

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 205**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2012 E 12810316 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2797588**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico con pequeña tendencia a la cristalización espontánea**

30 Prioridad:

30.12.2011 DE 102011090178

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

17.05.2016

73 Titular/es:

UCB PHARMA GMBH (50.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim, DE y

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)

72 Inventor/es:

DZEKAN, HORST;

HOFFMANN, HANS-RAINER;

HORSTMANN, MICHAEL;

MÜLLER, WALTER y

WIEDERSBERG, SANDRA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 570 205 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 pequeña tendencia a la cristalización espontánea.

La presente invención concierne a sistemas terapéuticos transdérmicos para la administración de medicamentos, presentando los sistemas terapéuticos transdérmicos una pequeña tendencia a la cristalización espontánea del medicamento contenido en ellos.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTSs) son conocidos desde hace algunos años y se han introducido mientras tanto en el mercado de los medicamentos. Existen sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen el medicamento en forma disuelta en una matriz de polímero monocapa o multicapa. Además, se pueden obtener también sistemas que presentan una estructura estratificada con un reservorio, una membrana que controla la administración de medicamento y una capa adhesiva. A esto se añaden otros sistemas que presentan características funcionales aún más especializadas.

Casi todos los sistemas terapéuticos transdérmicos obtenibles comercialmente hoy en día contienen el medicamento en forma disuelta. En la mayoría de estos sistemas el contenido de medicamento en cada capa está por debajo de la solubilidad de saturación a temperatura ambiente para el medicamento en la capa correspondiente para que no cristalice el medicamento. Si el contenido de medicamento en cada capa estuviera por encima de la solubilidad de saturación para el medicamento en esta capa, existiría el peligro de la cristalización del medicamento. Con esta inestabilidad estaría ligada una menor actividad termodinámica del medicamento, la cual conduciría a una administración reducida de medicamento desde el TTS.

Por tanto, uno de los problemas en el desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos consiste en que deberán presentar una concentración de medicamento lo más alta posible para poder alcanzar una alta administración de medicamento con una superficie de administración relativamente pequeña, pero, por otro lado, tiene que quedar asegurada también la estabilidad de un TTS durante un prolongado tiempo de almacenamiento que dure eventualmente varios años. En particular, se pretende evitar el riesgo de una cristalización del medicamento en el TTS a consecuencia de su sobresaturación. Por tanto, el dilema en el desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos consiste en utilizar concentraciones de medicamento lo más altas posible sin tener que afrontar el riesgo de una cristalización del medicamento en el TTS.

Se han sometido numerosas propuestas de solución para estabilizar TTSs sobresaturados con medicamento y evitar una cristalización del medicamento contenido en ellos. En particular, diferentes sustancias auxiliares parecen ser adecuadas para que se las añada al TTS, especialmente a la matriz que contiene medicamento, durante su fabricación.

En el documento EP 0 391 172 A1 se describen sistemas terapéuticos transdérmicos con una estructura de capas que consta de una capa posterior impermeable a la sustancia activa, una matriz con islotes distribuidos en ella que contienen el medicamento, y una capa que controla la entrada de humedad de la piel. La matriz se basa en un material fundamental permeable al vapor de agua, sustancialmente insoluble en agua y ampliamente exento de sustancia activa, por ejemplo polímeros de silicona. Los islotes distribuidos en el material fundamental de la matriz se basan en un material soluble en agua o hinchable en agua, tal como polialcohol vinílico o polivinilpirrolidona.

Con el documento EP 0 481 443 A1 se revelan preparados terapéuticos transdérmicos que presentan una estabilidad de almacenamiento mejorada respecto de la estructura físico-química de la sustancia activa. Estos preparados comprenden una capa posterior rígida, una matriz polímera y una capa de protección retirable, consistiendo la matriz polímera en una película de polímero en la que están distribuidas unas partículas que están cargadas con sustancia activa y un compuesto que mejora la absorción de la sustancia activa por la piel. Las partículas consisten en partículas microporosas o microesferas polímeras, por ejemplo de polivinilpirrolidona reticulada.

El documento WO 01/01967 A1 revela sistemas terapéuticos transdérmicos a base de polisiloxano que contienen microrreservorios con sustancia activa y un disolvente ambifilo. Como ejemplos de disolventes ambifilos se citan 1,3-butanodiol, dipropilenglicol, alcohol tetrahidrofurfúrico dietilenglicoldimetiléter, dietilenglicolmonoetiléter, dietilenglicolmonobutiléter, propilenglicol, dipropilenglicol, éster de ácido carboxílico de tri- y dietilenglicol, así como alcoholes grasos polioxietilados de 6-18 átomos de C.

