

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 836**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
A61K 38/27	(2006.01)		
A61K 38/28	(2006.01)		
A61K 38/36	(2006.01)		
A61M 37/00	(2006.01)		
A61K 31/27	(2006.01)		
A61N 1/04	(2006.01)		
A61K 31/4468	(2006.01)		
A61K 31/485	(2006.01)		
A61N 1/30	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014** **PCT/EP2014/003399**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15090583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014** **E 14815239 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 3082942**

54 Título: **Sistema de dispensación transdérmica de una sustancia activa**

30 Prioridad:

20.12.2013 EP 13199189

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

04.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SAMETI, MOHAMMAD;
HACKBARTH, RONALD;
SCHUMANN, KLAUS y
SCHMITZ, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 661 836 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 de dispensación transdérmica de una sustancia activa.

La presente invención concierne a un nuevo sistema de dispensación de sustancias activas farmacéuticas al organismo en una cantidad terapéuticamente eficaz.

- 5 Preferiblemente, la presente invención concierne a un sistema de sencillo manejo para la dispensación transdérmica de una sustancia activa farmacéutica, disuelta en líquido, en una cantidad terapéuticamente eficaz, en particular preferiblemente para la dispensación transdérmica de una sustancia activa catiónica por medio de iontoforesis.

La vía transdérmica de la administración parenteral ofrece numerosas ventajas frente a otras vías de administración. En el sector de la farmacia se conocen ampliamente procedimientos y sistemas de administración de medicamentos a través de la piel. Típicamente, la administración transdérmica se efectúa con sistemas transdérmicos pasivos (por ejemplo, sistemas terapéutico transdérmicos, TTS), en los que se aportan sustancias activas farmacéuticas al organismo a través de la piel en cantidades definidas por medio de difusión.

Especialmente en la aportación transdérmica de sustancias activas disueltas en líquido existe el problema de que un material de soporte conteniendo sustancia activa, a base de un velo o una tela esponjosa o un gel, tiene que almacenarse por separado de la capa de cubierta junto con la cual se inmoviliza la sustancia activa contenida en el TTS contra la piel, puesto que, en caso contrario, ya no está garantizada la estabilidad de almacenamiento durante un prolongado periodo de tiempo o se tiene que almacenar eventualmente la sustancia activa en forma refrigerada o bien ésta es eventualmente sensible frente a la oxidación. El usuario de un parche médico tiene entonces que transferir el material de soporte conteniendo sustancia activa a la capa de cubierta de un sistema terapéutico transdérmico (TTS) desde un envase casi siempre sellado y, por tanto, estanco a líquidos que se debe abrir previamente retirando la película de cierre, y tiene también que inmovilizar dicho material de soporte sobre dicha capa. Sin embargo, a causa del peligro de transmisión de gérmenes, el usuario no debe en lo posible tocar el material de soporte conteniendo sustancia activa con los dedos y, por lo demás, no debe tampoco emplear medios adicionales para realizar la transferencia.

Por tanto, la capa de cubierta del TTS se coloca usualmente con su lado inferior sobre el envase superiormente abierto de un material de soporte conteniendo sustancia activa y se presiona entonces el material de soporte contra la capa de cubierta del TTS. Cuando se vuelve a retirar seguidamente el TTS del envase abierto, el material de soporte conteniendo sustancia activa queda adherido a la capa de cubierta del TTS y forma junto con ésta el TTS en el sentido propiamente dicho, pero esto no siempre ocurre así fiablemente. Con frecuencia o al menos a veces, sucede que el material de soporte con la sustancia activa queda simplemente dentro del envase.

Entre otras situaciones, este problema se presenta en el procedimiento de iontoforesis que se utiliza cuando la aportación transdérmica pasiva de medicamento es tan solo muy ineficiente para determinadas clases de materias medicamentosas. En particular, es frecuente que los medicamentos ionizados no estén en condiciones de atravesar pasivamente la piel en una cantidad terapéuticamente eficaz.

35 El proceso de iontoforesis fue descrito originalmente por LeDuc en el año 1908 y aún antes en los documentos US-222.276 (1879) y US-486.902 (1892). Desde entonces, la iontoforesis ha encontrado uso comercial en la aplicación transdérmica de moléculas terapéuticas iónicamente cargadas de sustancia activa, como pilocarpina, lidocaína, dexametasona, lidocaína y fentanilo.

En general, la iontoforesis es un procedimiento de aplicación que se basa en el principio de que el uso de corriente eléctrica proporciona una energía externa con cuya ayuda resulta posible aumentar la permeabilidad del medicamento a través de las membranas de la piel, con lo que provoca un paso mejorado de iones de sustancia activa a través de la piel.

45 Cuando se colocan iones que llevan una carga positiva (por ejemplo sustancias activas catiónicas) en o debajo del ánodo de un sistema iontoforético, se ejercen entonces sobre estos iones – al utilizar corriente – un impulso que los desplaza desde el ánodo y en la dirección del campo eléctrico hacia el cátodo, el cual está dispuesto en la proximidad inmediata de la piel. Durante este proceso se mejora o facilita el transporte del medicamento catiónico a través de la piel.

La iontoforesis puede realizarse con diferentes formas de sustancias activas farmacéuticas, lo más favorablemente con aquellas que poseen una carga eléctrica y que desarrollan así en el campo eléctrico la capacidad de superar barreras (por ejemplo la piel).

Un sistema iontoforético típico de dispensación de medicamento comprende un sistema eléctrico electrolítico constituido por un ánodo y un cátodo que están dispuestos en diferentes zonas – preferiblemente contiguas – de la piel de un paciente, estando conectado cada electrodo, a través de un hilo conductor, a un suministro de corriente externo. En general, se trata aquí de un aparato eléctrico controlado por un microprocesador. Tales clases de dispositivos son conocidas, incluyendo los sistemas con una construcción manifiestamente sencilla (por ejemplo, documentos US 5.685.837 o US 6.745.071) o bien sistemas más complejos que son fundamentalmente conocidos

para el experto. En el mercado de los Estados Unidos se han introducido ya con éxito sistemas transdérmicos iontoforéticos para lidocaína y fentanilo. Una descripción muy especialmente detallada de un sistema de dispensación de medicamento con ayuda de iontoforesis se encuentra en el documento WO 2012/071175.

