

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 886**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/465** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02748317 .1**  
96 Fecha de presentación: **19.02.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1372619**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

54 Título: **Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdermal altamente flexible con nicotina en calidad de principio activo**

30 Prioridad:  
**03.03.2001 DE 10110391**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.09.2012**

73 Titular/es:  
**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
LOHMANNSTRASSE 2  
56626 ANDERNACH, DE**

72 Inventor/es:  
**BRACHT, Stefan y  
WARNUS, Sabine**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 386 886 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

5 Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdermal altamente flexible con nicotina en calidad de principio activo

Estado conocido de la técnica

10 Los sistemas terapéuticos transdermales con contenido en nicotina (TTS – siglas en alemán) se encuentran tanto en el mercado como también se han descrito en muchas memorias de patente. A modo de ejemplo, se pueden mencionar: documentos EP-A 708 627, EP-A 366 240, EP-A 720 474, US-A 5.364.630 WO 95/24172, WO 94/04109, WO 00/33812, WO 88/01516. Además, se hace referencia a los productos de TTS líderes en el mercado hoy en día Nicotinell® (en EE.UU. Habitrol®), Nicorette® (en EE.UU. Nicotrol®) así como Nicoderm®.

15 El desarrollo de TTS de nicotina viene determinado, esencialmente, por dos círculos problemáticos:

1. La nicotina es ciertamente volátil. Esto dificulta a aquellos procedimientos de producción que comprenden etapas del proceso del secado, o bien les hace imposibles.
2. Nicotina es un fuerte plastificante o bien un disolvente para polímeros y láminas de material sintético tal como pasan a emplearse típicamente en la preparación de TTS.

20 La problemática bajo el punto 1. ha conducido al desarrollo de procedimientos en los que el material con contenido en nicotina no debe ser secado y, por consiguiente, la nicotina no se desprende mediante vaporización ni evaporación.

25 La problemática bajo el punto 2. ha conducido a múltiples descripciones de polímeros y láminas de material sintético que son particularmente resistentes frente a la nicotina. Esto afecta, junto a formulaciones de adhesivos, también a las capas protectoras y de respaldo de TTS, así como a agentes de empaquetado primarios adecuados.

30 Las soluciones encontradas a estos problemas están todas ellas ligadas, hasta ahora, con algunos compromisos en relación con la constitución compleja del sistema así como, en particular, en relación con el grosor, en parte considerable, de los TTS.

35 Con el fin de evitar el revestimiento y secado, se describieron procedimientos para la estampación en una superficie parcial o completa de TTS o capas individuales de los mismos, en los que, sin embargo, se requiere la presencia de velos o papeles absorbentes. También, la nicotina puede ser aportada dosificadamente en forma líquida o espesada a un sistema de reserva. Sin embargo, sistemas de este tipo sólo se pueden producir con una considerable complejidad y, a menudo, son gruesos y poco atractivos. Además, se pueden llevar a cabo procesos de fusión en caliente y, así, evitar el uso de disolventes y hacer superfluo un secado. Sin embargo, a ello están ligadas, de vez en cuando, considerables limitaciones en la elección de los polímeros y coadyuvantes. Las propiedades plastificantes de la nicotina se manifiestan particularmente problemáticas para el uso de los adhesivos de acrilato, ya que éstos poseen, ya en forma pura, una baja temperatura de transición vítrea, la cual agradecen en virtud de su elevada pegajosidad espontánea sobre la piel humana. Así, ya en el caso de bajas concentraciones de nicotina se produce una consistencia blanda crítica que se traduce en una lubricación, estiramiento de hilos y, de manera general, una aptitud de manipulación de las películas de pegamento, mecánica y manualmente insuficiente.

45 Por este motivo, en unión con los adhesivos de acrilato se han propuesto hasta ahora casi exclusivamente sistemas de múltiples capas constituidos con un grosor particular, que deben alojar a la nicotina sólo en una concentración relativamente baja. Del grupo de los acrilatos se pueden elegir ciertamente también productos de elevado peso molecular, los cuales, en virtud de su mayor peso molecular, presentan una mayor resistencia frente a sustancias plastificantes que la nicotina; sin embargo, éstos sólo se pueden elaborar en el proceso de fusión en caliente. Sin embargo, acrilatos de este tipo se encuentran a disposición, precisamente para fines de aplicación farmacéuticos, en contraposición con adhesivos sobre una base disolvente, sólo en una elección muy limitada. A este respecto, se propusieron hasta ahora muchas veces sistemas a base de otros polímeros menos sensibles a la nicotina tales como polímeros hidrocarbonados tales como poliisobutileno o polibutileno, así como copolímeros de

bloques del estireno con isopreno o butadieno. Además, se propusieron polímeros de silicona, los cuales, sin embargo, son con diferencia los más caros entre los polímeros disponibles. Finalmente, los sistemas que se encuentran en el mercado presentan, en el caso de un rendimiento de entrega idéntico, claras diferencias de tamaño, lo cual viene condicionado por la diferente resistencia de los sistemas con respecto a la cantidad de nicotina contenida.

