(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 795 372**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2008** **PCT/EP2008/000392**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008** **WO08095597**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2008** **E 08715656 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020** **EP 2114385**

(54) Título: **Sistema terapéutico transdérmico para la administración de principios activos hidrosolubles**

(30) Prioridad:

08.02.2007 DE 102007006244

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2020

(73) Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach , DE

(72) Inventor/es:

ASMUSSEN, BODO;
HORSTMANN, MICHAEL;
SCHMITZ, CHRISTOPH;
SAMETI, MOHAMMAD;
PRZYBYLLA, YVES-THORSTEN y
PRACHT, ROLF

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 795 372 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 para la administración de principios activos hidrosolubles

Los sistemas terapéuticos transdérmicos se han establecido en el mercado de muchos principios activos desde hace varios años. Estas formas de aplicación permiten el promedio de principios activos farmacéuticos permeables a la piel a través de la piel humana sana con el fin de lograr efectos terapéuticos sistémicos. Por regla general, los parches de principios activos farmacéuticos se basan en los así llamados parches de matriz o de depósito/membrana que contienen el principio activo en forma disuelta o cristalina incluido en un polímero principalmente lipofílico. Numerosas tecnologías se basan también en la adición de excipientes principalmente solubles en lípidos, algunos de los cuales tienen por objeto mejorar la fuerza adhesiva o la difusividad del principio activo, mientras que otros refuerzan el efecto de resorción de la propia piel.

Hasta ahora, la administración de principios activos principalmente hidrófilos a la piel humana, que sólo presentan una solubilidad limitada en el elemento lipofílico, se ha investigado con menos intensidad. Ciertamente se conocen sistemas de hidrogeles cuya matriz adhesiva orientada hacia la piel se compone principalmente de agua, por lo que permite el uso de principios activos que se disuelven bien en el agua. Sin embargo, el inconveniente de los sistemas de este tipo consiste en que los principios activos farmacéuticos de alto peso molecular se ven muy obstaculizados en su comportamiento de difusión por la estructura de gel polimérica existente antes de llegar a la piel.

En el documento US Pat 5 707 641 se describe una formulación farmacéutica compuesta de una emulsión o dispersión acuosa, especialmente para la aplicación transdérmica, que adicionalmente a la fase acuosa contiene como principio activo una proteína o un polipéptido farmacéuticamente activo, un emulsionante y una fase oleosa. La memoria de patente revela además una matriz para la administración transdérmica de la formulación citada que se compone de un material sólido poroso, absorbente y monolaminar que contiene la formulación mencionada absorbida. Además, la matriz se puede dotar de una capa de soporte flexible y transpirable (es decir, no oclusiva).

En el documento EP 0 412 869 B1 se propone una película compuesta para el tratamiento local de la superficie de la piel que comprende una capa oclusiva y una capa reservorio. Esta última está formada por una matriz compuesta de un polímero de silicona y contiene en sus inclusiones internas una capa de gel acuosa con un principio activo farmacéutico. Como refuerzo, la capa reservorio puede contener una capa de tela no tejida perforada, aunque esta capa no entra en contacto con el gel que contiene el principio activo. De la descripción y de las reivindicaciones se deduce claramente que esta película compuesta sólo resulta adecuada para el tratamiento local de la piel, dado que no se indican medidas que garanticen la liberación controlada necesaria del principio activo para la aplicación sistémica transdérmica.

El último inconveniente mencionado también está presente en las propuestas para la aplicación de formulaciones acuosas que contienen principios activos de acuerdo con la memoria de patente india IN 187032, así como DE 42 23 004 A1, en las que se describe la aplicación de formulaciones acuosas no dosificadas en la piel. Ambas publicaciones no revelan ninguna solución para la aplicación precisa sobre la piel humana, ni para una difusión sin obstáculos de los principios activos solubles en agua. Además, el estado de la técnica no ofrece ninguna solución al problema de la protección contra la evaporación. Los preparados farmacéuticos complejos que contienen ingredientes volátiles, especialmente agua, sufren en la piel cambios imprevistos en la formulación como consecuencia de la evaporación de la parte volátil. El problema no se soluciona mediante una simple aplicación sobre la piel o, en su caso, mediante la aplicación de láminas puras, dado que las formulaciones líquidas que contienen el principio activo se extienden de forma incontrolada por la piel, aumentan, por consiguiente, la superficie activa y además tampoco garantizan una fijación del principio activo en la piel.

