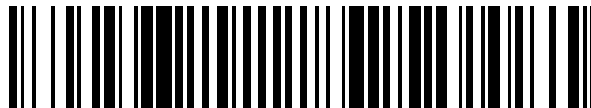


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 094**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2005 E 05817999 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1827398**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico con sebsaturación activable y fomento controlado de la permeación**

30 Prioridad:

24.12.2004 DE 102004062614

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

16.04.2013

73 Titular/es:

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

**LOHMANNSTRASSE 2
56626 ANDERNACH, DE**

72 Inventor/es:

KOCH, ANDREAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 401 094 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 con sobresaturación activable y fomento controlado de la permeación

5 El presente invento se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS, acrónimo de Transdermales Therapeutisches System) con sobresaturación activable y fomento controlado de la permeación. En particular, el invento se refiere a un TTS, en el que una solución sobresaturada de la sustancia activa es producida en la matriz polimérica que contiene una sustancia activa tan solo al realizar la aplicación del sistema sobre la piel, de un modo provocado por la aportación controlada de una o varias sustancias que fomentan la permeación de la sustancia activa farmacéutica (sustancias intensificadoras de la permeación). El presente invento se refiere además a los dos compartimientos, a partir de los cuales se ensambla el sistema terapéutico transdérmico conforme al invento, así como a la producción de este sistema terapéutico transdérmico a base de los dos compartimientos.

15 La permeación de sustancias activas medicinales a través de la piel dentro de la circulación sanguínea, con la meta de conseguir un nivel en plasma fisiológica o bien terapéuticamente eficaz o unos efectos farmacodinámicos sistémicos, se puede llevar a cabo en la práctica con frecuencia solamente con dificultades. La razón de las dificultades es la piel propiamente dicha, que por causa de su estructura y de su función constituye una barrera eficaz para la permeación de sustancias que se han de aplicar por vía transdérmica. Con el fin de conseguir, sin embargo, unas tasas de permeación con las que se puedan producir unos niveles en plasma fisiológica o terapéuticamente eficaces, se usan en la práctica principalmente 3 posibilidades.

1. la adición de unas sustancias que fomentan la permeación de las sustancias activas, las denominadas sustancias intensificadoras de la permeación;
- 20 2. el uso de la corriente eléctrica (iontoforesis) y/o de ultrasonidos (fonoforesis), así como
3. la utilización de unos sistemas de liberación, en los cuales la sustancia activa se presenta en una concentración que va más allá de su límite de solubilidad en el correspondiente vehículo (sistemas sobresaturados).

25 El documento de patente europea EP0384266 A2 describe unos sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen un compartimiento de la sustancia activa y un compartimiento de las sustancias auxiliares, que puede contener una sustancia intensificadora de la permeación, siendo los dos compartimientos puestos en contacto entre sí en el momento de la administración, de tal manera que la sustancia auxiliar llegue al reservorio (depósito) de sustancia activa.

30 Otras posibilidades de mejorar la administración por vía transdérmica de una sustancia activa, tal como por ejemplo el empleo de los denominados profármacos con unas propiedades fisicoquímicas más favorables para la permeación a través de la piel (entre otras, una lipofilia más alta), desempeñan solamente un cometido secundario en el caso del desarrollo de los sistemas de administración por vía transdérmica.

Sin embargo, también los modos a los que se recurre principalmente en la práctica para el mejoramiento de la permeación por vía transdérmica de sustancias activas, tienen considerables desventajas.

35 La desventaja esencial en el caso de una adición de sustancias intensificadoras de la permeación, consiste en que éstas abandonan el sistema de liberación con mucha rapidez de una manera incontrolada al realizar su uso y en particular en la fase inicial del uso, puesto que en el caso de estas sustancias intensificadoras se trata por regla general de unos compuestos orgánicos fácilmente volátiles. Mediante esta sobredosificación incontrolada de la sustancia intensificadora de la permeación (en inglés enhancer dose dumping) se llega con frecuencia a irritaciones de la piel. Además, la incorporación de sustancias intensificadoras de la permeación en la matriz de un sistema terapéutico transdérmico conduce con frecuencia a problemas de estabilidad, puesto que la sustancia activa puede pasar a interactuar con las sustancias intensificadoras de la permeación. La desventaja especial de la iontoforesis y de la fonoforesis reside sobre todo en su potencial de irritación de la piel, puesto que tanto la corriente eléctrica como también los ultrasonidos perturban a la función de barrera de la piel más fuertemente que las sustancias químicas intensificadoras de la permeación.

Los sistemas de liberación sobresaturados con una sustancia activa tienen la desventaja de que ellos son solamente metastables y los procesos de recristalización en la matriz que contiene la sustancia activa pueden conducir a una disminución de la biodisponibilidad de la sustancia activa así como a un perjuicio de la fuerza adhesiva de los sistemas terapéuticos transdérmicos.

50 No se conocen soluciones de compromiso satisfactorias, en las cuales la sobresaturación de la sustancia activa en la matriz polimérica de un sistema terapéutico transdérmico es lo más alta que sea posible, pero al mismo tiempo puede ser mantenida tan estable como sea necesario.

El presente invento se basó por lo tanto en la misión de poner a disposición un sistema terapéutico transdérmico sobresaturado, estable, en la forma de un parche.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante un sistema terapéutico transdérmico, en cuyo caso la sobresaturación con una sustancia activa de una matriz polimérica adhesiva por contacto se produce tan solo al realizar la aplicación del sistema sobre la piel y al mismo tiempo las sustancias intensificadoras de la permeación actúan de una manera controlada.

5 De modo sorprendente se encontró que una activación a corto plazo de un sistema terapéutico transdérmico para dar un sistema sobresaturado con una máxima actividad termodinámica así como con un efecto controlado, que se establece simultáneamente, de por lo menos una sustancia intensificadora de la permeación, se puede conseguir mediante un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, que es ensamblado tan solo al realizar el uso a partir de dos compartimientos, presentándose la sustancia activa en un primer compartimiento, el llamado compartimiento “verum” (que se denominará en lo sucesivo “de donante de sustancia activa”) en una forma totalmente cristalizada, es decir en un estado de agregación sólido, en una capa de matriz polimérica adhesiva por contacto y la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación se encuentra(n) en un segundo compartimiento (compartimiento de sustancias intensificadoras), en cuyo caso se trata de un sistema de reservorio de líquido y que tiene una membrana que regula la liberación de la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación.

15 La Figura 1 es una representación esquemática de dos formas de realización del sistema terapéutico transdérmico conforme al invento y de los compartimientos, a partir de los cuales se ensambla éste.

La Figura 2 es un diagrama para la comparación de los perfiles de permeación de un compartimiento de donante de sustancia activa, que se había combinado con diferentes compartimientos de sustancias intensificadoras, que se diferencian entre sí solamente en lo que se refiere a la membrana de regulación.

20 La Figura 3 comprende dos diagramas para la explicación de los resultados de los ensayos para la elección de membranas destinadas al control de la permeación de una sustancia intensificadora.

La Figura 4 es un diagrama para la representación del efecto de unos agentes de absorción en el reservorio de líquido de un compartimiento de sustancias intensificadoras.