En general, se cumple que polímeros resistentes a la nicotina presentan un peso molecular relativamente elevado y/o se distinguen por una temperatura de transición vítrea relativamente elevada para adhesivos. Esto se corresponde en la menor medida, a los polímeros habituales para la producción de TTS a los adhesivos de acrilato a elaborar con disolventes.

Resumiendo, se puede decir que los TTS de nicotina que se encuentran hoy en día en el mercado están contruidos con un grosor y una rigidez inhabituales, por los motivos antes mencionados, en comparación con sistemas de matriz habituales con otros principios activos (p. ej. estrógeno). Esto reduce considerablemente la comodidad para el usuario en superficies del sistema de 20 a 30 cm<sup>2</sup>.

#### Invencción

La misión de la presente invención consistía en habilitar un TTS de nicotina delgado y muy flexible que tuviera propiedades de uso considerablemente mejoradas con respecto a TTS de nicotina habituales. Además, la estructura del sistema debería estar configurada lo más sencilla posible y posibilitar la producción utilizando un revestimiento con contenido en disolvente.

Este problema se resuelve, de acuerdo con la invención, mediante un sistema terapéutico transdermal que contiene nicotina y, eventualmente, otros principios activos y/o coadyuvantes que actúan en el sistema nervioso central, y a base de una capa de respaldo (1) impermeable para la nicotina y los restantes principios activos y coadyuvantes y, preferiblemente, también para el vapor de agua, una capa intermedia de matriz (2) con contenido en nicotina y limita directamente junto a la capa de respaldo, otra capa de matriz (3) con contenido en nicotina y una lámina protectora (4) susceptible de ser desprendida de nuevo, y caracterizado porque todas las capas de matriz están constituidas por copolímeros de (met)acrilato elaborables con contenido en disolventes, no rebasando el grosor de estas capas (es decir, sólo las capas de la matriz junto con la capa de respaldo, es decir, sin la lámina protectora (4)) en conjunto 250 µm. En los sistemas terapéuticos transdermales de acuerdo con la invención se utilizan, por lo tanto, sólo copolímeros de (met)acrilato elaborables con contenido en disolventes, sin que tengan que agregarse capas consolidantes a base de polímeros extraños o cuerpos de sustentación tales como papel y material de velo.

Bajo la expresión "copolímeros de (met)acrilato" se entienden en tal caso copolímeros a base de acrilatos y/o metacrilatos, es decir ésteres alquílicos, cuyo radical alquilo contiene convenientemente 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, en particular 1 a 4 átomos de C. Copolímeros de este tipo también pueden prepararse bajo el empleo adicional de acetato de vinilo, ácido acrílico y/o ácido metacrílico. Bajo la propiedad "elaborable con contenido en disolvente" se ha de entender que los copolímeros de (met)acrilato son solubles o expandibles en disolventes orgánicos en la medida en que puedan ser vertidos sin problemas. Copolímeros de (met)acrilato que poseen esta aptitud son preferiblemente aquellos que poseen un peso molecular no superior a aproximadamente 400 kDa. En este caso no puede asociarse un límite nítido, dado que, p. ej. mediante la adición de determinados coadyuvantes, se puede influir sobre la solubilidad de copolímeros de (met)acrilato.

Ventajosamente, el sistema terapéutico transdermal está cargado con nicotina en tal medida que contiene al menos 1,5 mg de nicotina por cada cm<sup>2</sup> de superficie de aplicación. Según una forma de realización ventajosa, el sistema está configurado de modo que en el espacio de 24, preferiblemente en el espacio de 16 horas se realiza la entrega de 0,7 a 1,4 mg y, preferiblemente, de 1,0 a 1,4 mg de nicotina por cada cm<sup>2</sup> de piel.

La capa intermedia de matriz (2) con contenido en nicotina se basa ventajosamente en un polímero del grupo de los copolímeros de (met)acrilato, preferiblemente un copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de (2-dimetilaminoetilo)-metacrilato de metilo, en particular uno con una relación molar 1:2:1 o también un copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de metilo.

En el caso de la capa de matriz (3) con contenido de nicotina se trata de la capa adhesiva en la cara de la piel (capa de pegamento). Ésta está constituida preferiblemente a base de copolímeros de acrilato que contienen todavía grupos carboxilo no esterificados que proceden del ácido acrílico o bien del ácido metacrílico y, p. ej.,  
5 presentan un índice de acidez de 20 a 100 mg de KOH por cada g de polímero y que pueden estar neutralizados, en su totalidad o en parte, por uno o varios aditivos de carácter básico. Copolímeros de este tipo son particularmente resistentes a los plastificantes y tienen, cuando están neutralizados – preferiblemente en parte – muy buenas propiedades de liberación para la nicotina. Estos sistemas terapéuticos transdermales pueden configurarse, sorprendentemente, con un pequeño grosor y presentan, incluso en comparación con productos de la  
10 competencia similarmente delgados, una flexibilidad sorprendentemente elevada. Es sorprendente que mediante la invención sea posible por vez primera producir TTS de nicotina delgados de este tipo y, sin embargo, al mismo tiempo muy flexibles, cuya resistencia a la flexión no ascienda a más de  $2 \text{ cN} \times \text{cm}^2$ .

