



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 815**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02804178 .8**

86 Fecha de presentación : **16.11.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1450773**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **01.09.2004**

54

Título: **Sistema terapéutico transdérmico con una mejorada comodidad de uso a largo plazo.**

30

Prioridad: **05.12.2001 DE 101 59 745**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2008**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2008**

73

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

72

Inventor/es: **Hille, Thomas y**  
**Deurer, Lothar**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

**ES 2 306 815 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).

# ES 2 306 815 T3

## DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico con una mejorada comodidad de uso a largo plazo.

5 El invento se refiere a un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración controlada de una sustancia activa farmacéutica. El TTS es apropiado para una administración prolongada, en particular durante varios días, de la sustancia activa y hace posible un contacto continuo con la superficie cutánea de un usuario, también durante un intervalo de tiempo, que está caracterizado por una exposición intensa a la acción de agua del TTS colocado sobre la superficie cutánea, sin que aparezca un desprendimiento indeseado.

10 Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) son unos parches estructurados con una forma estratificada, que contienen por lo menos una sustancia activa farmacéutica en una capa de reservorio (depósito). Se diferencia entre los TTS del tipo de matriz y respectivamente los del tipo de reservorio, realizándose en el primer caso que la capa de reservorio que contiene la sustancia activa farmacéutica es adhesiva por contacto, y en el segundo caso que están presentes una membrana que controla la velocidad de la liberación de la sustancia activa farmacéutica y eventualmente una capa adicional de un pegamento adhesivo por contacto.

15 La mayoría de los TTS obtenibles comercialmente están concebidos para una aplicación durante 24 horas. Sin embargo, también existen los denominados parches para tres días, que deben de ser llevados puestos por el usuario (p.ej. una persona, que necesita la administración continua de la sustancia activa farmacéutica durante un período de tiempo prolongado, un paciente, etc.) durante un período de tiempo de por lo menos 72 horas, p.ej. el denominado Duragesic. El período de tiempo previsto de aplicación es una magnitud característica típica para un sistema terapéutico transdérmico especial y se puede deducir en cada caso de las instrucciones a los usuarios que se encuentran en el folleto informativo adjunto al envase.

25 La capacidad funcional de un TTS está basada en el hecho de que la concentración de la sustancia activa farmacéutica es manifiestamente más alta en la capa de reservorio que en los vasos sanguíneos, que están situados por debajo de la superficie cutánea del usuario, sobre la cual se ha colocado el sistema terapéutico transdérmico (sitio de aplicación). Debido a este gradiente de concentraciones resulta una difusión dirigida, que después de una breve fase inicial (el denominado "tiempo de retraso", en inglés "lag-time") procura un flujo ampliamente constante de la sustancia activa.

30 En este caso, entre la capa de reservorio del TTS, que contiene la sustancia activa, la membrana eventualmente presente, la capa de pegamento adhesivo por contacto eventualmente presente, las capas de la piel, que están situadas por debajo de la superficie cutánea del usuario, sobre la que está colocado el TTS, y la circulación sanguínea, se establece un equilibrio de fluidez. Una interrupción de este equilibrio de fluidez - por ejemplo, por medio de una retirada durante breve tiempo del TTS - puede conducir a que las relaciones del equilibrio de fluidez que se ha ajustado después de la fase inicial sean modificadas considerablemente y a que no se pueda garantizar una administración continua y constante de la sustancia activa farmacéutica.

35 En el caso de la aplicación a largo plazo de los TTS pueden presentarse también problemas por el hecho de que un paciente, debido a la rigidez del sistema, en particular de la capa trasera, puede desarrollar una pronunciada sensación de llevar un cuerpo extraño. Además, esta rigidez de un componente (la matriz que contiene la sustancia activa, la capa trasera, etc.) puede producir un desprendimiento prematuro hasta llegar incluso a la caída del TTS desde la piel, puesto que para una adherencia suficiente del TTS no sólo son necesarias unas buenas propiedades adhesivas, sino también una suficiente flexibilidad del TTS, puesto que un TTS se debería adaptarse a los movimientos de la piel.

45 Además, el hecho de llevar puesto un TTS casi siempre - en particular al llevarlo puesto durante más de 24 horas - conduce a la oclusión en el sitio de aplicación, puesto que la piel sólo puede entregar de manera limitada el sudor en este sitio. Esto conduce, por una parte, a la hidratación de la piel, y por otra parte se favorece el crecimiento de microorganismos en un microclima húmedo-templado.

