

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 663**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 06753441 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.08.2014 EP 1879560**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico sólido con un agente absorbente de los rayos UV**

30 Prioridad:

02.05.2005 EP 05009579

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

28.11.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LANGGUTH, THOMAS y
BRACHT, STEFAN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 523 663 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 sólido con un agente absorbente de los rayos UV

5 **Sector técnico**

El invento se refiere a un sistema terapéutico transdérmico sólido con un agente absorbente de los rayos UV. El sistema terapéutico transdérmico estable frente a los rayos UV (TTS acrónimo del alemán "Transdermales Therapeutische System") está ejecutado especialmente para una sustancia activa farmacéutica sensible frente a la luz.

El sistema terapéutico transdérmico conforme al invento, que contiene eventualmente un gestágeno y/o un estrógeno, se adecua también para el control de la fertilidad.

15 **Estado de la técnica**

Se conocen unos intentos de emplear una sustancia activa fotosensible, que absorbe a los rayos UV-A y UV-B, usualmente en unas cremas antisolares, tales como las que han sido descritas por Briscart & Plaizier -Vercammen (Proc. 2nd World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, APGI/APV, 1998, 1231-1232).

Además, a partir de la bibliografía de patentes se conoce el recurso de proteger a unos sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) que están provistos de una sustancia activa fotosensible, mediante unas láminas de cubrimiento aluminizadas o barnizadas que llaman la atención ópticamente, como la capa trasera del TTS.

El documento de solicitud de patente internacional WO-A1-00/56289 describe un procedimiento para la protección de unas composiciones terapéuticas, de unos sistemas o de sus componentes, debiendo de realizarse una protección en cada caso específica contra la degradación por factores nocivos, tales como el oxígeno del aire, el agua y/o la luz. Se utilizan unas sustancias fotoprotectoras que absorben o respectivamente reflejan a las ondas electromagnéticas, empleándose unos agentes de absorción o respectivamente de reflexión, cuyo espectro de absorción o respectivamente de reflexión abarca aquél intervalo de longitudes de onda que es responsable de la inestabilidad de la sustancia fotosensible o respectivamente de sus componentes. Como lámina de cubrimiento se utilizan en este caso, entre otras cosas, unas láminas de materiales sintéticos teñidas, mostradas en el ejemplo del derivado de 1,4-dihidropiridina lacidipina.

La tinción de las láminas de materiales sintéticos altamente flexibles se manifiesta como difícil y, debido a unas fisuras que se presentan frecuentemente en la capa cromática de la lámina de material sintético, no ofrecen una fotoprotección fiable.

Además, a partir del documento WO-A2-02/34200 se conocen unos sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS), que se componen de una matriz polimérica, que contiene una sustancia activa, y de una capa trasera, estando unidas fijamente la matriz polimérica y la capa trasera, o respectivamente formando ellas un material estratificado, y tanto la matriz polimérica como también la capa trasera contiene una sustancia incolora, que absorbe en la región de los rayos UV, que no tiene ningún efecto farmacológico propio.

En el documento de solicitud de patente europea EP-A1-1452173 se indican unos sistemas terapéuticos transdérmicos, que se componen de una capa trasera, de por lo menos una matriz que tiene un contenido de una sustancia activa, y facultativamente de una lámina desprendible, así como contiene un agente absorbente de los rayos UV, estando prevista por lo menos una capa adhesiva que contiene un agente absorbente de los rayos UV entre la capa trasera y la matriz que tiene un contenido de una sustancia activa y que está apartada en la mayor distancia desde la superficie de la piel, y por lo menos una capa de separación, que es impermeable para la sustancia activa y para el agente absorbente de los rayos UV, que está apartada en la mayor distancia desde la piel, entre la capa adhesiva que contiene el agente absorbente de los rayos UV y la matriz que tiene un contenido de una sustancia activa. Como un agente absorbente de los rayos UV se puede(n) escoger en este contexto los agentes absorbentes de los rayos UV que están escogidos entre el conjunto que se compone del ácido p-aminobenzoico, de un derivado del ácido aminobenzoico, de manera preferida el éster 2-etil-hexílico del ácido 4-dimetil-aminobenzoico y/o el éster polietoxietílico del ácido 4-bis(polietoxi)aminobenzoico, del ácido cinámico, de unos derivados del ácido cinámico, de manera preferida el éster isoamílico del ácido 4-metoxicinámico y/o el éster 2-etil-hexílico del ácido 4-metoxicinámico, de la 3-bencilidenbornan-2-ona, de unos derivados de la benciliden-bornan-2-ona, de manera preferida la 3-(4')-metil-benciliden-bornan-2-ona, la 3-(4-sulfon)bencilidenbornan-2-ona y/o el metilsulfato de 3-(4'-trimetil-amonio)-benciliden-bornan-2-ona, de un derivado del ácido salicílico, de manera preferida el salicilato de 4-isopropilbencilo, el éster 2-etil-hexílico del ácido salicílico y/o el salicilato de 3, 3',5-trimetil-ciclohexilo, de unos benzotriazoles, de manera preferida el 2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-6-(1,1-dimetil-etil)-4-metil-fenol, de la 2, 4, 6'-trianilina-p-(carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina, del ácido 3-imidazol-4-il-acrílico, de unos ésteres del ácido 3-imidazol-4-il-3-imidazol-4-il-acrílico, del ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico y/o de sus sales de K, Na y trietanolamina (= TEA), del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico, del ácido tereftaloílden-di-alcanfor-sulfónico, del