La publicación del documento WO 01/68060 A2 describe sistemas terapéuticos transdérmicos del tipo de matriz con una capa posterior impermeable a la sustancia activa, una capa de protección desprendible y una matriz que contiene sustancia activa a base de polímeros hidrófobos, teniendo la sustancia activa un punto de fusión superior a la temperatura ambiente y presentándose dicha sustancia activa al menos durante una parte del tiempo de aplicación del TTS en una concentración que sobrepasa la solubilidad de saturación.

Estos sistemas terapéuticos transdérmicos se caracterizan por que se añade al polímero de base hidrófobo de la matriz de sustancia activa un polímero de poliacrilato y/o la capa de matriz que contiene polímeros hidrófobos está

provista de una capa autoadhesiva de contacto con la piel a base de poliacrilatos. Además de los poliacrilatos, se pueden utilizar también mezclas de poliacrilatos con otros polímeros hidrófobos, tal como polivinilpirrolidona, o copolímeros de la vinilpirrolidona con acetato de vinilo.

5 Con el documento WO 95/18603 A1 se revelan dispositivos transdérmicos que contienen polivinilpirrolidona como reforzador de solubilidad. Una mezcla de al menos tres polímeros, por ejemplo uno o varios polisiloxanos, un poliacrilato y una polivinilpirrolidona soluble en agua, conducen, en combinación con la sustancia activa, a un preparado autoadhesivo para un sistema terapéutico transdérmico. La polivinilpirrolidona soluble aumenta la solubilidad de la sustancia activa sin repercutir negativamente sobre las propiedades adhesivas o la liberación de sustancia activa desde el preparado autoadhesivo.

10 En el documento WO 2011/076879 se describe un sistema terapéutico transdérmico que comprende una dispersión sólida del medicamento rotigotina y polivinilpirrolidona en una mezcla de pegamento autoadhesivo de silicona, en donde la rotigotina y la polivinilpirrolidona pueden presentarse en un gran número de microrreservorios. Sistemas terapéuticos transdérmicos, que comprenden microrreservorios, son conocidos ya también por los documentos WO 2004/012719 y WO 2004/012730.

15 A pesar de los numerosos enfoques de solución, no se ha resuelto básicamente el problema de sistemas sobresaturados no estables, puesto que en los sistemas terapéuticos transdérmicos obtenibles en el mercado se presentan una y otra vez formulaciones en las que cristaliza el medicamento.

Además, no se han explorado ni con mucho todos los medicamentos de una administración transdérmica, puesto que no se ha logrado hasta ahora desarrollar para cada medicamento sistemas con una concentración de medicamento suficientemente alta o sistemas sobresaturados estables.

20 Por tanto, la presente invención se ha basado en el problema de proporcionar un sistema terapéutico transdérmico que esté sobresaturado respecto de la modificación estable de un medicamento, pero que siga siendo estable en almacenamiento y no muestre una recristalización espontánea del medicamento. Debido a las experiencias farmacéuticas con numerosos medicamentos, el círculo de aplicación de la presente invención se restringe a aquellos medicamentos cuya tasa de cristalización espontánea se presenta en forma cinéticamente retardada.

25 El problema se resuelve proporcionando un sistema terapéutico transdérmico (TTS) que comprende una capa posterior impermeable a la sustancia activa, una matriz constituida por una, dos o más capas y una capa de protección desprendible, caracterizado por que la capa o capas de matriz o al menos una de las capas de matriz comprenden al menos un pegamento autoadhesivo, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, consistiendo el pegamento autoadhesivo en un pegamento autoadhesivo fusible.

30 En principio, los sistemas terapéuticos transdérmicos de la presente invención consisten en TTSs termofusibles a base de pegamentos autoadhesivos fusibles que se fabrican sin disolvente.

Asimismo, los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención consisten en parches para su aplicación sobre la piel de un paciente.

35 Los términos "sistema terapéutico transdérmico", "TTS" y "parche" se emplean como sinónimos en relación con la presente invención.

El medicamento o los medicamentos y las partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada forman una fase interior y se presentan en el pegamento autoadhesivo como fase exterior de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención. Por tanto, el pegamento autoadhesivo tiene la función de un agente de dispersión.

