

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 439**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

C08K 3/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2005 E 12006147 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2529732**

54 Título: **Sistema terapéutico transdermal con una capa adhesiva, procedimiento para la siliconización de una capa de respaldo del sistema y utilización de la capa de respaldo**

30 Prioridad:

13.09.2004 DE 102004044578

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

27.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MÜLLER, WALTER y
LEONHARD, JOHANNES**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 634 439 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 transdermal con una capa adhesiva, procedimiento para la siliconización de una capa de respaldo del sistema y utilización de la capa de respaldo

5 La invención se refiere a un sistema terapéutico transdermal que contiene una capa de respaldo, una capa polimérica que está en contacto con la capa de respaldo, que presenta pegamento de silicona y una capa de protección desprendible que se encuentra en contacto con la capa polimérica, a un procedimiento para la fabricación de una capa de respaldo siliconada del sistema y a la utilización de la capa de respaldo.

10 Los sistemas terapéuticos transdermales (STT) o bien parches que contienen sustancias activas se han transformado con el correr del tiempo en una forma de medicamento establecida. A pesar de ello no se han solucionado hasta ahora de forma satisfactoria algunos de los problemas asociados con esta forma de medicamento. Uno de estos problemas concierne especialmente a los así llamados sistemas de matriz o bien sistemas, que tienen una estructura relacionada con los sistemas de matriz. Un sistema de matriz de este tipo o STT de matriz consiste en el caso más sencillo en una capa de respaldo, una capa de matriz que contiene sustancia activa preferentemente autoadhesiva y una capa de protección que debe ser retirada antes del uso. Frecuentemente se observa al portar el STT después de algún tiempo la formación de un borde oscuro más o menos tenue alrededor del parche sobre la piel, o bien quedan residuos de pegamento sobre la piel al retirar el STT. Este fenómeno se puede observar de forma particularmente llamativa en el caso de un STT adecuado para la aplicación de varios días. La causa para estos dos fenómenos es una adherencia insuficiente de la matriz del parche a la capa de protección del sistema. Debido a esta adherencia insuficiente y a movimientos corporales en el lugar de aplicación se produce un escape del pegamento en las orillas del sistema y el pegamento escurrido puede entrar en contacto con la vestimenta. Por medio del contacto con la vestimenta se pegan fibras textiles sobre el pegamento escurrido y le confieren en la mayoría de los casos un aspecto oscuro. Después de retirar el STT, permanece el pegamento escurrido en forma de manchas oscuras sobre la piel. Si la adherencia a la capa de respaldo es particularmente mala, puede también la matriz desprenderse superficialmente de la capa de respaldo y quedar sobre la piel. Particularmente propensos a estos fenómenos son los adhesivos a base de siliconas. Esto se debe a que los pegamentos de silicona son apolares y, por lo tanto, se adhieren de forma relativamente insatisfactoria a las superficies más o menos polares de la capa de respaldo que consiste en la mayoría de los casos de politereftalato de etileno (PET). A esto hay que añadir que los pegamentos de silicona disponen de solo una escasa cohesión y por lo tanto de una tendencia particularmente marcada a escaparse del sistema. Los pegamentos de silicona se comportan, por lo tanto, como un líquido viscoso y en consecuencia la dispersión sobre una superficie de gran tamaño se designa también como "fluencia en frío".

El cometido de la presente invención es, por lo tanto, mejorar la adherencia de la capa de respaldo de un sistema terapéutico transdermal con la capa polimérica que contiene sustancia activa, que contiene al menos un pegamento de silicona, e impedir en gran parte el escape del pegamento de silicona del sistema.

35 Este cometido se consigue de acuerdo con la invención por medio de un sistema terapéutico transdermal descrito al principio, de forma tal de proveer al lado de contacto de la capa de respaldo con una capa adhesiva obtenida por siliconación.

En una configuración de la invención, la capa adhesiva es una capa de organopolisiloxano. En particular la capa adhesiva contiene organopolisiloxano con grupos vinilo y organopolisiloxanos con grupos Si-H.

40 De manera preferida, la capa de respaldo es una lámina de material plástico seleccionado del grupo que comprende poliéster, en particular politereftalato de etileno, polipropileno, polietileno, poliuretano, capas de EVA en combinación con poliéster, policloruro de vinilideno, poliaramida, copolímeros de (met)acrilato de etileno.

Las restantes realizaciones de la invención se desprenden de las características de las reivindicaciones 5 a 9.

El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de una capa de respaldo, que se emplea en un sistema terapéutico transdermal, se distingue porque se silicona la superficie de la capa de respaldo que se va a poner en contacto con una capa polimérica, que está provista de micro reservorios. Esto tiene lugar preferentemente en un modo tal que se mezclan organopolisiloxanos con grupos vinilo y organopolisiloxanos con grupos Si-H funcionales y se recubre con la mezcla en presencia de un catalizador la superficie de la capa de respaldo. Seguidamente se trata térmicamente la superficie recubierta de la capa de respaldo hasta la formación de una capa de polisiloxano firmemente fijada a la capa de respaldo. Como catalizador se emplea, por ejemplo, un catalizador de platino. El tratamiento térmico se lleva a cabo en un horno de calentamiento o en un túnel de calentamiento de corriente de aire. La temperatura es de aproximadamente 80 a 100° C, pero también puede encontrarse por debajo de 80° C.