25 En lo sucesivo, el invento es explicado con mayor detalle mediando referencia a las Figuras y con ayuda de unos Ejemplos, sin que con ello se restrinja el invento de ninguna manera.

El sistema terapéutico transdérmico (30, 31) conforme al invento, como se representa en las Figuras 1a y 1b, comprende una matriz polimérica (3) adhesiva por contacto, que contiene una sustancia activa, que por su lado apartado de la piel está provista de una capa trasera (2) perforada o no perforada, que tiene una alta permeabilidad para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación. Esta capa trasera (2) perforada o bien altamente permeable, es designada también como “capa trasera interna”. Por el lado de la capa trasera interna (2) que está enfrentado a la matriz polimérica (3), se encuentra, en el caso del sistema terapéutico transdérmico conforme al invento, un sistema de reservorio de líquido (6), que tiene una membrana de regulación (7). En este contexto, la envoltura del sistema de reservorio de líquido (6) propiamente dicho, por lo menos por el lado orientado hacia el compartimiento de donante de sustancia activa, se puede componer de la membrana de regulación (7) (Fig. 1a) o la membrana de regulación puede ser aplicada adicionalmente, por el lado orientado hacia la matriz polimérica (3) del sistema de reservorio de líquido (6), sobre la envoltura de ésta (Fig. 1b), de tal manera que la membrana de regulación (7) está dispuesta entre el reservorio de líquido (6) y la capa trasera interna (2). El sistema terapéutico transdérmico (30, 31) comprende además una capa trasera (5), impermeable para la sustancia activa y para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación, que cubre al TTS.

40 El TTS (30, 31) conforme al invento es ensamblado tan solo al realizar su aplicación a partir de dos compartimientos producidos por separado, un compartimiento de donante de sustancia activa (10, 11) y un compartimiento de sustancias intensificadoras (20, 21), después de que la capa trasera externa (1), desprendible de nuevo, hubo sido retirada desde el compartimiento de donante de sustancia activa.

45 El compartimiento de donante de sustancia activa (10, 11) comprende una matriz polimérica adhesiva por contacto (3), en la que la sustancia activa ha cristalizado a fondo totalmente, por lo tanto se presenta en el estado de agregación sólido. La matriz polimérica adhesiva por contacto (3) está cubierta por uno de sus dos lados por la capa trasera interna (2), que está perforada o tiene una alta permeabilidad para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación que se ha(n) de utilizar en el compartimiento de sustancias intensificadoras. La capa trasera interna (2) está cubierta a su vez, por su lado enfrentado a la matriz polimérica adhesiva por contacto (3), por la denominada capa trasera externa (1). La capa trasera externa (1) es impermeable para la sustancia activa y está estructurada de manera desprendible desde la capa trasera interna (2). La matriz polimérica adhesiva por contacto (3) está cubierta por su lado enfrentado a la capa trasera interna (2) por una capa protectora desprendible (4), impermeable para la sustancia activa.

La capa de matriz adhesiva por contacto (3) se puede componer a base de unos polímeros adhesivos por contacto constituidos sobre la base de ácido acrílico y/o ácido metacrílico así como sus ésteres, poliácridatos, isobutileno, un etileno y acetato de vinilo, de cauchos naturales y/o sintéticos, por ejemplo un caucho de acrilonitrilo y butadieno, un caucho butílico o un caucho de neopreno, de copolímeros de estireno y compuestos diénicos tales como copolímeros de bloques de estireno y butadieno, o de pegamentos fusibles en caliente (termofusibles). La capa de matriz puede ser producida también sobre la base de unos polímeros de siliconas o polisiloxanos adhesivos por contacto; se prefieren especialmente unos poli(dimetilsiloxanos) resistentes a las aminas. Esta enumeración no es ni con mucho completa, pero permite reconocer la amplia posibilidad de uso del principio conforme al invento.

Para la capa trasera interna (2) se pueden utilizar unas láminas, a través de las cuales la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación, que se ha(n) de aportar con el compartimiento de sustancias intensificadoras, se puede(n) difundir dentro de la matriz polimérica que contiene una sustancia activa, es decir unas láminas, que son permeables para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación. Para la capa trasera interna (2) se pueden utilizar, sin embargo, también unas láminas, que son impermeables para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación y posiblemente también para la sustancia activa y/u otras sustancias auxiliares, siempre que estas láminas hubieran sido perforadas mediante apropiadas herramientas de rodillos o de troquelado. De manera preferida se utiliza una lámina de poliéster, que había sido provista de unos pequeños agujeros, que preferiblemente tienen un diámetro de 1,0 mm y presentan una distancia asimismo grande con relación a los agujeros contiguos.

Como un material para la capa trasera externa (1) entran en consideración aquellas láminas, que son desprendibles de nuevo sin problemas desde la capa trasera interna (2). Son apropiados sobre todo unos poliésteres, que se distinguen por una especial resistencia mecánica. Además de esto, se pueden utilizar sin embargo también casi cualesquiera otros materiales sintéticos compatibles con la piel, tales como p.ej. un poli(cloruro de vinilo), un copolímero de etileno y acetato de vinilo, un polímero de acetato de vinilo, un polietileno, un polipropileno, derivados de celulosas y muchos otros más. Caso de que sea necesario, la desprendibilidad de la lámina puede ser establecida mediante un tratamiento apropiado, p.ej. una siliconización, por lo menos de su superficie orientada hacia la capa trasera interna (2). En algún caso individual, la lámina puede ser provista de una capa superior adicional, p.ej. por deposición desde la fase de vapor con metales u otras sustancias aditivas que bloquean a la difusión, tales como dióxido de silicio, óxido de aluminio o sustancias similares, que son conocidas para un experto en la especialidad. Se prefieren especialmente unas láminas adhesivas constituidas sobre la base de un poliuretano (Opraflex®), un polisobutileno o unos poliácridatos, cuando la capa trasera interna es una lámina constituida sobre la base de un poli(tereftalato de etileno) (PET).

Para la capa protectora desprendible (4) se pueden utilizar los mismos materiales que para la capa trasera externa (1), suponiendo que ella sea hecha desprendible mediante un tratamiento apropiado de su superficie, tal como p.ej. una siliconización. Sin embargo, se pueden utilizar también otras capas protectoras desprendibles, tales como un papel tratado con poli(tetrafluoroetileno), un celofán, un poli(cloruro de vinilo) o materiales similares.

En el caso del compartimiento de sustancias intensificadoras (20, 21) se trata de un sistema de reservorio de líquido (6), también denominado sistema de bolsa, en el que la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación se presenta(n) en una forma líquida, como un gel, una pasta o una solución.

El compartimiento de sustancias intensificadoras (20, 21) tiene una membrana de regulación (7), con la que se controla la liberación de la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación a partir del sistema de reservorio de líquido, así como una capa trasera (5) impermeable para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación y para la sustancia activa, y una lámina protectora (8) de igual manera desprendible.