butilmetoxi-dibenzoil-metano, de benzofenona y/o de unos derivados de benzofenona, de manera preferida la benzofenona-3 y/o la benzofenona-4.

En las soluciones conocidas son desventajosos los hechos

- de que el efecto protector producido por los agentes absorbentes de los rayos UV que se han añadido es incompleto para la sustancia activa,
- de que debido al efecto protector incompleto se tienen que emplear unas concentraciones en parte más altas del agente absorbente de los rayos UV, que pueden repercutir negativamente sobre la compatibilidad con la piel del TTS.

Exposición del invento

Por lo tanto, es una misión del invento poner a disposición una composición medicamentosa que ha de ser aplicada por vía transdérmica, y está provista de una sustancia activa fotosensible, que garantice un efecto protector aumentado para la sustancia activa mediando utilización de una concentración lo más pequeña que sea posible del agente absorbente de los rayos UV, y que evite las desventajas arriba que se mencionan.

Conforme al invento, el problema planteado por esta misión es resuelto mediante un sistema terapéutico transdérmico sólido con un agente absorbente de los rayos UV. El TTS estable frente a los rayos UV se compone en este caso, en su sucesión de capas, de una capa trasera 1, de por lo menos una matriz 2 que tiene un contenido de una sustancia activa, y de una lámina protectora desprendible 3, pudiendo haberse incorporado facultativamente una capa adhesiva 4 y una capa de separación 5 entre la capa trasera 1 y la matriz 2 que tiene un contenido de una sustancia activa, y conteniendo un gestágeno la matriz que tiene un contenido de una sustancia activa. En la capa trasera 1 o en la matriz 2 que tiene un contenido de una sustancia activa, o en la capa adhesiva 4 están embebidos unos agentes absorbentes de los rayos UV escogidos entre el conjunto de las hidroxifeniltriazinas.

Conforme al invento, el agente absorbente de los rayos UV puede ser la 2,4-bis-[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil-6-(4-metoxifenil)-(1,3,5)-triazina.

Además, conforme al invento, en el sistema terapéutico transdérmico sólido, el peso por unidad de superficie de la matriz 2 puede ser de 30 a 150 g/m². Es preferido en este caso un peso por unidad de superficie de 50 a 120 g/m² y es especialmente preferido uno de 100 g/m².

También, en el caso del sistema terapéutico transdérmico sólido conforme al invento, el peso por unidad de superficie de la capa adhesiva 4 puede ser de 5 a 50 g/m². Es preferido en este caso un peso por unidad de superficie de 20 a 30 g/m².

Conforme al invento, el agente absorbente de los rayos UV en la capa adhesiva 4 puede presentarse en forma disuelta en una concentración de 0,5 a 5 % (m/m). En este contexto se prefiere una concentración de 1,0 a 4,0 %, y se prefiere especialmente una de 1,5 a 3,0 %.

Además, conforme al invento, en el sistema terapéutico transdérmico sólido, la matriz 2 y/o la capa adhesiva 4 pueden ser ejecutadas de un modo autoadhesivo y se pueden componer esencialmente de unos polímeros, que se escogen entre los conjuntos que se componen de un poliisobutileno, un polibuteno, un poliacrilato, un poli(dimetil-siloxano), un polímero de bloques de estireno e isopreno o un poliisopreno.