50 También la pérdida de la sustancia activa en la capa de reservorio, que aparece mediante la administración de la sustancia activa farmacéutica, puede modificar considerablemente la composición de esta capa. Esto puede llegar a ser importante (desempeñar un cometido) cuando la sustancia activa farmacéutica puede actuar como un plastificante para el material polimérico, a base del cual está constituida la capa de reservorio. Tales efectos se pueden compensar eventualmente mediante una adición de otros plastificantes y/o una modificación del grado de polimerización y/o de reticulación del material polimérico utilizado para la constitución de la capa de reservorio.

55 En el caso de una aplicación de un TTS durante un período de tiempo prolongado (de por lo menos 24 horas) se puede presentar también el problema que consiste en que unas cantidades grandes de humedad llegan al TTS y provocan una descomposición de los componentes de la capa de reservorio y/o un desprendimiento indeseado desde la superficie cutánea.

60 Como humedad entran en cuestión en este caso, por una parte, el agua del sudor - agua desprendida desde las glándulas sudoríferas, que están situadas debajo del sitio de aplicación del TTS, de la piel del usuario - y el agua, que puede acceder al lado exterior del TTS aplicado sobre la superficie cutánea del usuario, por ejemplo, al lavarse éste (al bañarse, ducharse, en una sauna, etc.).

## ES 2 306 815 T3

El TTS está expuesto al agua del sudor durante todo el período de tiempo de aplicación, constituyendo la cantidad total una carga relativamente pequeña, pero continuamente existente, para el TTS. Durante un baño, una ducha, etc., el TTS es expuesto, por el contrario, durante un determinado intervalo de tiempo a un agua que se acerca desde fuera, pero a cambio de ello con una intensidad considerablemente mayor.

5

El documento de patente de los EE.UU. US 4.911.916 divulga un sistema terapéutico transdérmico (TTS) con una capa trasera elástica, con una matriz de difusión a base de una espuma polimérica macroporosa, en forma de un retículo, y con una capa hidrófoba de un pegamento adhesivo por contacto. En los poros de la matriz de difusión macroporosa está contenido un polímero viscoelástico, que contiene una sustancia activa disuelta por lo menos parcialmente. La capa trasera se escoge de tal manera que ella garantice la oclusividad del TTS. Como ventaja se consigue de esta manera el aumento de la velocidad de permeación de la sustancia activa.

10

A partir del documento de solicitud de patente europea EP 274.863 A2 se conoce un material de vendaje permeable para el vapor de agua destinado a la administración controlada de medicamentos tópicos a la piel. El material de vendaje posee un reservorio a base de una capa de poli(cloruro de vinilo), que se produce a partir de una resina de poli(cloruro de vinilo) y de un plastificante primario para la resina de poli(cloruro de vinilo). En el caso de los medicamentos tópicos, que están contenidos en el reservorio, se trata de los que no poseen ningún efecto sistémico, sino que, exclusivamente junto al sitio de contacto del material de vendaje con el tejido afectado del paciente, consiguen un efecto externo, en particular un efecto antibacteriano o desinfectante.

20

El documento US 5.246.705 divulga un sistema terapéutico transdérmico con una capa trasera oclusiva dilatada. Los materiales de esta capa trasera son resistentes frente a los líquidos y poseen una permeabilidad para el vapor de agua situada en el intervalo de 0,1 a 20 g/m<sup>2</sup>/h, de manera preferida entre 0,1 y 2 g/m<sup>2</sup>/h.

25

En el documento de solicitud de patente internacional WO 90/06736 A se divulga un TTS que contiene hormonas, con una capa trasera, que es activa en respiración y posee una microporosidad. En este documento no se ilustra, sin embargo, de qué manera se consigue la microporosidad solicitada de la capa trasera.

30

El documento EP 427.877 B1 divulga un vendaje con parche que contiene clonidina con una capa porosa de poli(tetrafluoroetileno). Esta capa posee una determinada permeabilidad al aire, que se puede alcanzar mediante el procedimiento de producción especial con tramos de uno o dos ejes mediando una sinterización simultánea.

35

Una misión del invento consiste en administrar una sustancia activa farmacéutica durante un período de tiempo prolongado a una persona, que necesita una administración controlada y continua de esta sustancia activa durante un período de tiempo prolongado.

