



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 732**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07725656 .8**

96 Fecha de presentación : **30.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2029121**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico que contiene partículas de una sustancia activa, con un flujo aumentado de la sustancia activa.**

30 Prioridad: **08.06.2006 DE 10 2006 026 578**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2010

73 Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es: **Horstmann, Michael;**
Sameti, Mohammad y
Jung, Tobias

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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 que contiene partículas de una sustancia activa, con un flujo aumentado de la sustancia activa.

El invento se refiere a sistemas terapéuticos transdérmicos con una sustancia activa encerrada en forma de partículas (cuerpos de inclusión), que es activable por humedad, por ejemplo por la humedad de la piel, así como a procedimientos para la producción de tales sistemas.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS, acrónimo de Transdermale Therapeutische Systeme) son conocidos desde hace una serie de años en el mundo especializado y se han introducido en el mercado. Los sistemas terapéuticos transdérmicos son unas formulaciones galénicas autoadhesivas, que se han de aplicar sobre la piel, con una superficie de aplicación fijamente establecida, que entregan una sustancia medicamentosa, de un modo controlado en cuanto al tiempo y a la cantidad, al cuerpo humano o animal.

El progreso terapéutico de estos sistemas frente a las tradicionales formas de aplicación consiste en que la sustancia activa no es aportada al cuerpo de un modo intermitente, tal como por ejemplo en el caso de la ingestión de tabletas, sino de un modo continuo.

De esta manera, por un lado se prolonga la duración del efecto de una sustancia medicamentosa y por otra parte se evitan ampliamente los efectos secundarios mediante evitación de innecesarias puntas del nivel en sangre.

Para tales sistemas se emplean usualmente unas formas planas estratificadas, mediando utilización de diferentes polímeros, entre los cuales se han de mencionar a modo de ejemplo los de poli(tereftalato de etileno), poli(isobutileno) y polisiloxano.

Con la finalidad de obtener la fuerza adhesiva mejorada sobre superficies húmedas, junto a numerosas sustancias (resinas, aceites, materiales de carga, agentes estabilizadores), que son conocidas para un experto en la especialidad, se incorporan también unos aditivos solubles en agua o hinchables (documento de patente europea EP 0307187). También se han empleado de un modo experimental sustancias auxiliares en forma de nanopartículas para la entrega transdérmica (J. Microencaps. (1991), páginas 369-374), si bien con un éxito restringido. Junto a las sustancias auxiliares poliméricas más usuales se han ensayado, además de ello, unos agentes portadores de lípidos nanoestructurados para sustancias activas, p. ej. con indometacina (J. Pharm. Sec. (2005), páginas 1149-1159).

En la época temprana de los sistemas transdérmicos predominaba entre los expertos la opinión de que la dificultad principal de la entrega a través de la piel consistía en la necesidad de un control de la velocidad de entrega. Por este motivo se han incorporado en tales sistemas la sustancia activa y, entre otras cosas, también las membranas que controlan a los opcionales agentes reforzadores de la resorción, p. ej. el documento de patente de los EE.UU. US 4.460.372). También se ensayó regular de esta manera el control de la entrega a través de unos tamaños de partículas dimensionados de manera diversa hasta llegar a micro- y nano-partículas (documento US 4.687.481).

Puesto que la piel humana, sin embargo, no tiene una permeabilidad suficiente para todas las sustancias medicamentosas que entran en consideración, en los sistemas terapéuticos del tipo habitual solamente se puede emplear un pequeño número de sustancias activas. Se han emprendido por lo tanto numerosos ensayos con la finalidad de aumentar la permeabilidad natural de la piel.

Una tal posibilidad es la utilización de los denominados agentes reforzadores de la penetración o fomentadores de la resorción. Se entienden por este concepto unas sustancias que mediante una interacción química y física con la microestructura de la piel consiguen un manifiesto aumento del flujo de las sustancias activas. Sin embargo, muchas de estas sustancias actúan sobre la piel de una manera tóxica o causan irritaciones. También el efecto de estos agentes fomentadores de la resorción no siempre se inicia con suficiente rapidez, de manera tal que el efecto es difícil de controlar.

Otra posibilidad es la utilización de unos principios físicos, tales como por ejemplo la ionoforesis, el refuerzo de la permeación apoyado en ultrasonidos (sonoforesis) o también la utilización de microagujas (p. ej. el documento US 3.964.482). Estos procedimientos, sin embargo, exigen unas disposiciones adicionales comparativamente costosas en el sistema terapéutico transdérmico, que por regla enteramente general hacen antieconómica a esta forma de la terapia.