40 Como pegamento autoadhesivo fusible en el sentido de la presente invención se entienden pegamentos autoadhesivos termofusibles sensibles a la presión que forman un enlace con una superficie no adhesiva bajo aplicación de presión y que se reblandecen bajo la influencia de la temperatura, de modo que éstos se pueden transformar en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención. Los pegamentos autoadhesivos termofusibles para uso en la presente invención pueden consistir tanto en un pegamento autoadhesivo como en una
45 mezcla de diferentes pegamentos autoadhesivos.

Como pegamento autoadhesivo fusible se prefieren según la invención los que contienen polímeros de silicona constituidos por polidimetilsiloxano. En general, los pegamentos autoadhesivos de silicona utilizables según la invención consisten en pegamentos autoadhesivos fusibles fabricados a base de polímeros de silicona que contienen preferiblemente al menos 50% en peso, especialmente 60-95% en peso, de manera especialmente
50 preferida 75-90% en peso de un polímero o polímeros de silicona, como, por ejemplo, polímeros de silicona con estructura de polidimetilsiloxano o estructura de polidimetildifenilsiloxano.

Según una forma de realización preferida, los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención contienen como pegamento autoadhesivo al menos un pegamento autoadhesivo fusible de silicona anteriormente descrito que

contiene también preferiblemente un polímero de silicona constituido por polidimetilsiloxano.

Los pegamentos autoadhesivos fusibles de silicona para uso en la presente invención pueden contener, además, aceites de silicona y/u otros ablandadores (plastificantes).

- 5 Asimismo, entran en consideración también mezclas o condensados de resinas de silicona y poliorganosiloxanos. Además, se prefieren pegamentos autoadhesivos de silicona resistentes a las aminas que se caracterizan por que no contienen funciones de silanol libres o solamente contienen unas pocas funciones de esta clase, ya que se han alquilado los grupos Si-OH.

- 10 Según una forma de realización preferida, se emplea un pegamento autoadhesivo fusible que se reblandece al calentarse y alcanza entonces una viscosidad que es adecuada para la incorporación de uno, dos o más medicamentos en forma sólida y de las partículas de PVP transversalmente reticulada, así como para una aplicación por medio de extrusión en ranura o revestimiento, y que, después del enfriamiento, se presenta nuevamente en un estado no fluente.

La temperatura de reblandecimiento de pegamentos autoadhesivos fusibles adecuados está en el intervalo entre 50 y 200°C, preferiblemente entre 75 y 170°C y de manera especialmente preferida entre 100 y 150°C.

- 15 Preferiblemente, los pegamentos autoadhesivos fusibles correspondientes presentan en el estado reblandecido una viscosidad dinámica de a lo sumo 150 Pa · s, preferiblemente a lo sumo 120 Pa · s, de manera especialmente preferida menos de 100 Pa · s, también preferiblemente menos de 80 Pa · s, y de manera especialmente preferida menos de 60 Pa · s.

- 20 Un pegamento autoadhesivo fusible de silicona adecuado para uso en la presente invención es, por ejemplo, el pegamento termofusible BIO-PSA 7-4560 de Dow Corning.

- 25 Aparte de pegamentos autoadhesivos fusibles de silicona, entran en consideración también como pegamentos autoadhesivos otros pegamentos autoadhesivos fusibles, siempre que éstos - al igual que los pegamentos autoadhesivos fusibles de silicona - presenten una alta difusibilidad de sustancia activa y una pequeña solubilidad de sustancia activa, tal como, por ejemplo, pegamentos termofusibles basados en un copolímero de bloques de estireno ("pegamentos autoadhesivos SXS") o pegamentos termofusibles basados en un copolímero de etilenoacetato de vinilo ("pegamentos autoadhesivos EVA").

Preferiblemente, la solubilidad de sustancia activa en los pegamentos autoadhesivos fusibles adecuados para uso en la presente invención (es decir, la solubilidad de un medicamento en un pegamento autoadhesivo fusible adecuado) asciende a 0-2% en peso y preferiblemente a 0-0,5% en peso.

- 30 Los pegamentos autoadhesivos fusibles y especialmente los pegamentos autoadhesivos fusibles de silicona, que son adecuados para uso en la presente invención y tal como éstos se describen con anterioridad, son básicamente conocidos para el experto y pueden obtenerse en el mercado.

- 35 Las partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, es decir, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada en forma de partículas, son conocidas para el experto y se pueden obtener en el mercado. En general, se trata en este caso de partículas con un tamaño de partícula medio (tamaño de grano) de 5 µm a 500 µm, prefiriéndose partículas con un tamaño de partícula medio de 5-100 µm. Siempre que no sea indicado por el fabricante, el tamaño de partícula medio puede obtenerse de una manera conocida para el experto (por ejemplo, mediante una determinación del tamaño de partícula por medio de difracción de láser). Sin embargo, las partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada no deben ser en principio mayores en su extensión más larga que el espesor de la capa o de las distintas capas de la matriz de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención, que contienen al menos un medicamento y las partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada.

