mezcla recubierta;
  - d. contrapegar el producto obtenido en la etapa c. sobre una capa de soporte; y
- 5 e. opcionalmente, recortar el producto obtenido en la etapa d. de manera que se obtengan unos dispositivos transdérmicos o parches de tamaño deseado.
14. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su utilización como medicamento.
- 10 15. Dispositivo según la reivindicación 14, para su utilización en el tratamiento de la dependencia de la nicotina.
16. Dispositivo según la reivindicación 14, para su utilización en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

Figura 1

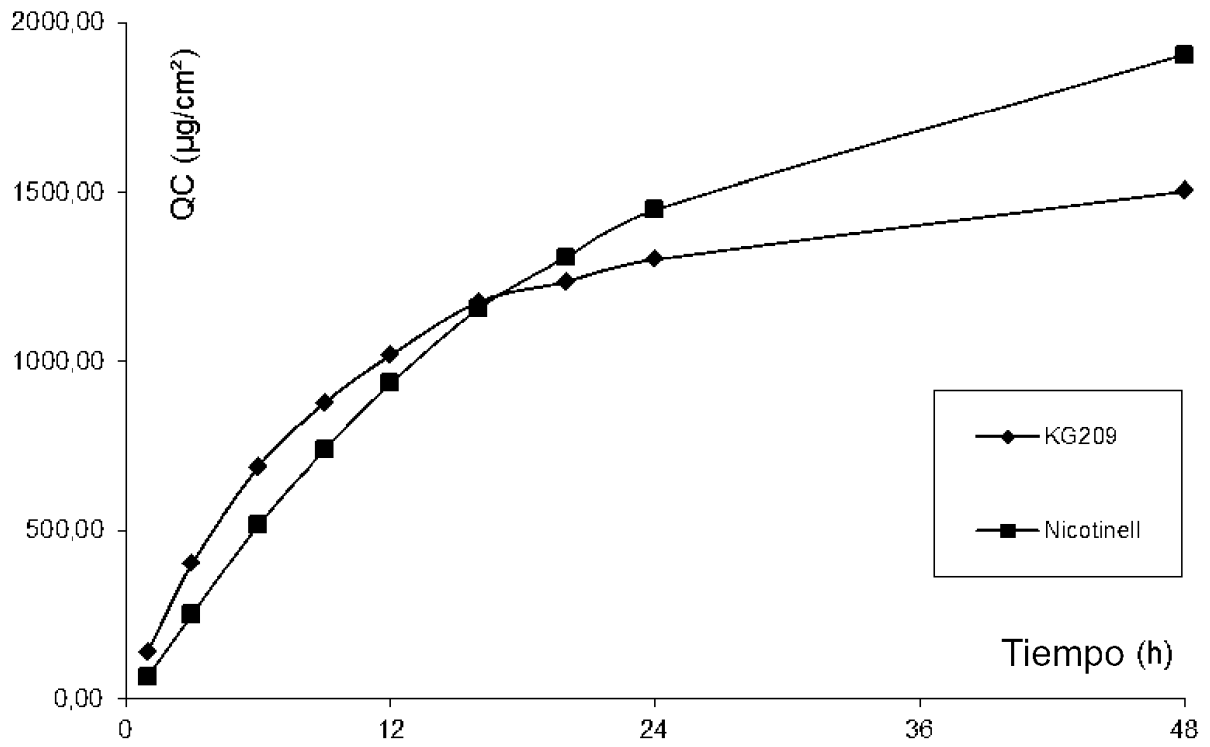


Figura 2

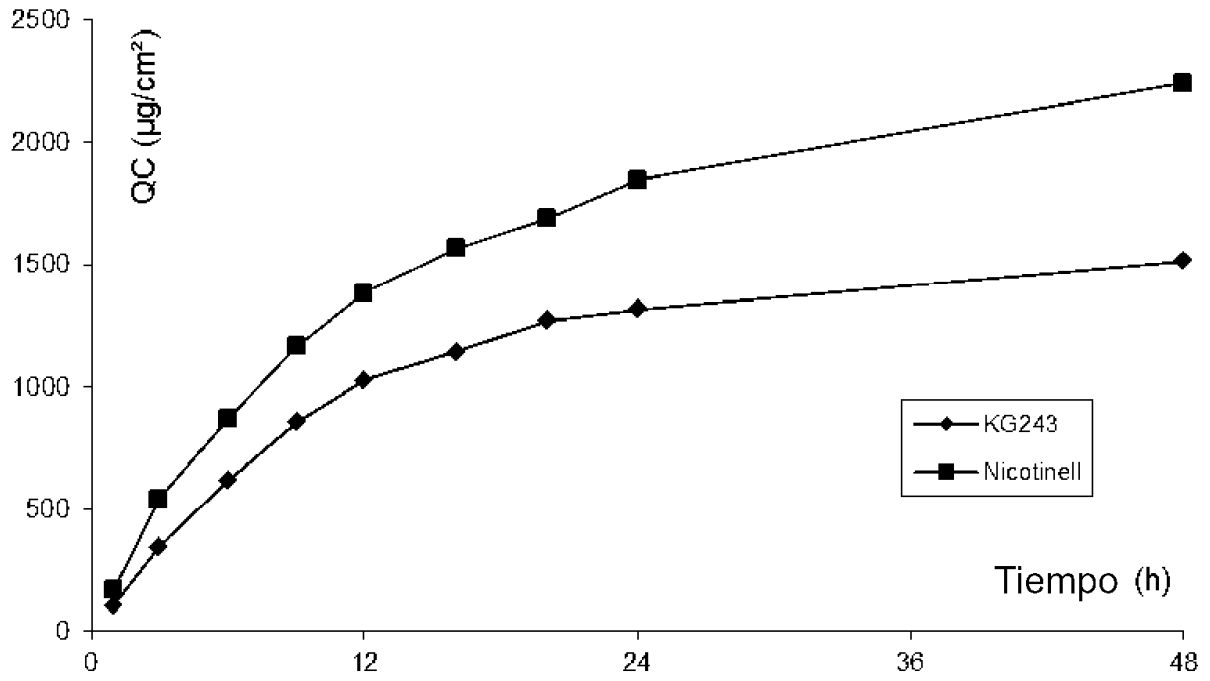


Figura 3

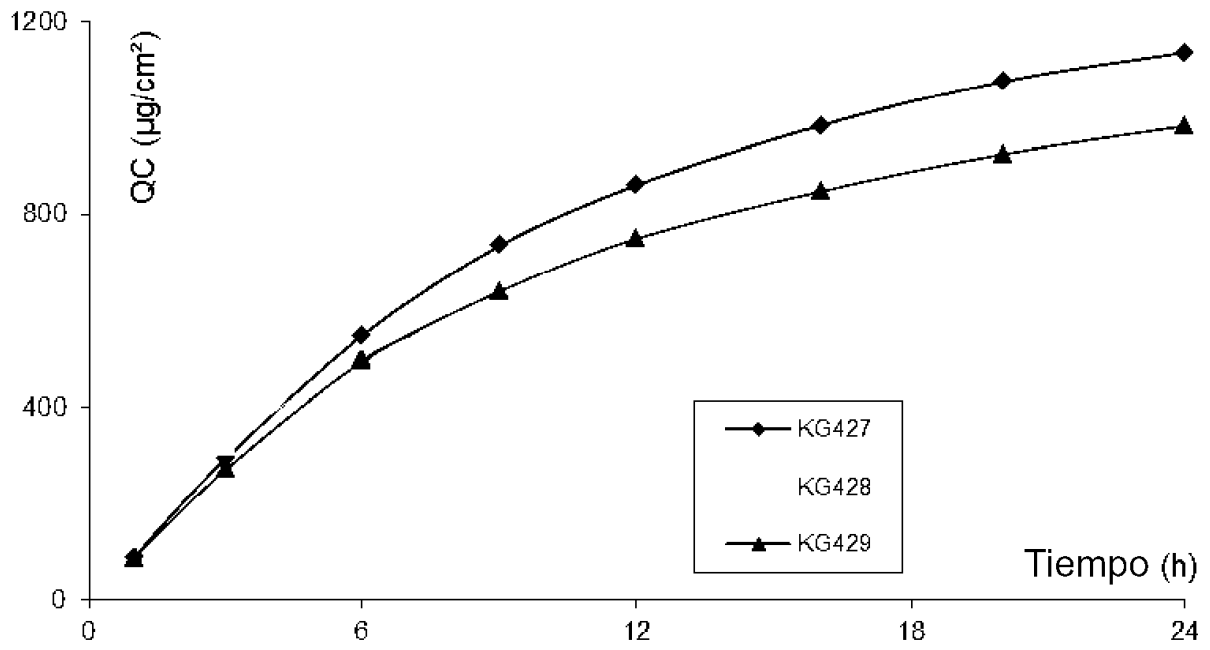


Figura 4

