



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 336 054**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99965265 .4**
96 Fecha de presentación : **14.12.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1140039**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

54 Título: **Dispositivo transparente para la administración transdérmica de nicotina.**

30 Prioridad: **18.12.1998 US 112730 P**
16.03.1999 US 124679 P
30.03.1999 US 126798 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2010

73 Titular/es: **ALZA Corporation**
1900 Charleston Road
P.O. Box 7210, Building M10-3
Mountain View, California 94039-7210, US

72 Inventor/es: **Gale, Robert, M.**

74 Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

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

Dispositivo transparente para la administración transdérmica de nicotina.

5 **Ámbito de la invención**

La presente invención se refiere a dispositivos de liberación transdérmica para administrar nicotina en tratamientos para dejar de fumar. En concreto, la invención está dirigida a dispositivos de liberación transdérmica de nicotina que son transparentes.

10

Orígenes de la invención

La ruta transdérmica de liberación parenteral de fármacos proporciona muchas ventajas sobre otras rutas de administración. Los sistemas transdérmicos para liberar gran variedad de fármacos u otros agentes beneficiosos se describen en las Patentes de US números 3,598,122; 3,598,123; 3,731,683; 3,797,494; 4,031,894; 4,144,317; 4,201,211; 4,286,592; 4,314,557; 4,379,454; 4,435,180; 4,559,222; 4,568,343; 4,573,995; 4,588,580; 4,645,502; 4,698,062; 4,704,282; 4,725,272; 4,781,924; 4,788,062; 4,816,258; 4,849,226; 25; 4,904,475; 4,908,027; 4,917,895; 4,938,759; 4,943,435; 5,004,610; 5,071,656; 5,122,382; 5,141,750; 5,284,660; 5,314,694; 5,342,623; 5,411,740; y 5,635,203.

15

20

La administración de nicotina por vía oral, nasal y transdérmica para ayudar a aquéllos pacientes que deseen dejar de fumar ha demostrado ser clínicamente efectiva a la hora de reducir la tasa de reincidencia. Actualmente, los chicles de nicotina y la nicotina transdérmica son dos de las formas disponibles más ampliamente utilizadas en terapias de sustitución de nicotina. Los dispositivos transdérmicos para administrar nicotina se presentan en las Patentes de US números 4,597,961; 4,758,434; 4,764,382; 4,839,174; 4,908,213; 4,915,950; 4,943,435; 4,946,853; 5,004,610; 25 5,016,652; 5,077,104; 5,230,896; 5,411,739; 5,462,745; 5,508,038; 5,599,554; 5,603,947 y 5,726,190, por ejemplo.

25

La mayoría de los dispositivos de liberación transdérmica de fármacos de la técnica anterior utiliza un respaldo impermeable en la superficie distal de la piel del dispositivo para protegerlo de daños y evitar la pérdida de ingrediente(s) activo(s). Para mejorar la satisfacción del usuario, estas capas de respaldo a menudo están teñidas de un color similar a los tonos de la piel. Sin embargo, como puede apreciarse ya, no resulta práctico en términos comerciales proporcionar 30 capas de respaldo pigmentadas para los sistemas transdérmicos que se aproximen a todos los colores de la piel.

30

Otro enfoque que se ha tomado ha sido proporcionar sistemas transdérmicos transparentes en donde todos los elementos que forman un dispositivo son lo suficientemente transparentes para permitir que el color natural de la piel sea visible a través del dispositivo. Los productos comercializados que asumen este enfoque incluyen parches de sustitución de estrógenos Alora® y Climara® y el sistema de liberación transdérmica de fentanilo Duragesic®. Cuando estos dispositivos se aplican a la piel, el color natural de la piel del paciente puede verse a través del parche, haciendo que la presencia del parche resulte extremadamente inconspicua. La legislación gubernamental exige que 35 estos productos porten indicativos de identificación, aunque los indicativos pueden imprimirse en estos dispositivos en colores suaves o en tinta blanca de manera que no resulten apreciables a una distancia considerable, pero que puedan seguir siendo legibles cuando se realice una inspección de cerca.

35

40

Dichos parches transparentes han resultado útiles con fármacos no volátiles como el fentanilo y esteroides sustitutivos de hormonas, pero no se ha desarrollado dicho producto transparente para la liberación de nicotina.