La elección de la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación se orienta hacia su compatibilidad con la piel y con la respectiva sustancia activa. Ésta debería ser por lo menos parcialmente soluble en la o por lo menos una de las sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación, pero es mejor naturalmente una buena solubilidad. Como componentes intensificadores apropiados se pueden utilizar:

- alcoholes inferiores monovalentes tales como por ejemplo etanol
- alcoholes superiores monovalentes tales como por ejemplo octanol
- alcoholes polivalentes tales como por ejemplo butanodiol
- ésteres monosustituidos de alcoholes polivalentes tales como por ejemplo monooleato de glicerol o éter monoetilico de di(etilenglicol)
- terpenos o alcoholes terpénicos farmacéuticamente compatibles tales como por ejemplo limoneno o respectivamente eucaliptol
- ésteres de ácidos carboxílicos intermedios tales como ejemplo sebacato de dietilo, laurato de metilo o lactato de laurilo
- dimetil-sulfóxido
- ácido oleico
- dimetil-isosorbida
- derivados de poli(oxietilen)-alcoholes grasos tales como por ejemplo Carbowax-350®
- derivados de poli(oxietilen)-éteres de alcoholes grasos tales como por ejemplo Brij 30®

- derivados de poli(oxietileno)-ésteres de ácidos grasos tales como por ejemplo Tween 20[®]
- ésteres parciales de ácidos grasos de los sorbitanos, tales como por ejemplo Span 20[®]
- unos compuestos de N₂ líquidos farmacéuticamente compatibles, tales como por ejemplo N-metil-pirrolidona, dietil-toluamida, dimetilen-propileno-urea o dietanol-amida

5 o respectivamente mezclas de estos componentes entre sí.

La regulación para la liberación controlada de la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación a partir del compartimiento de sustancias intensificadoras (20, 21) se puede conseguir a través de:

- el tipo (la composición química y el tamaño de poros) de la membrana de regulación empleada y/o
- el tipo (la composición química y el espesor de capa) de la empleada capa de pegamento adhesivo por contacto, situada por debajo de la membrana de regulación, de la que está provisto el sistema de reservorio de líquido del compartimiento de sustancias intensificadoras, con el fin de fijar al compartimiento de sustancias intensificadoras sobre el compartimiento de donante de sustancia activa y/o
- la entrega retardada mediante el empleo de agentes de absorción en el sistema de reservorio de líquido, por ejemplo mediante ciclodextrinas o poli(vinil-pirrolidonas) o derivados de celulosas.

15 Como membrana de regulación son apropiadas unas delgadas láminas poliméricas a base de un polietileno (p.ej. Solupor[®]), de un polipropileno (p.ej. Celgard[®]), de un poliuretano (p.ej. Opraflex[®]), de copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo) (p.ej. EVA[®]) y de siliconas (p.ej. Silastic[®]).

20 En este caso, la envoltura del sistema de reservorio de líquido (6) propiamente dicho, por lo menos por el lado orientado posteriormente hacia el compartimiento de donante de sustancia activa, se puede componer de la membrana de regulación (7) (Fig. 1a), o la membrana de regulación puede ser aplicada adicionalmente, por el lado del sistema de reservorio de líquido (6), que está orientado hacia la matriz polimérica (3), sobre la envoltura de ésta (Fig. 1b), de manera tal que la membrana de regulación (7) esté dispuesta entre el reservorio de líquido (6) y la capa trasera interna (2).

25 Como pegamentos adhesivos por contacto con propiedades reguladoras son apropiados sobre todo los constituidos sobre la base de copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo), con unas resinas mediadoras de pegajosidad como aditivos. A través de la relación del polietileno al poli(acetato de vinilo) se puede ajustar la capacidad de dejar paso o respectivamente la permeabilidad de una tal matriz adhesiva. Son apropiados también unos pegamentos adhesivos por contacto constituidos sobre la base de siliconas, puesto que éstas son muy bien difusibles para la mayor parte de las sustancias activas y auxiliares.

30 El sistema de reservorio de líquido del compartimiento de sustancias intensificadoras puede contener, junto a la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación, también unas sustancias aditivas que aumentan la viscosidad (agentes espesantes), que no tienen ninguna función reguladora. Unos apropiados agentes espesantes son, por ejemplo, un óxido de silicio finamente disperso tal como p.ej. Aerosil R 974[®], un poli(ácido acrílico) tal como p.ej. Carbopol 934P[®], aceites minerales, ceras de lana (lanolinas) o unos poli(etilenglicoles) de alto peso molecular tales como p.ej. Carbowax 1000[®].

35 Para la lámina protectora desprendible (8) entran en consideración los mismos materiales que para la capa protectora desprendible (4) o para la capa trasera externa (1) del compartimiento de donante de sustancia activa, habiéndose de asegurar que el material tampoco reaccione con solamente uno de los componentes en el sistema de reservorio de líquido.

40 Los compartimientos individuales del TTS conforme al invento son estables en condiciones de almacenamiento y están exentos de productos secundarios indeseados, puesto que no se presenta ninguna sobresaturación y por consiguiente no puede aparecer en absoluto el problema de la metastabilidad o respectivamente la tendencia a la recristalización durante el almacenamiento. Los procesos de recristalización durante el período de tiempo de uso del TTS no tienen ninguna influencia sobre la biodisponibilidad de la sustancia activa, siempre y cuando que la velocidad de difusión de la sustancia activa sea más pequeña que su velocidad de la liberación a partir de los cristales, o respectivamente que su velocidad de disolución.

45 El TTS conforme al invento es producido tan solo inmediatamente al realizar su uso, siendo pegado el compartimiento de sustancias intensificadoras como un parche superior sobre el compartimiento de donante de sustancia activa. Para esto, preferiblemente, en primer lugar el compartimiento de donante de sustancia activa, después de la eliminación de su capa protectora (4), es fijado sobre la piel y a continuación es retirada su capa trasera externa (1). El compartimiento de sustancias intensificadoras es pegado luego sobre el compartimiento de donante de sustancia activa, después de la eliminación de su lámina protectora (8).

Directamente después de la aplicación del compartimiento de sustancias intensificadoras sobre el compartimiento de donante de sustancia activa, la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la penetración puede(n) difundirse de una

manera controlada en el compartimiento de donante de sustancia activa. Los primeros cristales de la sustancia activa son disueltos inmediatamente después de la aplicación del compartimiento de sustancias intensificadoras y se presenta inmediatamente una solución sobresaturada de la sustancia activa con una elevadísima actividad termodinámica en la matriz. Esta actividad termodinámica permanece estable también durante mucho tiempo, puesto que el disolvente (= la sustancia intensificadora de la permeación) es entregado de una manera controlada al compartimiento de donante de sustancia activa (= compartimiento verum).

El presente invento combina por consiguiente las ventajas de los sistemas de reservorio de líquido y de los sistemas TTS controlados por la matriz con simultánea exclusión de sus desventajas (p.ej. limitadas capacidades de carga con la sustancia activa y con la(s) sustancia(s) intensificadora(s) en el caso de los sistemas de matriz, un alto potencial de irritación de la piel a causa de rápidas y grandes liberaciones de la(s) sustancia(s) intensificadora(s) y un peligro de sobredosificación incontrolada en el caso de los sistemas de reservorio de líquido).