La polivinilpirrolidona transversalmente reticulada se caracteriza por que es insoluble en agua y también en disolventes orgánicos.

- 45 En los TTSs según la invención las partículas de polivinilpirrolidona citadas están dispersadas en el pegamento autoadhesivo fusible que forma la capa o capas de matriz que contienen medicamento.

Debido a la insolubilidad en agua de la polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, la integridad de las partículas de polivinilpirrolidona dispersadas en los TTSs según la invención queda garantizada incluso cuando el paciente suda o comienza a sudar mientras lleva uno, dos, o más de los TTSs según la invención sobre la piel.

- 50 La cantidad total de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada en las respectivas capas de la matriz de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención, que comprenden al menos un pegamento autoadhesivo fusible, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, asciende a 1-25%

en peso, preferiblemente 2-15% en peso y de manera especialmente preferida 5-10% en peso.

5 Según una forma de realización preferida, las capas de matriz que contienen medicamento en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención comprenden al menos un pegamento autoadhesivo fusible, especialmente un pegamento autoadhesivo fusible de silicona, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticuladas con un tamaño de partícula medio de 5-500 μm , preferiblemente 5-100 μm .

10 El contenido de medicamento de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención asciende preferiblemente a 5-25% en peso, de manera especialmente preferida 10-20% en peso y particularmente 15-20% en peso, referido siempre a la capa o capas de matriz que contienen medicamento en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención. Asimismo, se prefiere según la invención que la concentración de medicamento sea tal que la capa o capas de matriz estén sobresaturadas respecto de la modificación estable del medicamento o medicamentos.

La relación cuantitativa de medicamento a polivinilpirrolidona en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención está preferiblemente en el intervalo de 10:1 a 1:10.

15 Según otra forma de realización preferida, la capa o capas de matriz que contienen medicamento en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención comprenden al menos un pegamento autoadhesivo fusible, especialmente un pegamento autoadhesivo fusible de silicona, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada con un tamaño de partícula medio de 5-500 μm , preferiblemente 5-100 μm , estando la relación cuantitativa del medicamento o medicamentos a polivinilpirrolidona en el intervalo de 20 10:1 a 1:10.

Como medicamentos para los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención entran en consideración sustancias activas farmacéuticas (así como sus sales), preferiblemente aquellas que presentan una pequeña 25 tendencia a la cristalización espontánea. Particularmente adecuados son los medicamentos que se han elegido del grupo de sustancias activas farmacéuticas que comprende estradiol, preferiblemente estradiol anhidro, así como buprenorfina, rotigotina, rivastigmina, escopolamina, granisetron, lerisetron, ramosetron, ondansetron y pramipexol, y también sales farmacéuticamente aceptables de las sustancias antes citadas.

Según una forma de realización preferida, en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención se emplean como medicamento estradiol anhidro, escopolamina o rotigotina.

30 Los respectivos medicamentos se presentan en una forma no cristalina en los sistemas terapéuticos transdérmicos terminados según la invención.

El término "forma no cristalina" significa en relación con la presente invención que el respectivo medicamento puede presentarse tanto en forma de una solución sólida como en forma amorfa, así como en ambas formas yuxtapuestas.

35 Sin quedar vinculado por esta teoría, se parte de la consideración de que el medicamento o medicamentos se presentan molecularmente dispersos en el agente de dispersión/la fase exterior, es decir, el pegamento autoadhesivo, y una forma no cristalina del medicamento o medicamentos está unida reversiblemente con las partículas de PVP transversalmente reticulada, formando el medicamento o medicamentos unidos con las partículas de PVP transversalmente reticulada una fase interior en forma de un gran número de microrreservorios.

Esto no excluye e incluso implicará normalmente que una determinada proporción del medicamento o medicamentos se presente disuelta en el agente de dispersión hasta su concentración de saturación.

40 En el marco de esta descripción los "microrreservorios" se deben entender como compartimientos en partículas espacial y funcionalmente separados que consisten en una mezcla de medicamento y PVP transversalmente reticulada y que están dispersados en el pegamento autoadhesivo de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención. Preferiblemente, los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención contienen 10^3 a 10^9 y de manera especialmente preferida 10^6 a 10^9 microrreservorios por cm^2 de su superficie.

