

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 654**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00 (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2007 E 07725093 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2032198**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico intensificado con ultrasonidos**

30 Prioridad:

24.06.2006 DE 102006028987

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

20.05.2013

73 Titular/es:

**HORSTMANN, MICHAEL, DR. (100.0%)
Fürst-Friedrich-Karl-Strasse 9
56564 Neuwied , DE**

72 Inventor/es:

**HORSTMANN, MICHAEL y
KOCH, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 403 654 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 intensificado con ultrasonidos

5 La invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico con una formulación de sustancias activas farmacéuticas, con una capa adhesiva que comprende una superficie de contacto y por lo menos con un emisor de ultrasonidos, dicho emisor de ultrasonidos limita por lo menos por el lado opuesto a la superficie de contacto con la formulación de sustancias activas farmacéuticas de modo indirecto o directo.

10 Por la patente US-4,787,888 se conoce un dispositivo de este tipo. La sustancia activa (principio activo) está disuelta en una solución muy viscosa y está almacenada en un depósito de sustancia activa, rodeado por una brida de sujeción que contiene adhesivo. La solución muy viscosa atenúa las oscilaciones emitidas por el emisor de ultrasonidos. La aplicación de sustancia activa se limita a una pequeña zona de la piel. De este modo es posible una difusión lenta de la sustancia activa a través de la piel y un escaso aprovechamiento de la sustancia activa. No es posible la combinación con otros mecanismos que facilitan la resorción.

15 También en el documento WO-A-2005-69 758 se describe un dispositivo de este tipo.

20 La presente invención se plantea, pues, como objetivo desarrollar un sistema terapéutico transdérmico intensificado con ultrasonidos con un alto aprovechamiento de la sustancia activa, que permita una mejor absorción de la sustancia activa a través de la piel.

25 Este planteamiento se resuelve con las características de la reivindicación principal. Para ello, el sistema terapéutico transdérmico es un laminado de varias capas, una de las capas del laminado contiene un emisor de ultrasonidos, una capa del laminado comprende una capa adhesiva y una capa del laminado contiene la formulación de sustancias activas farmacéuticas. Además, vistas desde arriba (en proyección horizontal) por lo menos cuando el sistema terapéutico transdérmico está en posición plana todas las capas del laminado son por lo menos aproximadamente congruentes (coincidentes) entre sí y tienen por lo menos aproximadamente las dimensiones de la superficie de contacto.

30 Más detalles de la invención se definen en las reivindicaciones secundarias y en las formas de ejecución representadas esquemáticamente en la descripción que sigue.

35 La figura 1: sistema terapéutico transdérmico en aplicación;
La figura 2: sección longitudinal parcial de la figura 1;
La figura 3: sistema terapéutico con segmentaciones;
La figura 4: sistema terapéutico con una membrana;
La figura 5: sistema terapéutico con microagujas.

40 La figura 1 representa un sistema terapéutico transdérmico (10) en aplicación, p.ej. sobre el brazo (1) de un paciente. El sistema terapéutico transdérmico (10) es una forma farmacéutica (10) que contiene sustancias activas, pegada sobre el brazo (1), que lleva integrado un emisor de ultrasonidos (21). El emisor de ultrasonidos (21) está conectado aquí mediante conductores (6) a un oscilador (5), que está conectado eléctricamente con una fuente de corriente.

45 La figura 2 representa una sección longitudinal parcial de la figura 1. El sistema terapéutico transdérmico (10) tiene la estructura de un laminado de varias capas. La capa inferior del laminado es capa de laminado adhesiva (11), que se pega sobre una superficie de contacto (12) de la piel (2) del paciente, a dicha capa inferior se ha incorporado una formulación de sustancias activas farmacéuticas (13). Sobre esta primera capa de laminado (11) está unida cubriendo la totalidad de su superficie el emisor de ultrasonidos (21) también como capa del laminado (21). El emisor de ultrasonidos (21) es, pues, por lo menos en una vista desde arriba del sistema terapéutico transdérmico (10) en posición plana, por lo menos aproximadamente coincidente (congruente) con la capa adhesiva (11). En este ejemplo de ejecución, ambas capas (11, 21) tienen el mismo tamaño que la superficie de contacto (12). Eventualmente entre la capa adhesiva (11) y el emisor de ultrasonidos (21) existe p.ej. una capa de separación inerte, que impide las reacciones químicas entre la capa adhesiva (11) y el emisor de ultrasonidos (21).