Una vía fundamentalmente distinta para aumentar la permeabilidad de la piel, se encuentra en la elevación de la actividad termodinámica de la sustancia activa. Los ensayos llevados a cabo a este respecto tienen como meta una elevación de la concentración de la sustancia activa, que actúa desde el exterior, con el fin de aumentar la permeación. Estos esfuerzos encontraron su límite en el hecho de que en general la concentración de una sustancia activa no se puede aumentar más allá de la solubilidad de saturación. Por otra parte, tampoco conduce a más utilidad el hecho de usar en el sistema terapéutico transdérmico unas bases galénicas con una solubilidad más alta para la sustancia activa, puesto que aquí pasa a tener importancia y actúa limitando la vinculación entre el coeficiente de reparto y la solubilidad de acuerdo con la ley de reparto de Nernst.

Transitoriamente pueden resultar de esta manera unos denominados estados sobresaturados, en cuyos casos la concentración de la sustancia activa disuelta está situada por encima de la concentración de saturación, p. ej. al enfriar una solución saturada. Tales sistemas están descritos p. ej. en el documento US 5.174.995, en los cuales unas soluciones saturadas de sustancias activas se llevan sobre la piel y, mediante la influencia del efecto reductor de la solubilidad que tiene la humedad de la piel, conducen a una sobresaturación y a un transporte de la sustancia activa, aumentado por consiguiente. Resulta evidente que queda paralizado con rapidez el aprovechamiento de tales estados en líquidos mediante una precipitación de la sustancia activa y por las concentraciones y las velocidades de entrega disminuidas como consecuencia de ella. Se pueden producir y mantener durante más largo tiempo que en unas soluciones de medios líquidos unos estados sobresaturados en polímeros adhesivos usuales en la vía transdérmica (J. Pharm. Sec. (2004), páginas 2039-2048). Aquí se mantuvo con éxito durante desde varios minutos hasta varios días una concentración de hasta el cuádruplo de la solubilidad de saturación. Sin embargo, tampoco esta estabilidad es suficiente ni con mucho para sistemas transdérmicos comercializables. En el caso de determinadas sustancias activas, cuyo punto de fusión está situado muy cerca por encima de la temperatura ambiente, tales como p. ej. la escopolamina, tales sobresaturaciones, no obstante, se pueden estabilizar durante un período de tiempo suficientemente largo en ciertas circunstancias mediante unas medidas técnicas de producción (documento US 6.238.700).

Para unas sustancias activas presentes en forma de partículas, cuyo punto de fusión está situado manifiestamente por encima de la temperatura ambiente (por consiguiente, por lo tanto, por encima de aproximadamente 50°C), con esta solución propuesta no se puede conseguir ningún sistema estable. Mediante la combinación de una capa que limita la entrada de la humedad de la piel y de una matriz con un material de base insoluble en agua y con unas inclusiones contenidas en él, que a su vez contienen la sustancia activa, de acuerdo con el documento de patente alemana DE 39 10 543 se puede conseguir no obstante un sistema apto para el almacenamiento, que tan solo mediando la actuación de la humedad de la piel pasa a un estado sobresaturado y por consiguiente tan solo al realizarse el uso desencadena el deseado flujo aumentado de la sustancia activa.

Desgraciadamente, la solución del problema de acuerdo con el precedente estado de la técnica sigue estando provisto de desventajas. Así, la solución imaginada en el documento DE 39 10 543 necesita el empotramiento o la imbibición de la sustancia activa en una forma disuelta (en forma de una solución sólida). Por consiguiente, para unas sustancias activas sensibles está vinculado el peligro de la prematura desactivación por descomposición química, puesto que las sustancias activas son menos estables en una solución que en una forma cristalina sólida (documento US 5.716.636). Además, el grado y la evolución cronológica de la sobresaturación son difícilmente ajustables, puesto que éste y ésta son dependientes del grado de hinchamiento de las inclusiones (islotes) en conexión con la obligatoria capa que limita la entrada de humedad. Una desventaja adicional de este estado de la técnica consiste, de nuevo a causa de la exigencia de poner a disposición una fase interna disuelta de la sustancia activa, y de la necesidad de un empleo de unas cantidades comparativamente altas de las sustancias auxiliares para el material de base de los islotes, puesto que en caso contrario unos medicamentos solubles no se pueden llevar a la forma de una solución sólida. Esto hace que unos parches flexibles y delgados, que son preferidos por los consumidores y respectivamente por los pacientes, sean constructivamente desde difíciles hasta imposibles.

El documento de la solicitud de patente internacional WO 00/47191 divulga un estratificado que contiene una sustancia activa para sistemas transdérmicos, habiendo sido incorporada una imbibición de la sustancia activa en una matriz adhesiva polimérica. Esta imbibición de la sustancia activa se compone de un polímero hidrófilo no reticulado y de una sustancia activa embebida en este polímero.