45

La nicotina es un alcaloide líquido incoloro, volátil, fuertemente alcalino, que puede oxidarse fácilmente, sometido a la degradación cuando se expone a la luz y altamente permeable no sólo a través de la piel humana, sino también muchos de los polímeros utilizados de manera convencional utilizados en la fabricación de capas de respaldo y materiales de envasado para productos transdérmicos (ver, por ejemplo, la patente de US Número 5,077,104). Como resultado, las capas de respaldo de los dispositivos de liberación de nicotina transdérmica disponibles en la actualidad utilizan películas multilaminadas del color de la piel y opacas, que contienen normalmente una capa metalizada, como el aluminio.

50

No sólo los parches transdérmicos disponibles en el mercado utilizan los respaldos opacos, sino que muchos de estos dispositivos, debido a las complejidades de manipular y procesar la nicotina tienen otros componentes que no son transparentes. Por ejemplo, el original producto de nicotina transdérmica Prostep® utilizó una reserva de fármaco en la forma de un gel blanco opaco, adherido en el sitio gracias a una sobrecapa adhesiva opaca. Los parches de nicotina Habitrol® y Nicotrol® incorporaron almohadillas absorbentes en la reserva de fármacos en donde se absorbió la nicotina.

55

60

También ha sido propuesta para coadministrar la nicotina con otras sustancias que mejoran la terapia para abandonar la nicotina. Ver, por ejemplo, las patentes 4,908,213; 5,599,554; y 5,726,190 indicada anteriormente y WO 97/33581.

65

La patente de US número 5,626,866 presenta un método para fabricar un dispositivo de liberación transdérmica de fármacos, cuyo dispositivo incluye una primera y una segunda capa adhesiva permeable de fármacos que contienen un fármaco en la forma de gel.

La patente de US número 5,373,819 presenta un dispositivo para la liberación transdérmica de fármacos que incluye un respaldo flexible que comprende una mezcla polimérica en la forma de una película, la mezcla incluye dos formas de copolímeros de polietileno de baja densidad.

- 5 EP 0563507A presenta un parche transdérmico que incluye una capa portadora laminada y una capa de respaldo. La capa portadora incluye una capa portadora monolítica con un ingrediente activo mezclado y fundido con un polímero con matriz termoplástica.

Resumen de la invención

- 10 La presente invención se refiere a un dispositivo para la administración transdérmica de nicotina que incluye una capa de respaldo, una capa de reserva de fármaco, una capa de reserva de fármaco que contiene nicotina transportada por dicha capa de respaldo y medios para mantener el dispositivo en relación transmisora de nicotina con la piel, con la característica de que el dispositivo absorbe menos del 48.6% de la luz incidental atravesando el dispositivo de manera
15 que permita que el color natural de la piel del sujeto a quien se vaya a aplicar el dispositivo sea visible a través de dicho dispositivo y en que el dispositivo es efectivo para la terapia de sustitución de nicotina durante 16-24 horas bajo la exposición del dispositivo a la luz, en donde el respaldo está formado por un laminado de TEP/EVA.

- 20 Preferentemente, el respaldo del dispositivo puede tener una permeabilidad de nicotina inferior a $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$.

Más preferentemente, el respaldo del dispositivo puede tener una permeabilidad de nicotina inferior a $0.5 \text{ pg}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$.

- 25 Preferentemente, el respaldo del dispositivo puede tener una solubilidad para la nicotina inferior 1 wt%.

Más preferentemente, el respaldo del dispositivo puede tener una solubilidad para la nicotina inferior al 0.1 wt%.

Preferentemente, el dispositivo puede absorber menos del 35.11% de la luz incidental que atraviesa el dispositivo.

- 30 Más preferentemente, el dispositivo puede absorber menos del 20% de la luz incidental que atraviesa el dispositivo.