45 El diámetro máximo de los microrreservorios es menor que el espesor de la capa o capas de matriz que contienen medicamento en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención y asciende preferiblemente hasta un 70% del espesor de la capa o capas de matriz y de manera especialmente preferida hasta 5 a 60% del espesor de la capa o capas de matriz. Para un espesor dado como ejemplo de la capa o capas de matriz de 50 μm , esto corresponde a un diámetro máximo de los microrreservorios en el rango de preferiblemente hasta 35 μm .

50 El término "diámetro máximo" designa el diámetro de los microrreservorios de las tres dimensiones espaciales (dimensión x, y o z) que es la más grande. Es evidente para el experto que en el caso de microrreservorios esféricos el diámetro máximo corresponde al diámetro de los microrreservorios. En el caso de microrreservorios que no están configurados en forma esférica, es decir que se presentan en formas geométricas diferentes, se puede diferenciar

fuertemente su extensión en las respectivas dimensiones x, y y z.

5 Según una forma de realización especialmente preferida, el diámetro medio de los microrreservorios que están distribuidos en la capa o capas de matriz que contienen medicamento en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención está en el intervalo de 1 a 40%, de manera más preferida en el intervalo de 1 a 20% del espesor de la capa o capas de matriz. Para un espesor dado como ejemplo de la capa o capas de matriz de 50 μm , esto corresponde a un diámetro medio de los microrreservorios en el intervalo de preferiblemente 0,5 a 20 μm .

El término "diámetro medio" designa el valor medio del diámetro promedio x, y y z de todos los microrreservorios.

10 Los diámetros máximo y medio de los microrreservorios y el número de microrreservorios por superficie pueden determinarse como sigue. Después de retirar la capa de protección desprendible se examina la superficie de los respectivos sistemas terapéuticos transdérmicos con un microscopio óptico (por ejemplo, con un microscopio Leica tipo DM/RBE, equipado con una cámara tipo Basler A 113C). La medición se realiza mediante el análisis aleatorio con luz polarizada empleando un microscopio de 200 aumentos. Un análisis de imagen puede realizarse, por ejemplo, empleando el software Nikon LuciaDi, versión 4.21, lo que conduce a diámetros medio y máximo para cada muestra.

15 En una forma de realización preferida los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención contienen un medicamento o dos medicamentos y de manera especialmente preferida al menos un medicamento. En otra forma de realización los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención pueden contener también dos o más medicamentos.

20 Con miras a la solución del problema en que se ha basado la presente invención, se deberá evitar en lo posible la aparición de gérmenes de cristalización durante el proceso de fabricación. Por tanto, la fabricación de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención se efectúa preferiblemente aplicando calor.

25 Esto se materializa según la invención haciendo que la temperatura de la masa de pegamento autoadhesivo fusible que contiene medicamento o de la capa o capas de matriz autoadhesivas que contienen medicamento, fabricadas con dicha masa, en los sistemas o parches terapéuticos transdérmicos según la invención esté durante el proceso de fabricación, al menos temporalmente, por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos que se deben incorporar. Este tratamiento a temperatura puede realizarse durante la fabricación de la masa de pegamento autoadhesivo fusible que contiene medicamento y/o durante el revestimiento de la capa posterior impermeable a la sustancia activa. Preferiblemente, la temperatura mencionada está al menos 5-10°C, de manera especialmente preferida al menos 10°C y particularmente 5 a 50°C y preferiblemente 10 a 25°C por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del respectivo medicamento, cumpliéndose en el marco de la presente invención que el punto de referencia en el caso del intervalo de fusión es el valor máximo de este último.

35 El término "modificación estable del respectivo medicamento" designa especialmente la modificación termodinámica estable del respectivo medicamento. Asimismo, el término "modificación estable del respectivo medicamento" comprende en el marco de la presente invención tanto la forma cristalina, incluidas diferentes modificaciones de los cristales (siempre que estén presentes), como la forma amorfa de un medicamento.

Para el tratamiento a temperatura anteriormente descrito es suficiente que la temperatura citada se alcance o se conserve por breve tiempo, preferiblemente durante un periodo de al menos 1 min, especialmente de 1 min a 10 min.

40 Las modificaciones estables de los respectivos medicamentos y los puntos de fusión o los intervalos de fusión de estas modificaciones estables son conocidos para el experto o pueden ser encontrados en la bibliografía especializada.