40

Otra misión consiste en poner a disposición un sistema terapéutico transdérmico (TTS), que haga posible llevar puesto continuamente este TTS sobre un determinado sitio de la superficie cutánea (sitio de aplicación) durante un período de tiempo prolongado y que garantice durante este período de tiempo una administración controlada y continua de esta sustancia activa.

45

Otra misión consiste en impedir un desprendimiento indeseado de este TTS durante el período de tiempo prolongado, incluso cuando dentro de este período de tiempo esté contenido por lo menos un intervalo de tiempo, en el que el sistema terapéutico transdérmico esté sometido a un intenso contacto con agua.

50

Otra misión consiste en poner a disposición una matriz de pegamento para un sistema terapéutico transdérmico (TTS), que haga posible llevar puesto de manera continua este TTS durante un período de tiempo prolongado, en particular con las condiciones, de que dentro de este período de tiempo esté contenido por lo menos un intervalo de tiempo, en el que el sistema terapéutico transdérmico esté sometido a un contacto intenso con agua.

Otra misión consiste en poner a disposición una construcción de un TTS, que haga posible una salida por difusión del agua del sudor (transpiración, evaporación de sudor) a través de las diferentes capas del TTS.

55

El problema planteado por estas misiones es resuelto mediante un procedimiento, en el que un sistema terapéutico transdérmico (TTS), que tiene una capa de reservorio que contiene por lo menos una sustancia activa farmacéutica, se coloca durante un período de tiempo prolongado sobre la superficie cutánea de un usuario, se adhiere allí (en el sitio de aplicación especial) de una manera continua y entrega por vía transdérmica la sustancia activa farmacéutica. El sistema terapéutico transdérmico utilizado en este caso es asimismo una parte de la solución de este problema.

60

El período de tiempo prolongado abarca un intervalo de tiempo entre la colocación de un sistema terapéutico transdérmico sobre la superficie cutánea de un usuario y la retirada de este sistema terapéutico transdérmico después de haber transcurrido el período de tiempo de aplicación previsto. El período de tiempo prolongado es un período de tiempo de por lo menos 24 horas, de manera preferida de por lo menos 48 horas, y de manera especialmente preferida un período de tiempo de por lo menos 72 horas. En otra forma de realización especialmente preferida, el período de tiempo prolongado abarca por lo menos aproximadamente 168 horas. Se da por entendido, que durante el período de tiempo prolongado se efectúa una entrega de agua del sudor (o de sudor) por la piel. El período de tiempo prolongado corresponde al período de tiempo de aplicación de un TTS individual especial.

65

## ES 2 306 815 T3

El período de tiempo de aplicación previsto es una determinada magnitud característica para un sistema terapéutico transdérmico, que usualmente se puede deducir del folleto de instrucciones adjunto al envase. La entrega de la sustancia activa por el TTS es ampliamente constante dentro del período de tiempo de aplicación. El período de tiempo prolongado puede abarcar por lo menos un intervalo de tiempo con una exposición intensa a la acción de agua del TTS que está adherido a la superficie cutánea.

Por un intervalo de tiempo de exposición intensa a la acción de agua del TTS que está adherido a la superficie cutánea, se ha de entender, por ejemplo, el caso de un baño, de un proceso de ducha o de una visita a una sauna. Tal intervalo de tiempo depende naturalmente de una manera individual del usuario, realizándose, no obstante, que en ciertos entornos culturales la duración y el grado de la limpieza corporal trae consigo un período de tiempo prolongado de contacto con el agua. Usualmente tales intervalos de tiempo pueden abarcar una duración de desde por lo menos 1 minuto hasta como máximo de 30 minutos, debiéndose de partir de una duración promedia de 5 a 15 minutos.

El concepto de “continuamente” en el sentido de este invento significa que no es interrumpido el contacto entre la superficie cutánea del usuario, sobre la que se había colocado el TTS (es decir el sitio de aplicación), y el lado del sistema terapéutico transdérmico, desde el que es entregada por lo menos una sustancia activa farmacéutica a la superficie cutánea del usuario, durante el período de tiempo prolongado total. Esto significa que durante el período de tiempo comprendido entre la colocación de un sistema terapéutico transdérmico en el sitio de aplicación especial sobre la superficie cutánea de un usuario y la retirada de este sistema terapéutico transdérmico, después de haber transcurrido el período de tiempo de aplicación previsto, no se efectúa ningún desprendimiento indeseado desde esta superficie cutánea.