Una misión del invento que seguidamente se describe en particular, es por lo tanto la puesta a disposición de unos sistemas terapéuticos transdérmicos con un flujo aumentado de la sustancia activa y con una estabilidad mejorada con respecto al estado de la técnica, una uniformidad mejorada en la puesta a disposición del flujo aumentado de la sustancia activa y un menor consumo de sustancias auxiliares.

El problema planteado por esta misión es resuelto conforme al invento mediante un sistema terapéutico transdérmico, que tiene preferiblemente una capa trasera orientada hacia el exterior, que limita la difusión del agua, y numerosos cuerpos de inclusión (islotes) separados entre sí, que se encuentran dentro de una fase externa (material de base) coherente, esencialmente insoluble en agua, los cuales se componen de un material soluble en agua o hinchable en agua y contienen la parte predominante del contenido de la sustancia activa de la formulación, la cual a su vez se presenta en su parte predominante en una forma de estado de partículas reducidas a la escala de micropartículas o nanopartículas.

Como componentes esenciales del material de base se han de mencionar unos polímeros tales como un caucho, homo- o copolímeros o polímeros de bloques sintéticos similares al caucho, poli(ésteres de ácido acrílico) y sus copolímeros, poliuretanos, copolímeros de etileno, un poli(isobutileno), un poli(butileno) y poli(siloxanos). Fundamentalmente entran en cuestión todos los polímeros que esencialmente son insolubles en agua y que en un contacto directo e indirecto con la piel no ejercen ningún efecto desventajoso sobre los seres humanos.

Puesto que la unión adhesiva puede efectuarse también a través de una capa adhesiva aplicada adicionalmente, el material de base no debe de ser ajustado indispensablemente de modo primario a la condición adhesiva por contacto, pero esta propiedad es preferida para una constitución del sistema especialmente delgada y flexible, no sobrecargadora, que también haría posible un sistema de una sola capa. Se pueden emplear otras sustancias, conocidas para un experto en la especialidad, con una influencia funcional sobre el material de base, tales como p. ej. agentes plastificantes, conferidores de pegajosidad, mediadores de resorción, estabilizadores o materiales de carga y relleno.

Como sustancias auxiliares apropiadas para la constitución de los cuerpos de inclusión que contienen una sustancia activa se pueden emplear en primer lugar unos polímeros solubles en agua o hinchables en agua. Entre éstos se han de mencionar a modo de ejemplo: un poli(alcohol vinílico) y sus copolímeros una poli(vinil-pirrolidona) y sus copolímeros, poli(etilenglicoles), preferiblemente con un peso molecular por encima de 1.000 Dalton (que por consiguiente son sólidos a la temperatura ambiente). Los procedentes polímeros se pueden componer, con ventaja para el dispersamiento controlado de los cuerpos de inclusión en el material de base, ya a base de estructuras reticuladas en forma de partículas. Otros polímeros que se pueden emplear bien son alginatos, pululano, goma guar con goma arábica u otras gomas vegetales, celulosas, en particular celulosas microcristalinas y sus derivados, tales como p. ej. una metil-celulosa, una hidroxietil-celulosa, una hidroximetil-propil-celulosa, etc., pero también otros hidratos de carbono, tales como p. ej. almidones, de manera especialmente preferida en una forma derivatizada o modificada. Sin embargo, perfectamente entran en consideración también unos polímeros peptídicos tales como colágenos y gelatinas. Los polímeros solubles en agua e hinchables en agua tienen la ventaja de que ellos en el caso de la absorción de agua se hacen más dúctiles y difusibles, no de una manera repentina, sino tan solo de un modo gradual, y por consiguiente entregan de una manera más uniforme la(s) sustancia(s) activa(s) encerrada(s) en él. Esto es conveniente en particular en los casos de utilización en los cuales las partículas dispersadas de una sustancia activa deben ser incluidas en el proceso de entrega de la sustancia activa tan solo de una manera escalonada.

Si se prefiriese una transición más rápida, como sustancias auxiliares a solas o añadidas a la mezcla para la constitución de los cuerpos de inclusión que contienen una sustancia activa se puede recurrir ventajosamente a unas sustancias de menor peso molecular, que sean solubles en agua. En primer término entran en cuestión aquí, a causa de su propiedad de formar partículas resistentes a la difusión que solidifican de un modo vítreo, azúcares y sus derivados, predominantemente sacarosa, glucosa, lactosa y fructosa, pero también alcoholes de azúcares, tales como sorbitol o manitol. Fundamentalmente también son apropiadas todas las sustancias solubles en agua, farmacéuticamente compatibles, que tienen la propiedad de licuarse bajo una tensión de vapor de agua de aproximadamente 98 por ciento de humedad relativa (tal como se pone a disposición por la piel), tales como p. ej. cloruro de sodio, urea, ácido málico y ácido cítrico.