A continuación, se exponen a modo de ejemplo los puntos de fusión o intervalos de fusión de las modificaciones estables de algunos medicamentos utilizables según la invención:

45 estradiol: 173-179°C;
 buprenorfina: 209°C;
 rotigotina: 97°C;
 tartrato de rivastigmina: 123-125°C;
 hidrobromuro de escopolamina: 195°C;
 50 hidrocloreuro de granisetron: 290-292°C;
 hidrocloreuro de ondansetrón: 178,5-179,5°C;
 dihidrocloreuro de pramipexol: 296-298°C.

El éxito según la invención, concretamente la evitación de la recristalización del medicamento en una capa de matriz sobresaturada con medicamento para un sistema terapéutico transdérmico, se presenta especialmente en la

combinación de las formulaciones según la invención con el tratamiento a temperatura anteriormente descrito.

Para la aplicación del procedimiento de fabricación según la invención son adecuados especialmente aquellos medicamentos que tienen un punto de fusión o un intervalo de fusión que está entre 20°C y 350°C. Especialmente adecuados son los medicamentos con un punto de fusión o un intervalo de fusión entre 30°C y 200°C.

- 5 El que un medicamento determinado presente una pequeña tendencia a la cristalización espontánea y, por tanto, sea especialmente adecuado para la presente invención, se puede determinar mediante un experimento previo en el que se determine primero la solubilidad de saturación del medicamento en un disolvente, preferiblemente etanol.

10 A este fin, se agita una suspensión de la modificación estable del medicamento en el disolvente a 25°C durante 24 horas de modo que se ajuste un equilibrio. Después de una filtración, se determina el contenido de medicamento en la parte sobrante mediante un método analítico adecuado que es conocido para el experto. A continuación, se prepara con el mismo disolvente una solución doblemente concentrada, a cuyo fin se incorpora una cantidad pesada correspondiente de medicamento en el disolvente. La suspensión primeramente obtenida se calienta hasta que se hayan disuelto todos los restos del medicamento cristalino en el disolvente. Se tiene que reponer el disolvente evaporado durante este tiempo y se tiene que enfriar seguidamente la solución.

15 Se llena con la solución una ampolla de vidrio con un volumen como máximo 1 ml y se calienta la solución en la ampolla cerrada una vez más durante al menos 10 minutos hasta una temperatura que está al menos 10°C por encima del punto de fusión (o por encima del intervalo de punto de fusión) de la modificación estable del medicamento, y luego se almacena dicha solución durante 24 horas a 25°C. Los medicamentos, que en estas condiciones permanecen disueltos en el disolvente líquido, muestran una pequeña tendencia a la cristalización espontánea y, por tanto, son especialmente adecuados para poder transformarlos con el procedimiento según la invención en un TTS según la invención.

25 Para fabricar los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención se prefiere un procedimiento en el que se produce sin disolvente la masa de pegamento autoadhesivo fusible que contiene medicamento para la capa o capas de matriz. A este fin, se calienta el pegamento autoadhesivo fusible hasta que puedan añadirse polivinilpirrolidona sólida transversalmente reticulada, presentada en forma de partículas, y la cantidad necesaria de uno, dos o más y preferiblemente de al menos un medicamento/medicamentos cristalinos amorfos y se puedan dispersar los materiales añadidos en la masa de pegamento autoadhesivo fusible por amasado o agitación. Preferiblemente, se emplea como pegamento autoadhesivo fusible un pegamento autoadhesivo fusible de silicona.

30 El pegamento autoadhesivo fusible se calienta entonces a una temperatura que está 5-20°C y preferiblemente alrededor de 10°C por encima de la temperatura de reblandecimiento de la masa de pegamento autoadhesivo fusible y al mismo tiempo por debajo del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos que se deben incorporar.

35 La selección de uno de los pegamentos autoadhesivos fusibles anteriormente descritos con un intervalo de fusión correspondiente para su empleo en los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención se ajusta así también al medicamento o medicamentos que se deben incorporar y a sus respectivos puntos de fusión o intervalos de fusión.

Además, se pueden añadir a la masa de pegamento autoadhesivo fusible sustancias auxiliares farmacéuticas que son conocidas para el experto, por ejemplo reforzadores de permeación, plastificantes, antioxidantes y similares.

40 La masa de pegamento autoadhesivo fusible que contiene medicamento, así obtenida, se aplica sobre un soporte de polímero adecuado en forma de película o de lámina por medio de un procedimiento adecuado, por ejemplo mediante extrusión de ranura o revestimiento con un rodillo rascador o un cajón de pintura a brocha. En una forma de realización preferida el soporte de polímero de forma de película o de lámina forma la capa posterior impermeable a la sustancia activa del TTS terminado.