Durante mucho tiempo se ha considerado un hecho probado que, generalmente, la presencia de una capa de soporte impermeable (oclusiva) en los sistemas terapéuticos transdérmicos aumenta la permeabilidad de la piel de principios activos (Ann. Red. Med., tomo 33, 18 (1982); págs. 475, 476, US Pat. 4 597 961 (1986), columna 2, líneas 61-65). Sin embargo, en publicaciones más recientes se ha demostrado que, en condiciones oclusivas, la penetración o la permeación de la piel humana sólo aumenta con principios activos lipofílicos, mientras que la de los principios activos hidrófilos y ligeramente lipofílicos permanece inalterada (Bucks, D.A. et al, J. Invest Dermatol 1988 julio; 91 (1): 29-33; Treffel P.; Skin Pharmacol. 1992, 5 (2), 108-113). El documento US 5,629,014 muestra un sistema terapéutico transdérmico para la administración controlada de principios activos que comprende una capa esponjosa que contiene un principio activo, una capa de soporte oclusiva y un elemento para la fijación del dispositivo en la piel.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que el sistema terapéutico transdérmico según la invención, que comprende un borde de capa adhesiva continuo, dispuesto concéntricamente e insoluble en agua, una capa de soporte impermeable al principio activo adrenalina que actúa de forma oclusiva, un dispositivo orientado hacia la piel para la administración de un principio activo hidrófilo a partir de una fase acuosa, y una lámina protectora separable, permite la liberación controlada del principio activo adrenalina desde el dispositivo dispensador y un aumento de la permeación a través de la piel.

El sistema terapéutico transdérmico según la invención puede describirse detalladamente como sigue:

El dispositivo central para la administración del principio activo adrenalina se compone de dos fases, estando la fase sólida estacionaria formada por una sustancia sólida que puede ser flexible y que presenta una estructura fibrosa o de poro abierto a modo de vellón o esponja, y componiéndose la fase líquida de una solución, emulsión o suspensión acuosa que contiene el principio activo adrenalina farmacéuticamente activo.

El dispositivo dispensador de dos fases está rodeado concéntricamente por un borde de capa adhesiva que se compone de un polímero adhesivo convencional. En una configuración preferida de la invención, este borde está reforzado en cuanto al grosor con una capa de polímeros no adhesivos, pudiendo éstos estar también presentes en forma de espumas de poro cerrado. Mediante el grosor de esta capa, que es del orden de 200-5000 µm, preferiblemente de 500-2000, también es posible regular el espacio para el dispositivo dispensador central.

El dispositivo dispensador puede ser circular o representar un cuadrado o un rectángulo cuyas esquinas pueden ser redondeadas o biseladas (figura 1). En el caso de un dispositivo dispensador circular, el borde de capa adhesiva tiene una forma anular.

La presente invención se explica más detalladamente mediante la figura 1 y la figura 2.

Figura 1 muestra una vista en planta de un sistema terapéutico transdérmico según la invención.

Figura 2 muestra una sección transversal del sistema según la invención.

El número 1 representa el dispositivo dispensador central, el número 2 una capa de al menos un polímero no adhesivo, el número 3 una capa adhesiva, el número 4 un revestimiento desprendible y el número 5 una capa de soporte oclusiva.

La fase estacionaria del dispositivo dispensador central es una fase sólida que puede ser rígida o flexible y que presenta una estructura fibrosa, de poro abierto, a modo de vellón o de esponja. Como materiales para esta fase sólida se tienen en cuenta las sustancias del grupo de materiales de fibra sintéticos o naturales, por ejemplo, la celulosa, la viscosa, las fibras de poliéster, las fibras de poliuretano, las fibras de silicona y otras, preferiblemente los así llamados materiales "no tejidos", por ejemplo, el vellón.

Como fase líquida del dispositivo dispensador central se utiliza una solución acuosa del principio activo farmacéutico hidrófilo adrenalina, es decir, fácilmente soluble en agua, pudiendo esta solución acuosa formar también parte de una emulsión o de una suspensión.

Adicionalmente a los excipientes necesarios para la formación de una emulsión o de una suspensión, la fase líquida puede contener otros excipientes que, por ejemplo, permiten la formación de liposomas.

En el contexto de esta invención, la adrenalina, que presenta una mayor solubilidad en el agua que en el elemento orgánico, debe entenderse como un principio activo hidrófilo.

Para la capa de soporte oclusiva se consideran películas olefínicas como, por ejemplo, las de polietileno, polipropilenos o poliuretanos, pero preferiblemente una película de polietileno tereftalato. El borde de capa adhesiva se puede componer de polímeros del grupo poliisopreno, poliisobutileno o poliacrilléster, o también de copolímeros de polisiloxano.