Ejemplo 1: Producción de un compartimiento de donante de sustancia activa

En 80 g de una mezcla de disolventes, que se compone de 2 partes de bencina especial del tipo 80/110 y de 1 parte de acetato de propilo, se incorporan 54 g de un copolímero de EVA con 40 % en peso de acetato de vinilo y un índice de fusión de 55 (EVATANE 40/55[®]) y, mediando agitación así como mediando aportación de calor, se disuelven a 50 °C. Después de un periodo de tiempo de agitación de aproximadamente 30 minutos se obtuvo una solución viscosa, desde incolora hasta ligeramente turbia. En esta solución se incorporaron a continuación 66 g de la resina mediadora de pegajosidad Foral[®] 85 E, y se agitó hasta obtener la disolución total (aproximadamente durante 15 min), asimismo a 50 °C. Resultó una solución al 45,7 % de baja viscosidad, de color amarillento y ligeramente turbia (solución de pegamento A), que se presentaba todavía como una solución de pegamento todavía apta para ser agitada también después del enfriamiento.

Para la producción de la matriz autoadhesiva, que contiene una sustancia activa, se dispusieron previamente 8,75 g de la solución de pegamento A, en la que se había incorporado mediando agitación en porciones 1,0 g de la base de moxodinina, que es una sustancia activa medicamentosa lipófila, difícilmente soluble en agua. Esta tanda de masa se homogeneizó en total durante 30 minutos con una velocidad de agitación de 350 revoluciones/minuto (rpm). A continuación se efectuó una desgasificación durante un cuarto de hora a 45 °C en un baño de ultrasonidos, con el fin de eliminar el aire en exceso desde la masa.

La masa de pegamento que contenía la sustancia activa fue luego extendida con ayuda de una rasqueta extendidora en un espesor de capa húmeda de 300 µm sobre una lámina siliconizada de poli(tereftalato de etileno). Después de esto, los disolventes fueron eliminados por desecación durante media hora a 50 °C en un armario de desecación con conducción del aire de salida.

A continuación, la película de pegamento exenta de disolvente, que contenía la sustancia activa, fue cubierta por forrado con una lámina de poliéster que tenía un espesor de 15 µm, impermeable para la sustancia activa y para las sustancias auxiliares, habiendo sido perforada previamente la lámina de poliéster mediante una herramienta apropiada de rodillos y respectivamente de troquelado, de tal manera que tanto el tamaño de los agujeros como también la distancia entre agujeros en todas las direcciones eran de 1,0 mm.

La capa de cubrimiento perforada (capa trasera interna) fue forrada, con el fin de efectuar el almacenamiento del compartimiento de donante de sustancia activa, adicionalmente con una lámina que tenía un espesor de 15 µm, impermeable para la sustancia activa y para las sustancias auxiliares, a base de un poliéster (capa trasera externa), que para la fijación reversible sobre la capa trasera interna había sido revestida por uno de sus lados con una capa de pegamento adhesivo por contacto a base de un poliisobutileno (Oppanol[®] B10/B100).

La proporción de sustancia activa en la matriz adhesiva por contacto después del final de la producción fue de 20 % en peso; la sustancia activa se presentaba totalmente cristalizada en el compartimiento de donante de sustancia activa.

Ejemplo 2: Producción de compartimientos de sustancias intensificadoras con una membrana de regulación autoadhesiva

Para la producción del compartimiento de sustancias intensificadoras, autoadhesivo (sistema de reservorio de líquido), en primer lugar la solución de pegamento A exenta de sustancia activa (Ejemplo 1) se extendió con ayuda de una rasqueta extendidora en un espesor de capa húmeda de 300 µm sobre una lámina siliconizada de poli(tereftalato de etileno). Después de esto, los disolventes fueron eliminados por desecación durante media hora a 50 °C en un armario de desecación con conducción del aire de salida. La película de pegamento, exenta de disolventes y de la sustancia activa, fue a continuación cubierta por forrado con una lámina de poliuretano que tenía un espesor de 35 µm (Opraflex[®], de la entidad Lohmann, Alemania) (forma de realización EB1 conforme al invento) o respectivamente con una lámina de polipropileno (Celgard X-20[®], de Celanese Separation Products, EE.UU.) que tenía un espesor de 25 µm (forma de realización EB2 conforme al invento). En el caso de estas láminas se trata de

las posteriores membranas de regulación. Sobre esta lámina de Opraflex o respectivamente de Celgard se colocó luego una lámina de poliéster (Scotchpak n° 1220[®], de la entidad 3M, Alemania), y mediante una máscara de selladura especial, que había sido calentada a través de un dispositivo planchador usual en el comercio, se produjeron unas bolsas que tenían un reservorio circular con un diámetro de 25 mm.

- 5 A través de un orificio presente en el borde de sellado de la bolsa, la respectiva mezcla de sustancias intensificadoras se introdujo como relleno mediante una jeringa en el reservorio. Después de haber efectuado el relleno, el orificio de introducción se soldó con ayuda del dispositivo planchador, de manera tal que resultó un sistema de reservorio de líquido completamente cerrado y estable en almacenamiento.

Ejemplo 3: Perfil de permeación de un TTS

- 10 Con el fin de investigar las propiedades de permeación de los TTS conformes al invento y poder compararlas entre sí, se llevaron a cabo unas mediciones de la permeación en el modelo de difusión in vitro de la sangre entera humana con ayuda de unas celdas de difusión de Franz modificadas. Los resultados de los ensayos se representan gráficamente en la Figura 2.

- 15 Como medio aceptor sirvió una solución isotónica de cloruro de sodio, con adición de 0,1 % de NaN₃ como agente conservante, regulada termostáticamente a 32 °C.

Como mezcla de sustancias intensificadoras en el reservorio del compartimiento de sustancias intensificadoras se utilizaron 300 mg de una mezcla de etanol : ácido oleico : N-metil-pirrolidona en la relación de 2 : 1,5 : 1,5 (V/V/V) (V = volumen) .

- 20 Para la forma de realización EB/1 de un TTS conforme al invento, el compartimiento de sustancias intensificadoras EB1 de acuerdo con el Ejemplo 2, después de la eliminación de la lámina siliconizada de poli(tereftalato de etileno), se fijó como un parche superior sobre un compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con el Ejemplo 1, desde el que se había retirado previamente la capa trasera externa.

- 25 Como forma de realización alternativa EB/2de un TTS conforme al invento, en lugar del compartimiento de sustancias intensificadoras EB1 se utilizó el compartimiento de sustancias intensificadoras EB2 de acuerdo con el Ejemplo 2 como un parche superior.

Como referencia RB/1 sirvió un compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con el Ejemplo 1, en cuyo caso la lámina de poliéster impermeable para la sustancia activa y para las sustancias auxiliares, que tenía un espesor de 15 µm, aplicada por forrado sobre la matriz, no había sido perforada y además no tenía ninguna otra capa trasera externa, y se utilizó en los ensayos también sin ningún parche superior con sustancias intensificadoras.

- 30 Como otra referencia (RB/2) sirvió un habitual TTS controlado por la matriz, con sustancias intensificadoras.

La Figura 2 ilustra la permeación de la sustancia activa, más alta en comparación con los ejemplos de referencia RB/1 y RB/2, en el caso de las formas de realización EB/1 y EB/2 conformes al invento.

Ejemplo 4: Influencia de la membrana de regulación sobre la permeación de sustancias intensificadoras.

