

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 295**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2008 E 08871775 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2234605**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico con componentes de urea**

30 Prioridad:

30.01.2008 DE 102008006791

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

15.10.2015

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach , DE**

72 Inventor/es:

**HORSTMANN, MICHAEL;
HOFFMANN, GERD y
WIEDERSBERG, SANDRA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 548 295 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 componentes de urea

5 Unos sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS, acrónimo de Transdermales Therapeutisches System) son unas formas de presentación farmacéuticas, que son aplicadas sobre la piel de un mamífero, y que se han concebido para hacer disponible por vía sistémica a un medicamento después de una absorción por vía transdérmica. Unos TTS pueden aumentar el valor terapéutico de la administración de un medicamento, mediante el recurso de que ellos garantizan una entrega constante de la sustancia activa, a lo largo de un prolongado período de tiempo, al compartimiento sanguíneo. Las ventajas de esta entrega continua de sustancias activas son, en primer lugar, los prolongados intervalos de aplicación, que conducen a una mejorada compliancia (capacidad de distensión) de los pacientes, y el perfil cronológico farmacocinéticamente optimizado de la concentración en plasma, que garantiza una más larga duración de la acción con menos efectos secundarios. Otras ventajas, que están basadas en la vía de aplicación transdérmica mediante un TTS, son una dosificación más pequeña, una mejorada compatibilidad gastrointestinal y una mejorada biodisponibilidad mediante la evitación del denominado efecto de primer paso (en inglés "First-Pass-Effect").

Debido a estas ventajas, los TTS gozan, desde hace una serie de años, de una popularidad creciente en el caso de la terapia de diversas enfermedades. Tales sistemas se han introducido en la terapia, por ejemplo, para las sustancias activas estradiol, nicotina, acetato de noretisterona, fentanil, tulobuterol, etinilestradiol, buprenorfina y nitroglicerina. La estructura de un TTS es por regla general delgada y estratificada, de tal manera que con ayuda de la capa (H) que está orientada directamente hacia la piel se establece una unión pegajosa, por lo menos provisional, con la piel, a través de la que se entrega la sustancia activa. Los TTS se componen usualmente de una capa dorsal (R) que es impermeable para el medicamento, la denominada "capa dorsal" (en inglés "Backing Layer"), una capa (S) que contiene una sustancia activa, por ejemplo una capa de reservorio o una capa de matriz, así como una capa de pegamento adhesivo (K) para la fijación a la piel, pudiendo ésta ser idéntica a la capa que contiene un medicamento o respectivamente una sustancia activa (p.ej. una capa de reservorio o una capa de matriz), y una capa protectora (A) que es impermeable para un medicamento, que se debe de retirar antes de la aplicación, la denominada en inglés "Release Liner".

Para el mejoramiento de la permeación de la respectiva sustancia activa a través de la piel, junto a diferentes polímeros sólidos (p.ej. unos poliacrilatos, unas siliconas, unos poliisobutilenos), resinas sólidas y otras sustancias auxiliares farmacéuticas, se emplean también diferentes componentes del sistema, que son líquidos a la temperatura ambiente, y que en parte hacen posible un ajuste de la fuerza adhesiva y sirven para el mejoramiento de la difusión dentro del sistema terapéutico transdérmico o sino para el mejoramiento de la permeación de la sustancia activa a través de la piel.

Numerosas de las conocidas sustancias activas son apropiadas para una aplicación a través de la piel, p.ej. puesto que ellas, debido a su pequeño peso molecular y/o a su alta lipofilia, ya pueden atravesar la piel humana sin más medidas auxiliares. Unos ejemplos de éstas son las sustancias activas nicotina, nitroglicerina, las hormonas esteroides y clonidina. Para muchas sustancias activas farmacéuticas, no obstante, hasta ahora se cierra la aplicación a través de la vía transdérmica, puesto que su dosificación diaria es demasiado alta como para poder ser aplicables a través de una razonable superficie cutánea.

Ya se propusieron numerosas soluciones técnicas, tales como la adición de unas sustancias favorecedoras de la permeación, el uso de una tensión eléctrica (la iontoforesis) o de los ultrasonidos, y también de unas microlesiones de la piel, y se ensayaron con éxito por lo menos en parte también al nivel experimental. Existen varias posibilidades de aumentar la circulación de las sustancias activas a través de la piel. Por regla general, estas medidas van acompañadas, no obstante, por una restricción de la compatibilidad con la piel, de tal manera que por parte del médico se tiene que efectuar una ponderación del riesgo, que entonces se decanta, por regla general, en favor de una forma de aplicación clásica.