55 En este ejemplo de ejecución, el sistema terapéutico transdérmico (10) tiene una superficie base cuadrada, cuyos cantos (lados) tienen una longitud de 80 milímetros. Pero la superficie base puede ser también rectangular, redonda, etc. El grosor del sistema (10) se sitúa en este caso por ejemplo entre 500 y 600 micras.

60 La capa adhesiva (11) y la formulación de sustancias activas farmacéuticas (13) que lleva incorporada es por ejemplo una masa adhesiva semisólida lipófila. En ella pueden alojarse los distintos componentes en matrices separadas o en una matriz monolítica de depósito y adhesivo. En una matriz monolítica de depósito y adhesivo, la formulación de sustancias activas farmacéuticas (13) puede estar por ejemplo disuelta o dispersada.

65 La capa adhesiva (11) tiene en este caso un grosor de 200 micras, pero puede ser más delgada. La matriz de la capa adhesiva puede contener copolímeros de acrilatos, mezclas de cauchos, polibutileno, poliisobutileno y resinas,

poli(acetato de vinilo), copolímeros de silicona, etc. Estos materiales son inocuos cuando se aplican sobre la piel (2) del paciente. La matriz puede contener hasta un 40 % de cargas de relleno, p.ej. óxido de titanio, óxido de cinc, creta, carbón activo, dióxido de silicio finamente dispersado, etc. La capa adhesiva (11) es p.ej. sensible a la presión. Esto significa que la adhesión de la capa (11) sobre la piel (2) puede reforzarse aplicando una presión externa.

El emisor de ultrasonidos (21) es por ejemplo un oscilador en grosor que tiene un elemento piezoeléctrico (22). El elemento piezoeléctrico (22) consta p.ej. de una lámina piezoeléctrica (25) y dos electrodos (23, 24). La lámina piezoeléctrica (25) está formada p.ej. por un material dieléctrico o por un material, cuyas propiedades piezoeléctricas se generan por un tratamiento mecánico o eléctrico. Por ejemplo por aplicación de un voltaje de corriente continua a una temperatura inferior a la temperatura de Curie se puede conseguir una polarización remanente espontánea. La lámina utilizada en este ejemplo de ejecución es una lámina polimérica, p.ej. de poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), etc. tiene un grosor comprendido por ejemplo entre 5 micras y 25 micras. Los electrodos (23, 24) están dispuestos a ambos lados de la lámina de la lámina (25). Por ejemplo para fabricar los electrodos (23, 24) se recubre la lámina (25) por ambas caras con una capa metálica eléctricamente conductora mediante un proceso de vaporización metálica (metalización en vacío). El material de los electrodos (23, 24) es un material compatible con la piel. Puede ser p.ej. aluminio, plata, cobre, cinc, oro, una formulación polimérica que se ha hecho conductora con carbón, etc. El grosor del elemento piezoeléctrico (22) se sitúa en este caso entre 10 micras y 100 micras, pero el grosor puede llegar hasta las 300 micras.

En lugar del oscilador en grosor aquí descrito, el emisor de ultrasonidos puede ser un oscilador mixto, por ejemplo el que tiene masas adicionales para ajustar la frecuencia de resonancia.

Para la fabricación del sistema terapéutico transdérmico (10) se produce p.ej. la capa adhesiva (11) con la formulación de sustancias activas incorporada (13) mediante procesos de recubrimiento, vaporizado y secado. Debido al pequeño grosor de capa, la masa así producida, por ejemplo de tipo gel, tiene una composición prácticamente homogénea. La capa adhesiva (11) se coloca por ejemplo sobre una lámina protectora (16), véase la figura 4. La lámina protectora (16) se arranca inmediatamente antes de la aplicación del sistema terapéutico transdérmico (10).