El documento US 5.558.633 describe que los dispositivos de iontoforesis son especialmente adecuados para la dispensación de medicamentos a base de líquido o de formulaciones acuosas gelificadas. Sin embargo, en tales dispositivos la administración iontoforética de sustancias activas farmacéuticas puede ser fuertemente perjudicada por la presencia de electrolitos de "fondo" (véase, por ejemplo, Luzardo-Alvarez, A. et al., Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of bioactive Materials (2000), 27ª Ed., páginas 159 a 160). Respecto de la construcción de dispositivos iontoforéticos, existe, además, una falta de geles o líquidos farmacéuticos que no repercutan ellos mismos de manera perturbadora como contraiones de "fondo".

A pesar de diversas deficiencias aún existentes, la iontoforesis se ha acreditado como procedimiento de aplicación en todos los casos en los que un TTS convencional no es suficiente para garantizar rápidamente la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una sustancia activa de esta clase. No obstante, la iontoforesis adolece del peligro inherente de que se pueden presentar efectos secundarios, tales como irritaciones cutáneas, enrojecimientos cutáneos, quemaduras o bien necrosis cutánea, especialmente cuando se aumenta la intensidad de la corriente o cuando se utiliza la iontoforesis durante un prolongado periodo de tiempo. Por otro lado, puede ser enteramente deseable un aumento de la intensidad de la corriente para la administración de dosis superiores de sustancia activa terapéutica, puesto que la cantidad de iones que se transportan es directamente proporcional a la cantidad de la corriente circulante por unidad de tiempo.

Por tanto, teniendo en cuenta las explicaciones anteriores, el cometido de la presente invención ha consistido en encontrar un procedimiento con el cual se pueda extraer fiablemente de un envase un material de soporte conteniendo sustancia activa y se le pueda inmovilizar en la capa de cubierta del TTS con miras a una aplicación subsiguiente, sea con o sin asistencia por iontoforesis, sin que sea necesario entonces un contacto del material de soporte conteniendo sustancia activa con la mano o un medio auxiliar adicional para realizar la transferencia.

En el documento US 2002/0019652 A1 se revela un parche de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS). El procedimiento TENS representa un procedimiento no invasivo de tratamiento del dolor que, en principio, prescinde de la aportación de sustancias activas farmacéuticas. En una forma de realización el parche comprende una parte superior reutilizable que contiene un módulo electrónico y un interruptor para conectar y desconectar la alimentación de corriente, así como para regular la intensidad de la corriente. La parte inferior está subdividida en tres secciones yuxtapuestas. Las dos secciones exteriores sirven como electrodos positivo y negativo y están previstas para el contacto directo con la piel, en tanto que la parte central consiste preferiblemente en un material de gasa estéril. El material de gasa puede contener una sustancia activa. En una forma de realización especial la parte superior contiene, como se representa en la figura 3, una capa (70) de un polímero magnético. La parte inferior (40) contiene también en el lado superior una capa (86) de polímero magnético, como se representa en la figura 4. Las capas magnéticas de las dos partes pueden adherirse entonces una a otra. Según el párrafo [0023], la gasa estéril actúa con efecto de absorción en la zona (80). Por tanto, ésta debe recoger una secreción de herida o similar. En otra forma de realización la parte superior y la parte inferior están unidas por un cierre lapa (Velcro). La capa magnética (70) de la parte superior está sustituida entonces por una mitad del cierre lapa, mientras que la capa magnética (86) de la parte inferior está sustituida por la otra mitad.

En el documento WO 2012/071175 A1 se revela un parche de iontoforesis que se encuentra en una envoltura protectora de dos partes. Los electrodos (22) o (24) están separados aquí del material de soporte conteniendo sustancia activa (42) o (44) por una película de barrera (52) o (54). Los extremos (52a) o (54a) de la película sobresalen de la envoltura protectora (60a) y (60b). Antes del uso se retira la película de barrera. Mediante una presión mecánica sobre la envoltura protectora se ponen los electrodos en contacto directo con el material de soporte conteniendo sustancia activa. Antes de la aplicación del parche de iontoforesis se retira la envoltura protectora (véanse las figuras 5A a 5F). Debido a la separación entre los electrodos y el material de soporte conteniendo sustancia activa el parche debe ser apto para un prolongado almacenamiento.

Este problema se resuelve por medio de un TTS según la reivindicación 1. Ejecuciones ventajosas del TTS se desprenden de las reivindicaciones subordinadas.

Por cinta lapa se debe entender según la solicitud un medio de cierre textil que puede soltarse con la frecuencia que se desee y que se basa en el principio de los frutos lapa. La implementación biónica consiste, en la forma típica, en dos tiras fibrosas tejidas, una de las cuales presenta unos pequeños garfios o cabezas de seta flexibles, mientras que la otra presenta unos bucles. Comprimidas estas tiras una contra otra, producen un cierre rápido más o menos capacitado para soportar carga, pero en cualquier caso reversible. Las cintas lapa tejidas consisten en fibras de poliamida, poliéster o poliolefina. En las cintas de ganchos se incorporan los ganchos durante la tejeduría o más tarde. Las cintas lapa y los cierres de presión pueden revestirse también con adhesivos de contacto en el reverso para proporcionar un efecto de autopegado.

Según la invención, la cinta lapa que está dispuesta en la capa de cubierta del TTS forma el lado de los ganchos, mientras que el material de soporte conteniendo sustancia activa asume la función del lado de los bucles.

Presionando el elemento de retención que está dispuesto en la capa de cubierta del TTS sobre el lado superior del envase abierto hacia arriba debido a una retirada previa de la película de cierre, en el que se encuentra el material de soporte conteniendo sustancia activa, se hace según la invención que la cinta lapa se enganche con el material de soporte, se adhiera al elemento de retención del TTS al retirar el TTS del envase y no quede retenida en el envase cuando éste se retire después nuevamente.

En términos muy generales, se cumple que el material de soporte conteniendo sustancia activa se encuentra en el envase, el cual se abre inmediatamente antes de la transferencia del material de soporte más sustancia activa a la capa de cubierta del TTS por retirada de la película de cierre.