Como aditivos a los copolímeros de acrilato con contenido en grupos carboxilo entran, por ejemplo, en consideración hidróxidos de metales alcalinos, preferiblemente hidróxido de potasio, o polímeros de carácter básico, preferiblemente el copolímero de metacrilato de butilo-(metacrilato de 2-dimetilaminoetilo)-metacrilato de metilo ya mencionado. En una forma de realización particularmente conveniente, el copolímero de acrilato con contenido en grupos carboxilo puede estar reticulado mediante iones aluminio o titanio.

En los TTS de acuerdo con la invención es conveniente que esté también presente al menos un coadyuvante fuertemente ligante del agua, preferiblemente un polímero con contenido en grupos carboxilo o su sal farmacéuticamente aceptable. En este caso se trata preferiblemente de un coadyuvante del grupo de las sales de sodio o calcio de carboximetilcelulosa reticulada o poli(ácido acrílico) reticulado, presentándose este coadyuvante convenientemente en forma de polvo dispersado en una o varias de las capas de la matriz. El contenido de  
20 componente ligante de agua en la matriz asciende, por lo general, a 1 hasta 10% (m/m), preferiblemente a 2 hasta 4% (m/m).

Como otros principios activos y/o coadyuvantes que actúan en el sistema nervioso central entran en consideración aquellos que ya se han descrito hasta ahora en el estado conocido de la técnica en unión con nicotina para sistemas terapéuticos transdermales, p. ej. agentes fomentadores de la estabilidad tales como antioxidantes habituales, preferiblemente la vitamina E y palmitato de ascorbilo.

Por flexibilidad se ha de entender la capacidad de una estructura plana de adaptarse mediante flexión a una superficie irregular. La piel es, prácticamente en todas las zonas del cuerpo, una superficie irregular, tanto más  
35 cuanto que su configuración superficial varía constantemente por los movimientos del cuerpo. El método y el resultado de ensayos comparativos relacionados con la flexibilidad se describen más adelante en esta memoria. De éstos se deduce también claramente que la escasa resistencia a la flexión (rigidez) de no más de  $2 \text{ cN} \times \text{cm}^2$  no es sólo una cuestión de un menor espesor del sistema, sino también de la estructura en capas particularmente flexible o bien de la formulación de la matriz. Esto viene favorecido por el hecho de que en los TTS de acuerdo con  
40 la invención no están presentes depósitos de principio activo separados ni cuerpos de sustentación u otros elementos reforzantes así como membranas de control.

Esta nueva formulación está ligada al mismo tiempo con un rendimiento de entrega del TTS de nicotina por superficie y unidad de tiempo al menos equivalente o incluso superior al de los productos que se encuentran en el  
45 mercado. Esto se confirma mediante otros ensayos comparativos, asimismo descritos más adelante en esta memoria.

El empleo de nicotina y, eventualmente, coadyuvantes líquidos significa, por norma general, una elevada carga de las capas de la matriz con componentes plastificantes. Para la o las capas de matriz adhesivas entran por lo tanto  
50 en consideración, en particular, formulaciones resistentes a los plastificantes. Estos son, p. ej., copolímeros de acrilato catiónicamente reticulables. Particularmente adecuados son copolímeros de acrilato con contenido en grupos carboxilo, parcialmente neutralizados, tal como se describen en el documento DE-A 199 18 106.

Una estructura típica del sistema para un TTS de la matriz de acuerdo con la invención lo muestra la Figura 1A. A una capa de respaldo (1), preferiblemente impermeable al vapor de agua, le sigue una capa intermedia de matriz

(2). A continuación de ella se encuentra una capa de matriz (3) adhesiva. La superficie adhesiva de (3) está cubierta con una lámina protectora (4) que es retirada antes de la aplicación del TTS.

5 En función del procedimiento de producción, finalmente puede ser también conveniente una estructura del sistema conforme a la Figura 1B. La capa intermedia de matriz (2), no representada en toda su superficie, es incorporada, p. ej., mediante técnicas de estampación. La capa de matriz (3) adhesiva se encuentra en el borde en unión directa con la capa de respaldo (1) y forma así un borde externo rematante con respecto a la capa intermedia de matriz (2) que se encuentra en el interior.