También, en el sistema terapéutico transdérmico sólido, la capa de separación 5 puede tener un espesor de capa de 4 a 23 µm. En este caso se prefiere un espesor de capa de 4 a 10 µm.

Conforme al invento, en el sistema terapéutico transdérmico sólido, la capa de separación 5 puede ser impermeable para la sustancia activa y para el agente absorbente de los rayos UV.

Además, conforme al invento, en el sistema terapéutico transdérmico sólido, la capa de separación 5 se puede componer de un polímero de barrera. En este caso se prefieren un poli(tereftalato de etileno) o un poli(acrilonitrilo) o un poli(cloruro de vinilo) o un poli(cloruro de vinilideno) o sus copolímeros o materiales estratificados concomitantemente.

También, en el sistema terapéutico transdérmico sólido conforme al invento, la capa trasera 1 puede ser impermeable para la sustancia activa y se puede componer de un polipropileno, un polietileno, un poliuretano, un copolímero de etileno y acetato de vinilo o de un material compuesto de múltiples capas constituidas a base de estos materiales unos con otros o con otros materiales.

Conforme al invento, en el sistema terapéutico transdérmico sólido, el/los agente(s) absorbente(s) de los rayos UV puede(n) ser incoloro(s) o de color amarillento.

Además, el sistema terapéutico transdérmico sólido conforme al invento puede ser transparente o débilmente opaco.

La sustancia activa farmacéutica es un gestágeno. En este caso se prefiere gestoden o levonorgestrel.

Además, en el sistema terapéutico transdérmico sólido conforme al invento, al gestágeno se le puede haber añadido un estrógeno. En este caso se prefiere el etinilestradiol.

El sistema terapéutico transdérmico sólido se puede emplear en el control de la fertilidad.

También, conforme al invento el sistema terapéutico transdérmico sólido puede estar equipado conforme al invento sin una membrana que regule la liberación de la sustancia activa.

El sistema terapéutico transdérmico sólido conforme al invento posee, frente a los sistemas habituales que tienen un contenido de una sustancia activa fotosensibles, las siguientes ventajas:

- Se refuerza el efecto protector puesto a disposición por los agentes absorbentes de los rayos UV escogidos entre el conjunto que se compone de las hidroxifeniltriazinas y
- se reduce la concentración que es necesaria para conseguir un efecto protector, del agente absorbente de los rayos UV escogido entre el conjunto que se compone de las hidroxifeniltriazinas,.
- De esta manera se puede evitar o respectivamente reducir en particular el riesgo de una posible irritación de la piel.

Ejemplos de realización

El invento es explicado más detalladamente mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

Se prepararon dos formulaciones de una sustancia activa fotosensible escogida entre el conjunto que se compone de los gestágenos. La formulación 2 contiene una capa adhesiva y una capa de separación, conteniendo la capa adhesiva un 2,5 % en peso de una sustancia que absorbe a los rayos UV, escogida entre la clase de las hidroxifeniltriazinas. La formulación 1 no contiene ninguna capa adhesiva ni ninguna capa de separación, y sirve como una formulación comparativa. Ambas formulaciones contienen una matriz que tiene un contenido de una sustancia activa con un gestágeno fotosensible y fueron provistas de una capa trasera a base de un polietileno, con lo que se obtiene en cada caso un TTS. La formulación 2 tiene la siguiente composición:

1. La matriz que tiene un contenido de una sustancia activa:

- 1,9 % de un gestágeno
- 98,1 % de un agente adhesivo basado en un poliisobutileno

2. La capa adhesiva:

- 2,5 % de Tinosorb®S
- 97,2 % de un agente adhesivo basado en un poliisobutileno

El Tinosorb®S (de la entidad CIBA, Lampertheim) es un agente absorbente de los rayos UV de la clase de las hidroxifeniltriazinas.