Descripción detallada de la invención

- 35 Los dispositivos preferentes de esta invención utilizan, como capa de respaldo, una película polimérica transparente que tiene una permeabilidad de nicotina inferior a $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, preferentemente inferior a $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$, una solubilidad para la nicotina que es inferior al 1% por peso y preferentemente inferior a 0.1%. Dichas películas son preferentemente inferiores a 0.15 mm (6 mils) de grosor y más preferentes aún 0.05-0.10 mm (2-4 mils) de grosor. Dichas películas se utilizan en combinación con uno o más elementos convencionales del dispositivo transdérmico (excepto los papeles soporte extraíbles) tales como la reserva de fármacos, las membranas adhesivas y de control de
40 tasa, que también deben ser suficientemente transparentes para permitir que el color natural de la piel sea claramente visible a través del dispositivo montado después de la colocación en la piel. El producto acabado absorbe menos del 48.6% de la luz incidental que lo atraviesa, preferentemente menos del 35.11% y más preferentemente menos del 20%.

- Además de ser transparente y ser suficientemente impermeable a la nicotina, la capa de respaldo también debe
45 tener una superficie suficientemente mecánica e integridad física para mantener el sistema intacto a través de su periodo de administración concebido, que es normalmente de 16-24 horas, y debe proporcionar una interfaz estable con capas contiguas como la reserva de fármacos o las capas adhesivas del dispositivo transdérmico. Esta combinación de propiedades no siempre se encuentra en un material y, por tanto, las capas de respaldo transparentes utilizadas en los dispositivos de esta invención pueden ser películas multilaminadas. Además de tener una baja permeabilidad de
50 nicotina, la capa de respaldo también debe tener una solubilidad baja para la nicotina. Esto se debe a que la nicotina es tóxica y puede ser peligrosa si un niño, por ejemplo, lame la capa de respaldo si contenía una cantidad importante de nicotina disuelta.

- Los materiales idóneos poliméricos que poseen propiedades requeridas por esta invención incluyen Scotchpak®
55 1220 que es un polietilentereftalato/etileno y de acetato de vinilo (TEP/EVA), película bilaminada vendida por la empresa 3M, en Minneapolis, Minnesota.

- Los dispositivos de liberación transdérmica transparentes de esta invención pueden ser de cualquier forma descrita en las patentes mencionadas anteriormente. Sin embargo, la forma preferida, incluye un laminado de capa de respaldo,
60 una capa de reserva de nicotina que contiene nicotina disuelta en un transportador a una concentración inferior a la concentración de saturación de nicotina en el portador. Si el componente de la reserva del fármaco es autoadhesivo, podría emplearse un simple dispositivo monolítico. Sin embargo, en muchos casos, es deseable que incluya componentes adicionales como las membranas para controlar la tasa y una capa adhesiva separada para mantener los dispositivos en la piel, como se describe en la patente US 5,004,610 y 5,342,623 citada anteriormente. Se contempla que además de la
65 nicotina, el dispositivo también pueda contener otros fármacos u otras sustancias activas, que cooperen con o mejoren el efecto de la nicotina a la hora de dejar de fumar, la sustitución de fumar o la terapia de sustitución de fumar. Para todos estos dispositivos, un papel soporte extraíble se aplicará normalmente a la superficie adhesiva del parche que se utiliza para mantener el dispositivo sobre la piel, cuyo papel soporte se retira antes del uso.

En la técnica se conocen varios materiales adecuados para la fabricación de distintos componentes y se presentan en las patentes indicadas anteriormente.

El componente adhesivo es preferentemente un adhesivo sensible a la presión que incluye, pero no se limita a, polisiloxanos, poliacrilatos, poliuretanos, adhesivos acrílicos que incluyen copolímeros acrílicos vinculados no cruzados o cruzados, adhesivos de acetato vinílico, copolímeros de acetato vinílico de etileno y caucho sintético o natural que incluyen polibutadienos, poliisoprenos y adhesivos polisisobutilenos y mezclas y sus copolímeros injertados. Los dispositivos también puede proporcionarse con polímeros que absorben agua hidrofílica conocidos en la técnica como alcohol polivinílico y pirolinoda polivinílica individuales o en combinación. El adhesivo puede utilizarse para formar un dispositivo de liberación monolítica en donde la nicotina se disuelve en el adhesivo para formar una reserva de fármaco autoadhesiva. De manera alternativa, el adhesivo puede aplicarse a la superficie de una reserva no adhesiva en donde la nicotina se disuelve para formar un dispositivo multilaminado. Una membrana con tasa controlada también puede ser una interfaz entre la reserva de nicotina y el adhesivo, como se conoce en la técnica.