10 Polímeros que se adecuan para el espesamiento del componente volátil ya se mencionaron en el documento DE-A 43 32 094. Polímeros de este tipo son preferiblemente no adhesivos, dado que los polímeros adhesivos no se encuentran en el mercado prácticamente exentos de disolvente y son difíciles de elaborar en forma pura.

15 Como particularmente adecuados para la presente invención se han manifestado polímeros a base de ácido metacrílico o sus ésteres. Representantes típicos de este grupo de polímeros tales como los tipos Eudragit<sup>®</sup>, en particular Eudragit<sup>®</sup> E o Plastoid<sup>®</sup> B, ambos productos de Röhm GmbH, Darmstadt, Alemania, presentan sólo un efecto de espesamiento moderado en disolución. Esto se desea, dado que de este modo el contenido en polímero de la solución puede mantenerse al comienzo relativamente elevado, en general entre 20 y 40% (m/m). En el marco del ajuste del equilibrio en el transcurso ulterior puede iniciarse, por consiguiente, rápidamente una  
20 consolidación de la disolución para formar una película polímera cohesiva de un grosor y resistencia suficientes. Además, los polimetacrilatos muestran buenas propiedades de anclaje sobre soportes en forma de banda a base de poli(tereftalato de etileno) (PET) que, a su vez, representan el material preferido para capas de respaldo de TTS.

25 El contenido en principio activo de la disolución de nicotina empleada se puede reducir también, en caso necesario, junto al polímero contenido, mediante la adición de otros coadyuvantes. Esto puede ser conveniente para establecer la incorporación de nicotina en el sistema por unidad de superficie, pero también para el ajuste de una viscosidad adecuada para el revestimiento con esta disolución. Además, aditivos de este tipo pueden actuar de modo que mejoren la pegajosidad y aumenten, después del ajuste del equilibrio del sistema, la adherencia de las capas individuales en la asociación. Aditivos de este tipo pueden ser, preferiblemente, pero sin pretensiones de  
30 compleción: triglicéridos de ácidos grasos saturados (p. ej. Miglyol<sup>®</sup> 812) (un triglicérido mixto de carácter ácido de los ácidos grasos de coco fraccionados de la razón social Degussa, Alemania), monoglicéridos de ácidos grasos (p. ej. monolaurato de glicerol o monooleato de glicerol), ésteres del metanol, etanol, isopropanol o propilenglicol con ácidos grasos (p. ej. palmitato de isopropilo), así como resinas duras y blandas en forma de derivados del ácido abiético.

35 Como materiales adecuados para la capa de respaldo del TTS se han de preferir láminas con una baja permeabilidad a la nicotina. Éstas son, por ejemplo, poli(tereftalato de etileno), p. ej. Hostaphan<sup>®</sup> de la razón social Mitsubishi (PET) o copolímeros de acrilonitrilo termoplásticos tal como se obtienen mediante polimerización por injerto de 73-77 partes de acrilonitrilo y 23-27 partes de acrilato de metilo, en presencia de 8-18 partes de copolímero de butadieno-acrilonitrilo con 70% de butadieno (las partes y los porcentajes se refieren en cada caso al peso) y se comercializan bajo la denominación Barex<sup>®</sup> (antes: marca de la razón social Vistron Corp., Cleveland, Ohio, EE.UU.; ahora BP). (Véase M. Th. Schuler en Kunststoffe-Plastics 9/1974, páginas 13-20). Por motivos  
40 cosméticos, estas láminas pueden estar pintadas. Para la protección frente a la luz de las capas de matriz con contenido en nicotina puede aplicarse, en caso necesario, una protección de aluminio.

45 Ensayos comparativos en relación con la flexibilidad

50 Con el fin de hacer objetivable la calidad del producto muy fácilmente perceptible por parte del consumidor se aplicó, en una modificación, el método de la determinación de la resistencia a la flexión de la norma DIN 53 362 (procedimiento según Cantilever) de láminas de material sintético y estructuras planas textiles y, para ello, se empleó un aparato de medición correspondiente a la norma de la razón social Richard Hess MBV GmbH, 47663 Sonsbeck, Alemania. En principio, en este caso, una muestra en forma de tira del producto a examinar se desplaza libremente en el recinto por encima de una arista. Con una longitud en voladizo creciente, el producto plano se dobla hacia abajo bajo la influencia de su propio peso. Se anota aquella longitud en voladizo a la que se alcanza  
55 un ángulo de flexión predeterminado de 41°30' y, en función del propio peso de la muestra, se convierte en un valor

de medición para la resistencia a la tracción en la unidad [cN x cm<sup>2</sup>].

Como probetas se utilizaron tiras recortadas de TTS acabados. En este caso, se hubo de delimitar la longitud de las probetas, apartándose de la premisa de longitud de 250 mm en la prescripción de la norma DIN, a la longitud disponible en cada caso de los productos comerciales (las longitudes reales de las probetas se encontraban entre 40 y 70 mm). De las probetas se retiró, antes de la medición, la lámina protectora de la capa de pegamento. La capa de pegamento se empolvó con talco en coincidencia con la prescripción de la norma DIN arriba mencionada, hasta que ya no pegaba.