Sobre la capa adhesiva (11) se lamina por ejemplo el emisor de ultrasonidos (21) pero intercalando entre ellos una lámina de separación. El emisor de ultrasonidos (21) cubre la totalidad de la superficie de la capa adhesiva (11) o de la lámina de separación.

Después de laminarlo sobre la capa adhesiva (11), el emisor de ultrasonidos (21) es contiguo por lo menos indirectamente con la formulación de sustancias activas (13). Por ejemplo, cuando la concentración de sustancia activa es elevada, el electrodo inferior (24) del emisor de ultrasonidos (21) puede estar en contacto directo con la formulación de sustancias activas (13).

Para utilizar el sistema terapéutico transdérmico (10), después de arrancar la lámina protectora (16), se pega dicho sistema sobre la piel (2), p.ej. del brazo (1).

La formulación de sustancias activas (13) penetra a través de la capa adhesiva (11) y la piel (2) en el brazo (1). La velocidad de difusión inicial es baja, porque la capa córnea, que es la capa exterior de la piel (2), solamente permite una baja corriente de la sustancia activa.

El emisor de ultrasonidos (21) se conecta eléctricamente con el oscilador (5) y después se conecta a la fuente de corriente. El voltaje aplicado al emisor de ultrasonidos (21) se sitúa en este caso por ejemplo entre 10 y 40 voltios. El emisor de ultrasonidos (21) puede soportar tensiones entre 2 y 1000 voltios. La frecuencia de la corriente alterna aplicada se sitúa en este ejemplo de ejecución entre 20 kHz y 100 kHz.

Debido al voltaje eléctrico aplicado entre los electrodos (23, 24) se deforma la lámina piezoeléctrica (25). Con este efecto piezoeléctrico inverso, el voltaje alterno generado por el oscilador (5) excita la lámina (25) para que genere oscilaciones en dirección perpendicular al brazo (1).

El elemento piezoeléctrico vibratorio (22) transmite una parte de su energía de oscilación a la capa adhesiva que contiene la sustancia activa (11) y a la piel (2). La energía aportada a la capa adhesiva (11) produce por ejemplo un aumento de la energía cinética de la formulación de sustancias activas farmacéuticas (13). Las oscilaciones transmitidas a la piel (2) sufren a lo largo de su recorrido solamente una amortiguación pequeña debido p.ej. a que la capa adhesiva (11) es delgada y de tipo gel. Con la aportación de la energía de ultrasonidos se activa la capa córnea y se hace permeable a la sustancia activa. El efecto de barrera de la capa córnea se rompe eficazmente. Se intensifica la difusión de la formulación de sustancia activa (13) a través de la capa adhesiva (11) y de la piel (2). La difusión a través de la piel (2) tiene lugar en toda la superficie de contacto (12) del sistema terapéutico transdérmico (10) con la piel (2). Además, una gran superficie de contacto (12) permite la transmisión prácticamente sin dolor de las sustancias activas a través de la piel (2). Debido al pequeño grosor de la capa adhesiva (11) que contiene las sustancias activas, los recorridos de difusión son cortos. De este modo se logra un gran aprovechamiento de las sustancias activas.

En la figura 3 se representa otro sistema terapéutico transdérmico (10). En este sistema (10), los electrodos (23, 24) presentan segmentaciones (26), p.ej. brechas (acanaladuras). Durante el funcionamiento del sistema terapéutico transdérmico (10), las zonas de las segmentaciones (26) se excitan poco. De este modo se puede limitar por ejemplo la entrega de sustancias activas a través de la piel (2) a algunas zonas, mientras que en las zonas restantes se consigue una entrega más intensa de sustancias activas por acción del emisor de ultrasonidos (21).

En la figura 4 se representa un sistema terapéutico transdérmico (10), en el que la formulación de sustancias activas (13) se halla alojada en la capa de sustancias activas (14). Esta capa (14) tiene por ejemplo una consistencia gelatinosa. Tiene un grosor p.ej. de 300 micras y en este caso está separada de la capa adhesiva (11) por una membrana permeable (15) por lo menos en algunas zonas para la formulación de sustancias activas (13). El grosor de la membrana se sitúa entre 10 y 50 micras. Por el lado opuesto a la superficie de contacto (12), el emisor de ultrasonidos (21) limita con la capa de sustancias activas (14). El emisor de ultrasonidos (21) tiene por ejemplo la estructura descrita en relación con la figura 2 o la figura 3. Eventualmente puede intercalarse una lámina de separación entre el emisor de ultrasonidos (21) y la capa de laminado (14) que contiene las sustancias activas. El sistema terapéutico transdérmico está protegido durante el tiempo previo a la aplicación con una lámina protectora (16).