La capa de polímero no adhesivo, que sirve para reforzar el borde de capa adhesiva, se compone de poliolefinas, preferiblemente de una espuma a partir de al menos uno de estos materiales.

Los siguientes ejemplos análogos de formulaciones semisólidas o líquidas que contienen principios activos con un péptido sirven para la explicación.

Ejemplo análogo 1: Una formulación semisólida

Agua purificada	10 g
Benzoato de sodio	0,03 g
Sales biliares	0,8 g
Colesterol	0,7 g
Polioxietileno	0,8 g
Péptidos	0,1 g
SDS	0,5 g
Glicerol	2,0 g

Ejemplo análogo 2: Una formulación líquida

Agua purificada	10 g
Ácido p-hidroxibenzoico (PHB)	0,03 g
Péptidos	0,1 g
Macrogol	0,8 g
Monoestearato de sorbitán	0,8 g
Triglicéridos de cadena media	0,5 g
Glicerol	1,0 g

REIVINDICACIONES

1. Sistema terapéutico transdérmico para la administración controlada de un principio activo farmacéutico soluble en agua a partir de una fase acuosa que comprende una capa de soporte oclusiva, un dispositivo central orientado hacia la piel para la administración del principio activo, una capa adhesiva que rodea concéntricamente el dispositivo dispensador, así como una película protectora desprendible, siendo el principio activo farmacéutico soluble en agua adrenalina, caracterizado por que el dispositivo citado se compone de una fase sólida estacionaria y de una fase líquida que contiene el principio activo en solución acuosa, estando formada la fase sólida por una sustancia sólida que presenta una estructura a modo de vellón o de esponja y estando compuesta por al menos un material de fibra sintético y/o natural seleccionado de entre la celulosa, la viscosa, las fibras de poliéster, las fibras de poliuretano y las fibras de silicona.

2. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado por que la fase sólida del dispositivo dispensador central es rígida o flexible.

3. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 y 2, caracterizado por que la fase sólida presenta una estructura fibrosa y/o de poro abierto a modo de vellón o de esponja.

4. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la fase sólida se compone de un vellón.

5. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la fase líquida del dispositivo dispensador central se compone de una solución acuosa de un principio activo farmacéutico.

6. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la fase líquida del dispositivo dispensador central está formada por una suspensión o emulsión que contiene la solución acuosa del principio activo farmacéutico.

7. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la capa de soporte oclusiva es impermeable al principio activo farmacéutico.

8. Sistema terapéutico transdérmico según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la capa adhesiva que rodea concéntricamente el dispositivo dispensador central se compone de un polímero adhesivo.

9. Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 8, caracterizado por que la capa adhesiva se refuerza con al menos una capa de polímeros no adhesivos para el aumento del grosor.