Como quiera que el material de soporte conteniendo sustancia activa está impregnado con un líquido, este material se adhiere a la película del envase. Por tanto, se necesita una fuerza (x_1) para desprender el material de soporte de la película del envase. Cuando se debe transferir ahora el material de soporte al TTS, sin emplear para ello medios auxiliares adicionales como, por ejemplo, los dedos o unos elementos de agarre, se coloca entonces el TTS de plano sobre el material de soporte y se aplica presión sobre él. El material de soporte impregnado con líquido se adhiere entonces adicionalmente al TTS presionado (película de plástico/película de poliéster). Sin embargo, las fuerzas de adherencia en el TTS ($=F_{\text{tts}}$) son entonces semejantes a las fuerzas de adherencia en el envase ($=F_{\text{env}}$). Cuando se retira nuevamente el TTS después del presionado, es cuestión de la magnitud de ambas fuerzas de adherencia el que el material de soporte conteniendo sustancia activa permanezca adherido al TTS o, alternativamente, al envase. Cuando la fuerza de adherencia en el TTS (F_{tts}) no es netamente mayor que la fuerza de adherencia en la película del envase (F_{env}), existe entonces el peligro de que el material de soporte impregnado con líquido no permanezca adherido al TTS como se desea, sino que se quede en el envase.

Para lograr fiablemente la transferencia del material de soporte conteniendo sustancia activa de la película del envase al TTS se tienen que modificar las fuerzas de adherencia de modo que éstas sean netamente diferentes:

$$F_{\text{tts}} \gg F_{\text{env}}$$

Apenas puede reducirse la fuerza de adherencia del material de soporte conteniendo sustancia activa a la película del envase. Tales revestimientos antiadherentes solo reducen en grado insignificante esta fuerza de adherencia a causa de la viscosidad de líquido. Un perfilado de la superficie no muestra tampoco ninguna modificación de las fuerzas de adherencia, ya que el líquido llena el perfilado superficial y desaloja las oclusiones de aire.

Por este motivo, se ofrece como solución del problema el aumento de las fuerzas de adherencia en el TTS (F_{tts}) para garantizar fiablemente el proceso de transferencia.

Para aumentar las fuerzas de adherencia en el TTS (F_{tts}) se utiliza según la invención una cinta lapa. Debido a la cinta lapa se aumentan significativamente las fuerzas de adherencia del material de soporte conteniendo sustancia activa (F_{tts}). En efecto, las cintas lapa tienen también la capacidad de funcionar en estado húmedo. Cuando se presiona el material de soporte conteniendo sustancia activa contra la cinta lapa, las fibras del material de soporte se enganchan con los ganchos de la cinta lapa. Así, incluso en medio húmedo se aumenta netamente por la cinta lapa la fuerza de adherencia (F_{tts}) y se garantiza la transferencia del material de soporte impregnado con líquido del envase a la capa de cubierta del TTS.

Como capa de cubierta se designa según la solicitud una estructura plana sustancialmente autoportante que produce la cobertura del sitio de la piel en el que tiene lugar la dispensación transdérmica de sustancia farmacéuticamente activa al organismo. Cuando la fijación del TTS sobre la piel no se efectúa a través de un parche sobrepuesto aprestado para pegado por contacto, la capa de cubierta tiene entonces convenientemente también la función de inmovilizar el sistema sobre la piel, lo que se realiza por medio de una configuración de pegado de contacto plano o de pegado de contacto en forma de un patrón del lado de la capa de cubierta que mira en dirección a la piel, estando al menos libre de pegamento de contacto la superficie o las superficies para el material de soporte conteniendo sustancia activa o los materiales de soporte conteniendo sustancia activa.

En otra forma de ejecución de la invención la capa de cubierta consiste en una capa de cubierta oclusiva. Por capa de cubierta oclusiva debe entenderse especialmente una capa de barrera para líquidos y vapor de agua con la cual se impide que escape líquido o vapor de agua hacia fuera a través de la capa de cubierta, por lo que secaría el sistema en caso de que se tratara de la dispensación de una sustancia activa farmacéutica líquida o disuelta en líquido. La capa de cubierta oclusiva puede consistir según la invención en una película de plástico, tal como polietileno o polipropileno o poliéster o poliuretano o poliamida, cuya propiedad esencial puede verse en que ésta representa una barrera suficientemente fiable para agua, vapor de agua o disolventes orgánicos mezclados con agua. Las películas adecuadas de los plásticos citados tienen un espesor en el intervalo de 5 a 300 μm , preferiblemente de 10 a 200 μm , de manera especialmente preferida de 12 a 150 μm .

La capa de cubierta oclusiva puede contener adicionalmente aún, para refuerzo, una capa de soporte no oclusiva o puede estar unida con una capa de soporte no oclusiva. Como capa de soporte no oclusiva puede ser adecuado un tejido textil o un velo o material de fieltro u otro material conteniendo celulosa. La unión de la capa de soporte no oclusiva con la capa de cubierta oclusiva puede efectuarse por laminación a presión o por extrusión o por pegado

con un adhesivo adecuado. Los pegamentos adecuados pueden consistir en poliisopreno o poliisobutileno o poliacriléster o bien en copolímeros de polisiloxano.

La capa de cubierta oclusiva puede estar, además, provista de una capa autoadhesiva en su lado inferior, esto es, el lado que mira en dirección a la piel. Como materiales autoadhesivos son adecuados los pegamentos antes citados, preferiblemente los pegamentos acrílicos.

En otra forma de realización el material de soporte conteniendo sustancia activa es un material de soporte empolvado con una sustancia activa en forma de polvo o un material de soporte impregnado con líquido o bien un gel. Como líquido puede servir según la invención una solución de una sustancia activa en un disolvente, preferiblemente en un disolvente acuoso, o bien una dispersión o una emulsión de sustancia activa en un agente dispersante o emulgente adecuado. Como materiales de soporte se utilizan aquí ventajosamente materiales a modo de velo o materiales tejidos textiles o géneros de punto o materiales en forma de esponja o eventualmente también polímeros formadores de gel.

