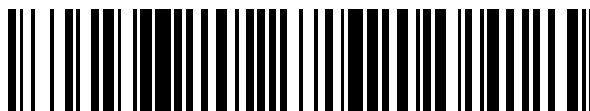


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 052**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2010 PCT/EP2010/004272**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11042077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10734917 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2488166**

54 Título: **Sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen 4-n-butilresorcina**

30 Prioridad:

**09.10.2009 DE 102009048973**

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

**17.08.2017**

73 Titular/es:

**BEIERSDORF AG (100.0%)  
Unnastrasse 48  
20253 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**SCHERNER, CATHRIN;  
WÖLLER, KARL-HEINZ;  
WOLBER, RAINER y  
KOLBE, LUDGER**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 630 052 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

Sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen 4-n-butilresorcina

5 La presente invención se refiere a sistemas terapéuticos transdérmicos, vendajes planos autoadhesivos, en particular parches cosméticos y médicos, que contienen 4-n-butilresorcina.

10 Los melanocitos son responsables de la pigmentación de la piel, que pueden encontrarse en la capa más baja de la epidermis, el estrato basal, junto con las células basales como células formadoras del pigmento (que se producen dependiendo del tipo de piel o bien de manera aislada o sin embargo de manera más o menos acumulada).

15 Los melanocitos contienen como orgánulos celulares característicos melanosomas, en los que se forma la melanina. Entre otras cosas con la excitación mediante radiación UV se forma melanina de manera reforzada. Esta se transporta a través de las capas vivas de la epidermis (queratinocitos) después de todo a la capa córnea (corneocitos) y produce un color de la piel de pardusco a negro-marrón más o menos marcado.

20 La melanina se forma como etapa final de un proceso oxidativo, en el que tirosina con acción conjunta de la enzima tirosinasa a través de varios productos intermedios se transforma en las eumelaninas de marrones a negro-marrones (DHICA-melanina y DHI-melanina) o con la participación de compuestos que contienen azufre se transforma en la feomelanina rojiza. DHICA-melanina y DHI-melanina se producen a través de los productos intermedios comunes dopaquinona y dopacroma. Esta última se convierte, parcialmente con participación de otras enzimas, o bien en ácido indol-5,6-quinon-carboxílico o en indol-5,6-quinona, de lo que se producen las dos eumelaninas mencionadas.

25 La producción de feomelanina transcurre entre otros a través de los productos intermedios dopaquinona y cisteinildopa. Se controla la expresión de las enzimas que sintetizan melanina mediante un factor de transcripción específico (factor de transcripción asociado a microftalmia, *microphthalmia-associated transcription factor*, MITF). Además de los procesos enzimáticos descritos de la síntesis de melanina son importantes en los melanosomas aún otras proteínas para la melanogénesis. Un papel importante parece corresponder en este caso a la denominada p-  
30 proteína, siendo confusa aún la función exacta.

35 Además del proceso descrito anteriormente de la síntesis de melanina en los melanocitos, es decisivamente importante en la pigmentación de la piel también la transferencia de los melanosomas, su permanencia en la epidermis así como su degradación y la degradación de la melanina. Pudo mostrarse que para el transporte de los melanosomas desde los melanocitos hacia los queratinocitos es importante el receptor PAR-2 (M. Seiberg *et al.*, 2000, J. Cell. Sci., 113:3093-101).

40 Además, el tamaño y la forma de los melanosomas tienen influencia sobre sus propiedades de dispersión de luz y por consiguiente el aspecto de color de la piel. Así, en negroafricanos se encuentran melanosomas intensamente grandes esferoidales, que se encuentran individualmente, mientras que en el caso caucasianos se encuentran melanosomas más bien más pequeños, que se encuentran en grupos.

45 Los problemas con la hiperpigmentación de la piel tienen diversos orígenes o son efectos secundarios de muchos procesos biológicos, por ejemplo radiación UV (por ejemplo pecas, efélides), disposición genética, falta de pigmentación de la piel durante la curación de heridas o cicatrización (hiperpigmentación postinflamatoria) o del envejecimiento de la piel (por ejemplo *Lentiginos seniles*).