Cuando se emplea el sistema terapéutico transdérmico (10), la formulación de sustancias activas (13) penetra por ejemplo en la membrana semipermeable (15) y se difunde a través de la capa adhesiva (11) y a través de la piel (2). Por acción del emisor de ultrasonidos (21) se intensifica la difusión, tal como se ha descrito previamente. La gran superficie de contacto (12) permite también en este ejemplo de ejecución una utilización prácticamente sin dolor y un buen aprovechamiento de las sustancias activas.

En todos los ejemplos de ejecución descritos, el elemento piezoeléctrico (22) puede tener electrodos separados (23, 24), aplicados a la piezoeléctrica lámina (25). El electrodo alejado de la superficie de contacto (23) puede tener también una configuración rígida y el otro electrodo (24) puede ser capaz de realizar oscilaciones. El sistema terapéutico transdérmico (10) en su conjunto puede protegerse con una cinta, p.ej. una cinta textil. Esta cinta se coloca de tal manera que no impida las oscilaciones del elemento piezoeléctrico (22).

El oscilador (5) puede disponerse en el sistema terapéutico transdérmico (10). Cuando se utiliza un sistema de este tipo (10), el oscilador (5) se conecta a una fuente de corriente continua o alterna.

Cabe pensar también en dotar al emisor de ultrasonidos (21) con elementos de acción capacitiva.

En la figura 5 se representa un sistema terapéutico transdérmico (10) intensificado con ultrasonidos, que produce una intensificación adicional de la resorción. Para mejorar la aportación de sustancia activa a través de la piel (2), el sistema terapéutico transdérmico (10) contiene por ejemplo microagujas (microafilares) dispuestas en grupos (17). Estas microagujas (17) están fijadas p.ej. en el electrodo inferior (24) del emisor de ultrasonidos (21) y sobresalen por lo menos durante la utilización del sistema terapéutico transdérmico (10) unas pocas décimas de milímetro de la superficie de contacto (12). El sistema terapéutico transdérmico (10) puede estar diseñado del modo descrito en relación con las anteriores figuras 2 - 4.

Cuando se emplea sistema terapéutico transdérmico (10) representado en la figura 5, las microagujas penetran en la capa córnea. De este modo fijan el sistema terapéutico transdérmico (10) y tensan por ejemplo la capa córnea entre las agujas (17), con lo cual la capa córnea se hace permeable a las sustancias activas por zonas o por puntos. El emisor oscilante de ultrasonidos (21) produce una carrera (recorrido) útil de las microagujas (17). De este modo, la energía entregada por el emisor de ultrasonidos (21) se transmite también en forma de puntos a la piel (2). De ello resulta una mejor difusión de las sustancias activas a través de la piel (2).

Las microagujas (17) tienen por ejemplo muescas (entalladuras). Durante la utilización del sistema terapéutico transdérmico (10) actúan como garfios. Cabe pensar también en diseñar las microagujas (17) con un contorno roscado. Estas microagujas (17) se apoyan entonces por ejemplo en sentido axial y radial en el electrodo inferior (24). De este modo se apoyan con libertad de giro. Entonces el electrodo oscilante (24) del emisor de ultrasonidos (21) produce una rotación de las microagujas (17) similar al movimiento de perforación (taladrado) cuando penetran en la capa córnea. En estos sistemas terapéuticos transdérmicos (10) las microagujas (17) pueden disponerse de tal manera que, antes de la utilización del sistema (10), no sobresalgan de la superficie de contacto (12).