Unos aditivos para la consecución de las funcionalidades adicionales conocidas por el experto en la especialidad, tales como p. ej. agentes estabilizadores (en particular antioxidantes), materiales de carga, pero también unos agentes modificadores que actúan micelarmente (lecitinas), pueden estar previstos según la respectiva necesidad.

Puesto que para la finalidad del invento es esencial que los cuerpos de inclusión se formen como una fase interna aislada en el material de base o en la fase externa, como agentes formadores de fases se pueden añadir unas partículas hidrófilas corpusculares, tales como un gel de sílice finamente dividido, un dióxido de silicio nanodisperso, sulfato de calcio, pero también ciertos polímeros tales como derivados de celulosas y otras sustancias, p. ej. ya mencionadas más arriba, como polímeros posibles para los cuerpos de inclusión.

Junto al complejo formado por el material de base y los cuerpos de inclusión, que es esencial para el invento, que en el caso más sencillo ya puede formar conjuntamente con una capa trasera un sistema TTS completo, se pueden combinar convenientemente con el principio conforme al invento otros componentes del sistema que son conocidos para el mundo especializado.

Por consiguiente el TTS conforme al invento, de manera preferida en forma de un parche transdérmico, puede estar constituido fundamentalmente igual a como los sistemas conocidos a partir del estado de la técnica. La diferencia esencial para el invento consiste en el reservorio de una sustancia activa (matriz de una sustancia activa) mejorado conforme al invento, hecho de un material de base esencialmente insoluble en agua, que tiene unos cuerpos de inclusión solubles en agua o hinchables en agua, los cuales contienen las partículas de una sustancia activa (fase en forma de partículas).

Entre los otros componentes del sistema, arriba mencionados, se han de mencionar p. ej. unas capas o también unas membranas que contienen polímeros, que pueden tener una propiedad controladora del flujo de entrada de una sustancia activa hacia la piel o también puede moderar la absorción demasiado rápida de la humedad procedente de la piel.

Como materiales para tales membranas son usuales y conocidos para un experto en la especialidad un polietileno, una poliamida, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, pero también unas capas porosas rellenas con sustancias de bajo peso molecular. Sin o con la utilización de una membrana, se pueden aportar también unas capas adhesivas adicionales para la mejor fijación por el lado de la piel, cuyas sustancias auxiliares esenciales se han mencionado ya más arriba al realizar la explicación de los materiales de base. Aquí se han de mencionar de una manera especialmente preferida unos polímeros lipófilos altamente difusibles, tales como p. ej. poli(siloxanos) y copolímeros de acrilatos. El principio conforme al invento se puede combinar además de esto con otros métodos para el refuerzo de la resorción. Así, se pueden añadir unos agentes reforzadores de la penetración, que aumentan la permeabilidad de la piel y se pueden emplear unos principios físicos tales como una iontoforesis, una electroporación o también ultrasonidos, así como unas microagujas.

Como sustancias activas apropiadas para las partículas de sustancias activas pasan a emplearse preferiblemente unas sustancias, cuyo punto de fusión está situado por encima de 50°C. En este contexto se han de mencionar por ejemplo atropina, clorpromazina, haloperidol, efedrina, propranolol, clonidina, moxonidina, fentanil, indometacina,

etinil-estradiol, desogestrel, testosterona, granisetrona, pramipexol, tetrahidrocanabinol y vinpocetina, junto con otras muchas sustancias. Además de ello, son apropiadas, sin embargo, también unas sustancias activas que son líquidas a la temperatura ambiente, siempre y cuando que ellas se puedan transformar a una forma coloidal. Dentro de este conjunto entran por ejemplo nicotina, nitroglicerina, selegilina y bupropiona.

Esta enumeración no es exhaustiva, puesto que se pueden emplear fundamentalmente todas las sustancias activas que sean apropiadas farmacéuticamente para la administración por vía transdérmica, procedentes de numerosos conjuntos de indicaciones. Son especialmente preferidas unas sustancias activas, cuyo flujo de saturación sobre la piel no es suficiente sin la utilización de otros principios adicionales para el refuerzo de la resorción. Para la determinación de estas sustancias activas especialmente apropiadas, un experto en la especialidad llevará a cabo ensayos previos con investigaciones de permeación en trozos aislados de la piel, determinando él la velocidad de entrega referida a un centímetro cuadrado, que se ha de comprobar en el caso de la saturación en un medio inerte. Como candidatos especialmente preferidos se pueden seleccionar por consiguiente aquellas sustancias activas cuyo flujo de saturación (por lo tanto la velocidad de entrega sin aplicación del principio del invento), calculado con referencia a un área de superficie del sistema relevante comercialmente, de 30 cm², constituya un 50% o menos de la dosificación terapéuticamente necesaria.