El concepto de “continuamente” en el contexto de la adherencia a la superficie cutánea no se ha de equiparar estrictamente con una administración continua de la sustancia activa farmacéutica al usuario, puesto que usualmente - tal como se ha descrito anteriormente - primeramente se tiene que ajustar un equilibrio de fluidez entre la capa de reservorio que contiene la sustancia activa, las capas cutáneas y los vasos sanguíneos del usuario. Estos fenómenos debidos a una difusión dan lugar a que durante un denominado tiempo de retraso no se entregue a la piel nada, o respectivamente sólo una pequeña cantidad, de la por lo menos una sustancia activa farmacéutica. Este tiempo de retraso es, por regla general, despreciablemente corto con respecto al período de tiempo total entre la aplicación sobre la superficie cutánea y la retirada del sistema terapéutico transdérmico, es decir el período de tiempo de aplicación previsto. El tiempo de retraso desempeña, por lo demás, un cierto cometido sólo en el caso de la aplicación por una primera vez de un TTS, puesto que en el marco de una terapia transdérmica se aplican usualmente varios TTS en una serie consecutiva en el tiempo.

Por el concepto de “transdérmica” se debe de entender la entrega percutánea de por lo menos una sustancia activa farmacéutica a un usuario (paciente), entregándose por lo menos una sustancia activa farmacéutica desde un sistema terapéutico transdérmico a la superficie cutánea del usuario y desplazándose ésta a través de las diferentes capas cutáneas, que están situadas por debajo del sitio de aplicación del TTS (p.ej. el estrato córneo, la dermis, la cutis y la subcutis), hasta que ella sea absorbida por los vasos sanguíneos situados debajo.

El sistema terapéutico transdérmico (TTS), que se puede emplear en el marco del procedimiento mencionado, comprende una capa trasera, una capa de reservorio que contiene por lo menos una sustancia activa farmacéutica y un agente adhesivo. La capa trasera es flexible y permeable para el vapor de agua, pero es impermeable para el agua en forma líquida. Ella se presenta en forma de una banda continua laminar perforada y tiene entre 200 y 2.500 poros por  $\text{cm}^2$ , que poseen un diámetro comprendido entre 2 y 150  $\mu\text{m}$ . Durante el almacenamiento, un TTS de este tipo se encuentra usualmente sobre una capa protectora renovadamente desprendible, desde la que es retirado inmediatamente antes de la colocación sobre la superficie cutánea del usuario. Un TTS protegido de esta manera es almacenado en un envase de tipo blister o en una bolsa con bordes sellados.

La capa trasera se encuentra sobre el lado del TTS que está apartado de la piel. Ella se presenta en forma de una banda continua laminar o de una combinación de una banda continua laminar con un tejido. La capa trasera es preferiblemente flexible, por cuyo concepto se entiende la capacidad de doblarse ligeramente bajo la acción de una pequeña fuerza que está dirigida verticalmente hacia la capa.

Por una banda continua laminar se debe de entender un material plano laminar, que es preferiblemente flexible. El grosor de una banda continua laminar de este tipo puede estar situado entre 2 y 50  $\mu\text{m}$ , de manera preferida entre 5 y 36  $\mu\text{m}$ , y de manera especialmente preferida entre 9 y 23  $\mu\text{m}$ . La banda continua laminar puede componerse de un material sintético o de un metal o de por lo menos uno de estos materiales en un estratificado de material compuesto. La banda continua laminar puede ser transparente u opaca.

Como un material sintético, a base del cual se puede componer la capa trasera, entra en cuestión fundamentalmente cualquier material polimérico que se pueda preparar por vía sintética, prefiriéndose, no obstante, un poliéster, de manera preferida un poli(tereftalato de etileno). Sin embargo también son especialmente adecuados para este fin poliuretanos y elastómeros de poliéteres/ésteres (polímeros de bloques a base de un poli(tereftalato de butileno) parcialmente cristalino y de poli(éter-dioles), o respectivamente de ésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos de cadena larga). Como metal entra en cuestión en particular el aluminio.

## ES 2 306 815 T3

Como estratificado de material compuesto se pueden emplear bandas continuas laminares, que se obtienen mediante encolado, laminación, forrado o extrusión a partir de por lo menos un primer material sintético y de otro material sintético o de un metal.