Según la invención, la forma de la cinta lapa alargada está adaptada a la forma del material de soporte conteniendo sustancia activa. Cuando el material de soporte conteniendo sustancia activa posee una forma rectangular, la longitud de la cinta lapa alargada corresponde entonces preferiblemente a la longitud de uno de los lados del material de soporte rectangular que contiene sustancia activa. Cuando el material de soporte conteniendo sustancia activa posee una forma redonda u ovalada, la forma de la cinta lapa alargada es entonces preferiblemente la de un segmento circular curvado con un radio correspondiente al radio del material de soporte redondo u ovalado que contiene sustancia activa.

Según la invención, las cintas lapa adecuadas son autoadhesivas, es decir que se adhieren con su reverso autoadhesivo a la capa de cubierta. Sin embargo, es posible también que una cinta lapa se fije a la capa de cubierta con un pegamento adecuado, por ejemplo un pegamento acrílico o un pegamento de dos componentes o un componente termofusible.

La anchura de la cinta lapa alargada puede variar dentro de amplios límites. La cinta lapa no tiene que cubrir toda la superficie sobre la cual se extiende el material de soporte conteniendo sustancia activa en el TTS, sino que es suficiente que la cinta lapa alargada, con independencia de la geometría del material de soporte conteniendo sustancia activa, cubra solamente una parte de la superficie. Es posible también que la cinta lapa se encuentre solamente en las zonas próximas a los bordes laterales o que esté configurada como una tira periférica con una anchura en el intervalo de 2 a 15 mm, preferiblemente de 3 a 10 mm.

Según la invención, se puede tratar también de varias cintas lapas que estén dispuestas, por ejemplo, en lados opuestos de la superficie en la que el material de soporte conteniendo sustancia activa está fijado o se debe fijar al TTS.

La invención concierne también a un procedimiento para fijar un material de soporte conteniendo sustancia activa a una capa de cubierta de un TTS en presencia de segmentos de cinta lapa. El material de soporte conteniendo sustancia activa se aproxima aquí a la capa de cubierta oclusiva y a los segmentos de cinta lapa allí dispuestos dentro de un envase abierto hacia arriba por retirada previa de una película de cierre. Seguidamente, se presiona el envase junto con el material de soporte conteniendo sustancia activa situado en el mismo mediante la aplicación de presión a los segmentos de cinta lapa presentes en la capa de cubierta oclusiva. Se puede después soltar y retirar el envase, quedando el material de soporte que contiene sustancia activa inmovilizado en los segmentos de cinta lapa y en la capa de cubierta oclusiva.

La invención concierne también al uso de una cinta lapa como parte integrante de un sistema terapéutico transdérmico (TTS) o como parte integrante de un sistema terapéutico transdérmico iontoforético.

El sistema de la presente invención es especialmente útil en particular en combinación con sustancias activas terapéuticas que poseen una estructura catiónica, particularmente sustancias activas que presentan grupos amino o imino en su molécula.

Por consiguiente, la presente invención es adecuada para la administración transdérmica, especialmente la administración iontoforética, de analgésicos como fentanilo o morfina, antieméticos, como granisetron u otras sustancias medicamentosas que actúan sobre el sistema nervioso central, como rivastigmina o galantamina.

Cuando se emplea el sistema según la invención para la administración transdérmica de tales sustancias activas, el material de soporte impregnado con líquido sirve como una matriz o un reservorio desde el cual se dispensan las sustancias activas catiónicas a la piel y éstas atraviesan entonces la piel, bien de forma pasiva o con asistencia por iontoforesis.

Por sustancias activas con estructura catiónica deben entenderse en general sustancias activas que se presentan como iones positivamente cargados (cationes) o que están capacitadas para formar iones positivamente cargados en medios acuosos. Por ejemplo, muchos medios biológicamente activos tienen grupos funcionales que se disocian

en cualquier momento dentro de un medio acuoso en un ión positivamente cargado y un contraión, por ejemplo sales solubles de sustancias activas básicas.

La expresión "sustancias activas" comprende en particular medios terapéuticamente activos, medios farmacológicamente activos y otros medios con acciones ventajosas cuando se les administra a un humano o un animal.

En general, el término "sustancias activas" designa sustancias activas farmacéuticas o medicamentos, es decir, sustancias activas terapéuticas. La expresión "sustancias activas" comprende también medios para uso en la medicina veterinaria.

La presente invención es especialmente adecuada para la administración transdérmica, en particular la administración iontoforética, de sustancias activas como

- agonistas de opioides, incluyendo analgésicos como fentanilo, sufentanilo, morfina, derivados de morfina como codeína o la heroína, dihidrocodeína, hidromorfina, oxicodona, hidrocodona, petidina, loperamida, difenoxilato, metadona, tramadol o tilidina;

- antagonistas de opioides como naloxona, naltrexona;

- agonistas/antagonistas de opiatos mixtos, como buprenorfina, pentazocina, nalbufina;

- antieméticos, incluyendo antagonistas del receptor 5-HT₃, como granisetron, lerisetron, ondansetron, dolasetron, metoclopramina, así como medicamentos antidopaminérgicos como domperidona, así como antagonistas del receptor H₁, como, por ejemplo, prometazina o meclozina, así como antagonistas de muscarina como escopolamina;

- compuestos medicamentosos que actúan sobre el sistema nervioso central, como rivastigmina, galantamina, tacrina, donepezilo, así como pramipexol, adrenalina, dopamina, ropinirol, nicotina, flufenazina, clorpromazina, benzodiazepinas, inhibidores de reabsorción de monoamina, como amitriptilina, antidepresivos como mianserina,

- alcaloides como ergotamina, dihidroergotamina, metisergida o lisurida, alcaloides de belladona;

- péptidos, especialmente hormonas peptídicas como insulina y oxitocina o factores de coagulación de la sangre y hormonas del crecimiento;

- compuestos de indol catiónicamente activos como N-dimetiltryptamina, sumatriptán o psilocina;

- anestésicos locales como lidocaína, bupivacaína, articaína, procaína;

- terapéuticos de acción gastrointestinal, como cloruro de carnitina o metoclopramida;

- relajantes musculares como bromuro de vancuronio;

- antibióticos como tetraciclina, preparados basados en tetraciclina, kanamicina, preparados basados en kanamicina, gentamicina, preparados basados en gentamicina o quinina;

- agentes reductores de peso como fenfluramina o efedrina;

- antidiabéticos como metformina;

- inhibidores de la agregación de trombocitos, por ejemplo ticlopidina o clopidogrel;

- antiarrítmicos como quinidina o lidocaína;

- cardiotónicos o estimulantes de la circulación cardiaca como dopamina, noradrenalina, metoxamina, adrenalina, verapamilo, diltiazem, propranolol, clonidina, tolazolina;

- simpatomiméticos como salbutamol o terbutalina;

- antihistamínicos como clemastina, cetirizina o clorfenoxamina.