45 Inmediatamente después del revestimiento del soporte de polímero se enfría la masa de pegamento autoadhesivo fusible aplicada y, dado que ésta es espontáneamente pegajosa, se la puede cubrir con una película de polímero adicional o una lámina de polímero adicional. Sin embargo, es posible también aplicar otros revestimientos que contengan medicamento sobre el soporte de polímero ya revestido, antes de que éste sea cubierto con la película de polímero adicional o la lámina de polímero adicional.

50 Según una forma de realización preferida, la película de polímero adicional o la lámina de polímero adicional forma la capa de protección desprendible del TTS terminado.

Por troquelado del laminado obtenido, que consiste en una, dos o más capas de matriz que contienen medicamento entre dos estratos de lámina de polímero o película de polímero, se obtienen los distintos sistemas terapéuticos transdérmicos de la presente invención, que pueden envasarse en envases individuales.

Durante la fabricación de los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención con arreglo al procedimiento

anteriormente descrito se realiza adicionalmente un tratamiento a temperatura en el que se eleva al menos temporalmente la temperatura durante la fabricación de la masa de pegamento autoadhesivo fusible que contiene medicamento y/o el revestimiento del soporte de polímero por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del respectivo medicamento o medicamentos.

- 5 Preferiblemente, el tratamiento a temperatura en el procedimiento anteriormente descrito se efectúa a una temperatura que está al menos 5-10°C, de manera especialmente preferida al menos 10°C y particularmente 5 a 50°C y preferiblemente 10 a 25°C por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del respectivo medicamento o medicamentos.

10 Para el tratamiento a temperatura es suficiente que se alcance o se conserve por breve tiempo la temperatura citada, preferiblemente durante un periodo de al menos 1 min, especialmente de 1 min a 10 min.

15 Se prefiere también un sistema terapéutico transdérmico según lo anterior que se caracteriza por que se realizó durante la fabricación de la capa o capas de matriz que contienen medicamento y/o el revestimiento de la capa posterior impermeable a la sustancia activa del sistema terapéutico transdérmico un tratamiento a temperatura en el que la temperatura estaba por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión, preferiblemente al menos 5-10°C, de manera especialmente preferida al menos 10°C y particularmente 5 a 50°C y preferiblemente 10 a 25°C por encima del punto de fusión o del intervalo de punto de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos.

En una forma de realización preferida el procedimiento para fabricar los sistemas terapéuticos transdérmicos según la invención comprende

20 a) la fabricación de una masa de pegamento autoadhesivo que contiene medicamento y que comprende al menos un pegamento autoadhesivo, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticuladas, consistiendo el pegamento autoadhesivo en un pegamento autoadhesivo fusible y dispersándose el medicamento y las partículas de polivinilpirrolidona en el pegamento autoadhesivo fusible;

25 b) el revestimiento de un soporte de polímero de forma de película o de lámina con la masa de pegamento autoadhesivo que contiene medicamento;

y se caracteriza por que se efectúa durante la fabricación un tratamiento a temperatura en el que la temperatura está por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos.

30 Preferiblemente, la temperatura durante el tratamiento a temperatura está al menos 10°C por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos.

En otra forma de realización preferida el procedimiento comprende los pasos adicionales siguientes:

c) recubrimiento del revestimiento con una lámina de polímero o una película de polímero,

d) troquelado de sistemas terapéuticos transdérmicos individuales,

e) envasado de los sistemas terapéuticos transdérmicos individuales.

35 El tratamiento a temperatura en el procedimiento anteriormente descrito se efectúa de manera preferida durante la fabricación de la masa de pegamento autoadhesivo que contiene medicamento y/o el revestimiento del soporte de polímero de forma de película o de lámina.

40 En una forma de realización especialmente preferida el pegamento autoadhesivo fusible empleado en el procedimiento anteriormente descrito consiste en un pegamento autoadhesivo fusible de silicona que contiene también preferiblemente un polímero de silicona constituido por polidimetilsiloxano.

Se prefiere también un sistema terapéutico transdérmico que haya sido fabricado por medio del procedimiento anteriormente descrito.

Ejemplo:

45 Se calienta una masa de pegamento termofusible (masa de pegamento autoadhesivo fusible) a base de un polímero de silicona hasta una temperatura que está 10°C por encima del punto de reblandecimiento del pegamento autoadhesivo fusible. Seguidamente, se añaden 15% en peso de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada con un tamaño de partícula medio de 20 µm y los estabilizadores eventualmente necesarios. Se dispersan las partículas de polivinilpirrolidona por amasado en la masa de pegamento autoadhesivo fusible. A continuación, se añade un 10% en peso de un medicamento en forma sólida y se le distribuye también por amasado en la masa de pegamento autoadhesivo fusible. Finalmente, se calienta la masa de pegamento autoadhesivo fusible hasta una temperatura

ES 2 570 205 T3

que está 10°C por encima de la temperatura de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del medicamento.