- 35 Con el fin de investigar la influencia de la membrana de regulación sobre la permeación de sustancias intensificadoras, se llevaron a cabo unas mediciones de la permeación en la membrana de poliuretano en el modelo de difusión in vitro con ayuda de unas celdas de difusión de Franz modificadas, en las cuales se utilizaba como membrana de difusión una membrana de poliuretano no pegajosa (Opraflex[®], de la entidad Lohmann, Alemania). Como medio aceptor sirvió en todos los casos una solución isotónica de cloruro de sodio con la adición de 0,1 % de NaN₃ como agente conservante, regulada termostáticamente a 32 °C.

- 40 Como mezcla de sustancias intensificadoras se aplicaron en cada caso 300 µl de una mezcla de etanol : ácido oleico : N-metil-pirrolidona en la relación 2 : 1,5 : 1,5 (V/V/V) sobre la membrana que se encontraba sobre la membrana de difusión.

- 45 Las membranas utilizadas como membrana de regulación se pueden tomar de las leyendas de los diagramas en las Figuras 3a y 3b. Todas las membranas de regulación estaban provistas de un revestimiento de pegamento adhesivo por contacto que tenía un espesor de 300 µm, constituido sobre la base de copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo) (solución de adhesivo A según el Ejemplo 1), a través del cual ellas habían sido fijadas a la membrana de difusión. Los diagramas en las Figuras 3a y 3b propiamente dichas ilustran la permeación de N-metil-pirrolidona en dependencia de la membrana de regulación escogida.

Ejemplo 5: Influencia del agente de absorción en el reservorio de líquido del compartimiento de sustancias intensificadoras sobre la permeación controlada de sustancias intensificadoras, medida en el Ejemplo de la sustancia intensificadora N-metil-pirrolidona.

5 Las mediciones de la permeación se llevaron a cabo en la membrana de poliuretano utilizada en el modelo de difusión in vitro con ayuda de unas celdas de difusión de Franz modificadas, en cuyos casos se había utilizado una membrana de poliuretano no pegajosa (Opraflex®, de la entidad Lohmann, Alemania) como membrana de difusión. Como medio aceptor sirvió una solución isotónica de cloruro de sodio con adición de 0,1 % de NaN_3 como agente conservante, regulada termostáticamente a 32 °C.

10 Como mezcla de sustancias intensificadoras se aplicaron 800 mg de una mezcla de etanol : ácido oleico : N-metil-pirrolidona 2 : 1,5 : 1,5 (V/V/V), mezclada con los agentes de absorción que pueden verse a partir de la leyenda correspondiente a la Figura 4, directamente sobre la membrana de regulación (Celgard® con una capa de pegamento adhesivo por contacto).

El diagrama en la Figura 4 ilustra la influencia de diferentes agentes de absorción sobre la permeación de N-metil-pirrolidona.

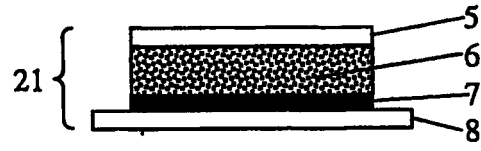
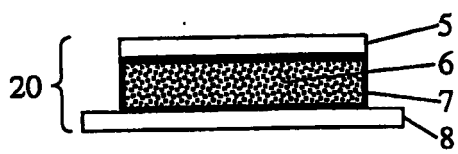
REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico ((TTS), que comprende un primer compartimiento y un segundo compartimiento,
 5 – comprendiendo el primer compartimiento una matriz polimérica adhesiva por contacto, que está provista por su lado apartado de la piel de una capa trasera interna y en la que está contenida una sustancia activa presente en el estado de agregación sólido, y uno de cuyos lados sirve para la fijación del sistema sobre la piel y está cubierto con una capa protectora desprendible, impermeable para la sustancia activa, que se encuentra por el lado enfrenteado a la capa trasera interna; y
 10 - comprendiendo el segundo compartimiento un sistema de reservorio de líquido, que contiene una o varias sustancias intensificadoras de la permeación en forma líquida, como un gel, una pasta o una solución, siendo la mencionada sustancia activa por lo menos parcialmente soluble en la sustancia intensificadora de la permeación o por lo menos en una de las sustancias intensificadoras de la permeación;
- y siendo los dos compartimientos mantenidos separados entre sí antes del uso y siendo ensamblados tan sólo para el uso sobre la piel humana, de tal manera que el lado del primer compartimiento que contiene una sustancia activa,
 15 y que está enfrenteado al lado cubierto con la capa protectora desprendible, es unido con el segundo compartimiento que contiene sustancias intensificadoras, y la difusión de la(s) sustancia(s) intensificadora(s) en el compartimiento que contiene una sustancia activa es hecha posible de una manera controlada a través de una membrana de regulación, de manera tal que se forma un sistema continuamente sobresaturado con una máxima actividad termodinámica;
- 20 y estando separados entre sí el compartimiento de donante de sustancia activa y el compartimiento de sustancias intensificadoras, después de su ensamble, por medio de una "capa trasera interna" en cuyo caso se trata de una capa con una alta permeabilidad para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación.
2. TTS de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación procedente(s) del compartimiento de sustancias intensificadoras, se escoge(n) entre el conjunto que
 25 comprende alcoholes inferiores monovalentes, alcoholes superiores monovalentes y polivalentes, ésteres monosustituídos de alcoholes polivalentes, terpenos, alcoholes terpénicos, ésteres de ácidos carboxílicos intermedios, poli(oxietilen)-alcoholes grasos, poli(oxietilen)-éteres de alcoholes grasos, poli(oxietilen)-ésteres de ácidos grasos, ésteres parciales de ácidos grasos de los sorbitanos, dimetil-isosorbida, dimetil-sulfóxido, ácido oleico así como unos compuestos nitrogenados líquidos farmacéuticamente compatibles, tales como N-metil-pirrolidona,
 30 dietil-toluamida, dimetilen-propilen-urea o dietanol-amida.
3. TTS de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación procedentes del compartimiento de sustancias intensificadoras, se presenta(n) individualmente o como mezclas entre sí.
4. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación se entrega(n) a partir del compartimiento de sustancias intensificadoras, de una
 35 manera controlada a través de una membrana de regulación, dentro del compartimiento de donante de sustancia activa.
5. TTS de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque la envoltura del sistema de reservorio de líquido, por lo menos por el lado enfrenteado al compartimiento de donante de sustancia activa, se compone de la membrana de
 40 regulación, o adicionalmente es aplicada por el lado del sistema de reservorio del líquido que está orientado hacia el compartimiento de donante de sustancia activa.
6. TTS de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5, caracterizado porque la membrana de regulación es autoadhesiva o está provista de una capa de pegamento adhesivo por contacto para la fijación del compartimiento de sustancias intensificadoras sobre el compartimiento de donante de sustancia activa.
- 45 7. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 hasta 6, caracterizado porque la membrana de regulación se escoge entre el conjunto formado por las láminas poliméricas constituidas a base de polietilenos, polipropilenos, siliconas, poliuretanos y los copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo).
8. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 ó 7, caracterizado porque la capa de pegamento adhesivo por contacto situada por debajo de la membrana de regulación se escoge entre el conjunto formado por las siliconas y
 50 los copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo), que ha sido hecha pegajosa mediando la adición de determinadas resinas mediadoras de pegajosidad.
9. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 hasta 8, caracterizado porque la capa de pegamento adhesivo por contacto ejerce un efecto regulador, siendo el efecto regulador dependiente de su espesor de capa.

10. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 hasta 9, caracterizado porque la capa de pegamento adhesivo por contacto, constituida sobre la base de copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo) con adiciones de resinas mediadoras de pegajosidad, ejerce su efecto regulador a través de la relación del polietileno al poli(acetato de vinilo).
- 5 11. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10, caracterizado porque el sistema de reservorio de líquido contiene adicionalmente por lo menos un agente de absorción, que se escoge entre el conjunto que se compone de ciclodextrinas, poli(vinil-pirrolidonas) y derivados de celulosas.
- 10 12. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizado porque el sistema de reservorio de líquido contiene unas sustancias auxiliares adicionales en el sentido de agentes espesantes, tales como aceites minerales, ceras de lana, un poli(ácido acrílico), unos poli(etilenglicoles) de alto peso molecular o un dióxido de silicio finamente disperso.
- 15 13. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 12, caracterizado porque el compartimiento de donante de sustancia activa comprende una matriz polimérica adhesiva por contacto, que había sido producida a partir de polímeros adhesivos por contacto constituidos sobre la base de ácido acrílico y/o ácido metacrílico así como sus ésteres, poliacrilatos, isobutileno, etileno y acetato de vinilo, de cauchos naturales y/o sintéticos, por ejemplo un caucho de acrilonitrilo y butadieno, un caucho de butilo o un caucho de neopreno, de copolímeros de estireno y compuestos diénicos, tales como copolímeros de bloques de estireno y butadieno, o de pegamentos termofusibles, o constituidos sobre la base de polímeros de siliconas o polisiloxanos adhesivos por contacto, de manera especialmente preferida constituidos sobre la base de poli(dimetilsiloxanos) resistentes a las aminas.
- 20 14. TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 13, caracterizado porque en el caso de la capa trasera interna se trata de una lámina de poliéster, que está provista de agujeros.
- 25 15. Compartimiento de donante de sustancia activa para su utilización en combinación con un compartimiento de sustancias intensificadoras en un TTS de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, que comprende una matriz polimérica adhesiva por contacto, que contiene una sustancia activa, y que está cubierta con una capa protectora desprendible, impermeable para la sustancia activa, y con una capa trasera interna, en cuyo caso se trata de una capa porosa o no porosa con una alta permeabilidad para la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación que se han de utilizar, caracterizado porque la sustancia activa se presenta en una forma totalmente cristalizada en la matriz polimérica, y porque ésta tiene una capa trasera externa y una capa protectora desprendible, que son impermeables para la sustancia activa y que cubren al compartimiento de donante de sustancia activa.
- 30 16. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque la matriz polimérica adhesiva por contacto se había producido a partir de polímeros adhesivos por contacto constituidos sobre la base de ácido acrílico y/o ácido metacrílico así como sus ésteres, poliacrilatos, isobutileno, etileno y acetato de vinilo, de cauchos naturales y/o sintéticos, por ejemplo un caucho de acrilonitrilo y butadieno, un caucho butílico o un caucho de neopreno, de copolímeros de estireno y compuestos diénicos tales como copolímeros de bloques de estireno y butadieno, o de pegamentos termofusibles, o constituidos sobre la base de polímeros de siliconas o polisiloxanos adhesivos por contacto, de manera especialmente preferida constituidos sobre la base de poli(dimetilsiloxanos) resistentes a las aminas.
- 35 17. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque la capa trasera interna está perforada.
- 40 18. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 17, caracterizado porque en el caso de la capa trasera interna se trata de una lámina de poliéster, que está provista de agujeros, o de una lámina constituida sobre la base de un poli(tereftalato de etileno).
- 45 19. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque el material para la capa trasera externa y para la capa protectora desprendible está escogido entre el conjunto que se escoge entre un poliéster, un poli(cloruro de vinilo), un copolímero de etileno y acetato de vinilo, un polímero de acetato de vinilo, un polietileno, un polipropileno, y derivados de celulosas.
- 50 20. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 15 ó 19, caracterizado porque la capa trasera externa y/o la capa protectora desprendible habían sido hechas desprendibles mediante un tratamiento superficial apropiado, por ejemplo una siliconización.
21. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 ó 19 hasta 23, caracterizado porque la capa trasera externa está provista de una capa superior adicional.

22. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con la reivindicación 21, caracterizado porque en el caso de la capa superior adicional se trata de una capa producida por deposición desde la fase de vapor con metales o con otras sustancias aditivas que bloquean la difusión, tales como dióxido de silicio o óxido de aluminio.
- 5 23. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 17, caracterizado porque la capa trasera interna constituida sobre la base de un poli(tereftalato de etileno) es cubierta con una lámina adhesiva constituida sobre la base de un poliuretano, un poliisobutileno o poliácridatos como capa trasera externa.
- 10 24. Compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 o 19 hasta 23, caracterizado porque en el caso de la capa protectora desprendible se trata de un papel tratado con poli(tetrafluoroetileno), un celofán o un poli(cloruro de vinilo).
- 15 25. Compartimiento de sustancias intensificadoras para su utilización en combinación con un compartimiento de donante de sustancia activa en un TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizado porque un sistema de reservorio de líquido en forma de bolsa, en el que están contenidas una o varias sustancias intensificadoras de la permeación en forma líquida, como un gel, una pasta o una solución, y que comprende una capa trasera impermeable para la sustancia activa y para las sustancias intensificadoras de la permeación, teniendo el sistema de reservorio de líquido una membrana de regulación, con la que se controla la liberación de la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación, y el sistema de reservorio de líquido contiene adicionalmente por lo menos un agente de absorción, que se escoge entre el conjunto que se compone de ciclodextrinas, poli(vinilpirrolidonas) y derivados de celulosas.
- 20 26. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizado porque la(s) sustancia(s) intensificadora(s) de la permeación se escoge(n) entre el conjunto formado por alcoholes inferiores monovalentes, alcoholes superiores monovalentes y polivalentes, ésteres monosustituidos de alcoholes polivalentes, terpenos, alcoholes terpénicos, ésteres de ácidos carboxílicos intermedios, poli(oxietileno)-alcoholes grasos, poli(oxietileno)-éteres de alcoholes grasos, poli(oxietileno)-éteres de ácidos grasos, ésteres parciales de ácidos grasos de los sorbitanos, dimetil-isosorbida, dimetil-sulfóxido, ácido oleico, así como unos compuestos nitrogenados líquidos farmacéuticamente compatibles, tales como N-metil-pirrolidona, dietil-toluamida, dimetilen-propileno-urea, y dietanol-amida.
- 25 27. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con las reivindicaciones 25 ó 26, caracterizado porque la envoltura del sistema de reservorio de líquido, por lo menos por el lado orientado hacia el compartimiento de donante de sustancia activa, se compone de la membrana de regulación, o es aplicada adicionalmente por el lado del sistema de reservorio de líquido que está orientado hacia el compartimiento de donante de sustancia activa.
- 30 28. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con una de las reivindicaciones 25 hasta 27, caracterizado porque la membrana de regulación es autoadhesiva o está provista de una capa de pegamento adhesivo por contacto para la fijación del compartimiento de sustancias intensificadoras sobre el compartimiento de donante de sustancia activa.
- 35 29. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con una de las reivindicaciones 25 hasta 28, caracterizado porque la membrana de regulación se escoge entre el conjunto formado por las láminas poliméricas constituidas a base de polietilenos, polipropilenos, siliconas, poliuretanos y los copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo).
- 40 30. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con una de las reivindicaciones 25 hasta 29, caracterizado porque la capa de pegamento adhesivo por contacto, situada por debajo de la membrana de regulación, se escoge entre el conjunto formado por las siliconas y los copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo), que es hecha pegajosa mediando adición de determinadas resinas mediadoras de pegajosidad.
- 45 31. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque la capa de pegamento adhesivo por contacto, constituida sobre la base de copolímeros de polietileno y poli(acetato de vinilo) con adiciones de resinas mediadoras de pegajosidad, ejerce su efecto regulador sobre la relación del polietileno al poli(acetato de vinilo).
- 50 32. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con una de las reivindicaciones 25 hasta 31, caracterizado porque el sistema de reservorio de líquido contiene sustancias auxiliares adicionales en el sentido de agentes espesantes tales como aceites minerales, ceras de lana, un poli(ácido acrílico), unos poli(etilenglicoles) de alto peso molecular o un dióxido de silicio finamente disperso.
33. Compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con una de las reivindicaciones 25 hasta 32, caracterizado porque adicionalmente tiene una lámina protectora desprendible.