La presente invención es especialmente adecuada para la administración transdérmica, en particular la administración iontoforética, de una sustancia activa del grupo de los compuestos de indol catiónicos, especialmente del grupo de los compuestos de indol catiónicos N-dimetiltryptamina y psilocina, comprendiendo también el grupo las sales farmacéuticamente adecuadas de estos compuestos de indol catiónicamente activos.

Las sustancias activas catiónicas anteriormente citadas pueden presentarse también en forma de sales farmacéuticamente adecuadas. Ejemplos de sales farmacéuticamente adecuadas comprenden sales cloruro,

bromuro, yoduro, sulfuradas, fosfato, lactato, citrato, tartrato, salicilato, succinato, maleato, gluconato, mesilato, laurato, dodeciloato, miristato, palmitato, estearato, pero no se limitan a éstas.

5 La intensidad de la corriente durante la iontoforesis no deberá sobrepasar idealmente el valor de $600 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ para evitar la sensación ardiente o las quemaduras de la piel. La tensión de salida está generalmente en el intervalo de 0,5 a 10 V, según la resistencia entre los dos electrodos y la zona intermedia de la piel, que normalmente puede ascender a 50 k Ω o más.

10 En otra forma de realización el material de soporte impregnado con líquido contiene la sustancia activa catiónica o una sal de la misma en una cantidad en el intervalo de 0,1 a 20% en peso, preferiblemente de 0,2 a 10% en peso, de manera especialmente preferida de 2 a 10% en peso, de manera muy especialmente preferida de 3 a 5% en peso, referido al peso total de líquido en el material de soporte.

El material de soporte impregnado con líquido según la presente invención contiene como líquido preferiblemente agua o una mezcla disolvente acuosa. Preferiblemente, la proporción de agua en la mezcla disolvente es de al menos 15% en peso, de manera especialmente preferida al menos 40% en peso, referido al peso total del líquido.

15 Según otra forma de realización de la invención, el contenido de agua o la proporción de la mezcla disolvente está en el intervalo de 80 a 99% en peso.

El término de "mezcla disolvente acuosa" comprende en general mezclas líquidas que contienen agua y al menos otro disolvente, que en general es un disolvente orgánico polar no miscible con agua, como, por ejemplo, alcoholes como etanol, isopropanol o glicerina.

20 Existen usos en los que se utiliza una sustancia activa catiónica en combinación con al menos otra sustancia activa que se selecciona del grupo constituido por agentes activos con una carga neutra y que incluso puede comprender también sustancias activas aniónicas.

En general, se utilizan en el sistema de la presente invención aquellas sustancias activas que están capacitadas para atravesar la piel por difusión pasiva o que son adecuadas para la permeación iontoforética de la piel.

25 En otra forma de realización el material de soporte impregnado con líquido puede ser una composición de hidrogel, estando presentes polímeros adicionales formadores de gel que pueden seleccionarse del grupo constituido por poliácridatos y derivados de celulosa, como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

El empleo de preparados de hidrogel en la iontoforesis es especialmente ventajoso, ya que en este caso se puede ajustar la fuerza iónica por variación de la proporción del agua dentro del hidrogel. Por tanto, se puede ajustar fácilmente la fuerza iónica para optimizar la eficacia del proceso iontoforético en cada caso especial.

30 En otra forma de realización el líquido contenido en el material de soporte impregnado con líquido presenta un valor de pH en el intervalo de 3 a 8, preferiblemente de 5,5 a 7, de manera especialmente preferida de alrededor de 6.

35 En general, se prefiere ajustar el valor del pH de modo que no se diferencie sensiblemente del valor del pH de la piel cuando se aplica el TTS sobre la piel. En otra forma de realización el valor del pH de la piel se modifica hasta $\pm 4,0$ o menos, aproximadamente $\pm 3,5$ o menos, aproximadamente $\pm 3,0$ o menos, aproximadamente $\pm 2,5$ o menos, aproximadamente $\pm 2,0$ o menos, aproximadamente $\pm 1,5$ o menos, aproximadamente $\pm 1,0$ o menos o alrededor de $\pm 0,5$ o menos. Las sustancias y tampones para el ajuste del valor del pH son conocidos para el experto.

El material de soporte impregnado con líquido puede contener opcionalmente otros aditivos, pudiendo seleccionarse los aditivos dentro del grupo de promotores de disolución, reforzadores de penetración a través de la piel, conservantes y agentes antimicrobianos.

40 En este contexto, el término de "mejoradores de solubilidad" significa en general compuestos que pueden contribuir a aumentar la solubilidad del medio catiónicamente activo en el líquido. Esto puede conseguirse por modulación de las posibles interacciones entre la sustancia activa catiónica y los demás componentes contenidos en el líquido o por la incorporación adicional de coadyuvantes adecuados.

45 Como alternativa, la solubilidad de la sustancia activa puede conseguirse por variación de la modificación de los cristales.

Ejemplos de promotores de disolución comprenden agua, dioles, como propilenglicol y glicerina, monoalcoholes como etanol, propanol y alcoholes superiores, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, alquil-azacicloalquil-2-ona N-sustituida.

50 Asimismo, bajo el término de "reforzador de permeación de la piel" deben entenderse especialmente compuestos que contienen un aumento de la permeabilidad de la piel para una sustancia activa, especialmente para una sustancia activa catiónica. Debido a este aumento de la permeabilidad de la piel se refuerza la tasa con la que la sustancia activa atraviesa la piel y penetra en la circulación sanguínea.