5 La banda continua laminar está perforada, adoptando los poros un diámetro comprendido entre  $2\ \mu\text{m}$  y  $150\ \mu\text{m}$ . La densidad de poros se sitúa entre 200 y 2.500 poros por  $\text{cm}^2$ , de manera preferida entre 500 y 1.700. Una forma preferida de los poros posee una estructura de agujeros a modo de embudo, lo que tiene como consecuencia unas propiedades capilares específicas. Mientras que el lado "liso" de una banda continua laminar de este tipo garantiza un paso libre del agua, el lado áspero actúa como una barrera de bloqueo. Una banda continua laminar perforada con una  
10 estructura de agujeros a modo de embudo como capa trasera está dispuesta, por lo tanto, en el TTS de tal manera que su lado áspero está orientado hacia el lado apartado de la piel.

Por un tejido se ha de entender un producto de tejeduría, que se produce usualmente a base de hilos de urdimbre y de hilos de trama. El material de partida, en forma de hilo, de un tejido se puede componer de materiales poliméricos naturales o sintéticos. Como material polimérico natural pueden entrar en cuestión p.ej. celulosa, seda y algodón,  
15 y como material polimérico sintético pueden entrar en cuestión p.ej. un poli(cloruro de vinilo), un poliuretano, un poliéster, una poliamida, Nomex, Kevlar, un polipropileno, un polímero poliacrílico, Preox, Trevira, un Nylon o seda sintética.

20 La capa trasera es impermeable para la sustancia activa, por cuyo concepto se entiende que la capa trasera está capacitada para impedir una salida de la sustancia activa farmacéutica a través de la capa trasera. La capa trasera es permeable para humedad, habiéndose de entender por este concepto que la capa trasera es permeable para el vapor de agua. La capa trasera es impermeable para el agua en forma líquida.

25 La capa trasera puede ser también elástica, lo que posee una gran importancia para la comodidad de uso en estado puesto. Por este concepto se debe de entender que la capa trasera en el caso de la aplicación de una fuerza de tracción, está capacitada para un estiramiento el cual desaparece asimismo en el caso de la supresión de esta fuerza de tracción. La capa trasera adopta entonces de nuevo las dimensiones originales. Esta capacitación para la modificación reversible de las dimensiones está desarrollada por lo menos en una dirección y es de por lo menos un 10%, de manera preferida  
30 de por lo menos un 30%. En una forma de realización especialmente preferida, la capa trasera es elástica y permeable para el vapor de agua.

La capa de reservorio contiene la por lo menos una sustancia activa farmacéutica así como por lo menos un material de soporte polimérico. El contenido de la por lo menos una sustancia activa farmacéutica en la capa de reservorio se sitúa entre 0,5 y 45% en peso, de manera preferida entre 3 y 25% en peso. El contenido de la por lo menos una sustancia activa farmacéutica en la capa de reservorio es suficiente, para que la sustancia activa sea entregada de una manera continua durante el período de tiempo prolongado a la superficie cutánea. Además, el contenido de la por lo menos una sustancia activa farmacéutica es suficiente para que no sea interrumpida la adherencia del TTS, que está adherido sobre la superficie cutánea, durante el por lo menos un intervalo de tiempo en que está expuesto intensamente a la acción de agua (dentro del período de tiempo prolongado), es decir que no se efectúe ningún desprendimiento del TTS.  
35  
40