55 Todo sistema autoadhesivo, ya se trate como en este caso de un sistema terapéutico transdermal, de un parche exento de sustancia activa, de una etiqueta o de una cinta adhesiva, debe protegerse antes del uso mediante una capa de protección que se pueda volver a desprender. La capa de protección puede consistir en distintos materiales,

como, por ejemplo, PET, polietileno o polipropileno y se trata especialmente el lado que va a entrar en contacto con el pegamento a fin de hacer que se pueda desprender lo más fácilmente posible de la capa de pegamento. Este tratamiento superficial, en el caso de empleo en combinación con pegamentos que no están hechos a base de silicona, consiste en la mayoría de los casos en una así denominada acción de siliconar. En el caso de esta acción de siliconar se aplican sobre la lámina a tratar, en un proceso de recubrimiento, por ejemplo, organopolisiloxanos con grupos vinilo y organopolisiloxanos con grupos Si-H funcionales en mezcla en presencia de un catalizador de platino, formándose por medio de un tratamiento térmico una capa de organopolisiloxano firmemente adherida al substrato. Si bien los pegamentos que no están hechos a base de silicona, como por ejemplo adhesivo de poliacrilato, se unen de modo absolutamente insatisfactorio a las superficies así tratadas, los pegamentos de silicona se adhieren sobre tales superficies de forma extremadamente satisfactoria. En los ensayos de aplicación se puso de manifiesto que parches exentos de sustancia activa a base de pegamento de silicona y una capa de respaldo tratada de la forma descrita dejan considerablemente menos residuos de pegamento después de ser retirados de la piel, y que la tendencia a la formación de bordes "oscuros" alrededor del parche se reduce marcadamente.

En el caso de los STT en base a pegamentos de silicona se aumenta el régimen de permeación de la sustancia activa a través de la piel por el empleo externo de calor sobre el STT aplicado. Tales sistemas se describen detalladamente por ejemplo en la US 6.488.959 A1 y la US 6.261.595 A1. Mediante la temperatura, que para el caso puede ascender hasta aproximadamente 45° C, se aumenta la tendencia del pegamento de silicona a diseminarse por fluencia en frío. Bajo tales condiciones, hay que contar en mayor grado con la formación de orillas oscuras alrededor del parche y con la permanencia de restos de pegamentos sobre la piel después de retirar el parche. En tales sistemas es muy ventajosa una acción de siliconar la capa de respaldo, debido a que a pesar de la aplicación de calor se evita en gran parte el escurrido del pegamento.

Se ha demostrado que es igualmente importante la acción de siliconar la capa de respaldo en combinación con los así denominados sistemas de reservorio a base de pegamentos de silicona y disolventes ambifílicos para la sustancia activa. Tales sistemas de micro reservorios se describen detalladamente en la EP 1 191 927 B1. Para la fabricación de tales sistemas se disuelve la sustancia activa en un solvente ambifilo como, por ejemplo, dipropileno glicol o 1,3-butanodiol y la solución se dispersa en la solución de pegamento. Seguidamente se aplica la dispersión sobre la capa de protección del futuro STT, se elimina el solvente del pegamento y se lamina la película seca con la capa de respaldo. Se ha mostrado ahora que una capa de respaldo sin siliconar prácticamente no se adhiere a una película de este tipo. La causa es la formación de una capa muy delgada del disolvente ambifilo sobre la superficie de la película seca que contiene sustancia activa. Una modificación del procedimiento de fabricación, por ejemplo, una aplicación de un recubrimiento directamente sobre la capa de respaldo, mejora en este caso la adherencia de la película seca. Una capa de respaldo siliconada produce, sin embargo, independientemente de la naturaleza química de la lámina misma, inmediatamente después de contacto con una capa que contiene micro reservorios una muy buena adherencia. Una adherencia mejorada se alcanza en verdad también mediante el empleo de materiales menos inertes, como, por ejemplo, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, para la capa de respaldo de tales sistemas, pero tales materiales tienen la desventaja de que además del solvente absorben también sustancia activa. Por lo tanto, la mejor manera en la que se pueden realizar sistemas de micro reservorio como se han descrito anteriormente es empleando capas de respaldo siliconadas de poliéster o materiales inertes similares.

La única figura muestra un sistema terapéutico transdermal 5, que comprende una capa de respaldo 1, una capa adherente 4, que está firmemente fijada a la capa de respaldo, una capa polimérica 2 y una capa de protección 3 desprendible. La capa adherente 4 es una capa de organopolisiloxano, que contiene organopolisiloxanos con grupos vinilo y organopolisiloxanos con grupos Si-H funcionales. La capa de respaldo 1 consiste en una lámina de material sintético. Materiales sintéticos adecuados son poliéster, en especial politereftalato de etileno, polipropileno, polietileno, poliuretano, capas de EVA en combinación con poliéster, PVDC, poliaramida, copolímeros de (met)acrilato de etileno. Otros materiales adecuados son etileno celulosa, acetato de celulosa, celofán, papel, compuestos de metal-polímero, copolímeros de acetato de etileno vinilo.