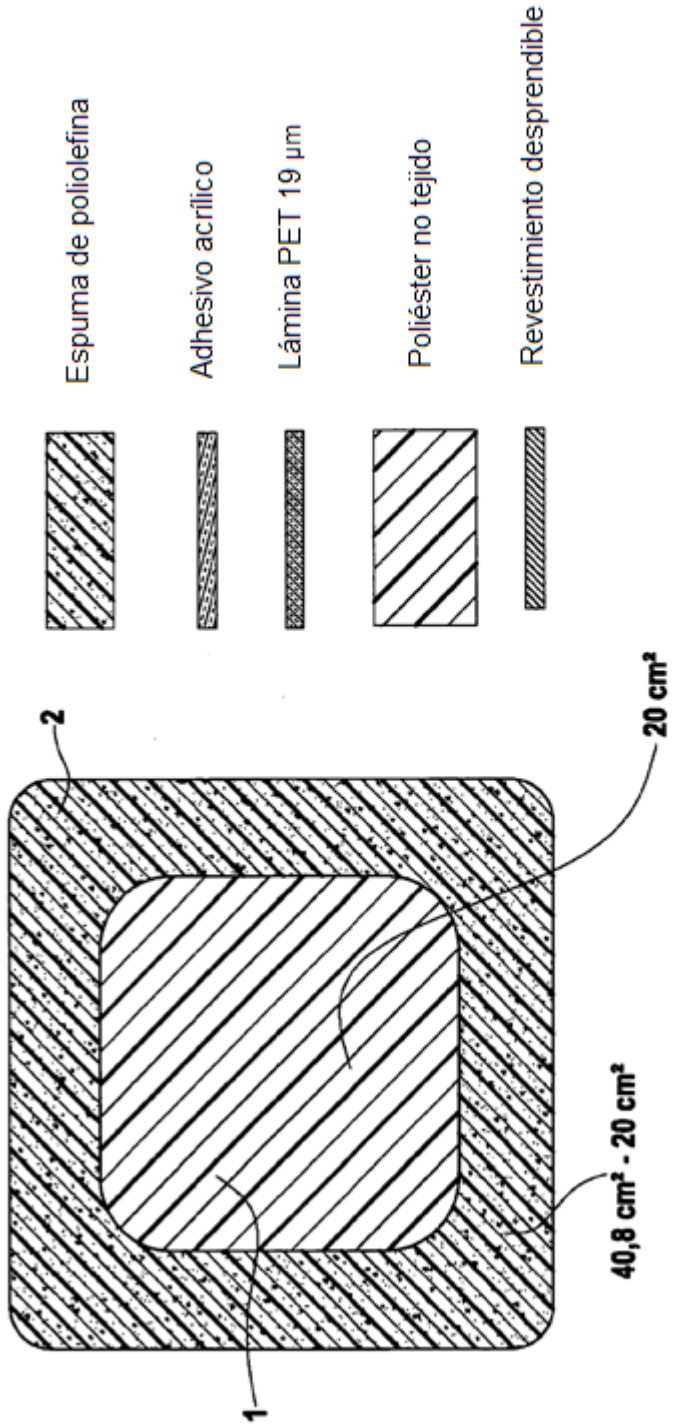
Espuma de poliolefina
Adhesivo acrílico
Lámina PET 19 µm
Poliéster no tejido
Revestimiento desprendible
2
20 cm²
40,8 cm² - 20 cm²
1

Fig. 1

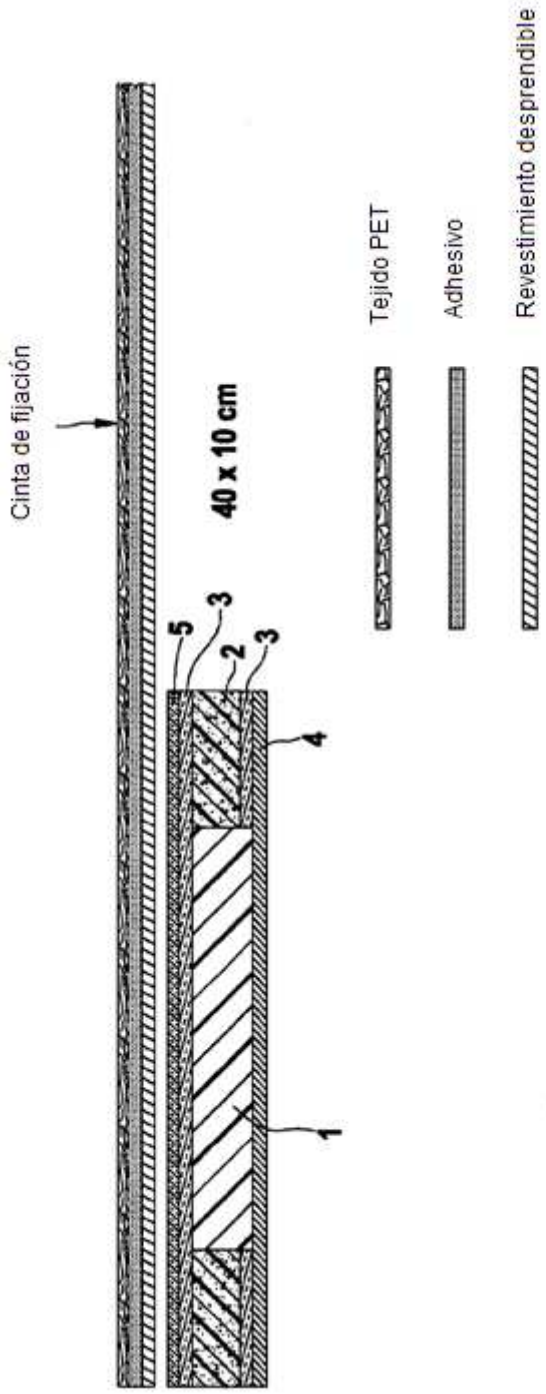
Cinta de fijación
40 x 10 cm
5
3
2
3
4
1
Tejido PET
Adhesivo
Revestimiento desprendible

Fig. 2