34. Procedimiento para la producción de un TTS de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizado porque un compartimiento de sustancias intensificadoras de acuerdo con una de las reivindicaciones 25 a 33 se pega como un parche superior sobre un compartimiento de donante de sustancia activa de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 24.



+

+

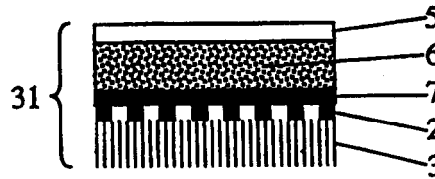
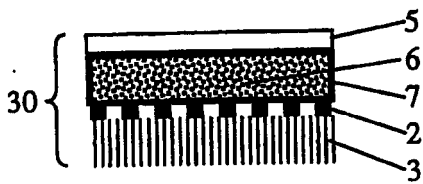
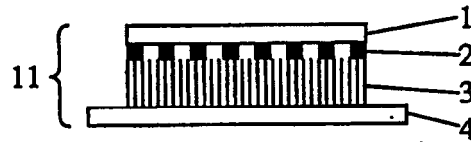
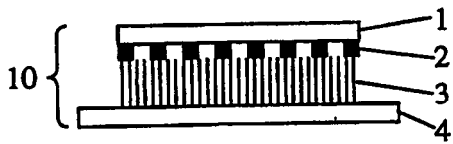