Cabe pensar también en la utilización de intensificadores químicos de permeabilidad en la capa adhesiva (11). Podrían serlo los aditivos líquidos p.ej. alcoholes, ácidos grasos, ácidos carboxílicos, ésteres, etc. Pueden actuar en toda la superficie de contacto (12) sobre la piel (2). De este modo se intensifica de forma adicional la permeabilidad de la sustancia activa a través de la piel (2).

Lista de signos de referencia

- 1 brazo
- 2 piel
- 5 5 oscilador
- 6 conductores
- 10 sistema terapéutico transdérmico, forma farmacéutica que contienen sustancias activas
- 11 capa adhesiva, capa de laminado
- 12 superficie de contacto
- 10 13 formulación de sustancias activas farmacéuticas
- 14 capa de sustancias activas, capa de laminado
- 15 membrana
- 16 lámina protectora
- 17 microagujas
- 15 21 emisor de ultrasonidos, capa de laminado
- 22 elemento piezoeléctrico
- 23 electrodos, lejos de (3)
- 24 electrodo, contiguo indirecta o directamente a (13)
- 25 lámina
- 20 26 segmentaciones

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico (10) con una formulación de sustancias activas farmacéuticas (13), con una capa adhesiva (11), que tiene una superficie de contacto (12) con la piel, y con por lo menos un emisor de ultrasonidos (21), dicho emisor de ultrasonidos (21) limita indirecta o directamente por lo menos por el lado opuesto a la superficie de contacto (12) con la formulación de sustancias activas farmacéuticas (13),
- 10 - el sistema terapéutico transdérmico (10) es un laminado de varias capas que comprende un emisor de ultrasonidos (21) como capa de laminado y la capa adhesiva (11) como otra capa de laminado,
- la formulación de sustancias activas farmacéuticas (13) está incorporada a la capa adhesiva (11) o a una capa de laminado (14) destinada a sustancias activas,
y
- vistas desde arriba (en proyección horizontal) por lo menos cuando el sistema terapéutico transdérmico (10) está en posición plana todas las capas del laminado (11, 21; 11, 14,21) son por lo menos aproximadamente congruentes (coincidentes) entre sí y tienen por lo menos aproximadamente las dimensiones de la superficie de contacto (12) de la capa adhesiva (11).
- 15 2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque el grosor de una capa individual (11, 14) es inferior a 300 micras.
- 20 3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque el grosor total del sistema terapéutico transdérmico (10) es inferior a 600 micras.
- 25 4. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque entre la capa adhesiva (11) y una capa (14), que contiene la formulación de sustancias activas (13), se intercala por lo menos una membrana permeable a las sustancias activas (15).
- 30 5. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa adhesiva (11) contiene una masa lipófila sensible a la presión.
- 35 6. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque el emisor de ultrasonidos (21) comprende un elemento piezoeléctrico (22).
7. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 6, caracterizado porque el elemento piezoeléctrico (22) contiene una lámina polimérica piezoeléctrica (25).
- 40 8. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende microagujas (17), fijadas en el emisor de ultrasonidos (21) o colocadas en él.
- 45 9. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 8, caracterizado porque las microagujas (17) por lo menos durante la utilización del sistema terapéutico transdérmico (10) sobresalen de la superficie de contacto (12).
10. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 8, caracterizado porque las microagujas (17) tienen garfios.
- 50 11. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 8, caracterizado porque las microagujas (17) tienen un contorno roscado y están alojadas en sentido axial y radial en el emisor de ultrasonidos (21).
12. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa adhesiva (11) contiene compuestos químicos que facilitan la permeabilidad.