El tamaño de granos de las partículas de sustancias activas es fundamentalmente libre, siempre y cuando se encuentre manifestamente (de manera preferida en menos que 20%, de manera especialmente preferida en menos que 10% y de manera muy especialmente preferida en menos que 5%) por debajo del tamaño de partículas de los cuerpos de inclusión (éste se encuentra típicamente en un valor menor o igual que 50 µm, de manera preferida en 10-50 µm). La plena ventaja del invento se consigue en el caso de unos tamaños de partículas especialmente pequeños de la sustancia activa mediante el recurso de que entonces se puede aprovechar un aumento de la solubilidad de saturación y por consiguiente de la actividad termodinámica.

Unas ventajas especiales del presente invento se establecen también a partir de la estabilización de partículas de sustancias activas muy finamente desmenuzadas. En este contexto hay que mencionar que el conocido fenómeno de la “maduración de Ostwald” tiene como consecuencia, de lo contrario, una desestabilización física:

Unas partículas finamente divididas, reducidas a una escala de micrómetros o incluso de nanómetros, tienden a un aumento del tamaño de las partículas, con la consecuencia de una energía superficial disminuida. Este fenómeno se puede observar en particular cuando las partículas de una sustancia activa están unidas unas con otras mediante un medio difusivo y entonces pueden crecer unas partículas grandes a costa de unas más pequeñas, que luego se disuelven.

Mediante la puesta a disposición conforme al invento de un complejo con sustancias auxiliares de los cuerpos de inclusión, que se ha hecho difícilmente difusible por desecación o respectivamente por substracción del agua o de los disolventes, los sistemas terapéuticos transdérmicos permanecen ampliamente protegidos durante el almacenamiento con respecto del efecto de la maduración de Ostwald o de la recristalización. Por consiguiente, es posible colocar de una manera estable en almacenamiento también unas partículas que están situadas manifestamente por debajo de 1-10 µm, de manera preferida incluso por debajo de 50 nm. Tan pronto como este sistema ha sido aplicado sobre la piel, entonces repercute positivamente la solubilidad de saturación aumentada, debida a causas termodinámicas, de las partículas, en relación con el aumento del flujo de una sustancia activa. También la observación de la solubilidad de saturación aumentada (no solamente de la velocidad de saturación) de una partícula tan pequeña se remonta a Ostwald y es descrita mediante una fórmula por la “ley de Ostwald-Freundlich” (“Physikalische Chemie” [Química física], VEB deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1974, página 384).

Los métodos para la producción de tan pequeños tamaños de partículas en el caso de cristales de sustancias activas son conocidos para un experto en la especialidad y no son críticos para la funcionalidad del invento. Las posibilidades de efectuar la precipitación controlada se pueden clasificar como operaciones farmacéuticas de base y se establecen por ejemplo a partir de la mezcla de una solución saturada de una sustancia activa en un disolvente al que se le añade escalonadamente mediante mezcla constante un disolvente peor.

Las partículas resultantes se pueden producir casi en cada etapa, incluso ya en la etapa de los coloides, idealmente ya mediando adición de las sustancias o mezclas de sustancias que posteriormente sirven como cuerpos de inclusión, por eliminación del disolvente (dsecación por atomización, desecación superficial). Otras posibilidades de producción para sustancias activas reducidas a la escala de nanómetros o micrómetros se establecen a partir de técnicas de la molienda en molinos de perlas o de la homogeneización de partículas en un entorno acuoso o no acuoso. A modo de ejemplo se ha remitir, para una breve recopilación, a la obra de Bushrab y Müller, (New Drugs, 5ª edición, de 2003) pero también se pueden utilizar otros procedimientos tales como el de la producción mediante dióxido de carbono hipercrítico (Kümmel y colaboradores, GIT Labor-Fachzeitschrift 5/99, (1999) páginas 511-514).

La capa trasera de los sistemas transdérmicos puede consistir, para la finalidad conforme al invento, p. ej. en una membrana de un poliéster (poli(tereftalato de etileno)) que actúa bloqueando al vapor de agua y oclusivamente, la cual protege tanto contra la pérdida de la sustancia activa como también contra la pérdida de humedad. Mediante una correspondiente adaptación de los espesores o una elección de otros materiales (un polietileno, un poliuretano, o estratificados de diferentes materiales en bruto termoplásticos) se puede efectuar un ajuste exacto del resultante estado de hinchamiento o de disolución de los cuerpos de inclusión.

La producción de los sistemas conformes al invento, propiamente dichos, es posible de un modo variado y múltiple. Se han de resaltar especialmente y se prefieren, pero a fin de cuentas se dan a modo de ejemplos, las siguientes posibilidades, que conciernen en particular a la producción del reservorio de una sustancia activa conforme al invento (material de base con cuerpos de inclusión que contienen una sustancia activa).