Para la investigación del efecto fotoprotector, ambas formulaciones fueron irradiadas con una luz que tiene un espectro de rayos UV de 300 - 800 nm, durante un periodo de tiempo de hasta 34 h. Como fuente de radiación se utilizó una lámpara de xenón. Entre la fuente de radiación y las muestras, que han de ser irradiadas, se dispuso un sistema de filtro (del tipo de: un filtro Suprax®), con el fin de imitar a la irradiación en unas condiciones realistas de uso de los TTS. A continuación, se determinó el contenido de una sustancia activa en el TTS. Se puso de manifiesto que el TTS de la formulación 2, que contenía una capa adhesiva con una sustancia absorbente de los rayos UV y una capa de separación, después de haber sido sometido a una irradiación durante 34 h, contenía todavía más de un 95 % de la cantidad empleada originalmente de la sustancia activa fotosensible, mientras que, en contraposición a esto, los TTS de la formulación 1, después de haber sido sometidos a una irradiación, sólo contenían todavía aproximadamente un 3 % de la cantidad empleada originalmente de la sustancia activa fotosensible (véase la Fig. 1). Esto pone de manifiesto que el sistema conforme al invento, en unas condiciones realistas de uso, tiene una protección antisolar mejorada, puesto que el efecto protector contra los rayos UV del sistema conforme al invento (la formulación 2) es esencialmente más alto que el del sistema comparativo (la formulación 1).

Ejemplo 2

Formulación con una sustancia activa fotosensible escogida entre el conjunto que se compone de los gestágenos, con en cada caso una capa adhesiva y una capa de separación, en cuyo caso la capa de separación se compone de un poli(tereftalato de etileno) (Hostaphan®, de la entidad Mitsubishi Polyester, Wiesbaden, Alemania).

La formulación tiene la siguiente composición:

1. Una matriz que tiene un contenido de una sustancia activa:

- 1,9 % de un gestágeno
- 98,1 % de un agente adhesivo basado en un poliisobutileno

2. Capas adhesivas 1 y 2:

- 2,5 % de Tinosorb®S
- 97,5 % de un agente adhesivo basado en un poliacrilato

Ejemplo 3

Formulación con una sustancia activa fotosensible escogida entre el conjunto que se compone de los gestágenos con en cada caso dos capas adhesivas y dos capas de separación, en cuyo caso las capas de separación se componen de un poli(tereftalato de etileno) (Hostaphan®, de la entidad Mitsubishi Polyester, Wiesbaden, Alemania).

5 La formulación I tiene la siguiente composición:

1. Una matriz que tiene un contenido de una sustancia activa:

- 1,9 % de un gestágeno
- 98,1 % de un agente adhesivo basado en un poliisobutileno

2. Capas adhesivas 1 y 2:

- 10 - 3 % de Tinuvin®400
- 97 % de un agente adhesivo basado en un poliacrilato

El Tinuvin®400 (de la entidad CIBA, Lampertheim, Alemania) es un agente absorbente de los rayos UV de la clase de las hidroxifeniltriazinas.

15 **Ejemplos 4 hasta 12**

Unas formulaciones con una sustancia activa fotosensible escogida entre el conjunto que se compone de los gestágenos con en cada caso por lo menos una capa adhesiva y una capa de separación, en cuyo caso la matriz que tiene un contenido de una sustancia activa está estructurada de una manera análoga a la de los Ejemplos 1 hasta 3, y la capa adhesiva contiene un agente adhesivo basado en un poliisobutileno, y posee las composiciones que se mencionan a continuación.

20

Composición de la capa adhesiva	Ejemplo								
	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tinosorb®S [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Agente adhesivo basado en un poliisobutileno [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Peso por unidad de superficie [g/m ²]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

Ejemplos 13 hasta 21

25 Unas formulaciones con una sustancia activa fotosensible escogida entre el conjunto que se compone de los gestágenos con en cada caso por lo menos una capa adhesiva y una capa de separación, en cuyo caso la matriz que tiene un contenido de una sustancia activa está estructurada de una manera análoga a la de los Ejemplos 1 hasta 3, y la capa adhesiva contiene un agente adhesivo basado en un poliacrilato, y posee las composiciones que se mencionan a continuación.

25

Composición de la capa adhesiva	Ejemplo								
	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Tinosorb®S [%]	2	2	2	3	3	3	4	4	4
Agente adhesivo basado en un poliacrilato [%]	98	98	98	97	97	97	96	96	96
Peso por unidad de superficie [g/m ²]	20	30	50	20	30	50	20	30	50

30

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico sólido con un agente absorbente de los rayos UV, cuya sucesión de capas se compone de por lo menos tres capas, comenzando esta sucesión de capas, en la posición que está apartada en la mayor distancia desde la piel, con una capa trasera (1), una matriz (2) que tiene un contenido de una sustancia activa, a base de por lo menos una capa, una lámina protectora desprendible (3) y facultativamente una capa adhesiva (4) incorporada entre la capa trasera (1) y la matriz (2) que tiene un contenido de una sustancia activa y una capa de separación (5) que sigue a la matriz (2) que tiene un contenido de una sustancia activa, estando el/los agente(s) absorbente(s) de rayos UV que se esoge(n) entre el conjunto formado por las hidroxifeniltriazinas, embebido(s) en la capa trasera (1) o en la matriz (2) que tiene un contenido de una sustancia activa, o en la capa adhesiva (4), y conteniendo un gestágeno la matriz que tiene un contenido de una sustancia activa.
2. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el agente absorbente de los rayos UV es la 2,4-bis-[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]-fenil-6-(4-metoxifenil)-(1,3,5)-triazina.
3. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por que el gestágeno es de manera preferida gestoden o levonorgestrel.
4. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con las reivindicaciones 3, caracterizado por que está contenido un estrógeno, de manera preferida etinilestradiol.
5. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones 3 y 4, caracterizado por que el peso por unidad de superficie de la matriz (2) es de 30 a 150 g/m², de manera preferida de 50 a 120 g/m².
6. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones 4 hasta 5, caracterizado por que el peso por unidad de superficie de la capa adhesiva (4) es de 5 a 50 g/m², de manera preferida de 20 a 30 g/m².
7. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que en la capa adhesiva (4) se presenta en una forma disuelta por lo menos un agente absorbente de los rayos UV en una concentración de 0,5 a 5 % (m/m), de manera preferida de 1,0 a 4,0 (m/m).
8. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones 4 hasta 7, caracterizado por que la matriz (2) y/o la capa adhesiva (4) está(n) ejecutada(s) de un modo autoadhesivo y se componen en lo esencial de unos polímeros, que son escogidos entre el conjunto que se compone de un poliisobutileno, un polibuteno, un poliacrilato, un poli(dimetil-siloxano), un polímero de bloques de estireno e isopreno o de un poliisopreno.
9. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones 4 hasta 8, caracterizado por que la capa de separación (5) tiene un espesor de capa de 4 a 23 µm, de manera preferida de 4 a 10 µm.
10. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado por que la capa de separación (5) es impermeable para la sustancia activa y para el agente absorbente de los rayos UV.
11. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones 4 hasta 10, caracterizado por que la capa de separación (5) se compone de un polímero de barrera, de manera preferida de un poli(tereftalato de etileno), un poli(acrilonitrilo), un poli(cloruro de vinilo), un poli(cloruro de vinilideno) o sus copolímeros o materiales estratificados concomitantes.
12. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones 4 hasta 11, caracterizado por que la capa trasera (1) es permeable para la sustancia activa y se compone de manera preferida de un polipropileno, un polietileno, un poliuretano, un copolímero de etileno y acetato de vinilo o un material compuesto de múltiples capas a base de estos materiales unos con otros o con otros materiales.
13. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con por lo menos una de las precedentes reivindicaciones 4 hasta 12, caracterizado por que el agente absorbente de los rayos UV es incoloro o de color amarillento.
14. Sistema terapéutico transdérmico sólido de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones 4 hasta 13, caracterizado por que el sistema terapéutico transdérmico sólido es transparente o débilmente opaco.

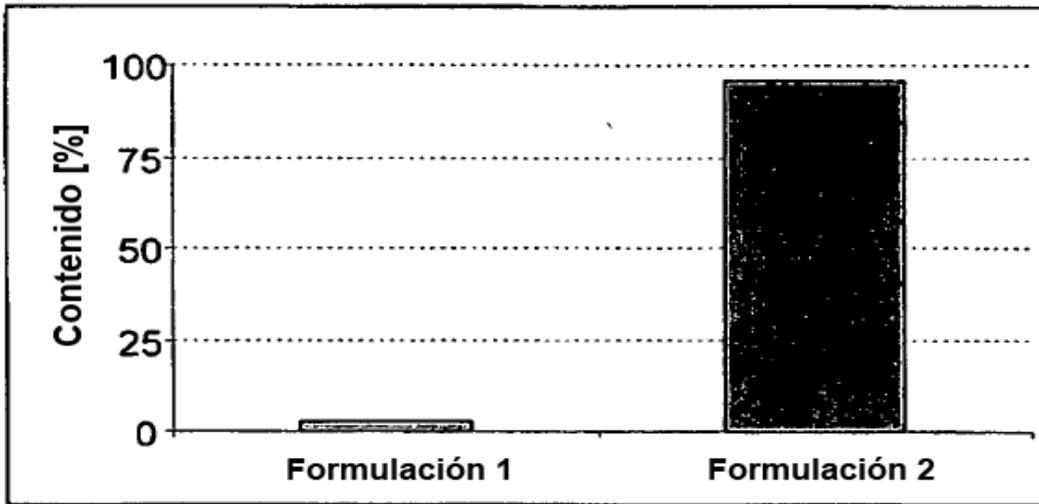


Fig. 1

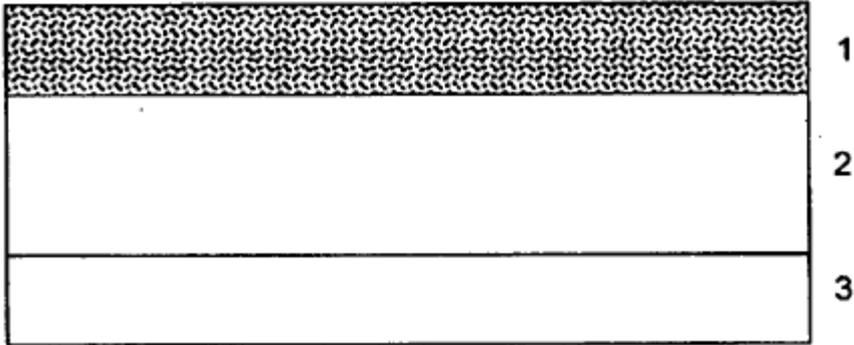


Fig. 2

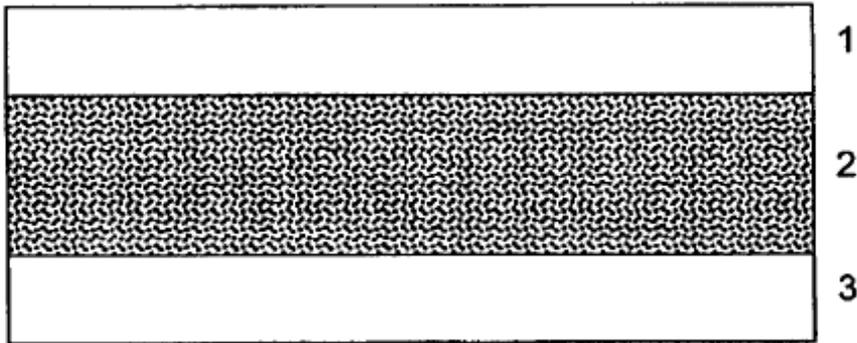


Fig. 3

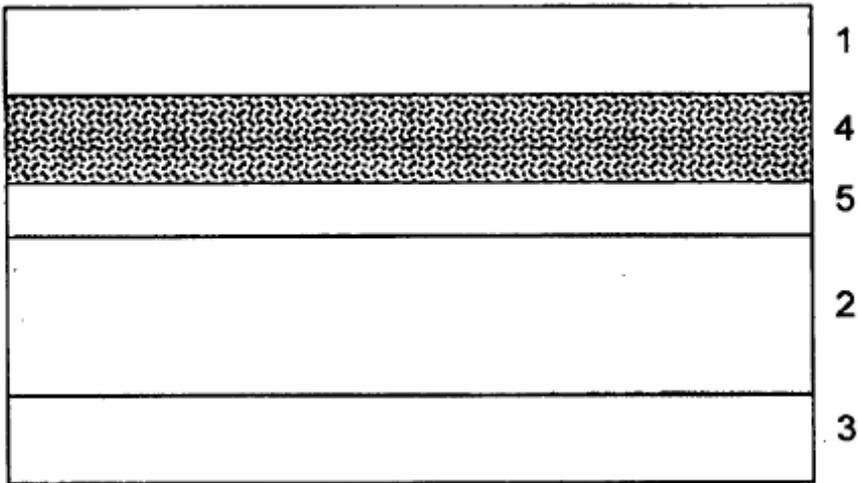


Fig. 4