Los resultados de la medición (valor medio a partir de n = 2 determinaciones) así como las longitudes correspondientes de las probetas están recogidas en la Tabla 1. La resistencia a la flexión se determinó en cada una de las probetas en ambas direcciones, es decir, en una primera medición con la capa de respaldo mirando hacia arriba y en una segunda medición con la capa de respaldo mirando hacia abajo. Esto sucedió a la vista del hecho de que un TTS, al ser llevado sobre la piel, debe ser típicamente flexible en ambas direcciones. Un TTS de nicotina conforme al Ejemplo 1 se comparó con tres TTS de nicotina que se encuentran en el mercado, así como, además, con 2 productos adquiribles en el mercado, con contenido en estradiol, que en este caso servían como referencia positiva en relación con la elevada flexibilidad y la elevada comodidad para el usuario.

Tab.1:

	<b>TTS de nicotina A</b>	<b>TTS de nicotina B</b>	<b>TTS de nicotina C</b>	<b>TTS de nicotina según el Ejemplo 1</b>	<b>TTS de estradiol E</b>	<b>TTS de estradiol F</b>
Resistencia a la flexión dirección A	> 14,5 cN x cm <sup>2</sup>	> 8,9 cN x cm <sup>2</sup>	n.a.	> 1,4 cN x cm <sup>2</sup>	> 1,16 cN x cm <sup>2</sup>	> 0,94 cN x cm <sup>2</sup>
Resistencia a la flexión dirección B	> 14,5 cN x cm <sup>2</sup>	> 8,9 cN x cm <sup>2</sup>	> 3,33 cN x cm <sup>2</sup>	> 1,16 cN x cm <sup>2</sup>	> 0,27 cN x cm <sup>2</sup>	> 0,8 cN x cm <sup>2</sup>
Grosor del sistema sin lámina protectora	238 μm	389 μm	394 μm	218 μm	110 μm	117 μm

n.a.: no aplicable, debido al enrollamiento de la probeta

TTS de nicotina A se refiere al producto Nicorette<sup>®</sup>, una marca de Pharmacia & Upjohn GmbH, TTS de nicotina B se refiere a Nicoderm<sup>®</sup> CQ, una marca de SmithKline Beecham Consumer Healthcare L.P. (EE.UU.), TTS de nicotina C se refiere a Nicotine Transdermal USP, la cual es comercializada por Schein Pharmaceutical, Inc. (EE.UU.). TTS de estradiol E se refiere a Dermestril<sup>®</sup> una marca de la razón social Rottapharm s.r.l. (Monza, Italia) y TTS de estradiol F se refiere a Fem7<sup>®</sup>, una marca de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

La dirección A significa una medición de la probeta en la que la capa de respaldo del TTS mira hacia abajo. Por el contrario, en la dirección B se midió con la capa de respaldo situada hacia arriba.

En algunos casos, no se alcanzó en absoluto el ángulo de flexión de 41°30' por parte de las probetas en la longitud disponible, debido a una rigidez demasiado grande.

En estos casos, se partió del hecho de que el valor de medición debería ser mayor que aquel valor que debería haberse obtenido al alcanzar el ángulo crítico por parte de la probeta en la longitud en voladizo posible en este caso.

En el caso del TTS de nicotina C, el producto presentaba una fuerte tendencia al enrollamiento o bien enredamiento. Esto hizo imposible la medición en la dirección A. Sólo se pudieron tomar los valores de medición en la dirección B.

5 A partir de estos valores de medición se puede reconocer que el TTS de nicotina de acuerdo con la invención tiene una resistencia a la flexión claramente menor que los TTS comparados con el principio activo nicotina. Sorprendentemente, los valores se encuentran incluso en el intervalo de dos TTS de matriz delgada, de una sola capa, con el principio activo estradiol. Estos podrían ser considerados en el mercado actual aproximadamente como los TTS más flexibles.

10 Sorprendentemente, la resistencia a la flexión del TTS de nicotina de acuerdo con la invención se encuentra también muy claramente por debajo de la del TTS de nicotina A. Ambos sistemas se diferencian en el grosor sólo de manera no esencial (TTS de nicotina A, aprox. 238 µm, TTS de nicotina de acuerdo con la invención, aprox. 218 µm).

#### Ejemplo 1 (procedimiento de preparación habitual)

15 A partir del documento DE-A 43 32 084 se conocen productos y procedimientos que hacen posible la incorporación de principios activos o coadyuvantes farmacéuticos volátiles en TTS. Para este fin, el componente volátil se espesa mediante disolución de un polímero y, eventualmente, otros coadyuvantes sólidos, en el componente volátil en calidad de disolvente, hasta que esta disolución pueda ser aplicada sobre un soporte en forma de banda (= etapa 1 del procedimiento). Este producto de revestimiento se estratifica luego con otras capas del TTS producidas por separado, tras lo cual puede tener lugar, mediante difusión, un ajuste del equilibrio de la sustancia volátil en el sistema global (= etapa 2 del procedimiento). En tal caso, la capa líquida anterior se consolida mediante difusión del componente volátil como único disolvente en las restantes capas del TTS.