Como sustancia activa farmacéutica entran en cuestión agentes adelgazantes, inhibidores del apetito, agentes terapéuticos contra la acidosis, agentes contra la enfermedad de Alzheimer, agentes analépticos, agentes antihipoxémicos, agentes analgésicos, agentes antirreumáticos, agentes antihelmínticos, agentes antialérgicos, agentes antianémicos,  
45 agentes antiarrítmicos, antibióticos, agentes antiinfecciosos, agentes antidemenciales (nootrópicos), agentes antidiabéticos, antidotos, agentes antieméticos, agentes antivertiginosos, agentes antiepilépticos, agentes antihemorrágicos (agentes antifibrinolíticos), agentes antihipertónicos, agentes antihipoglucémicos, agentes antihipotónicos, agentes anticoagulantes, agentes antimicóticos, agentes antiparasitarios, agentes antiflogísticos, agentes antitusivos, agentes expectorantes, agentes contra la arteriosclerosis, agentes balneoterapéuticos y agentes para la terapia térmica, agentes bloqueadores de los receptores beta, agentes bloqueadores de los canales de calcio, sustancias inhibidoras del sistema de renina y angiotensina, agentes broncolíticos, agentes antiasmáticos, colagogos, agentes terapéuticos de las vías biliares, agentes colinérgicos, corticoides, agentes dermatológicos, agentes desinfectantes, agentes antisépticos, agentes dietéticos, agentes terapéuticos nutritivos, agentes diuréticos, agentes favorecedores de la irrigación sanguínea, agentes de deshabitación, agentes inhibidores de enzimas, preparados enzimáticos, proteínas de transporte, agentes fibrinolíticos, agentes geriátricos, agentes contra la gota, agentes contra infecciones gripales y enfermedades de resfriado (agentes contra la gripe), agentes ginecológicos, agentes contra las hemorroides (agentes proctológicos), agentes hepáticos, agentes hipnóticos, sedantes, hormonas de la hipófisis, hormonas del hipotálamo, péptidos reguladores y sus sustancias inhibidoras, agentes inmunoterapéuticos, citocinas, agentes cardiacos, agentes contra la caries, agentes contra la paradontosis, agentes coronarios, laxantes, agentes hipolipidémicos, anestésicos locales, agentes neuroterapéuticos, agentes gastrointestinales, agentes contra la migraña, sustancias minerales, agentes relajantes musculares, agentes de narcosis, hormonas de la glándula tiroidea, agentes reguladores del metabolismo del calcio, agentes contra la osteoporosis, preparados contra la neuropatía, agentes neurotropos, agentes oftálmicos, agentes otológicos, agentes contra la enfermedad de Parkinson, agentes contra trastornos extrapiramidales, psicofármacos, agentes rinológicos, agentes contra la sinusitis, agentes roborantes, agentes tonificantes, agentes terapéuticos para la glándula tiroidea, sueros, inmunoglobulinas y vacunas, hormonas sexuales y sus sustancias inhibidoras, agentes espasmolíticos, agentes inhibidores de la agregación de los trombocitos, agentes contra la tuberculosis, agentes para el cambio de tonicidad, agentes urológicos, agentes terapéuticos de las venas, vitaminas, agentes cicatrizantes (de tratamiento de las heridas), agentes citostáticos y agentes inhibidores de las metástasis.  
50  
55  
60  
65

## ES 2 306 815 T3

A ellos pertenecen, junto a otros, también en particular:  $17\beta$ -estradiol, noretisterona, fisostigmina, norelgestromina, acetato de noretisterona, nitroglicerina, nicotina, clonidina, moxonidina, fentanil, testosterona, buprenorfina, galantamina, rivastigmina, morfina, diamorfina, bupriona, sildenafil, (-)-5,6,7,8-tetrahidro-6-[propil[2-(2-tienil)-etil]amino]-1-naftol, metilfenidato, etinil-estradiol y (S)-N-etil-3-[1-dimetilamino)etil]-N-metil-fenil-carbamato.

5 La por lo menos una sustancia activa farmacéutica está contenida en la capa de reservorio del TTS en una cantidad tal que es suficiente para que durante el período de tiempo prolongado previsto (el período de tiempo de aplicación) la por lo menos una sustancia activa farmacéutica sea entregada en una cantidad eficaz a la circulación sanguínea. Por este concepto se ha de entender que eventualmente puede aparecer una fase inicial, durante la cual la entrega de la  
10 sustancia activa no corresponde a la entrega ampliamente constante de la sustancia activa durante la parte predominante del período de tiempo prolongado (“tiempo de retraso”).

15 El material de soporte polimérico forma un componente esencial de la capa de reservorio. Pueden entrar en cuestión: polímeros hidrofugantes, polímeros hinchables con agua, polímeros solubles en agua, polímeros permeables al vapor de agua, que son conocidos para un experto en la especialidad.

20 El lado inferior de esta capa de reservorio puede ser idéntico al lado del sistema terapéutico transdérmico, desde el que la sustancia activa farmacéutica es entregada a la superficie cutánea del usuario (“lado de la piel” = el lado del TTS que pone en libertad la sustancia activa). Siempre y cuando que estén presentes, sin embargo, una membrana que controla la velocidad de la liberación de la sustancia activa y/o una capa adicional de un pegamento adhesivo por contacto, que están dispuestas debajo de la capa de reservorio, éstas forman correspondientemente este lado del TTS.

25 Como agente adhesivo puede presentarse un componente de la capa de reservorio, que da lugar a que ésta se haga de esta manera adhesiva por contacto. El agente adhesivo puede ser también una capa separada de pegamento adhesivo por contacto, que está dispuesta sobre el lado del TTS que está orientado hacia la piel, o un parche superior.