Por lo demás, la constitución y la producción de los TTS conformes al invento (constitución de las capas, materiales, sustancias auxiliares y aditivas) se puede efectuar, tal como se ha descrito, de acuerdo con métodos conocidos para un experto en la especialidad a partir del estado de la técnica (véase p. ej. "Dermatological Formulation and Transdermal Systems" [Formulación dermatológica y sistemas transdérmicos], Kenneth A. Walters y Keith R. Brain en Dermatological and Transdermal Formulations [Formulaciones dermatológicas y transdérmicas], NY 2002, Marcel Dekker, páginas 319-399):

1. Dispersamiento de las partículas de una sustancia activa, reducidas a la escala de micrómetros o nanómetros en una solución acuosa de la(s) sustancia(s) auxiliar(es) para la constitución de los cuerpos de inclusión que contienen una sustancia activa, la cual evita una disolución de las partículas de una sustancia activa, y una subsiguiente desecación. La desecación puede efectuarse p. ej. mediante desecación por atomización, obteniéndose inmediatamente partículas finamente desmenuzadas, o sino mediante desecación superficial con subsiguiente desmenuzamiento de las partículas. Los cuerpos de inclusión, obtenidos de esta manera, son aportados a una solución o suspensión del material de base, que se encuentra en una solución orgánica o incluso producida sin disolventes (según un procedimiento rápido de fusión en caliente), a continuación de lo cual, después de un subsiguiente revestimiento sobre la capa trasera y de una desecación de la capa, se obtiene, tras de un troquelado, un producto ya capaz de funcionar. El reservorio con la sustancia activa (material de base y cuerpos de inclusión) se ha estructurado aquí en forma autoadhesiva.
2. La formulación de los cuerpos de inclusión sólidos en común con la sustancia activa se puede conseguir ya también en presencia del material de base. Para esto, se produce por agitación una solución orgánica del material de base, no miscible con agua, y en ésta se produce una solución o dispersión de las sustancias auxiliares para la constitución de los cuerpos de inclusión (incluyendo a la sustancia activa) en una mezcla acuosa o que se compone por lo menos de un disolvente más polar, la cual es dispersada en la solución del material de base. La dispersión del tipo líquido/líquido es a continuación revestida asimismo sobre la lámina de capa trasera en un espesor de capa uniforme. Mediante el subsiguiente proceso de desecación, los cuerpos de inclusión se consolidan mediando pérdida del disolvente. Mediante una apropiada regulación del procedimiento de desecación, se consigue que en la última etapa de la eliminación del disolvente, se formen en los cuerpos de inclusión unas formas precipitadas reducidas a la escala de nanómetros o micrómetros de la sustancia activa, cuyo crecimiento ulterior de las partículas es reprimido por la terminación del proceso de desecación.

Una variante de este segundo procedimiento es la adición de unas sustancias activas, que ya han sido reducidas a la escala de nanómetros, a la mezcla total de los disolventes. Un enriquecimiento preferido de los cristales de las sustancias activas en los cuerpos de inclusión previamente formulados, que todavía contienen disolventes, se efectúa regularmente mediante la mojabilidad en la fase interna, que ha sido mejorada a causa de la polaridad.

La elección exacta de los dimensionamientos de los espesores de capas y de las polaridades de los componentes individuales del sistema se debe establecer naturalmente por separado para cada caso individual de utilización. Para que se presente la ventaja conforme al invento, hay que retener dos procedimientos de regulación para la magnitud del flujo de la sustancia activa que se ha aumentado conforme al invento.

1. La elección del tamaño de granos del contenido de la sustancia activa en forma de partículas de los cuerpos de inclusión, que, de acuerdo con la ecuación de "Ostwald-Freundlich-Gleichung" ya mencionada, tiene como consecuencia una correspondiente solubilidad más alta de saturación, y
2. El efecto adicional, que se establece a partir de la desecación de las capas del sistema transdérmico que se efectúa mediante calor, y una sobresaturación condicionada por el calor.

Ejemplo 1

Producción de micropartículas

2,5 g de una gelatina se disuelven en 100 ml de un agua caliente a 50°C. Después de esto se suspenden en la solución de la gelatina 0,5 g de cristales de una sustancia activa (testosterona, reducida a tamaño de micrómetros) (con el agitador de 4 paletas, de 500-1.000 rpm). A continuación, la suspensión se vierte en un vaso de precipitados, que contiene una solución acuosa de goma arábiga (al 2,5%, en p/v = peso/volumen). Se añaden a esto 400 ml de agua, el valor del pH se disminuye a 3,0-4,3 con ácido clorhídrico (1 N) y la mezcla se enfría a 4°C. Después de la sedimentación de las microcápsulas durante dos horas, el material sobrenadante se decanta y las partículas se endurecen, por adición de 2 veces 150 ml de etanol al sedimento. Al final, las microcápsulas se separan por filtración y se secan durante una noche hasta obtener una constancia de la masa.