Ejemplos de reforzadores de permeación comprenden sulfóxido de dimetilo (DMSO), N,N-dimetilacetamida (DMA), metilsulfóxido de decilo (C10 MSO), monolaurato de polietilenglicol (PEGML), propilenglicol (PG), monolaurato de propilenglicol (PGML), monolaurato de glicerina (GML), lecitina, la alquil-azacicloalquil-2-ona 1-sustituida, especialmente la indodecilazaciclohepta-2-ona, alcoholes y similares.

- 5 El reforzador de permeación puede seleccionarse también entre aceites vegetales, por ejemplo aceite de saflor, aceite de semilla de algodón o aceite de maíz.

Se pueden emplear también combinaciones que contengan dos o más reforzadores de permeación diferentes.

- 10 Asimismo, bajo el término de "agentes microbianos" deben entenderse en general agentes que son adecuados para impedir el crecimiento de microbios en un preparado farmacéutico, especialmente en el líquido del material de soporte impregnado con líquidos según la presente invención.

- 15 Ejemplos de agentes antimicrobianos adecuados comprenden sales de clorhexidina, como butilcarbarnato de yodopropinilo, diazolidinilurea, digluconato de clorhexidina, acetato de clorhexidina, isotionato de clorhexidina o hidrocloreto de clorhexidina. Se pueden emplear también otros agentes antimicrobianos catiónicos como, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, triclocarbán, polihexametilenbiguanida, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de metilbencetonio.

Otros agentes antimicrobianos comprenden compuestos fenólicos alogenados, como 2,4,4'-tricloro-2-hidroxidifenileter (triclosán), paraclorometaxilenol (PCMX), parahidroxibenzoato de metilo y alcoholes de cadena corta, como etanol, propanol y similares. Preferiblemente, la concentración total de los agentes antimicrobianos está en el intervalo de 0,01 a 2% en peso, referido al peso total del líquido en el que dicho agente está contenido.

- 20 Materiales de soporte adecuados pueden ser capas de fibras, tejidos, géneros de punto, esponjas, tela esponjosa, velos de género tricotado o fieltros de tejido o materiales semejantes a fieltro, etc.

La presente invención concierne también al uso del sistema anteriormente descrito como una parte integrante de un parche iontoforético, preferiblemente como un reservorio anódico del parche.

Ejemplo

- 25 En lo que sigue se ilustran la invención y su eficacia a modo de ejemplo con ayuda de los dibujos adjuntos.

La figura 1 muestra esquemáticamente el TTS según la invención en una vista desde abajo, es decir, desde el lado de la piel.

La figura 2 muestra esquemáticamente un TTS según la invención en una vista desde arriba, es decir desde el lado alejado de la piel.

- 30 Las figuras 3a, 3b, 3c y 3d muestran esquemáticamente en pasos parciales el modo en qué el material de soporte conteniendo sustancia activa es extraído de su envase colocado por separado y es inmovilizado en la capa de cubierta del TTS.

- 35 En la figura 1 se puede apreciar el material de soporte 1 que contiene sustancia activa el cual posee una forma redonda y está colocado ya en su posición sobre la superficie izquierda del TTS, mientras que una película de cubierta 2 con una abertura 3 en el lado derecho hace posible la visión del electrodo 4, la línea de alimentación eléctrica 5 y cuatro cintas lapa 6a, 6b, 6c y 6d de forma curvada. Sobre las cintas lapa 6a, 6b, 6c y 6d se aplica después a presión en el paso siguiente otro material de soporte conteniendo sustancia activa, no representado en la ilustración, y se inmoviliza éste en posición estacionaria con las cintas lapa 6a, 6b, 6c y 6d.

- 40 La figura 2 muestra sustancialmente la capa de cubierta 7, a través de la cual se pueden apreciar la alimentación de corriente izquierda 5 y la alimentación de corriente derecha 5'. En el centro de la representación se puede apreciar la unidad de suministro de corriente 8 con batería y regulación electrónica.

La figura 3a muestra en la zona superior la capa de cubierta 7, en la que están dispuestos dos segmentos de cinta lapa 6a y 6c, y en la zona inferior muestra el material de soporte 1 conteniendo sustancia activa que está alojado en un envase 10 abierto hacia arriba por retirada previa, no representada, de una película de cierre.

- 45 La figura 3b muestra el modo en que el material de soporte 1 conteniendo sustancia activa está todavía en el envase abierto 10 y junto con éste se ha aproximado a la capa de cubierta 7 y a los segmentos de cinta lapa 6a y 6c.

La figura 3c muestra el modo en que el material de soporte 1 conteniendo sustancia activa es presionado desde abajo junto con el envase 10 en la dirección de la flecha contra los segmentos de cinta lapa 6a y 6c y contra la capa de cubierta 7.