FIG. 1a

FIG. 1b

FIG. 2

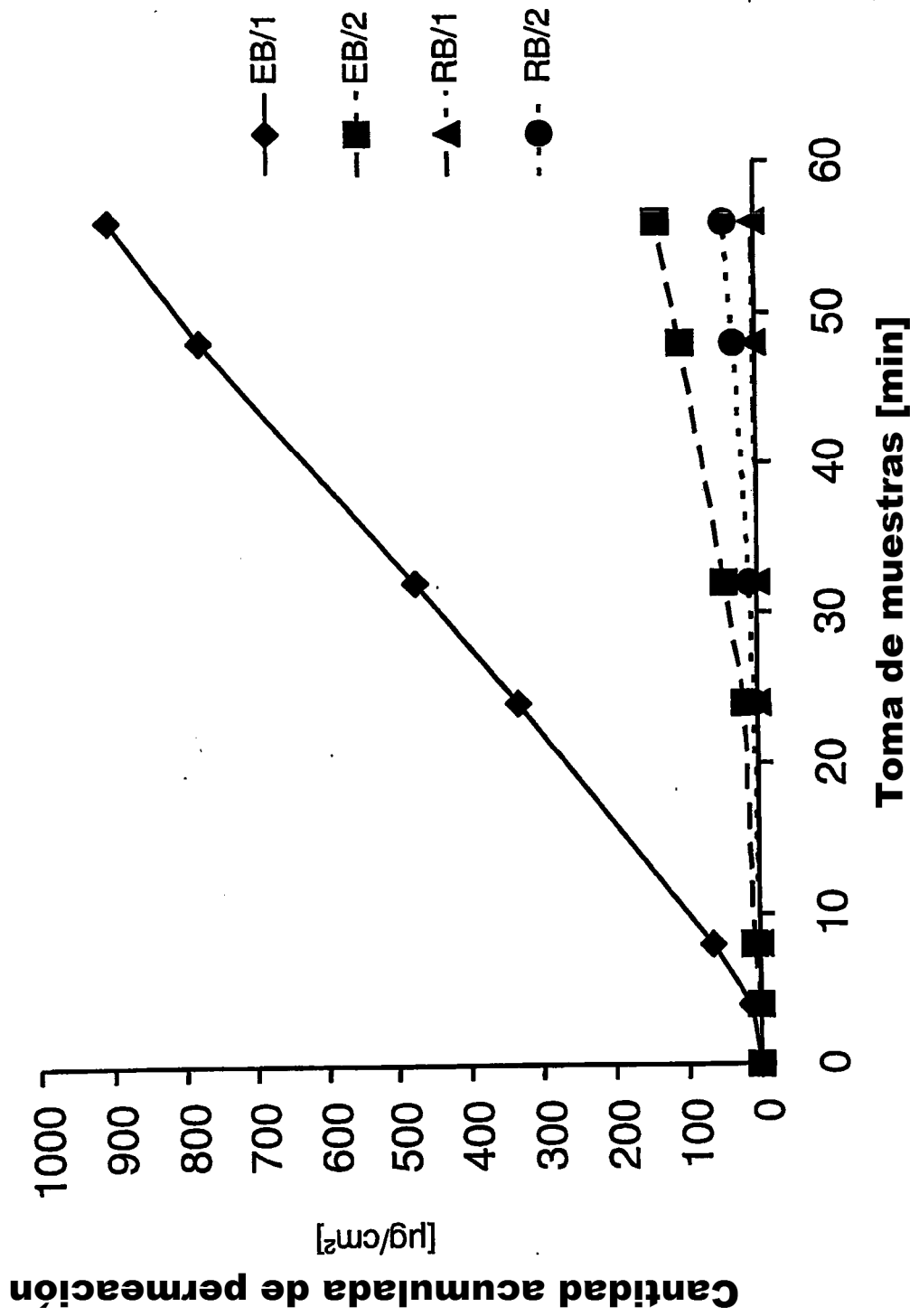


FIG. 3a

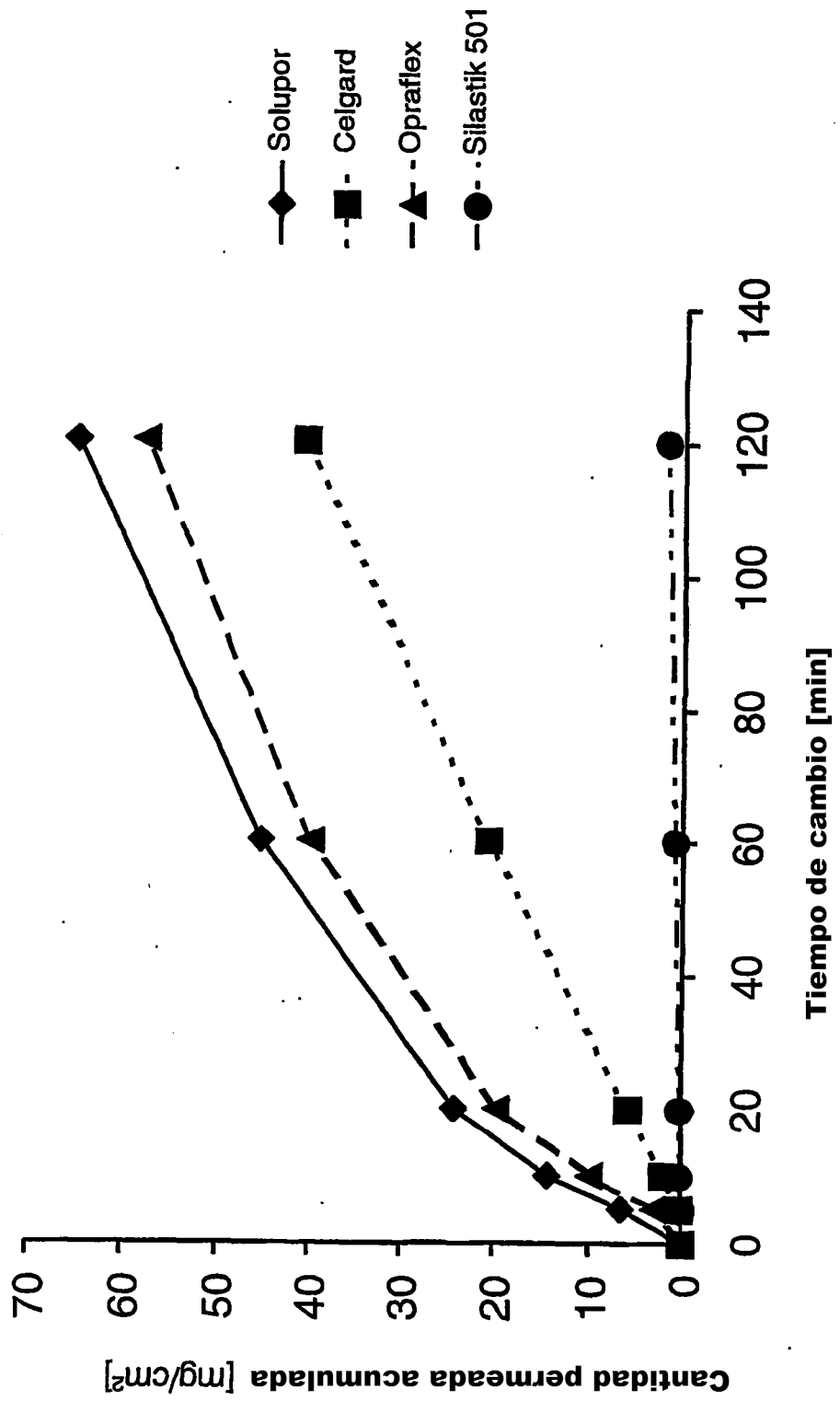


FIG. 3b

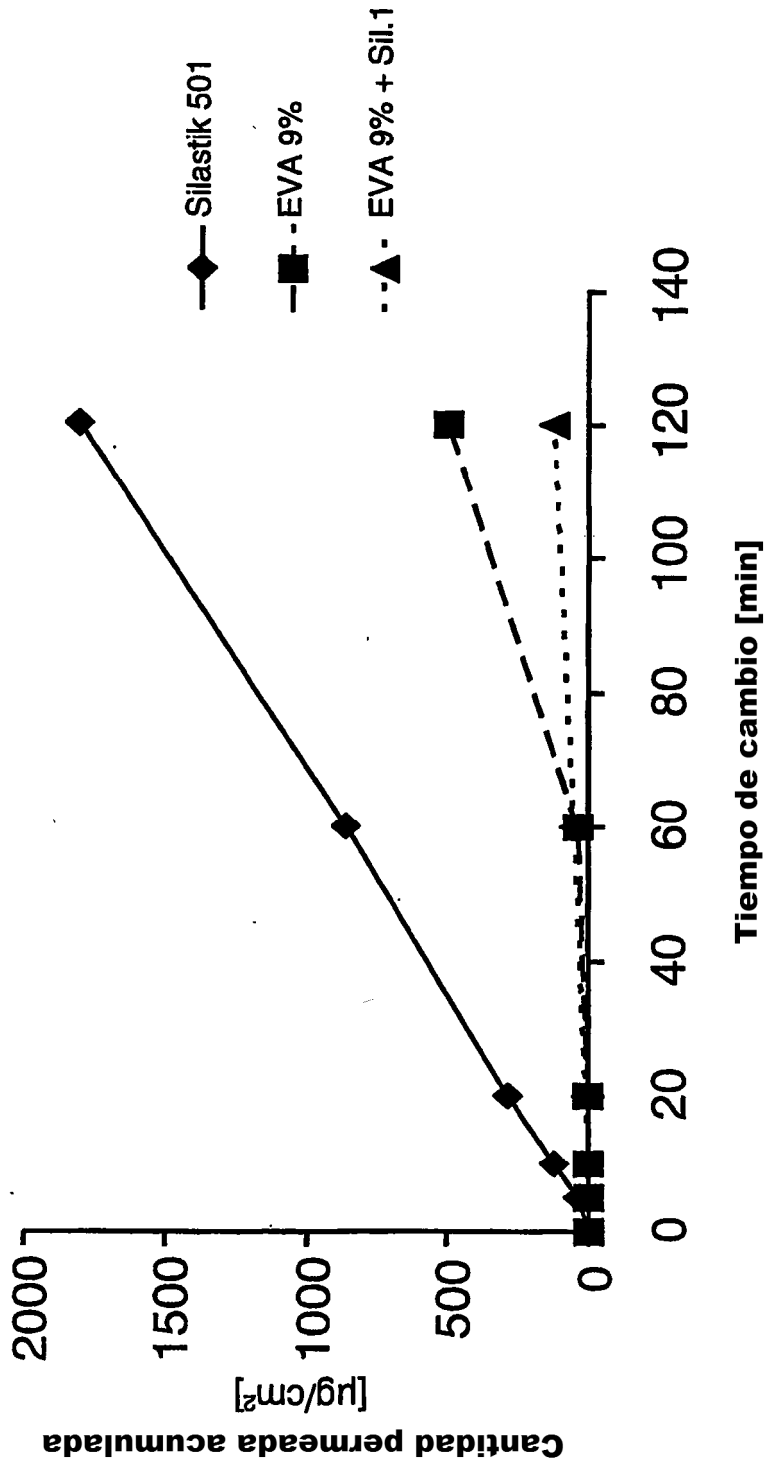


FIG. 4