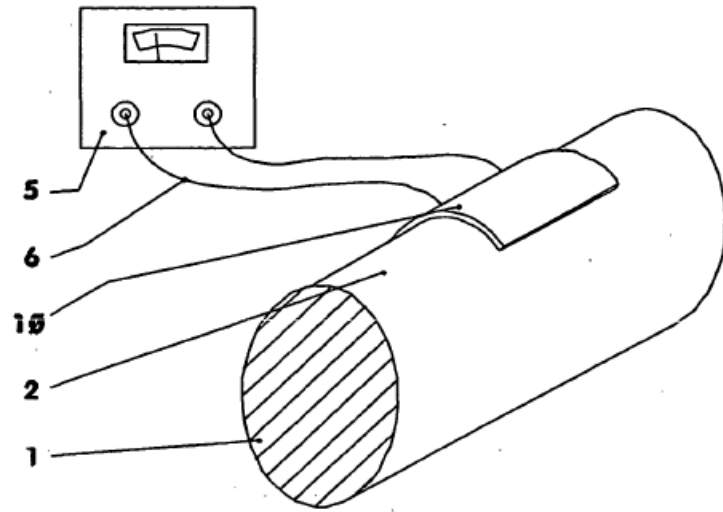


Fig. 1

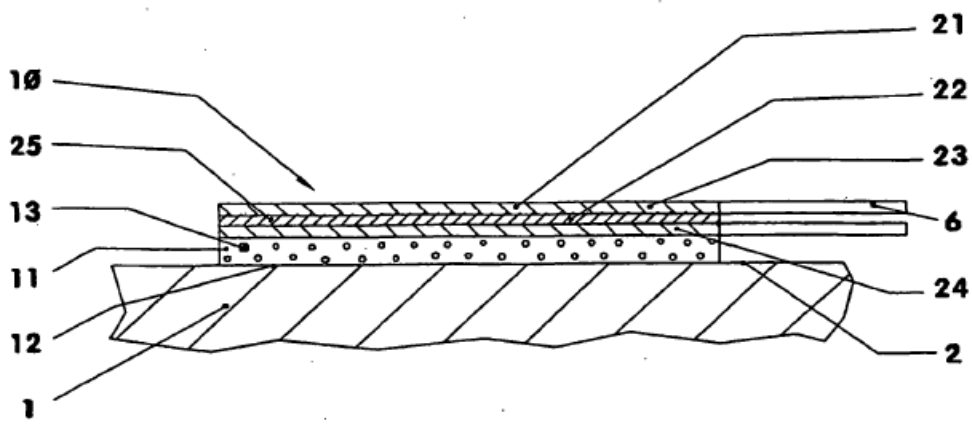


Fig. 2

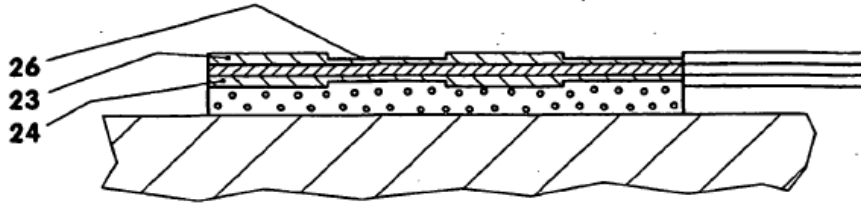


Fig. 3

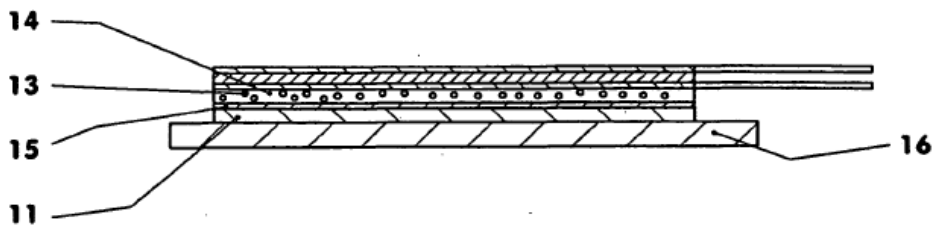


Fig. 4

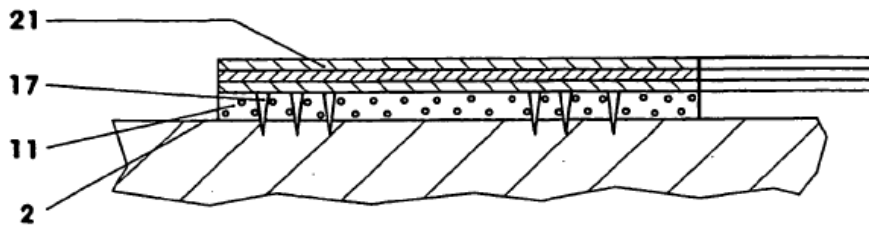


Fig. 5