ES 2 340 732 T3

Las partículas producidas se suspenden en 10,0 g de un pegamento de silicona (p. ej. Bio PSA 4201) y se agitan homogéneamente para formar una masa. Esta masa es luego extendida con una rasqueta manual sobre una lámina de PET de 100 μm polimerizada con flúor en una capa de base de 50 a 100 μm , y es secada a 30°C y forrada con una lámina transparente de PET de 15 μm .

Ejemplo 2

0,5 g de testosterona se disuelven en 10,0 g de una solución de una etil-celulosa en etanol (al 27,3%). Luego la solución se suspende en 14,0 g de un pegamento de silicona (p. ej. Bio PSA 4201) y se agita homogéneamente para formar una masa. Esta masa es extendida luego con una rasqueta manual sobre una lámina de PET de 100 μm polimerizada con flúor, en un espesor de capa de 50 a 100 μm , y es secada a 80°C y forrada con una lámina transparente de PET de 15 μm .

El presente invento es explicado adicionalmente a modo de ejemplo con mayor detalle mediante las Figuras 1 a 3:

La Fig. 1 muestra un TTS (parche transdérmico) conforme al invento, que se compone solamente de 2 capas: Significan: (1) una capa trasera orientada hacia el exterior, (2) un material de base de la capa activa -que contiene la sustancia activa-, (3) unos cuerpos de inclusión, que contienen las partículas de sustancia activa (4), y (5) una lámina protectora desprendible, que protege al TTS con respecto del uso. Después de la retirada de la lámina protectora (5), el TTS es aplicado sobre la piel con esta cara autoadhesiva.

La Fig. 2 muestra un TTS conforme al invento, que tiene una capa adhesiva (6) adicional.

La Fig. 3 muestra un TTS conforme al invento, que adicionalmente dispone de una membrana de control (7).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS) con una matriz que contiene una sustancia activa, la cual contiene a su vez un material de base insoluble en agua esencialmente, que tiene unos cuerpos de inclusión solubles en agua o hinchables en agua, los cuales contienen unas partículas de la sustancia activa en forma de micro- o nano-partículas.
- 10 2. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque tiene una constitución estratificada.
3. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** porque comprende dos capas, una capa trasera orientada hacia el exterior y una capa que contiene la sustancia activa.
- 15 4. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, **caracterizado** porque tiene una capa adhesiva.
5. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 2, 3 ó 4, **caracterizado** porque tiene una membrana de control.
- 20 6. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 5, **caracterizado** porque los cuerpos de inclusión tienen un tamaño de partículas de menos que 50 nm.
7. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 6, **caracterizado** porque el tamaño de las partículas de una sustancia activa es de menos que 10% del tamaño de partículas de los cuerpos de inclusión; de manera preferida el tamaño está situado por debajo de 50 nm.
- 25 8. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 7, **caracterizado** porque la sustancia activa tiene un punto de fusión situado por encima de 50°C.
- 30 9. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 8, **caracterizado** porque el material de base de la matriz de la sustancia activa contiene un caucho, homo- o co-polímeros o polímeros de bloques sintéticos similares al caucho, poli(ésteres de ácido acrílico) o sus copolímeros, poliuretanos, un poli(isobutileno), un poli(butileno) o poli(siloxanos).
- 35 10. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 9, **caracterizado** porque los cuerpos de inclusión contienen un poli(alcohol vinílico) o sus copolímeros, una poli(vinil-pirrolidona) o sus copolímeros, un poli(etilenglicol), un alginato, pululano, goma guar con goma arábica, una celulosa o sus derivados, o almidones o derivados de almidones.
- 40 11. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 10, **caracterizado** porque la sustancia activa es atropina, clorpromazina, haloperidol, efedrina, propranolol, clonidina, moxonidina, fentanil, indometacina, etinil-estradiol, desogestrel, testosterona, gramisetrona, pramipexol, tetrahidrocanabinol o vinpocetina.
- 45 12. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 11, **caracterizado** porque la matriz con un contenido de la sustancia activa contiene otras sustancias auxiliares o aditivas adicionales.
13. Procedimiento para la producción de la matriz que contiene la sustancia activa de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12, que comprende las etapas de:
 - 50 a) dispersamiento de las partículas de la sustancia activa, reducidas a la escala de micrómetros o de nanómetros, en una solución de las sustancias auxiliares para la constitución de los cuerpos de inclusión,
 - b) desecación de la dispersión y desmenuzamiento de las partículas obtenidas, y
 - 55 c) incorporación de los cuerpos de inclusión que contienen la sustancia activa, obtenidos después de la etapa b), en una solución o suspensión del material de base.
- 60 14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, realizándose que la incorporación de los cuerpos de inclusión en el material de base se efectúa sin disolventes según la etapa c).
15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, realizándose la incorporación de los cuerpos de inclusión del material de base de acuerdo con la etapa c) se efectúa según un procedimiento rápido de fusión en caliente.