- 5 La masa de pegamento autoadhesivo fusible que contiene medicamento, así obtenida, se extruye por una boquilla de ranura con un espesor de 100 µm sobre un soporte de polímero laminar en forma de una lámina de poliéster de 20 µm de espesor y se cubre la capa extruida con una lámina de protección adecuada. Se troquelan entonces TTSS individuales en el laminado total así obtenido y se envasan éstos en bolsas sellables.

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS) que comprende una capa posterior impermeable a la sustancia activa, una matriz constituida por una, dos o más capas y una capa de protección desprendible, **caracterizado** por que
- 5 la capa o capas de matriz o al menos una de las capas de matriz comprenden al menos un pegamento autoadhesivo, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, y
- durante la fabricación de la capa o capas de matriz que contienen medicamento y/o el revestimiento de la capa posterior impermeable a la sustancia activa del sistema terapéutico transdérmico se ha realizado un tratamiento a temperatura en el que la temperatura estaba por encima del punto de fusión o el intervalo de punto de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos, preferiblemente al menos 10°C por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de dicha modificación estable,
- 10 consistiendo el pegamento autoadhesivo en un pegamento autoadhesivo fusible.
2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, **caracterizado** por que el pegamento autoadhesivo fusible es un pegamento autoadhesivo fusible de silicona que contiene un polímero de silicona constituido por polidimetilsiloxano.
- 15 3. Sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado** por que el tamaño de partícula medio de las partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada asciende a 5-500 µm, preferiblemente 5-100 µm.
4. Sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por que el medicamento o medicamentos presentan una pequeña tendencia a la cristalización espontánea.
- 20 5. Sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por que el medicamento o los medicamentos se seleccionan del grupo que comprende estradiol anhidro, así como buprenorfina, rotigotina, rivastigmina, escopolamina, granisetron, lerisetron, ramosetron, ondansetron y pramipexol, y también sales farmacéuticamente aceptables de los medicamentos antes citados.
- 25 6. Sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por que la relación cuantitativa del medicamento o medicamentos a la polivinilpirrolidona está en el intervalo de 10:1 a 1:10.
7. Sistema terapéutico transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por que el medicamento o medicamentos y las partículas de polivinilpirrolidona se presentan en un gran número de microrreservorios.
8. Procedimiento para fabricar un TTS que comprende
- 30 a) la fabricación de una masa de pegamento autoadhesivo que contiene medicamento y que comprende al menos un pegamento autoadhesivo, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, consistiendo el pegamento autoadhesivo en un pegamento autoadhesivo fusible y dispersándose el medicamento y las partículas de polivinilpirrolidona en el pegamento autoadhesivo fusible;
- 35 b) el revestimiento de un soporte de polímero en forma de película o de lámina con la masa de pegamento autoadhesivo que contiene medicamento;
- caracterizado** por que se efectúa durante la fabricación un tratamiento a temperatura en el que la temperatura está por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos.
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** por que la temperatura durante el tratamiento a temperatura está al menos 10°C por encima del punto de fusión o del intervalo de fusión de la modificación estable del medicamento o medicamentos.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizado** por los pasos adicionales siguientes:
- c) recubrimiento del revestimiento con una lámina de polímero o una película de polímero,
- 45 d) troquelado de sistemas terapéuticos transdérmicos individuales,
- e) envasado de los sistemas terapéuticos transdérmicos individuales.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizado** por que el tratamiento a temperatura se efectúa durante la fabricación de la masa de pegamento que contiene medicamento y/o el

revestimiento del soporte de polímero en forma de película o de lámina.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** por que el pegamento autoadhesivo fusible consiste en un pegamento autoadhesivo fusible de silicona que contiene un polímero de silicona constituido por polidimetilsiloxano.

- 5 13. Sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa posterior impermeable a la sustancia activa, una matriz constituida por una, dos o más capas y una capa de protección desprendible, **caracterizado** por que la capa o capas de matriz o al menos una de las capas de matriz comprenden al menos un pegamento autoadhesivo, al menos un medicamento y partículas de polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, consistiendo el pegamento autoadhesivo en un pegamento autoadhesivo fusible, fabricado por medio de un procedimiento según cualquiera de
- 10 las reivindicaciones 8 a 12.