Los pegamentos de silicona en la capa polimérica 2 se seleccionan por ejemplo del grupo de los polisiloxanos y mezclas de polisiloxanos.

En la capa polimérica 2 existen micro reservorios, que contienen al menos una sustancia activa, que está disuelta en un solvente ambifilo. Como solventes ambifílicos son adecuados 1,3-butanodiol, éter monometílico de dietileno glicol, éter dimetílico de dietileno glicol, dipropileno glicol, propilenglicol, alcohol tetrahidrofurfurílico, éter monobutílico de dietileno glicol, ésteres de ácido carbónico de tri- y dietileno glicol, alcoholes grasos polioxiethylados de 6-18 carbonos.

La capa de respaldo 3 sobresale a ambos lados de la capa polimérica 2, de modo que la misma se pueda agarrar y desprender sin problemas.

El empleo de una capa de respaldo siliconada no tiene ningún tipo de influencia sobre la fabricación de sistemas de micro reservorio. Incluso en el caso de los STT ya disponibles en el mercado puede, desde un punto de vista puramente técnico, intercambiarse la capa de respaldo no siliconada sin problemas por una capa de respaldo

siliconada. Las propiedades del STT respecto de la transferencia de sustancia activa permanecen en el caso de un intercambio sin modificaciones, dado que la capa de silicona aplicada con un espesor de menos de 10 micrómetros no absorbe prácticamente nada de sustancia activa.

- 5 Resumiendo se puede decir en consecuencia, que mediante el empleo de capas de respaldo siliconadas las propiedades de portación de STT a base de pegamento de silicona son decisivamente mejoradas, siendo realizables por primera vez en forma industrial sistemas especiales, como por ejemplo, sistemas de micro reservorios a base de pegamentos de silicona y solventes ambífilos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdermal (5) que contiene una capa de respaldo (1) y una capa polimérica (2) que está en contacto con la capa de respaldo (1), que presenta pegamentos de silicona, caracterizado por que el lado de contacto de la capa de respaldo (1) esta provisto de una capa adherente (4) obtenida por siliconado, en el que la capa adherente (4) es una capa de organopolisiloxanos y organopolisiloxanos con grupos vinilo y organopolisiloxanos con grupos-Si-H.
- 10 2. Sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la capa de respaldo (1) es una lámina de material sintético, seleccionada del grupo que comprende poliéster, en especial politereftalato de etileno, polipropileno, polietileno, poliuretano, capas de EVA en combinación con poliéster, policloruro de vinilideno, poliaramida, copolímeros de (met)acrilato de etileno.
3. Sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la capa de respaldo (1) consiste en un material seleccionado del grupo que comprende etil celulosa, acetato de celulosa, celofán, papel, compuestos de metal-polímero, copolímeros de acetato de etileno vinilo.
- 15 4. Sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la capa polimérica (2) contiene un pegamento de silicona a base de polímeros de silicona y resina.
5. Sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que los pegamentos de silicona se seleccionan del grupo de polisiloxanos y mezclas de polisiloxanos.
- 20 6. Sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la capa polimérica (2) contiene micro-reservorios para sustancias activas farmacéuticas, que se disuelven en un solvente ambifílo.
7. Sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado por que los solventes ambifílicos se seleccionan del grupo que comprende 1,3-butanodiol, éter monometílico de dietileno glicol, éter dimetílico de dietileno glicol, dipropileno glicol, propilenglicol, alcohol tetrahidrofurfurílico, éter monobutílico de dietileno glicol, ésteres de ácido carbónico de tri- y dietileno glicol, alcoholes grasos polioxietilados de 6-18 átomos de carbono o mezclas de los mismos.
- 25 8.- Sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que contiene una capa de protección (3) desprendible que se encuentra en contacto con la capa de polímero (2).
- 9.- Procedimiento para la fabricación de un sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que una superficie de una capa de respaldo que debe ponerse en contacto con una capa de polímero, que está provista, dado el caso, con micro reservorios, es siliconada, mezclando organopolisiloxanos con grupos vinilo y organopolisiloxanos con grupos-Si-H funcionales y cubriendo con la presenta, en presencia de un catalizador, la superficie de la capa de respaldo y tratándola a continuación con calor.
- 30 10.- Utilización de una capa de respaldo siliconada en un sistema terapéutico transdermal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que sobre la capa de respaldo está amarrada fijamente una capa de organopolisiloxano, que contiene organopolisiloxanos con grupos vinilo y organopolisiloxanos con grupos-Si-H, por medio de siliconado.
- 35 11.- Utilización de una capa de respaldo de acuerdo con la reivindicación 10, en la que una capa de polímero del sistema terapéutico transdermal que contiene, dado el caso, los micro reservorios y al menos una sustancia activa disuelta en ellos así como al menos un adhesivo de silicona, está unida autoadhesiva con la capa de organopolisiloxanos.

Figura 1