25 La disolución del polímero para la etapa 1 del procedimiento presenta la composición conforme a la Tabla 2. Esta composición se aplica de forma plana mediante un mecanismo de aplicación sobre una lámina a base de poli(tereftalato de etileno) con un grosor de 19 µm con un peso por unidad de superficie de 54 g/m<sup>2</sup>. El producto del revestimiento se forra conjuntamente, de inmediato en la etapa 2 del procedimiento, con una capa de adhesivo de la composición de acuerdo con la Tabla 3 y un grosor de capa de 144 g/m<sup>2</sup>. El producto obtenido se calienta durante 10 minutos hasta 60°C y luego se enrolla en una bobina. Este producto se continúa elaborando inmediatamente o también después de almacenamiento intermedio de manera habitual mediante corte longitudinal y troquelado para formar TTS.

Tab. 2:

Denominación	Cantidad [%]	Función
Nicotina	32,41	principio activo volátil
Eudragit® EPO	27,00	copolímero de metacrilato espesante
Miglyol® 812	40,23	coadyuvante
Vitamina E	0,36	antioxidante

Tab. 3:

Denominación	Cantidad [%]	Función
Durotak® 387-2051	95,18	adhesivo de copolímero de acrilato
KOH	0,77	reactivo de neutralización
aluminio*	0,05	reactivo de reticulación para Durotak
sal sódica de la carboximetilcelulosa reticulada	4,00	hidroabsorbente

\* El aluminio se añadió en forma de acetilacetato de Al

40 La producción de la capa de pegamento de acuerdo con la Tabla 3 tiene lugar en un procedimiento de revestimiento convencional, con contenido en disolvente, con subsiguiente secado. En calidad de disolvente se utilizó una mezcla de acetato de etilo, metanol y acetilacetona. El revestimiento tuvo lugar sobre una lámina protectora siliconizada a base de poli(tereftalato de etileno) (lámina de Hostaphan® de 100 µm).

El TTS obtenido presenta un contenido en principio activo de aprox. 1,75 mg de nicotina por cada cm<sup>2</sup> de superficie de aplicación. Esto corresponde con cierta precisión al contenido del TTS de nicotina D.

Sin embargo, el espesor del sistema de acuerdo con la invención asciende sólo a aprox. 218 µm (determinado sin lámina protectora) y, con ello, se encuentra por debajo del de los sistemas antes mencionados.

5

#### Ensayos comparativos farmacocinéticos

El TTS de nicotina de acuerdo con la invención del Ejemplo 1 se comparó en un estudio farmacocinético en seres humanos (6 voluntarios varones sanos a quienes se aplican sucesivamente el preparado de acuerdo con la invención y el preparado comparativo – diseño de cruzamiento (“cross-over”)) con un TTS de nicotina D (Nicotinell® TTS de Novartis Consumer Health Care S.A., Basilea, Suiza). Las superficies representadas en la Figura 2 por debajo de la curva del nivel de plasma confirman una superioridad del TTS de nicotina de la invención en el orden de magnitud de 140%, referido a TTS de la misma superficie. Esto corresponde a una tasa de entrega de aprox. 1 mg de nicotina por cada cm<sup>2</sup> en el espacio de 24 horas, frente al valor declarado del TTS de nicotina D de 0,7 mg por cm<sup>2</sup> en 24 horas.

15

Una comparación se llevó también a cabo in vitro con el TTS de nicotina A. Las permeaciones se determinaron en piel humana en las células de difusión según Franz, modificadas y habituales para ello. La temperatura de ensayo ascendió a 32°C, como medio aceptor se empleó un tampón acuoso de pH 5,5. Todos los datos son valores medios a partir de n = 3 muestras de la piel del mismo donante, calculados con piezas elementales troqueladas en bruto de TTS de 1,12 cm<sup>2</sup> de superficie. Los resultados representados en la Figura 3 demuestran la superioridad del TTS de nicotina de acuerdo con la invención frente al TTS de nicotina A en relación con la cantidad de entrega total de nicotina por cm<sup>2</sup> en el espacio de 24 horas.

20

#### Ejemplo 2 (Procedimiento de acuerdo con la invención)

A partir del documento EP-B 0 303 025 se conoce un procedimiento de estampación, con cuya ayuda se puede incorporar nicotina en el TTS individual. Con ayuda de este principio se estampó de forma redonda en plano, con ayuda de un mecanismo de compresión de la razón social Tampoprint, la disolución de principio activo conforme a la Tabla 4, directamente sobre una capa de adhesivo con la composición conforme a la Tabla 5. En tal caso se estamparon aprox. 25 mg de disolución de nicotina sobre una superficie del pegamento de aprox. 6 cm<sup>2</sup>. El peso por unidad de superficie de la capa adhesiva conforme a la Tabla 5 ascendió a 144 g/m<sup>2</sup>.

30

Después de la estampación, la capa de adhesivo estampada se cubrió inmediatamente con una capa de respaldo a base de poli(tereftalato de etileno) (lámina de Hostaphan de 15 µm) y se forró conjuntamente con ésta por medios mecánicos. Las superficies estampadas se troquelaron a partir de esta asociación con un útil de troquelado redondo. En este caso, se eligió un diámetro de la pieza elemental troquelada en bruto de aprox. 4 mm de exceso (correspondiente a una superficie de aprox. 8 cm<sup>2</sup>) con respecto al diámetro de la superficie estampada). De esta manera se preparó un sistema conforme a la Figura 1B. Durante el almacenamiento tuvo lugar un ajuste del equilibrio de la nicotina dentro de todas las capas del TTS.

35

40

Tab. 4:

Denominación	Cantidad [%]	Función
nicotina	60,00	principio activo volátil
Eudragit® 100	40,00	copolímero de metacrilato espesante

45 Tab. 5:

Denominación	Cantidad [%]	Función
Durotak 387-2051	85,26	adhesivo de copolímero de acrilato
KOH	0,69	reactivo de neutralización
aluminio*	0,05	reactivo de reticulación para Durotak
sal sódica de la carboximetilcelulosa	4,00	hidroabsorbente



## ES 2 386 886 T3

reticulada		
Eudragit E 100	10,00	coadyuvante de carácter básico

\* El aluminio se añadió en forma de acetilacetato de Al

5 La producción de la capa de pegamento de acuerdo con la Tabla 5 tiene lugar en un procedimiento de revestimiento convencional, con contenido en disolvente, con subsiguiente secado. En calidad de disolvente se utilizó una mezcla de acetato de etilo, metanol y acetilacetona. El revestimiento tuvo lugar sobre una lámina protectora siliconizada a base de poli(tereftalato de etileno) (lámina de Hostaphan<sup>®</sup> de 100 µm).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdermal con un contenido en nicotina, que se compone de
- una capa de respaldo impermeable para la nicotina,
  - una capa intermedia de matriz con contenido en nicotina, que limita directamente junto a la capa de respaldo,
  - otra capa de matriz con contenido en nicotina,
- 10 - en donde las capas de matriz están constituidas por copolímeros de (met)acrilato y
- una capa protectora que se puede desprender de nuevo,
  - en donde el espesor de estas capas no sobrepasa en conjunto 250  $\mu\text{m}$ , y el contenido en nicotina asciende al menos a 1,5 mg por  $\text{cm}^2$  de superficie de aplicación,
- 15 caracterizado porque la capa intermedia de la matriz con contenido en nicotina se incorpora no en toda la superficie mediante técnicas de estampación, de modo que la capa de matriz adicional forma un borde externo de remate frente a la capa intermedia de matriz con contenido en nicotina situada en el interior.
- 20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la resistencia a la flexión del sistema transdermal a aplicar sobre la piel no es de más de 2 cN.cm<sup>2</sup>.
- 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el sistema transdermal está exento de cuerpos de apoyo o de capa consolidantes.
- 25 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el sistema transdermal está previsto para una cantidad de entrega de 0,7 a 1,4 mg, preferiblemente de 1,0 a 1,4 mg de nicotina por  $\text{cm}^2$  de piel en el espacio de 24 horas, preferiblemente para una duración de aplicación de 16 horas.
- 30 5.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa intermedia se basa en un polímero del grupo de los copolímeros de metacrilato, preferiblemente copolímero de metacrilato de butilo-(metacrilato de 2-dimetilaminoetilo)-metacrilato de metilo o un copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de metilo.
- 35 6.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la capa de matriz es la capa adhesiva en el lado de la piel y está constituida a base de copolímeros de acrilato.
- 40 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el copolímero de acrilato adhesivo tiene un contenido en grupos carboxilo, presentándose este copolímero convenientemente en una forma total o parcialmente neutralizada por uno o varios aditivos de carácter básico y/o en forma reticulada mediante iones aluminio o titanio, y en el caso del aditivo de carácter básico se trata preferiblemente de un hidróxido de metal alcalino, en particular hidróxido de potasio, o de un polímero de carácter básico, copolímero de metacrilato de butilo-(metacrilato de 2-(dimetilaminoetilo)-metacrilato de metilo.
- 45 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque en el sistema transdermal está contenido al menos un coadyuvante fuertemente ligante de agua, preferiblemente un polímero con contenido en grupos carboxilo o su sal farmacéuticamente aceptable.
- 9.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque los copolímeros de (met)acrilato que constituyen las capas de matriz pueden ser elaborados con contenido en disolventes.
- 50 10.- Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque está contenido al menos otro principio activo y/o coadyuvante que actúa en el sistema nervioso central.

Fig.1A

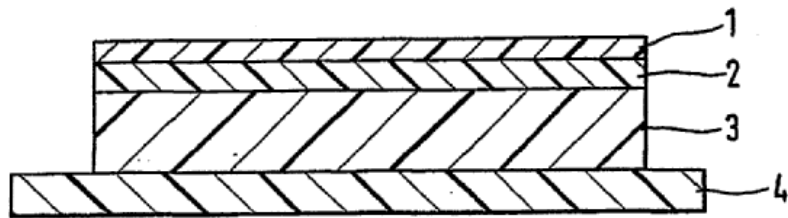
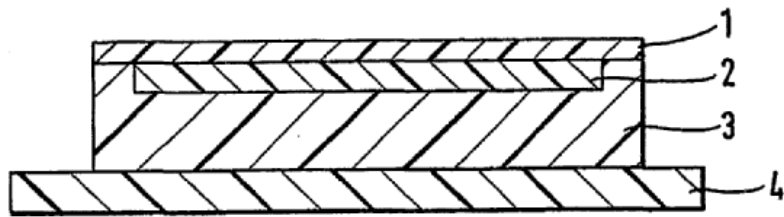


Fig.1B



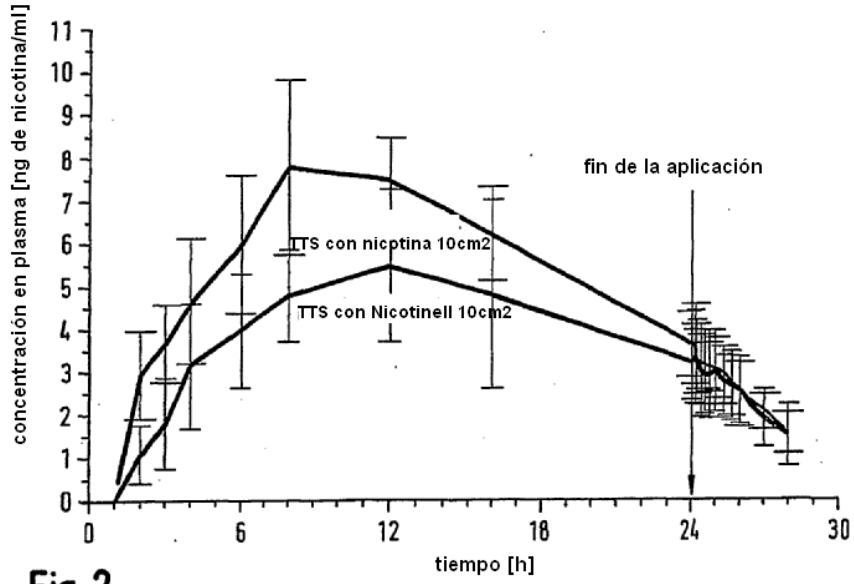


Fig. 2

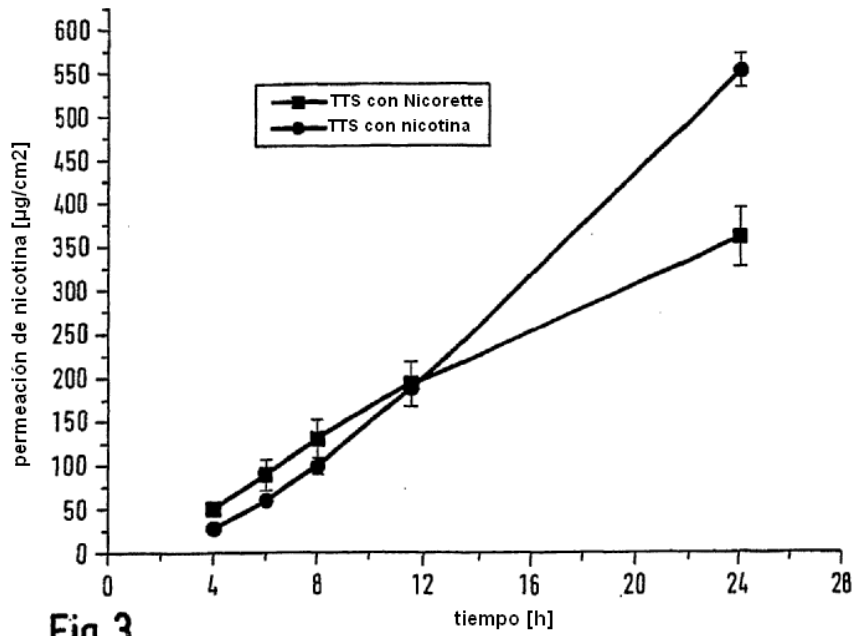


Fig. 3