La nicotina puede administrarse en combinación otro agente que podría incluir antiansiolíticos, antihipertensivos, antidepresores, e inhibidores del apetito, como la fluoxetina, la cafeína, buspirona, fenilpropanolamina, clonidina, paroxetina, citalopram y sertralina.

La nicotina en el dispositivo está presente en la reserva en un estado subsaturado (es decir, menos que una actividad de la unidad), de forma que ninguna nicotina no disuelta esté presente en la reserva. Si hay presentes otros agentes en el dispositivo, se presentan preferentemente completamente disueltos pero pueden estar presentes en la forma no disuelta siempre que el producto final muestre un grado adecuado de transparencia.

En la presente invención, la nicotina y opcionalmente otros agentes que vayan a coadministrarse, se liberan a través de la piel o cualquier otra superficie corporal a un ritmo terapéuticamente efectivo durante un periodo de tiempo predeterminado. Para la nicotina es preferentemente de 16-24 horas.

Los dispositivos terapéuticos transdérmicos de la presente invención se preparan de una forma conocida en la técnica, como de los procedimientos descritos en las patentes de dispositivos transdérmicos enumeradas en este documento anteriormente.

El siguiente ejemplo se ofrece para ilustrar la práctica de la presente invención.

Ejemplo 1

Varios parches transdérmicos disponibles en el mercado fueron sometidos a ensayo para determinar su transparencia y se compararon con los parches de nicotina transparentes según esta invención. Los parches de nicotina se prepararon como se establece en el Ejemplo IV de la patente de US Núm. 5,004,610 con un respaldo de TEP/EVA (Scotchpak® 1220, 3M, Minneapolis, MN) o Saranex® (Dow Chemical Company, Midland, MI) sustituido por el respaldo de Scotchpak 1006. La luz transmitida a través de varios sistemas se midió con un sistema de medición de color Macbeth 1500/Plus (Kollmorgen Instruments Corp., Newburgh, NY). La Tabla 1 muestra el Índice de Opacidad, que es el porcentaje de luz incidental que se absorbe por un paso a través del dispositivo, para los distintos sistemas sometidos a ensayo.

TABLA 1
Opacidad del parche

Parche	Índice de opacidad
Minitran®	48.6%
Alora®	20.21%
FemPatch®	35.11%
Climara®	19.33%
Ex. 1 – Nicotina con respaldo Saranex®	17.04%
Ex. 1 – Nicotina con respaldo TEP/EVA	19.66%

El sistema de nitroglicerina Minitran® es claramente visible a una distancia de un metro y medio, mientras que el FemPatch® es mucho menos apreciable. Sin embargo, los partes Alora®, Climara® y Nicoderm® son extremadamente inconspicuos. En consecuencia, los dispositivos transdérmicos según esta invención tienen un índice de opacidad inferior al 48.6%, preferentemente menos del 35.11%, más preferentemente menos del 20%.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la administración transdérmica de nicotina que incluye una capa de respaldo, una capa para la reserva de fármacos que contiene nicotina portada por dicha capa de respaldo y medios para mantener el dispositivo en la relación transmisora de nicotina con la piel, con la característica de que el dispositivo absorbe menos del 48.6% de la luz incidental que atraviesa el dispositivo de manera que permita que el color de la piel natural del sujeto a quien se haya aplicado el dispositivo sea visible a través de dicho dispositivo y en que dispositivo es efectivo para la terapia de sustitución de la nicotina durante 16-24 horas bajo la exposición del dispositivo a la luz, en donde el respaldo está formado por laminado TEP/EVA.

2. Un dispositivo según la reivindicación 1 en donde dicho respaldo tiene una permeabilidad de nicotina inferior a $1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$.

3. Un dispositivo según la reivindicación 2 en donde el respaldo tiene una permeabilidad de nicotina inferior a $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$.

4. Un dispositivo según la reivindicación 1, 2 o 3 en donde el respaldo tiene una solubilidad para nicotina inferior a 1 wt%.

5. Un dispositivo según la reivindicación 4 en donde el respaldo tiene una solubilidad para nicotina inferior a 0.1 wt%.

6. Un dispositivo según cualquier reivindicación anterior en donde el dispositivo absorbe menos del 35.11% de la luz incidental que a atraviesa el dispositivo.

7. Un dispositivo según la reivindicación 6 en donde el dispositivo absorbe menos del 20% de la luz incidental que atraviesa el dispositivo.