La figura 3d muestra el modo en que el envase 10 es retirado hacia abajo, permaneciendo el material de soporte 1 que contiene sustancia activa inmovilizado contra los segmentos de cinta lapa 6a y 6c y, por tanto, contra la capa de cubierta 7.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS) para dispensar sustancias activas farmacéuticas, que comprende una capa de cubierta (7) y al menos un material de soporte (1) que contiene sustancia activa, encontrándose entre el material de soporte que contiene sustancia activa y la capa de cubierta al menos un elemento de retención con el cual el material de soporte que contiene sustancia activa está inmoviliza contra la capa de cubierta, **caracterizado** por que las sustancias activas terapéuticas poseen una estructura catiónica y el material de soporte está impregnado con líquido, el elemento de retención es el lado de los ganchos de un segmento alargado de una cinta lapa y la forma de la cinta lapa alargada está adaptada a la forma del material de soporte (1) que contiene sustancia activa.
- 10 2. TTS según la reivindicación 1, **caracterizado** por que la fijación del TTS sobre la piel se efectúa por medio de un parche sobrepuesto aprestado para pegado por contacto o a través de una configuración de pegado de contacto en forma plana o de pegado de contacto en forma de un patrón del lado de la capa de cubierta (7) que mira en dirección a la piel, estando al menos libre de pegamento de contacto la superficie o las superficies para el material de soporte conteniendo sustancia activa o para los materiales de soporte conteniendo sustancia activa.
- 15 3. TTS según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado** por que la capa de cubierta (7) es una capa de cubierta oclusiva que constituye una capa de barrera para líquidos y vapor de agua.
4. TTS según la reivindicación 3, **caracterizado** por que la capa de cubierta oclusiva (7) consiste en una película de plástico como polietileno o polipropileno o poliéster o poliuretano o poliamida, y posee un espesor en el intervalo de 5 a 300 µm, preferiblemente de 10 a 200 µm, de manera especialmente preferida de 12 a 150 µm.
- 20 5. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por que el material de soporte (1) que contiene sustancia activa posee una forma redonda u ovalada y por que la cinta lapa alargada tiene la forma de un segmento circular curvado con un radio correspondiente al radio del material de soporte redondo u ovalado impregnado con líquido.
- 25 6. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** por que la anchura de la cinta lapa alargada puede variar, no cubriendo la cinta lapa toda la superficie de la capa de cubierta sobre la cual se extiende el material de soporte conteniendo sustancia activa en el TTS.
7. TTS según la reivindicación 6, **caracterizado** por que la cinta lapa alargada cubre solamente una parte de la superficie, estando esta cinta dispuesta preferiblemente en las zonas próximas a los bordes laterales de la superficie sobre la cual se extiende el material de soporte conteniendo sustancia activa en el TTS.
- 30 8. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** por que comprende varias cintas lapa que están dispuestas en lados opuestos de la superficie sobre la cual se extiende el material de soporte conteniendo sustancia activa en el TTS.
- 35 9. TTS según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** por que el material de soporte (1) que contiene sustancia activa es un material de soporte impregnado con líquido, siendo el material de soporte un velo, un material textil, un tejido, un género de punto o un material de forma de esponja o tela esponjoso o un polímero formador de gel.
- 40 10. Procedimiento para fijar un material de soporte (1) conteniendo sustancia activa a una capa de cubierta de un TTS en presencia de segmentos de cinta lapa, **caracterizado** por que se impregna con líquido el material de soporte que contiene sustancia activa y, dentro de un envase abierto hacia arriba por retirada previa de una película de cierre, se le aproxima a la capa de cubierta y a los segmentos de cinta lapa allí dispuestos, presionándose entonces el envase junto con el material de soporte conteniendo sustancia activa alojado en el mismo mediante la aplicación de presión a los segmentos de cinta adhesiva contra la capa de cubierta, soltándose y retirándose después el envase y quedando el material de soporte que contiene sustancia activa inmovilizado contra los segmentos de cinta lapa y contra la capa de cubierta.