50 Tras reacciones inflamatorias reacciona el sistema de pigmentación de la piel con reacciones parcialmente opuestas. Pueden producirse tanto hiperpigmentaciones como también hipopigmentaciones postinflamatorias. Las hipomelanosos postinflamatorias se producen, entre otras cosas, con frecuencia en asociación con la atopía, lupus eritematoso y psoriasis. Las distintas formas de reacción del sistema de pigmentación de la piel humana como consecuencia de los acontecimientos inflamatorios se entienden solo de manera muy incompleta.

55 Los problemas con la hiperpigmentación postinflamatoria se producen con frecuencia en tipos de piel más oscura. En particular en personas de color macho se conoce el problema de la *Pseudofollikulitis barbae*, que va acompañado con una falta de pigmentación cosméticamente indeseada o arrastra ésta. También formas de melasma, que se producen en particular en mujeres de pertenencia asiática en el rostro y en la zona del escote, así como distintas formas de la pigmentación irregular de la piel pertenecen a las hiperpigmentaciones postinflamatorias. Además se consideran también las ojeras oscuras una forma de hiperpigmentaciones postinflamatorias, transcurriendo la inflamación subyacente en la mayoría de los casos de manera subclínica.  
60

En muchos casos se intensifica aún la falta de pigmentación postinflamatoria de este tipo mediante la acción de la luz solar (luz UV), sin que se produzca una inflamación inducida por UV (quemadura solar).

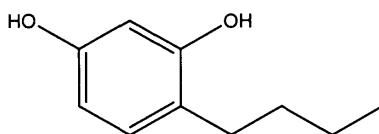
65 Se conocen principios activos y preparaciones que contrarrestan la pigmentación de la piel. En el uso práctico son esencialmente preparados a base de hidroquinona, que sin embargo por una parte muestran su acción solo tras

aplicación de varias semanas, siendo dudosa su aplicación demasiado larga por otra parte por motivos toxicológicos. Por Albert Kligman *et al.* se desarrolló una denominada "trifórmula", que representa una combinación del 0,1 % de tretinoína, el 5,0 % de hidroquinona, el 0,1 % de dexametasona (A. Kligman, 1975, Arch. Dermatol., 111:40-48). Sin embargo es también esta formulación muy discutida debido a posibles modificaciones irreversibles en el sistema de pigmentación de la piel.

Además se usan procedimientos que pelan la piel ("peelings" químicos y mecánicos), que arrastran sin embargo con frecuencia reacciones inflamatorias y debido a las hiperpigmentaciones postinflamatorias que se producen tras esto pueden conducir incluso a pigmentación más intensa en lugar de reducida. Todos estos procedimientos habituales, que se usan también para el tratamiento de hiperpigmentaciones postinflamatorias, se caracterizan por efectos secundarios drásticos.

Se conocen preparaciones cosméticas con 4-n-butilresorcina, por ejemplo por el documento EP 1 490017.

La 4-n-butilresorcina, CAS[18979-61-8], está caracterizada por la estructura química



La 4-n-butilresorcina se denomina también rucina o lucina. Ésta inhibe la producción de melanina, inhibiendo ésta la enzima necesaria para la síntesis de melanina (melanogénesis), la tirosinasa. Se inhibe en primer lugar la producción de melanina, entonces se bloquea la producción de la melanina negra, que es responsable de la coloración intensa de las manchas pigmentarias.

La 4-n-butilresorcina tiene el inconveniente formulatorio de que ésta tiende a decolorarse, y las preparaciones cosméticas o dermatológicas que la contienen.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos ("TTS") se conocen en sí. Es desventajoso en caso de los TTS que habitualmente durante el tiempo de aplicación se libera sólo aproximadamente del 10 % al 20 % de la carga de principio activo del parche. (Comentario con respecto a la Farmacopea Europea, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, fase: fascículo de actualización 2009).

Por tanto, el objetivo de la siguiente invención era poner remedio a los inconvenientes del estado de la técnica.

Fue sorprendente y no previsible para el experto que se suprimieran los inconvenientes del estado de la técnica mediante sistemas terapéuticos transdérmicos que contienen como principio activo 4-n-butilresorcina.

Para la elaboración de un parche autoadhesivo eficaz que contiene 4-butyl-resorcina con liberación optimizada para el tratamiento de trastornos de pigmentación de la piel se prepararon distintos sistemas de matriz autoadhesivos con un 1 % del principio activo y se sometieron a estudio para determinar sus propiedades de liberación tras 24 horas sobre la piel de cerdo por medio de celdas de Franz:

- una matriz no polar a base de caucho sintético y natural (KA)
- una película adhesiva en húmedo polar a base de poli(ácido acrílico) / poli(alcohol vinílico) (FKF)
- una matriz no polar a base de un copolímero de poli(ácido acrílico) (PAC)
- una matriz de gel libre de agua, polar a base de poli(ácido acrílico) / polivinilpirrolidona (WFG)
- una matriz de polioisobutileno no polar (PIB)
- una matriz de gel de agua polar a base de agar-agar / poli(ácido acrílico) (WG)

Resultados de la liberación de principio activo de distintos sistemas de matriz:

(KA)	(FKF)	(PAC)	(WFG)	(PIB)	(WG)
7,4 %	17,8 %	18,1 %	20,6 %	22,2 %	34,0 %

Basándose en los primeros resultados anteriores se seleccionaron la matriz de polioisobutileno no polar y la matriz de gel de agua polar para otros estudios de optimización con respecto a la liberación de 4-n-butilresorcina.

La liberación de principio activo puede controlarse de manera ventajosa mediante el espesor de capa del TTS.

Se prepararon de los dos sistemas, PIB y WG, en cada caso muestras con espesor de capa de 1,00; 0,75; 0,50; 0,30 y 0,15 mm y se sometieron a estudio.

Resultados de la liberación de principio activo de distintos espesores de capa de matriz:

	1,00 mm	0,75 mm	0,50 mm	0,30 mm	0,15 mm
(PIB)	22,2 %	27,4 %	26,7 %	42,7 %	46,4 %
(WG)	34,0 %	48,3 %	41,8 %	66,2 %	56,8 %

5 Como compromiso entre la liberación de principio activo porcentual, la cantidad de principio activo liberada absoluta y la capacidad de manipulación del parche autoadhesivo acabado se considera en los dos sistemas de matriz un espesor de capa entre 1,00 mm y 0,01 mm, preferentemente 0,50 y 0,20 mm y de muy manera especialmente preferente de 0,30 mm. En particular, el parche autoadhesivo que se basa en un gel de agua polar de acuerdo con la invención muestra con aproximadamente el 65 % del principio activo una liberación sorprendentemente alta en comparación con aplicaciones de parche habituales.

10 Para llevar el sistema de matriz PIB igualmente a este intervalo de liberación de principio activo se realizaron otros ensayos por medio de incorporación de aditivos habituales para el aumento de la hidrofilia de la matriz así como también de aceleradores de la penetración habituales.

15 La incorporación del 35 % de celulosa en la matriz PIB no dio como resultado ninguna diferencia significativa en la liberación del principio activo en comparación con una matriz no cargada con celulosa.

20 Como aceleradores de la penetración habituales se incorporaron entonces en cada caso un 5 % de palmitato de isopropilo (IPP) o un 5 % de miristato de isopropilo (IPM) en una correspondiente matriz PIB y se determinó la liberación de 4-n-butilresorcina de los productos finales, preparados a partir de esto, de 0,30 mm de espesor de capa.

Resultados de la liberación del principio activo de matriz PIB de distintos aceleradores de la penetración:

	Matriz PIB más 5 % de IPP	Matriz PIB más 5 % de IPM
Liberación de 4-n-butilresorcina	33,2 %	61,3 %

25 Sorprendentemente mostró la adición del 5 % de IPM una liberación de principio activo de la matriz PIB casi el doble de alta que la adición del acelerador de la penetración homólogo IPP.

30 Con aproximadamente el 61 % de liberación de 4-n-butilresorcina de la matriz PIB no polar pudo conseguirse un orden de magnitud análogo al de la matriz de gel de agua polar con aproximadamente el 65 %.

Ejemplos de la preparación de matrices de gel de agua autoadhesivas polares se han descrito en el documento DE 102 60 872.

35 Ejemplos de la preparación de matrices PIB autoadhesivas no polares se han descrito en el documento EP 1335755.

40 Como materiales de soporte para parches autoadhesivos polares como no polares de acuerdo con la invención con liberación de principio activo optimizada para el tratamiento de trastornos de pigmento de la piel son apropiados todos los materiales de capa planos habituales como por ejemplo tejido, láminas, materiales textiles no tejidos etc. En el caso de materiales de soporte mencionados en el último lugar son ventajosos en particular los denominados materiales no tejidos de bajo espesor de capa, dado que éstos sobre las matrices con respecto a la piel apenas son ópticamente llamativos. Es especialmente ventajoso el uso de láminas de polímero muy delgadas, de espesor de capa inferior a 100 µm, flexibles y transparentes a translúcidas, en particular aquellas láminas de poliuretano preparadas a partir de dispersión acuosa.

45 Pueden usarse sin embargo también láminas de todas las otras películas de polímero conocidas, como por ejemplo polietileno, acetato de etilvinilo etc. En el caso de la matriz de poliisobutileno no pudieron determinarse diferencias significativas de la liberación de principio activo con el uso de materiales de soporte con permeabilidades al vapor de agua significativamente distintas (velocidad de transmisión de vapor de agua, *water vapour transmission rate*; WVTR) de 5933,5 g/m<sup>2</sup>\*24 h (viscosa) a través de 1509,9 g/m<sup>2</sup>\*24 h (poliuretano) a 25,7 g/m<sup>2</sup>\*24 h (polietileno). Es causal según esto la hidrofobia de la matriz de PIB como factor determinante para la WVTR. Con el uso de cargas hidrófilas, tal como por ejemplo celulosa o derivados de poli(ácido acrílico), en una matriz de PIB pueden volverse relevantes de nuevo sin embargo materiales de soporte de distinta WVTR como factor determinante de la liberación de principio activo.

55 En el caso del gel de agua puede influenciarse significativamente la liberación de principio activo mediante la WVTR del material de soporte usado. Así mostraron por ejemplo muestras con soporte de viscosa una liberación de principio activo más alta en un 14 % con respecto a muestras con soportes de PU.

5 Dado que las matrices de gel de agua, como también de poliisobutileno de acuerdo con la invención son de transparente a como máximo translúcidas, apenas se perciben ópticamente parches ocultos con las láminas descritas anteriormente como materiales de soporte y pueden usarse de manera discreta por tanto también durante espacios de tiempo más largos. Mediante una correspondiente coloración de las matrices o cubierta con un soporte previamente coloreado puede prepararse un parche de acuerdo con la invención, sin embargo, también en un tono de piel discreto.

10 Los parches autoadhesivos de acuerdo con la invención pueden tener cualquier forma y tamaño discrecional, por ejemplo redondo, rectangular, cuadrado etc. Es especialmente ventajoso que los parches de acuerdo con la invención a base de PIB como también a base de WG puedan cortarse de manera adecuada por el usuario por medio de tijeras habituales en el comercio en cualquier forma y tamaño discrecional, para adaptar el parche de manera exacta al área de tratamiento deseada.

15 Se ha mostrado que las matrices de gel de agua como también de poliisobutileno de acuerdo con la invención han resultado eficaces y manejables de manera especialmente buena en particular para el tratamiento de hiperpigmentaciones locales como manchas por la edad, efélides, hiperpigmentaciones postinflamatorias (por ejemplo como consecuencia de *Pseudofollikulitis barbae*), cuando éstas se encontraban en forma de redonda a ovalada con un diámetro de  $\leq 20$  mm, preferentemente  $\leq 15$  mm, de manera muy especialmente preferente  $\leq 10$  mm.

20 Se ha mostrado que las matrices de gel de agua como también de poliisobutileno de acuerdo con la invención han resultado eficaces y manejables de manera especialmente buena en particular para el tratamiento de hiperpigmentaciones locales como melasma, cuando éstas presentaban una superficie  $\geq 25$  cm<sup>2</sup>, preferentemente  $\geq 15$  cm<sup>2</sup>, de manera muy especialmente preferente  $\geq 4$  cm<sup>2</sup>.

25 **Ejemplos:**

Ejemplo 1; película adhesiva en húmedo a base de poli(ácido acrílico) / poli(alcohol vinílico) (FKF)

	% en peso
poli(alcohol vinílico)	68,0
poli(ácido acrílico)	16,5
polietilenglicol 400	9,5
glicerina	5,0
4-n-butilresorcina	1,0

30 Ejemplo 2; matriz de gel libre de agua polar, base de poli(ácido acrílico) / polivinilpirrolidona (WFG)

	% en peso
dexpantenol	3,0
propanodiol	5,0
polietilenglicol 400	18,0
poli(ácido acrílico)	22,5
polivinilpirrolidona	3,5
dióxido de silicio	4,0
glicerina	43,0
4-n-butilresorcina	1,0

Ejemplo 3; matriz de poliisobutileno no polar (PIB)

	% en peso
PIB 12	21,5
PIB 80	20,0
PIB 12	10,0
celulosa	33,0
miristato de isopropilo	5,0
éster decílico de ácido oleico	9,5
4-n-butilresorcina	1,0

## ES 2 630 052 T3

Ejemplo 4; matriz de gel de agua polar a base de agar-agar / poli(ácido acrílico) (WG).

	% en peso
agua	49,1
sorbitol	15,7
agar-agar	2,0
glicerina	20,0
poli(ácido acrílico)	8,0
NaOH 45 %	4,2
4-n-butilresorcina	1,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Vendajes planos autoadhesivos, terapéuticos, transdérmicos, en forma de parche cosmético o médico, que contienen como principio activo 4-n-butilresorcina.
- 10 2. Sistemas terapéuticos transdérmicos, vendajes planos autoadhesivos, en particular parches cosméticos y médicos según la reivindicación 1, **caracterizados por que** se encuentran como sistemas de matriz.
- 15 3. Sistemas terapéuticos transdérmicos, vendajes planos autoadhesivos, en particular parches cosméticos y médicos según la reivindicación 2, **caracterizados por que** la matriz se selecciona de las matrices no polares a base de caucho sintético y natural (KA), la película adhesiva en húmedo polar a base de poli(ácido acrílico) / poli(alcohol vinílico) (FKF), las matrices no polares a base de copolímeros de poli(ácido acrílico) (PAC), las matrices de gel anhidro polares a base de poli(ácido acrílico) / polivinilpirrolidona (WFG), las matrices de poliisobutileno no polares (PIB), la matriz de gel de agua polar a base de agar-agar / poli(ácido acrílico) (WG).
- 20 4. Sistemas terapéuticos transdérmicos, vendajes planos autoadhesivos, en particular parches cosméticos y médicos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizados por que** contienen del 0,001 - 10 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,01 - 1 % en peso, de 4-n-butilresorcina, con respecto a la composición total de las preparaciones.
- 25 5. Sistemas terapéuticos transdérmicos, vendajes planos autoadhesivos, en particular parches cosméticos y médicos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizados por que** las preparaciones contienen del 0,001 - 10 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,01 - 7,5 % en peso, de manera muy especialmente preferente del 0,1-5 % en peso de acelerador de la penetración, en particular palmitato de isopropilo y/o miristato de isopropilo, con respecto a la composición total de las preparaciones.
- 30 6. Sistemas terapéuticos transdérmicos según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizados por** una liberación de principio activo de 4-n-butilresorcina de > 30 % en 24 h, preferentemente del 55 - 65 % en 24 h.
7. Sistemas terapéuticos transdérmicos, vendajes planos autoadhesivos, en particular parches cosméticos y médicos según una de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento de trastornos de pigmentación locales, en particular hiperpigmentaciones locales tales como manchas por la edad, efélides, hiperpigmentaciones postinflamatorias (por ejemplo como consecuencia de *Pseudofollikulitis barbae*), melasma.