Una misión del presente invento es la puesta a disposición de un sistema terapéutico transdérmico, que refuerce manifiestamente la circulación de la sustancia activa a través de la piel y que al mismo tiempo tenga una buena (o por lo menos aceptable) compatibilidad con la piel.

La solución del problema planteado por la misión conforme al invento se efectúa mediante una adición de la sustancia auxiliar urea en una forma sólida, que así y todo ya se encuentra en pequeñas cantidades en la piel de los mamíferos (p.ej. en los seres humanos) en una forma sólida.

El empleo de una urea en forma general como un agente favorecedor de la permeación no es fundamentalmente desconocido. Una influencia favorecedora de una urea sobre la permeación de la piel se describe p.ej. en la cita de W. Wohlrab (Acta Derm. Venerol 1984, 64, 233 - 238), proponiéndose aquí una formulación de hidrocortisona en forma de una emulsión con urea.

Por C. K. Kim (Intern. J. of Pharmaceutics 1993, 99, 109 - 118) se ha descrito la influencia de unas soluciones de urea sobre la penetración del cetoprofeno a través de la piel de ratones.

5 En la publicación de V.L.B. Bentley (Intern. J. of Pharmaceutics 1997, 146, 255 hasta 262) se divulga el aumento de la permeación para la hidrocortisona por medio de unos geles que contienen urea. La influencia de la urea sobre la piel humana ha sido descrita también por P. Clarys (Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology [Farmacología cutánea y fisiología cutánea aplicada] 1999, 12, 85 - 89).

10 El documento de patente de los EE.UU. US4699777 divulga unas composiciones tópicas, de manera preferida en forma de un emplastro transdérmico, que contiene la sustancia activa albuterol y urea como agente reforzador de la penetración en una concentración de 5-50 %.

15 Sin embargo, hasta ahora no se conocen unos sistemas usuales en el mercado, en los que se emplee una alta proporción de una urea sólida, que se presenta como partículas de granos gruesos.

20 Es un objeto del presente invento un sistema terapéutico transdérmico (TTS) destinado a la entrega de unas sustancias activas farmacéuticas a través de la piel, que contenga una capa dorsal (R) que sea impermeable para la sustancia activa, y que contenga por lo menos una capa (S) con un contenido de una sustancia activa, en el que la capa (H) que está orientada hacia la piel, contenga una urea sólida, de manera correspondiente a las reivindicaciones.

25 En el TTS la proporción ponderal (más exactamente la proporción de agua) de la urea en el material de base de la capa (H) del TTS, que está orientada hacia la piel, es de por lo menos 20 % (m/m).

El invento se refiere además a un TTS, en el que la urea contenida en la capa (H), está contenida esencialmente en una forma sólida, de cristales gruesos.

30 El invento se refiere también a un TTS, en el que la capa (S) que contiene una sustancia activa, es al mismo tiempo la capa (H) que está orientada hacia la piel, y esta capa contiene, junto a 1 hasta 20 % (m/m), en particular 1 hasta 15 % (m/m), de por lo menos una sustancia activa farmacéutica, también de 20 a 50 % (m/m) de urea.

35 En el TTS, la urea contenida en la capa (H) se presenta en por lo menos un 50 % en peso en un tamaño de granos de más que 50 μm , de manera preferida de más que 70 μm y en particular de más que 100 μm . El tamaño de partículas o respectivamente la distribución de los tamaños de partículas se puede medir, por ejemplo, mediante el empleo de unos tamices.

40 El invento se refiere también a un TTS, en el que la urea contenida en la capa (H), se presenta en por lo menos un 70 % en peso en un tamaño de granos de más que 70 μm .

El invento se refiere también a un TTS, en el que la urea cristalina contenida en la capa (H) se presenta en por lo menos un 70 % en peso en un tamaño de granos de más que 100 μm .

45 El invento se refiere también a un TTS, en el que, en el caso de la capa (S) que contiene una sustancia activa, se trata de una matriz polimérica, en particular de una matriz de un poliacrilato, que, junto a 2 hasta 18 % (m/m) de por lo menos una sustancia activa, contiene también de 20 a 40 % (m/m) de urea.