Fig. 1

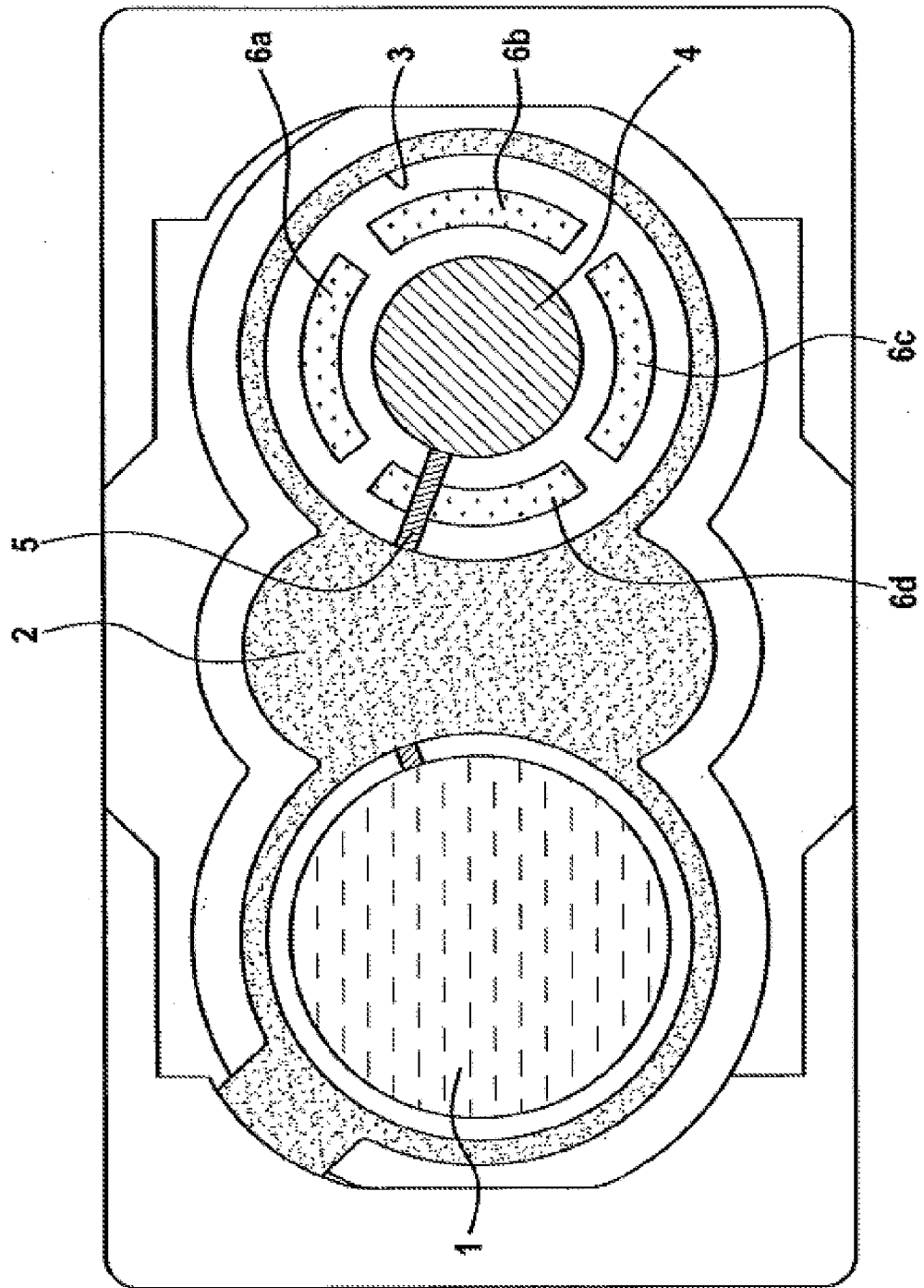


Fig. 2

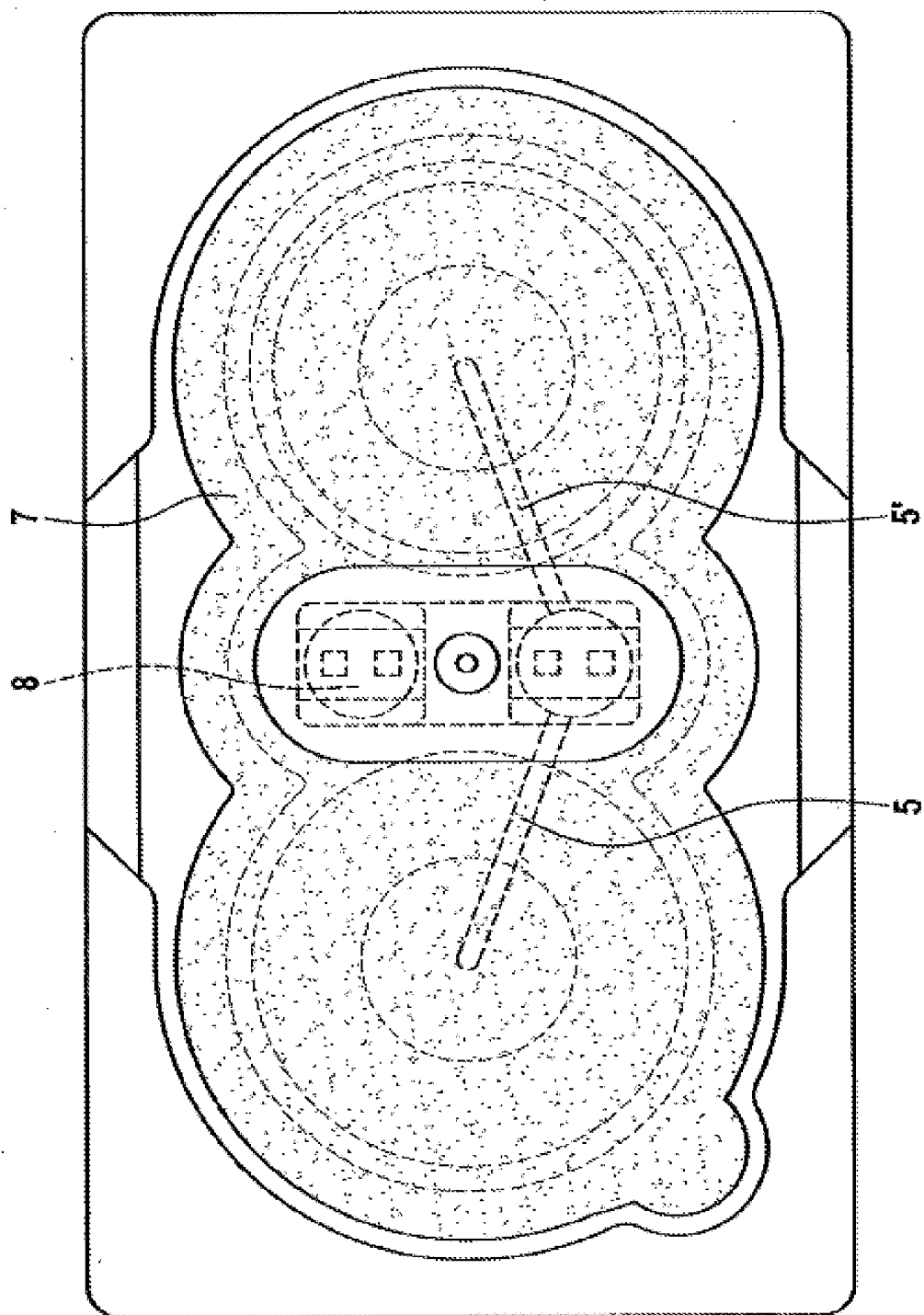


Fig. 3a

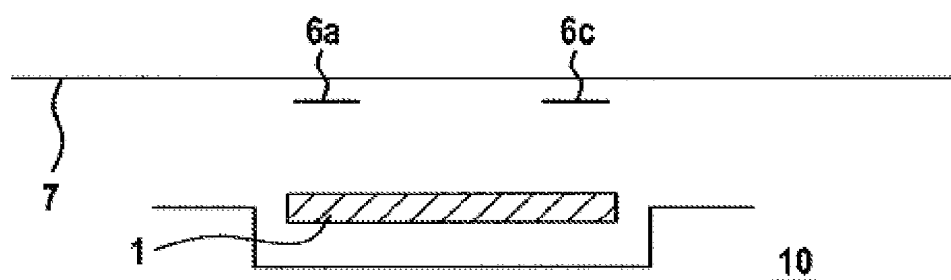


Fig. 3b

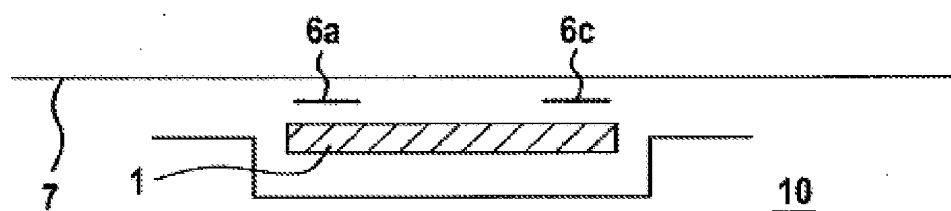


Fig. 3c

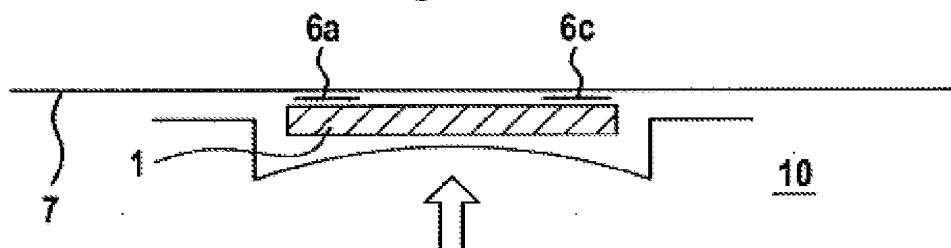


Fig. 3d