ES 2 340 732 T3

16. Procedimiento para la producción de la matriz que contiene una sustancia activa de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12, que comprende las etapas de:

a) preparación de una dispersión del tipo líquido/líquido, que se compone de una solución del material de base no miscible con agua y de una solución o dispersión de la sustancia activa y de las sustancias auxiliares para la constitución de los cuerpos de inclusión en agua, un disolvente polar o una mezcla de agua y de un disolvente polar, y

b) desecación de la dispersión que se ha obtenido después de la etapa a).

17. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 hasta 16, **caracterizado** porque las sustancias auxiliares comprenden un agente formador de fases.

18. Utilización de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 hasta 12 para la aplicación de sustancias activas medicinales sobre la piel de un paciente.

Fig. 1

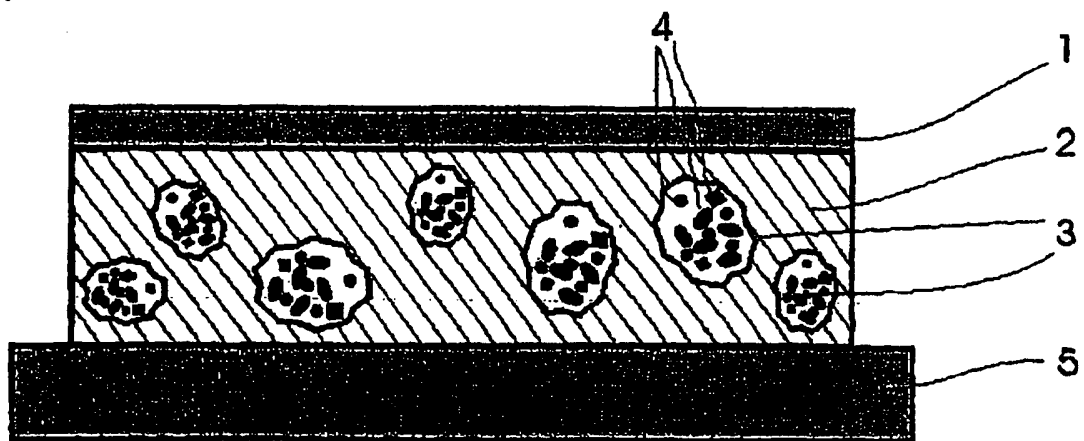


Fig. 2

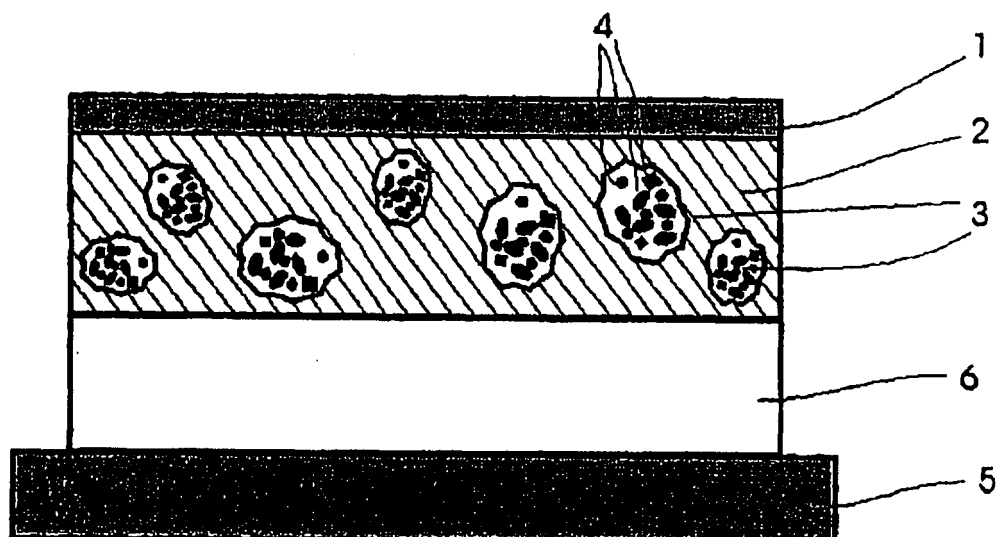


Fig. 3