30 Como componente de la capa de reservorio que da lugar a que esta capa se haga adhesiva por contacto, se puede utilizar un agente conferidor de pegajosidad (en inglés “tackifier”). Agentes conferidores de pegajosidad adecuados son, por ejemplo, el alcohol abietílico y sus derivados, p.ej. un éster abietílico.

35 También la condición del material de soporte polimérico de la capa de reservorio puede ser tal que esta capa sea “adhesiva por contacto”. En este caso, unos monómeros que, como parte componente del material de soporte polimérico, contribuyen a la existencia de las propiedades adhesivas por contacto, se utilizan en la producción del material de soporte polimérico. Monómeros adecuados son: polisiloxanos, poliisobutilenos y poliacrilatos, preferiblemente los que se componen de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, p.ej. acrilato de isooctilo, acrilato de 2-etilhexilo, etc. Como adhesiva por contacto se designa la propiedad, de que un material posee en forma seca y a la temperatura ambiente una fuerza adhesiva inicial (en inglés “tack”) permanente, que capacita para que el material se adhiera  
40 fijamente a un gran número de materiales diferentes, sin que para ello se necesite una presión de apriete, que sea mayor que la que se puede ejercer con un dedo.

45 En otra forma de realización se puede utilizar una capa adicional de pegamento adhesivo por contacto, que está provista de una proporción más alta de agentes conferidores de pegajosidad. En una forma de realización adicional se puede utilizar un parche superior. En este caso, la capa de reservorio que contiene la por lo menos una sustancia activa farmacéutica es revestida con un material compuesto a base de una capa trasera y una capa de pegamento adhesivo por contacto hasta tal punto que resulte un borde sobresaliente. La capa de pegamento adhesivo por contacto del borde sobresaliente es capaz de asegurar el contacto continuo entre la superficie cutánea y la capa de reservorio.

50 La solución conseguida conforme al invento consiste en el procedimiento, en el que a un usuario (un paciente), que necesita la administración continua de esta sustancia activa farmacéutica durante un período de tiempo prolongado, se le administra esta por lo menos una sustancia activa farmacéutica para el usuario. El procedimiento comprende las etapas de a) aplicar un sistema terapéutico transdérmico, que contiene una capa trasera, una capa de reservorio que contiene la por lo menos una sustancia activa farmacéutica y un agente adhesivo sobre un sitio determinado de  
55 la superficie cutánea de esta persona, b) mantener el contacto entre el lado del sistema terapéutico transdérmico que libera la sustancia activa, y el sitio determinado de la superficie cutánea durante un período de tiempo prolongado, y c) retirar el sistema terapéutico transdérmico después de haber transcurrido el período de tiempo de aplicación previsto, abarcando el período de tiempo prolongado por lo menos un intervalo de tiempo, que está vinculado con una exposición intensa a la acción de agua del TTS, que está adherido a la superficie cutánea.

60 El sistema terapéutico transdérmico destinado a la administración de por lo menos una sustancia activa farmacéutica a través de la piel de una persona, que necesita la administración continua de esta sustancia activa durante un período de tiempo prolongado, abarcando este período de tiempo prolongado por lo menos un intervalo de tiempo, que está vinculado con una exposición intensa a la acción de agua del sistema terapéutico transdérmico, comprende una  
65 capa trasera, una capa de reservorio y un agente adhesivo, y posee la innovación de que el agente adhesivo conserva sus propiedades adhesivas durante el mencionado período de tiempo prolongado.

## ES 2 306 815 T3

Las Figuras muestran tres diferentes formas de realización para construcciones de sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS), que contienen los elementos constructivos mencionados en la memoria descriptiva. En este caso, los signos de referencia poseen los siguientes significados:

- 5      1 =    capa trasera
- 2 =    capa de reservorio
- 3 =    membrana de control
- 10     4 =    capa de pegamento adhesivo
- 5 =    lámina de soporte