50 Un objeto del invento es también un TTS, tratándose, en el caso de la capa (S) que contiene una sustancia activa, de una matriz polimérica que está constituida sobre la base de un poliacrilato y/o de un polimetacrilato, que junto a 5 hasta 18 % (m/m) de por lo menos una sustancia activa farmacéutica, contiene también de 20 a 60 % (m/m) de una urea, la cual se presenta en por lo menos un 50 % en peso en un tamaño de granos de más que 50 μm , de manera preferida de más que 70 μm y en particular de más que 100 μm .

55 El invento se refiere también a un TTS, en el que, en el caso de la capa (S) que contiene una sustancia activa, se trata de una matriz polimérica que está constituida sobre la base de un poliacrilato y/o de un polimetacrilato, que, junto a una sustancia activa farmacéutica escogida entre el conjunto de los agentes relajantes musculares, los agentes antihipertónicos, los agentes psicoestimulantes y los agentes antieméticos, contiene también de 20 a 40 % (m/m) de una urea cristalina, que se presenta en por lo menos un 70 % en peso en un tamaño de granos de más que 70 μm (y en particular de más que 100 μm).

60 El invento se refiere también a un procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdérmico de modo correspondiente a las reivindicaciones, en el que sobre una capa dorsal (R) que es impermeable para la sustancia activa, se aplican por lo menos una capa (S) que contiene una sustancia activa y eventualmente otras capas adicionales, conteniendo la capa (H), que está orientada hacia la piel, una urea en una forma sólida, de manera

preferida cristalina.

Otro aspecto más es la utilización de una capa polimérica (S) que contiene una sustancia activa, y que adicionalmente contiene una urea sólida, para la producción de un sistema terapéutico transdérmico correspondiente a la reivindicación 1, que está destinado al tratamiento de ciertas enfermedades en seres humanos y en animales, correspondientemente a la reivindicación 10.

En virtud de los resultados de los ensayos, que se presentan más adelante, se manifestó como sorprendente, el hecho de que, a diferencia que en el caso de una urea disuelta o finamente dividida, la adición de una urea sólida, que se presenta en forma de partículas de granos gruesos y que está situada en una proporción de por lo menos un 20 %, da lugar a unos manifiestos favorecimientos de la permeación, que son muy relevantes en cuanto al orden de magnitud.

El efecto que favorece la permeación de la urea sólida, que se presenta en forma de partículas de granos gruesos, se pudo comprobar en este caso para diferentes conjuntos de sustancias activas tales como por ejemplo unos agentes relajantes musculares (la tizanidina), unos agentes antihipertónicos (la moxonidina), unos agentes psicoestimulantes (la cafeína) y unos agentes antieméticos (el lerisetron).

La estructura de un TTS es en este caso, de manera preferida, de múltiples capas y contiene por lo menos una capa (S) con un contenido de una sustancia activa y una capa de pegamento adhesivo, pudiendo la capa que contiene una sustancia activa ser al mismo tiempo también la capa de pegamento adhesivo. Se ha acreditado como especialmente apropiado un TTS, en el que la capa de pegamento adhesivo del sistema tiene una proporción de urea de por lo menos 20 % (m/m).

De manera preferida, la urea contenida se presenta en este caso en por lo menos un 80 % en una forma sólida como unas partículas de granos gruesos. Las partículas sólidas de granos gruesos, a su vez, tienen de manera preferida un tamaño de granos de por lo menos 50 μm , mejor de más que 70 μm y, en particular, de más que 100 μm . En el caso de la urea empleada se puede tratar de manera preferida de una urea cristalina.

El invento se ilustra más detalladamente mediante los siguientes Ejemplos. Las Figuras (Figs. 1 hasta 4) muestran una cantidad permeada acumulada de la sustancia activa (en μg por cm^2) como las ordenadas y el tiempo (en horas) como las abscisas. Las curvas caracterizadas con unos triángulos pequeños en las Figuras 1, 2 y 4 muestran los resultados en el caso de un TTS sin la adición de urea, las curvas caracterizadas con unos cuadrados pequeños muestran los resultados con una adición de urea de 20 % (siendo el tamaño de granos de 90 a 125 μm). Se reconoce en este caso un manifiesto aumento de la permeación en un factor de 4 a 9 para diversas sustancias activas mediante la adición de una urea sólida.

La Fig. 3 muestra un aumento inesperadamente manifiesto de la permeación de la sustancia activa del TTS con una urea que tiene un tamaño de partículas > 100 μm (la curva B) en comparación con el Ejemplo comparativo de un TTS con una urea que tiene un tamaño de partículas < 50 μm (la curva C). La curva A, que se ha caracterizado con unos triángulos pequeños en la Figura 3, muestra los resultados en el caso de un TTS sin la adición de urea.

Ejemplo 1 Estructura de un TTS con un sistema de matriz:

- una capa protectora desprendible (una lámina de un PET revestida con una silicona)
- una capa de pegamento adhesivo: un pegamento de acrilato hidrófilo (por ejemplo, el Durotak[®] 387-2287, con 10 % (m/m) de tizanidina y 20 % (m/m) de urea, presentándose la urea en una forma sólida como unas partículas de granos gruesos con un tamaño de partículas > 100 μm).
- una lámina de cubrimiento (una lámina de un PET)

Un pegamento de acrilato usual en el comercio se disolvió en el seno de un disolvente. A la solución de un pegamento de acrilato se le añadieron, mediando agitación, la sustancia activa tizanidina y una urea sólida, que se presenta en forma de partículas de granos gruesos, en las cantidades que más arriba se han mencionado. Esta masa de pegamento de acrilato se moldeó por colada para formar una capa de reserva con un espesor de 500 μm y el disolvente se eliminó por evaporación, de tal manera que resultó un peso por unidad de superficie de la matriz de 100 g/m^2 . A partir de este material estratificado que contiene una sustancia activa se separaron por troquelado varios TTS de ensayo, que se utilizaron entonces para unos ensayos *in vitro*.

Los ensayos de permeación *in vitro* se llevaron a cabo en una celda de difusión de Franz que se ha descrito dentro del estado de la técnica. La celda de difusión de Franz se compone de un compartimiento de donante y un compartimiento de aceptor, que están separados por medio de una membrana (de ubre de vaca). El compartimiento de donante contiene el TTS, y como el compartimiento de aceptor se utilizó un tampón fisiológico, que se había atemperado a 32 °C. A partir del compartimiento de aceptor se sacaron, a lo largo de un período de tiempo de 72 h, unas muestras de las que se determinó la cantidad de sustancia activa permeada mediante una HPLC (acrónimo

del inglés "High-performance liquid chromatography", cromatografía líquida de alto rendimiento).

Los resultados de las mediciones se han reproducido en la Figura 1 como un perfil de permeación de la sustancia activa a través de una ubre de vaca. La cantidad de sustancia activa permeada acumulada (en microgramos por centímetro cuadrado) procedente de un TTS que no contiene nada de urea (A), y de un TTS que contiene una urea con un tamaño de partículas > 100 µm (B), se registró en función del tiempo. Se reconoce un manifiesto aumento de la permeación de la tizanidina a través de la piel en un factor de 4.

Ejemplo 2 Estructura de un TTS con un sistema de matriz:

- una capa protectora desprendible (una lámina de un PET revestida con una silicona)
- una capa de pegamento adhesivo: un acrilato hidrófilo (por ejemplo el Durotak® 387-2287), con 10 % (m/m) de cafeína y 20 % (m/m) de urea, presentándose la urea en una forma cristalina con un tamaño de partículas > 100 µm.
- una capa exenta de sustancias activas (36 g/m²): un polímero hidrófobo mezclado con una resina (por ejemplo la Kraton®/ Foral; 1/4)
- una lámina de cubrimiento (una lámina de un PET)

El TTS se produjo y se investigó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La cantidad de sustancia activa permeada acumulada (en microgramos por centímetro cuadrado) procedente de un TTS que no contiene nada de urea (A), y de un TTS que contiene una urea en un tamaño de partículas > 100 µm (B), se registró en función del tiempo (Figura 2). Se reconoce el manifiesto aumento de la permeación de la cafeína a través de la piel en un factor de 8.

Ejemplo 3: Estructura de un TTS con un sistema de matriz:

- una capa protectora desprendible (una lámina de un PET revestida con una silicona)
- una capa de pegamento adhesivo: un acrilato hidrófilo (por ejemplo el Durotak® 387-2287), con 10 % (m/m) de moxonidina y 20 % (m/m) de urea, presentándose la urea en una forma cristalina con un tamaño de partículas > 100 µm.
- una lámina de cubrimiento (una lámina de un PET)

El TTS se produjo y se investigó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. La cantidad de sustancia activa permeada acumulada (en microgramos por centímetro cuadrado) procedente de un TTS que no contiene nada de urea (A), y de un TTS que contiene una urea con un tamaño de partículas > 100 µm (B), se registró en función del tiempo (Figura 3). Se reconoce el manifiesto aumento de la permeación de la moxonidina mediante la proporción de urea al 20 % con un tamaño de partículas > 100 µm.

Ejemplo 4: Estructura de un TTS con un sistema de matriz:

- una capa protectora desprendible (una lámina de un PET revestida con una silicona)
- una capa de pegamento adhesivo: un acrilato hidrófilo (por ejemplo el Durotak® 387-2287), con 10 % (m/m) de lerisetron y 20 % (m/m) de urea, presentándose la urea en una forma cristalina con un tamaño de partículas > 100 µm,
- una lámina de cubrimiento (una lámina de un PET)

El TTS se produjo y se investigó tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

La cantidad de sustancia activa permeada acumulada (en microgramos por centímetro cuadrado) procedente de un TTS que no contiene nada de urea (A), y de un TTS que contiene una urea con un tamaño de partículas > 100 µm (B), se registró en función del tiempo (Figura 4). Se reconoce el manifiesto aumento de la permeación del lerisetron a través de la piel en un factor de 9.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la entrega de unas sustancias activas farmacéuticas a través de la piel, que contiene una capa dorsal (R) que es impermeable para la sustancia activa, y por lo menos una capa (S) que contiene una sustancia activa, en el que la capa (H) que está orientada hacia la piel, contiene una urea sólida, siendo la proporción ponderal de la urea con respecto al material de base de la capa (H) de por lo menos 20 % (m/m) y presentándose la urea, que está contenida en ella, en por lo menos un 50 % en peso en un tamaño de granos de más que 50 μm .
- 10 2. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la urea contenida en la capa (H), está contenida esencialmente en una forma sólida, de cristales gruesos.
- 15 3. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 2, caracterizado por que la capa (S) que contiene una sustancia activa es al mismo tiempo la capa (H) que está orientada hacia la piel, y esta capa contiene, junto a 1 hasta 20 % (m/m) de por lo menos una sustancia activa farmacéutica, también de 20 a 50 % (m/m) de urea.
- 20 4. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado por que la urea que está contenida en la capa (H) se presenta en por lo menos un 50 % en peso en un tamaño de granos de más que 70 μm .
- 25 5. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado por que la urea, que está contenida en la capa (H) se presenta en por lo menos un 50 % en peso en un tamaño de granos de más que 100 μm .
- 30 6. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado por que en el caso de la capa (S) que contiene una sustancia activa, se trata de una matriz polimérica que, junto a 2 hasta 18 % (m/m) de por lo menos una sustancia activa farmacéutica, contiene también de 20 a 40 % (m/m) de una urea.
- 35 7. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado por que en el caso de la capa (S) que contiene una sustancia activa, se trata de una matriz polimérica constituida sobre la base de un poliacrilato y/o de un polimetacrilato, que, junto a 5 hasta 18 % (m/m) de por lo menos una sustancia activa farmacéutica, contiene también de 20 a 60 % (m/m) de una urea, que se presenta en por lo menos un 50 % en peso en un tamaño de granos de más que 50 μm .
- 40 8. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizado por que en el caso de la capa (S) que contiene una sustancia activa, se trata de una matriz polimérica constituida sobre la base de un poliacrilato y/o de un polimetacrilato, que, junto a la sustancia activa farmacéutica escogida entre el conjunto que se compone de unos agentes relajantes musculares, unos agentes antihipertónicos, unos agentes psicoestimulantes y unos agentes antieméticos, contiene también de 20 a 40 % (m/m) de una urea cristalina, que se presenta en por lo menos un 70 % en peso en un tamaño de granos de más que 70 μm .
- 45 9. Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizado por que sobre una capa dorsal (R) que es impermeable para la sustancia activa, se aplican por lo menos una capa (S) que contiene una sustancia activa, y eventualmente otras capas, conteniendo la capa (H), que está orientada hacia la piel, una urea en una forma sólida.
- 50 10. Utilización de una capa polimérica (S), que contiene una sustancia activa, y que contiene adicionalmente una urea sólida, para la producción de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, destinado al tratamiento de ciertas enfermedades en seres humanos y en animales, siendo la proporción ponderal de la urea de por lo menos 20 % (m/m) y presentándose la urea contenida en por lo menos un 50 % en peso en un tamaño de granos de más que 50 μm .