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Sistema terapéutico transdérmico (TTS) destinado a la administración continua de por lo menos una sustancia  
activa farmacéutica a través de la piel de una persona, que necesita la administración continua de esta sustancia activa  
durante un período de tiempo prolongado, y apareciendo durante este período de tiempo prolongado por lo menos un  
intervalo de tiempo, que está vinculado con una exposición intensa a la acción de agua del TTS, que está adherido  
sobre la superficie cutánea, que comprende una capa trasera impermeable para la sustancia activa, que es flexible  
y permeable para el vapor de agua, pero que es impermeable para agua en forma líquida, en forma de una banda  
10 continua laminar, de una capa de reservorio que contiene la por lo menos una sustancia activa farmacéutica, estando  
contenida ésta en la capa de reservorio en una cantidad tal que es suficiente para que ella sea entregada continuamente  
durante el período de tiempo prolongado en una cantidad eficaz por vía transdérmica a la circulación sanguínea, y  
un agente adhesivo, que conserva sus propiedades adhesivas durante el mencionado período de tiempo prolongado,  
**caracterizado** porque la banda continua laminar está perforada y tiene entre 200 y 2.500 poros por  $\text{cm}^2$ , los cuales  
15 poseen un diámetro comprendido entre 2 y 150  $\mu\text{m}$ .

20 2. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la capa trasera es  
una banda continua laminar, que se compone de un material sintético o de un metal, o que contiene uno de estos  
materiales en un estratificado de material compuesto, y tiene un grosor comprendido entre 2 y 50  $\mu\text{m}$ , de manera  
preferida entre 5 y 36  $\mu\text{m}$ , y de manera especialmente preferida entre 9 y 23  $\mu\text{m}$ .

25 3. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la capa trasera es  
una banda continua laminar, que es transparente u opaca.

4. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque  
la densidad de poros se sitúa entre 500 y 1.700 por  $\text{cm}^2$ .

5. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque  
los poros poseen una estructura de agujeros en forma de embudo.

30 6. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque  
la banda continua laminar se combina con un tejido.

35 7. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado**  
porque el contenido de la sustancia activa en la capa de reservorio se sitúa entre 0,5 y 45% en peso, de manera preferida  
entre 3 y 25% en peso.

40 8. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado**  
porque la capa trasera es elástica y, en el caso de la aplicación de una fuerza de tracción externa en por lo menos una  
dirección, está capacitada para un estiramiento de por lo menos un 10%, preferiblemente de por lo menos un 30%,  
adoptando la capa trasera de nuevo las dimensiones originales al suprimirse esta fuerza de tracción.

45 9. Sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado**  
porque el período de tiempo prolongado abarca el intervalo de tiempo entre la aplicación del TTS sobre la superficie  
cutánea de un usuario y la retirada del TTS después de haber transcurrido el período de tiempo de aplicación previsto,  
y es preferiblemente de 24 horas, preferiblemente de por lo menos 72 horas, y que abarca dentro de este período de  
tiempo un intervalo de tiempo, que está vinculado con una exposición intensa a la acción de agua del TTS, que está  
adherido sobre la superficie cutánea, con una duración de desde por lo menos 1 minuto hasta como máximo de 30  
50 minutos, preferiblemente de 5 a 15 minutos.

50

55

60

65

Fig. 1:

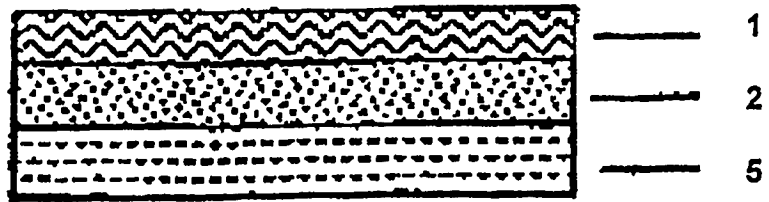


Fig. 2:

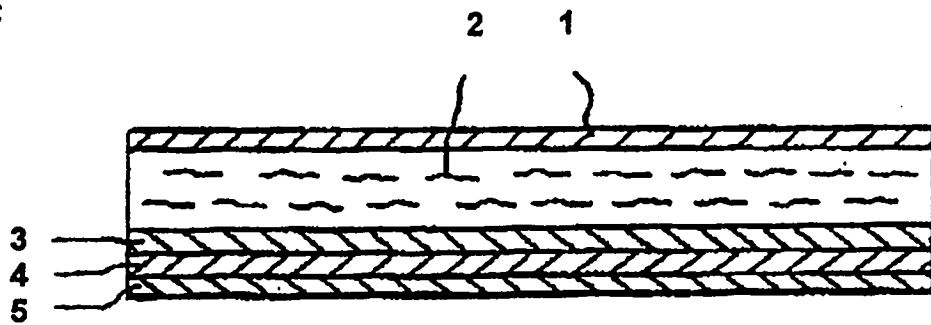


Fig. 3:

