



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 681**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05708757 .9**
96 Fecha de presentación : **10.03.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1729746**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Medios para la administración transdérmica de nicotina.**

30 Prioridad: **19.03.2004 SE 2004100685**
02.04.2004 US 558874 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2010

73 Titular/es: **MCNEIL AB.**
Norrbroplatsen 2
254 42 Helsingborg, SE

72 Inventor/es: **Lindell, Eva, Anette, Katarina;**
Nicklason, Per, Fredrik y
Thyresson, Maarit, Kristina

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 334 681 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Medios para la administración transdérmica de nicotina.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a dispositivos para la administración transdérmica de nicotina, específicamente tales dispositivos que proporcionan la administración básica de nicotina así como la adicional que se puede activar por usuario. La presente invención también se refiere al uso de dichos dispositivos.

10 Antecedentes de la invención*Dependencia de tabaco y reducción de la misma*

15 En años recientes, con el reconocimiento de los efectos dañinos de fumar tabaco, ha habido numerosas campañas y programas de agencias gubernamentales y diversos grupos sanitarios y otras organizaciones interesadas para difundir información con respecto a los efectos adversos para la salud que se producen por fumar tabaco. Además, y como resultado de este reconocimiento de los efectos dañinos, ha habido muchos programas dirigidos a intentos de reducir la incidencia del tabaquismo.

20 La nicotina es un compuesto orgánico y es el alcaloide principal del tabaco. La nicotina es el ingrediente adictivo principal en el tabaco usado en cigarrillos, puros, rapé y similares. Sin embargo, la nicotina también es una droga adictiva, y los fumadores presentan característicamente una fuerte tendencia a recidivar después de haber dejado exitosamente de fumar durante un tiempo. La nicotina es la segunda droga más usada en el mundo, después de la cafeína de café y té.

25 El problema principal de fumar tabaco son sus enormes implicaciones en la salud. Se estima que las enfermedades relacionadas con el tabaquismo provocan aproximadamente 3-4 millones de muertes por año. De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Cigarette smoking among adults - Estados Unidos, 1995. MMWR 1997; 46: 1217-1220 aproximadamente 500.000 personas en los Estados Unidos mueren cada año como resultado del uso del tabaco. De hecho, ahora se ha reconocido el tabaquismo excesivo como uno de los principales problemas sanitarios en todo el mundo. Esta consecuencia desalentadora de fumar tabaco ha alentado a muchas asociaciones médicas y autoridades sanitarias a adoptar acciones muy intensas contra el uso de tabaco.

35 Incluso aunque el fumar tabaco está disminuyendo en muchos países desarrollados, actualmente es difícil llegar a ver cómo las sociedades se podrían deshacer de la segunda droga más usada en el mundo.

40 Lo más ventajoso que puede hacer un fumador empedernido es fumar menos o preferiblemente incluso dejar de fumar completamente. Sin embargo, la experiencia muestra que la mayoría de los fumadores consideran que esto es extremadamente difícil, ya que, en su mayor parte, el fumar tabaco produce un trastorno de dependencia o ansias. La OMS tiene en su Clasificación Internacional de Trastornos un diagnóstico denominado Dependencia del Tabaco. Otras, como la Asociación Psiquiátrica Americana, denominan la adicción Dependencia de Nicotina. Generalmente, se acepta que estas dificultades para dejar de fumar se producen por el hecho de que esos fumadores empedernidos son dependientes de la nicotina. Sin embargo, los factores de riesgo más importantes son sustancias que se forman durante la combustión del tabaco, tales como, monóxido de carbono, productos de alquitrán, aldehídos y ácido cianhídrico.

Efectos de nicotina

50 La administración de nicotina puede proporcionar satisfacción y el método habitual es fumando, fumando, por ejemplo, un cigarrillo, un puro o una pipa. Sin embargo, el tabaquismo tiene riesgos sanitarios y, por lo tanto, es deseable formular un modo alternativo de administrar la nicotina de un modo placentero que se pueda usar para facilitar la abstinencia de fumar y/o usar como una sustitución de fumar.

55 Después de fumar un cigarrillo, la nicotina se absorbe rápidamente en la sangre del fumador y alcanza el cerebro en el intervalo de aproximadamente diez segundos después de la inhalación. La captación rápida de nicotina proporciona al usuario una satisfacción o estimulación rápida. Después, la satisfacción permanece durante el tiempo de fumar el cigarrillo y durante un periodo de tiempo después de esto. La naturaleza venenosa, tóxica, carcinógena y adictiva del tabaquismo ha proporcionado esfuerzos para encontrar métodos, composiciones y dispositivos que ayuden a romper el hábito de fumar cigarrillos.

60 La nicotina es un alcaloide venenoso adictivo $C_5H_4NC_4H_7NCH_3$ derivado de la planta del tabaco. La nicotina también se usa como un insecticida.

Productos de sustitución de nicotina

65 Un modo de reducir el tabaquismo es proporcionar nicotina de una forma o manera diferente que por fumar y se han desarrollado algunos productos para cumplir esta necesidad. Las formulaciones que contienen nicotina actualmente son los tratamientos dominantes para la dependencia del tabaco.

El éxito para conseguir la reducción en la incidencia del tabaquismo ha sido relativamente bajo usando productos conocidos actualmente. El presente estado de la técnica implica tanto estrategias conductuales como estrategias farmacológicas. Más del 80% de los fumadores de tabaco que inicialmente dejaron de fumar después de usar alguna estrategia conductual o farmacológica para reducir de forma única la incidencia del tabaquismo generalmente recidivan y vuelven al hábito de fumar a su tasa anterior de tabaquismo en el intervalo de un periodo de tiempo de aproximadamente un año.

Como una ayuda para los que desean dejar de fumar existen varios modos y formas de productos de sustitución de nicotina disponibles en el mercado, tales como chicles de nicotina. Se han descrito varios métodos y medios para disminuir el deseo de un sujeto de usar tabaco, que comprende la etapa de administrar al sujeto nicotina o un derivado de la misma como se describe, por ejemplo, en el documento US 5.810.018 (pulverizador oral de nicotina), el documento US 5.939.100 (microesferas que contienen nicotina) y el documento US 4.967.773 (gragea que contiene nicotina).

Se han descrito gotas nasales que contienen nicotina (Russell *et al.*, British Medical Journal, Vol. 286, pág. 663 (1983), Jarvis *et al.*, British Journal of Addiction, Vol. 82, pág. 983 (1987)). Sin embargo, las gotas nasales son difíciles de administrar y no son prácticas para usar en el trabajo o en otras situaciones públicas. Los modos de administración de nicotina mediante suministro directamente a la cavidad nasal por pulverización se conocen a partir de los documentos US 4.579.858, DE 32 41 437 y WO93/127 64. Aun así, puede haber irritación nasal local con el uso de formulaciones de nicotina nasales. La dificultad en la administración también da como resultado impredecibilidad de la dosis de nicotina administrada.

También se conocen dispositivos inhaladores que se parecen a un cigarrillo para la captación de vapores de nicotina como se sugiere en el documento US 5.167.242.

Una estrategia exitosa hasta la fecha para reducir la incidencia del tabaquismo depende de chicle que contiene nicotina que se diseña para reducir los síntomas de abstinencia del tabaco. La tasa de éxito descrita es aproximadamente el doble que la del placebo.

Un producto exitoso que se usa como un sustituto para fumar y/o como una ayuda para dejar de fumar y que se basa en nicotina es el chicle Nicorette®. Este producto fue una de las primeras formas de sustitución de nicotina que se aprobó por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) y todavía es uno de los productos de sustitución de nicotina más usados. El chicle Nicorette® ha estado en el mercado en aproximadamente 60 países durante varios años. En este chicle, la nicotina está presente en forma de un complejo con un intercambiador de cationes insoluble (poliacriléx) que está dispersado en una base de goma. La nicotina se libera lentamente de la goma debido al masticado y alcanzará niveles plasmáticos similares que cuando se fuma un cigarrillo después de aproximadamente 30 minutos dependiendo de la técnica de mascado, es decir, mascado lento o activo. Los patentes relacionadas con este producto son, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 3.877.468, 3.901.248 y 3.845.217.

Parches transdérmicos de nicotina

El uso de parches cutáneos para la administración transdérmica de nicotina se describió hace muchos años (Rose, en Pharmacologic Treatment of Tobacco Dependence (1986) págs. 158-166, Harvard Univ. Press). Se ha expedido un gran número de patentes con respecto a dispositivos para el suministro transdérmico de nicotina, por ejemplo, el documento US 5.120.546 que describe un sistema de suministro transdérmico en el que la nicotina forma complejos con un compuesto ciclo, el documento US 5.230.896 que describe un sistema de suministro transdérmico en el que se hace uso de un adhesivo polimérico acrílico, el documento US 4.943.435 que describe un parche transdérmico para suministrar nicotina durante 12-24 horas haciendo uso de una membrana que controla la velocidad, el documento US 4.915.950 que describe un método para preparar dispositivos de suministro transdérmico que contienen nicotina por el que la nicotina se imprime sobre una capa de tela adsorbente, el documento US 5.533.995 que describe un dispositivo transdérmico en el que el transporte de nicotina dentro del dispositivo como tal se puede controlar usando un sistema de electrodo interno, el documento US 5.135.753 que describe un dispositivo transdérmico para administrar nicotina en combinación con una gragea que contiene nicotina, el documento US 5.721.257 que describe un dispositivo transdérmico para administrar nicotina en combinación con un pulverizador nasal para administrar nicotina, el documento WO 0164149 que describe el uso de un dispositivo para administrar por vía transdérmica nicotina en combinación con calor y el documento WO 9600111 que describe el suministro transdérmico de un fármaco, por ejemplo, nicotina, usando pulsos eléctricos.

Técnica anterior y problemas de la misma

Existen métodos conocidos para proporcionar un nivel plasmático basal esencialmente constante de nicotina que se complementa con dosis de refuerzo de nicotina cuando el paciente lo desee. Estos métodos hasta la fecha implica el uso de dos formas de dosificación diferentes para el suministro de nicotina a usar en combinación. Para este propósito se puede usar, por ejemplo, un parche de nicotina en combinación con una gragea de nicotina, véase el documento US 5.135.753, o un parche de nicotina en combinación con un pulverizador nasal de nicotina, véase el documento US 5.721.257. El documento US 5.415.629 describe un dispositivo que comprende suministro iontoforético y ultrasónico. El documento US 5.721.257 describe el uso de un parche transdérmico en combinación con administración a través de la mucosa. Por conveniencia del usuario, existe una necesidad de proporcionar una forma de dosificación única, que pueda proporcionar un nivel plasmático basal esencialmente constante de nicotina así como dosis de refuerzo adicionales de nicotina cuando el paciente/usuario lo desee.

La presente invención se refiere a una solución del problema que se ha indicado proporcionando un dispositivo unitario, que representa un suministro transdérmico de nicotina básico así como uno que se puede activar por el usuario adicional.

5 Es altamente deseable a la vista de los problemas que se han mencionado desarrollar medios y métodos para la administración de nicotina para proporcionar satisfacción a una persona que ansía nicotina o para proporcionar una sensación de satisfacción por fumar sin fumar, que también puedan evitar los problemas asociados con los medios y métodos de la técnica anterior. A este respecto, la presente invención aborda esta necesidad e interés.

10 **Definiciones**

Con “administración transdérmica básica de nicotina en cualquier forma” y expresiones similares en este documento se quiere decir el transporte de nicotina transdérmico proporcionado por una parte del dispositivo reivindicado que administra nicotina continuamente durante el periodo de la aplicación deseada del dispositivo reivindicado sobre la piel.

15 Con “administración transdérmica adicional de nicotina en cualquier forma” y expresiones similares en este documento se quiere decir el transporte de nicotina transdérmico proporcionado por una parte del dispositivo reivindicado que a la activación del usuario administra nicotina adicional, más allá de la proporcionada por la parte del dispositivo reivindicado que proporciona la administración básica de nicotina en cualquier forma.

20 **Leyenda de las figuras**

La Figura 1 es un dibujo esquemático de la realización de acuerdo con el Ejemplo 1.

25 La Figura 2 es un dibujo esquemático de la realización de acuerdo con el Ejemplo 2.

La Figura 3 es un dibujo esquemático de la realización de acuerdo con el Ejemplo 3.

La Figura 4 es un dibujo esquemático de la realización de acuerdo con el Ejemplo 4.

30 La Figura 5 es un dibujo esquemático de la realización de acuerdo con el Ejemplo 5.

La Figura 6 es un dibujo esquemático de la realización de acuerdo con el Ejemplo 6.

35 **Sumario de la invención**

A la vista de las anteriores desventajas conocidas en la técnica cuando se intenta suministrar nicotina a un sujeto para proporcionar diferentes velocidades de suministro de nicotina a un sujeto, la presente invención proporciona un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 para el suministro combinado de nicotina básico y que se puede activar por usuario adicional.

40 Además, la presente invención proporciona el uso de nicotina para la fabricación de un dispositivo y un método para ayudar a dejar de fumar, en la abstinencia temporal del tabaco y/o para reducir la urgencia de fumar o usar de otro modo material que contiene tabaco y/o para tratar afecciones adecuadas para el tratamiento con nicotina, seleccionándose tales afecciones del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso después de dejar de fumar por administración transdérmica de nicotina con tal dispositivo. El método de suministro transdérmico de nicotina también se puede practicar en combinación con medios para suministrar nicotina seleccionados entre pulverizadores bucales, pulverizadores nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, grageas, comprimidos y de métodos parenterales, métodos subcutáneos, métodos intravenosos, métodos rectales, métodos vaginales y métodos a través de la mucosa, incluyendo el uso de tabaco.

Categorización de dispositivos transdérmicos

Los medios para la administración transdérmica de nicotina en cualquier forma se pueden categorizar de muchas maneras diferentes. Una categorización comprensible de dispositivos transdérmicos útiles de la presente invención es en cuatro grupos principales del siguiente modo:

- el tipo depósito, en el que el fármaco se pone en un líquido o un gel y se suministra a través de una membrana que modera la velocidad a la piel;
- 60 - *el tipo matriz*, en el que el fármaco se pone dentro de un material polimérico no adhesivo, típicamente un hidrogel o polímero blando;
- *el tipo de fármaco en adhesivo*, en el que el fármaco se pone dentro de un polímero adhesivo;
- 65 - *el tipo multi-laminar*, que es similar al diseño de fármaco en adhesivo, pero que incorpora una capa adicional de adhesivo sensible a presión para cubrir todo el dispositivo y fijar el mismo a la piel. También se puede incorporar una membrana en el tipo de multi-laminar.

Suministro de nicotina que se puede activar por el usuario

Los medios para modificar el flujo transdérmico de sustancias farmacéuticamente activas se pueden categorizar de muchos modos diferentes. Una de tales categorizaciones es de acuerdo con la siguiente Tabla 2.

Ya que muchos de los medios enumerados en la Tabla 2 se pueden diseñar para activarse y desactivarse por el usuario, pueden ser bastante adecuados para usarse para la administración transdérmica adicional de nicotina en la presente invención. Los medios especialmente adecuados para la activación y desactivación por el usuario y, por tanto, preferidos para el uso en la administración transdérmica adicional de nicotina de la presente invención son iontoforesis (incluyendo electromigración y electro-ósmosis), sonoforesis, microagujas, inyección por chorro o combinaciones de los mismos.

TABLA 2

Medios para modificar el suministro transdérmico

Medios	Mecanismo
Iontoforesis (electromigración, electro-ósmosis)	El transporte de moléculas de fármaco cargadas en un campo eléctrico dirige las moléculas de fármaco a través del Estrato Córneo (SC), mejorando la velocidad de transporte transdérmico.
Electroporación	Poros que mejoran el transporte a través del SC creados por una corriente eléctrica.
Sonoforesis	Mejora del transporte por calentamiento y/o desordenación del SC mediante ultrasonidos.
Microagujas	Agujas microscópicas, cargadas con fármaco, perforan el SC aumentando de este modo el flujo transdérmico de fármaco.
Mejoradores químicos	Químicos que interaccionan con la estructura del SC, conduciendo a permeabilidad aumentada de moléculas de fármaco a través del SC.
Partículas de vehículo (por ejemplo, transfersomes, lipopearls)	Fármaco envuelto en partículas submicrométricas con buena permeabilidad de SC.
Inyección por chorro	Un gas que se expande rápidamente "dispara" partículas de fármaco a través del SC, conduciendo a permeabilidad aumentada de moléculas de fármaco.
Microporación con láser	Luz láser perfora el SC, conduciendo a permeabilidad aumentada de las

	moléculas de fármaco.
5	Separación de cinta Cinta adhesiva separa el SC, conduciendo a permeabilidad aumentada de moléculas de fármaco.
10	Ablación por succión Un dispositivo de succión separa el SC, conduciendo a permeabilidad aumentada de moléculas de fármaco.
15	Inhibidores metabólicos Químicos que ralentizan los procesos reparadores de la piel. El SC dañado es más permeable a fármaco que SC no dañado.
20	Supersaturación Maximiza el gradiente de concentraciones en la interfaz fármaco/SC optimizando por tanto la difusión transdérmica de fármaco.
25	Oclusión Mejora de transporte por calentamiento y/o desordenamiento de SC mediante un revestimiento oclusivo.
30	Arrastre por disolvente El flujo transdérmico de una sustancia altamente permeable arrastra las moléculas de fármaco con la misma, aumentando por tanto la velocidad de transporte transdérmico del fármaco.
35	
40	
45	

Los medios de la Tabla 2 como tales se conocen en la técnica.

El ingrediente activo

De acuerdo con la invención, el dispositivo reivindicado comprende nicotina en cualquier forma.

La nicotina tiene por objeto incluir nicotina, 3-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina, con su forma de base, incluyendo nicotina sintética así como extractos de nicotina de plantas de tabaco o partes de las mismas, tales como el género *Nicotiana* solo o en combinación.

La nicotina en cualquier forma se selecciona entre el grupo que consiste en una sal de nicotina, la forma de base libre de nicotina, un derivado de nicotina, tal como un intercambiador de cationes de nicotina, un complejo de inclusión de nicotina o nicotina en cualquier unión no covalente; nicotina unida a zeolitas; nicotina unida a celulosa o nicotina unida a microesferas de almidón; y mezclas de los mismos.

Se conocen numerosas sales de nicotina y se pueden usar, por ejemplo, las sales presentadas en la siguiente Tabla 3.

ES 2 334 681 T3

TABLA 3

Ácidos útiles para la formación de sales de nicotina

5

Ácido	Proporción molar* de ácido:nicotina
Fórmico	2:1
Acético	3:1
Propiónico	3:1
Butírico	3:1
2-Metilbutírico	3:1
3-Metilbutírico	3:1
Valérico	3:1
Laúrico	3:1
Palmítico	3:1
Tartárico	2:1
Cítrico	2:1
Málico	2:1
Oxálico	2:1
Benzoico	1:1
Gentísico	1:1
Gálico	1:1
Fenilacético	3:1
Salicílico	1:1
Ftálico	1:1
Pícrico	2:1
Sulfosalicílico	1:1
Tánico	1:5
Péctico	1:3
Algínico	1:2
Clorhídrico	2:1
Cloroplatínico	1:1
Silicotúngstico	1:1
Pirúvico	2:1
Glutámico	1:1
Aspártico	1:1
*recomendado después de la producción	

65

El intercambiador de cationes que se ha mencionado anteriormente preferiblemente es poliacrilato.

El complejo de inclusión que se ha mencionado anteriormente preferiblemente es un complejo con una ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina.

ES 2 334 681 T3

La sal de nicotina que se ha mencionado anteriormente preferiblemente es un tartrato, tartrato de hidrógeno, citrato, maleato o clorhidrato.

5 La forma de nicotina que se proporciona mediante la administración básica puede ser otra forma de nicotina que la que se proporciona mediante la administración adicional.

Aditivos adicionales

10 Se pueden añadir opcionalmente aditivos adicionales a un dispositivo de acuerdo con la presente invención.

Los aditivos opcionales comprenden preferiblemente uno o más aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en estabilizantes, mejoradores y anti-irritantes.

15 Los estabilizantes se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en antioxidantes, incluyendo vitamina E, es decir, tocoferol, ácido ascórbico, piro-sulfito sódico o hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato; y conservantes que incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico. Las realizaciones preferidas comprenden un antioxidante como el estabilizante e incluso más preferiblemente vitamina E y/o hidroxitolueno butilado (BHT).

20 Los mejoradores se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en

- *alcoholes*, tales como alcoholes de cadena corta, por ejemplo, etanol y similares, alcoholes grasos de cadena larga, por ejemplo, alcoholes de laurilo y similares y polialcoholes, por ejemplo, propilenglicol, glicerina y similares;
- 25 - *amidas*, tales como amidas con cadenas alifáticas largas o aminas aromáticas como N,N-dietil-m-toluamida;
- *aminoácidos*;
- 30 - *azona y compuestos similares a azona*;
- *aceites esenciales*, es decir, aceites esenciales o constituyentes de los mismos, tales como l-carvona, l-mentona y similares;
- 35 - *ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos*, tales como ácido oleico, ácido láurico y similares, ésteres adicionales de ácidos grasos, tales como miristato de isopropilo y diversos ésteres de ácido láurico y de ácido oleico y similares;
- 40 - *compuestos macrocíclicos*, tales como ciclopentadecanona y ciclodextrinas;
- *compuestos de fosfolípidos y fosfato*, tales como fosfolípidos;
- *compuestos de 2-pirrolidona*, y
- 45 - *compuestos variados*, como sulfóxidos, tal como dimetil sulfóxidos y éteres de ácidos grasos, tales como Laureth-9 y polioxilauriléter.

Las combinaciones de mejoradores de diferentes grupos pueden demostrarse como útiles y eficaces.

50 Un ejemplo de un anti-irritante útil es vitamina E.

Ejemplos

55 Los números entre paréntesis se refieren a los números correspondientes en las figuras.

Ejemplo 1

60 Ilustrándose esquemáticamente en la Figura 1

Administración básica de parte de matriz y administración adicional de parte iontoforética

65 Un dispositivo en el formato de un parche transdérmico que consiste en dos sistemas de suministro de nicotina diferentes:

Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de matriz polimérica (11). El mecanismo para suministro de nicotina transdérmico para este sistema es difusión pasiva a lo largo de un

ES 2 334 681 T3

gradiente de concentraciones. La velocidad de suministro está regida por las propiedades de los polímeros de matriz y la concentración de nicotina cargada en la matriz. La nicotina en la matriz está en su forma de base neutra.

5 Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento en el que el mecanismo de transporte de nicotina es iontoforesis, es decir, la fuerza motriz se suministra por una corriente eléctrica (12, 13). En este sistema se carga nicotina cargada positivamente en el compartimento de fármaco equipado con electrodo (ánodo) (12). El sistema se completa con un segundo compartimento equipado con electrodo (cátodo) (13) en el que se cargan contraiones cargados negativamente, se pueden usar preferiblemente iones de cloruro pero también otros iones cargados negativamente biocompatibles. Los electrodos (14) son preferiblemente del tipo Ag/AgCl. Una batería
10 desechable (14), capaz de dar salida a una corriente de hasta 0,5 mA/cm² del área del compartimento de fármaco en contacto con la piel, se conecta a los electrodos. Cuando se activa el sistema iontoforético, el tejido de piel en el sitio de aplicación completa el circuito eléctrico. La velocidad de suministro de nicotina para este sistema está regida por la magnitud de la corriente eléctrica entre los electrodos (14).

15 Los dos anteriores sistemas se ponen uno al lado del otro en un dispositivo delgado similar a un parche de 20-50 cm² de tamaño. El dispositivo se fija en el sitio de aplicación mediante una capa adhesiva que cubre el fondo del dispositivo. El dispositivo está reforzado con un material no tejido flexible, que proporciona soporte estructural. Directamente debajo del material no tejido hay una capa de aluminio delgada, que actúa como barrera contra la difusión de nicotina a través del material del refuerzo del dispositivo. El dispositivo también está equipado con un botón de activación (15)
20 para iniciar la corriente eléctrica de excitación del sistema iontoforético. El sistema de difusión pasiva proporciona una dosis básica de nicotina. El usuario puede activar el sistema iontoforético presionando el botón de activación (15) y, por tanto, liberar una dosis adicional de nicotina. La desactivación del sistema iontoforético es mediante una función de temporizador. Alternativamente, el usuario puede desactivar en cualquier momento la administración adicional de nicotina presionando el botón de activación (15) una segunda vez.

25

Ejemplo 2

Ilustrándose esquemáticamente en la Figura 2

30

Administración básica de parte de depósito y administración adicional de parte de microaguja

Un dispositivo en el formato de un parche transdérmico que consiste en dos sistemas diferentes de suministro de nicotina:

35

Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de depósito, a través de una membrana de control de velocidad (21). El mecanismo para el suministro de nicotina transdérmico para este sistema es difusión pasiva a lo largo de un gradiente de concentraciones. La velocidad de suministro está regida por las propiedades de la membrana de control de velocidad y la concentración de nicotina cargada en el compartimento.
40 La nicotina y la matriz están en su forma de base neutra.

Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de depósito revestido en un lado con microagujas con la función de ser capaces de perforar el estrato córneo de la piel, aumentando de este modo la velocidad de suministro transdérmico de nicotina (22). Las microagujas están suspendidas a una corta
45 distancia de la superficie de la piel y el usuario puede activar el sistema presionando sobre el refuerzo del parche para poner las microagujas en contacto con la piel. La velocidad de suministro está regida por las propiedades de las microagujas y la concentración de nicotina cargada en el compartimento. La nicotina en el compartimento de depósito de microagujas está en su forma de base neutra.

50 Los dos anteriores sistemas se ponen uno al lado del otro en un dispositivo delgado similar a un parche de 20-50 cm² de tamaño. El dispositivo está reforzado con un material no tejido flexible, que proporciona soporte estructural. Directamente debajo del material no tejido hay una capa delgada de aluminio, que actúa como una barrera contra la difusión de nicotina a través del material de refuerzo del dispositivo. El dispositivo se fija en el sitio de aplicación mediante una capa adhesiva que cubre el fondo del dispositivo. El área inmediata que rodea la parte de microaguja del dispositivo consiste en un polímero flexible semirrígido (23) que permitirá que las microagujas se flexionen para
55 ponerse en contacto y apartarse del estrato córneo (24) impuestas por el usuario que presiona sobre el refuerzo del dispositivo, directamente detrás de las microagujas. El sistema de difusión pasiva proporciona una dosis básica de nicotina. El usuario puede activar una dosis adicional de nicotina presionando sobre el refuerzo del dispositivo de tal forma que las microagujas perforan el estrato córneo (24) de la piel y dirigen la nicotina a través del estrato córneo
60 (24) al tejido subyacente.

65

ES 2 334 681 T3

Ejemplo 3

Ilustrándose esquemáticamente en la Figura 3

5 *Administración básica de parte de matriz y administración adicional de parte ultrasónica*

Un dispositivo en el formato de un parche transdérmico que consiste en dos sistemas diferentes de suministro de nicotina:

10 Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de matriz polimérica (31). El mecanismo para el suministro de nicotina transdérmico para este sistema es difusión pasiva a lo largo de un gradiente de concentraciones. La velocidad de suministro está regida por las propiedades de los polímeros de matriz y la concentración de nicotina cargada en la matriz. La nicotina en la matriz está en su forma de base neutra.

15 Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de matriz polimérica (32), en el que el mecanismo de transporte de nicotina es sonoforesis, es decir, un dispositivo ultrasónico (33) provoca el calentamiento de la piel y una desordenación reversible de la estructura del estrato córneo. La velocidad de suministro de nicotina para este sistema está regida por la intensidad de las vibraciones ultrasónicas. La nicotina en la matriz está en su forma de base neutra.

20 Los dos anteriores sistemas se ponen uno al lado del otro en un dispositivo delgado similar a un parche de 20-50 cm² de tamaño. El dispositivo se fija en el sitio de aplicación mediante una capa adhesiva que cubre el fondo del dispositivo. El dispositivo también está equipado con un botón de activación (34) para iniciar las vibraciones ultrasónicas. El sistema de difusión pasiva proporciona una dosis básica de nicotina. El usuario puede activar el sistema sonoforético presionando el botón de activación (34) y liberar por tanto una dosis adicional de nicotina. La desactivación del sistema sonoforético es por una función de temporizador. Alternativamente, el usuario puede desactivar en cualquier momento la administración adicional de nicotina presionando el botón de activación (34) una segunda vez.

30 Ejemplo 4

Ilustrándose esquemáticamente en la Figura 4

35 *Administración básica de parte de matriz que comparte espacio con parte iontoforética que proporciona administración adicional*

Un dispositivo en el formato de un parche transdérmico que consiste en dos sistemas diferentes de suministro de nicotina:

40 Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento en el que el mecanismo de transporte de nicotina es iontoforesis, es decir, la fuerza matriz se suministra por una corriente eléctrica. En este sistema se carga nicotina cargada positivamente en el compartimento del fármaco equipado con electrodo (ánodo) (41). El sistema se completa por un segundo compartimento equipado con electrodo (cátodo) (42) en el que se cargan contraiones cargados negativamente. Este compartimento también contiene la nicotina de base neutra del sistema de difusión pasiva detallado más adelante. Una batería (43) suministra la potencia eléctrica necesaria. La velocidad de suministro de nicotina para este sistema está regida por la magnitud de la corriente eléctrica entre los electrodos.

50 Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de matriz polimérica (42). Este compartimento contiene tanto nicotina en su forma de base neutra como los contraiones cargados negativamente necesarios para el sistema iontoforético. El mecanismo para el suministro de nicotina transdérmico para este sistema es difusión pasiva a lo largo de un gradiente de concentraciones. La velocidad de suministro de nicotina está regida por las propiedades de los polímeros de matriz y la concentración de nicotina cargada en la matriz.

55 Los dos anteriores sistemas están equipados en un dispositivo delgado similar a un parche de 20-50 cm² de tamaño. El dispositivo se fija en el sitio de aplicación mediante una capa adhesiva que cubre el fondo del dispositivo. El dispositivo está reforzado por un material no tejido flexible, que proporciona soporte estructural. Directamente debajo del material no tejido hay una capa delgada de aluminio, que actúa como barrera contra la difusión de nicotina a través del material del refuerzo del dispositivo. El dispositivo también está equipado con un botón de activación (44) para iniciar la corriente eléctrica de excitación del sistema iontoforético. La parte de difusión pasiva, localizada en el compartimento de cátodo iontoforético (42), proporciona una dosis básica de nicotina. El usuario puede activar el sistema iontoforético presionando el botón de activación (44) y liberar por tanto una dosis adicional de nicotina cargada positivamente desde el compartimento de ánodo iontoforético (41). La desactivación del sistema iontoforético es por una función de temporizador. Alternativamente, el usuario puede desactivar en cualquier momento la administración adicional de nicotina presionando el botón de activación (44) una segunda vez.

65

ES 2 334 681 T3

Ejemplo 5

Ilustrándose esquemáticamente en la Figura 5

- 5 *Administración básica de parte de depósito y administración adicional de parte iontoforética, donde las dos partes pueden aplicarse individualmente a la piel*

Un dispositivo en el formato de un parche transdérmico que consiste en dos sistemas diferentes de suministro de nicotina:

10

Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de depósito, a través de una membrana de control de la velocidad (51). El mecanismo para el suministro transdérmico de nicotina para este sistema es difusión pasiva a lo largo de un gradiente de concentraciones. La velocidad de suministro está regida por las propiedades de la membrana de control de la velocidad y la concentración de nicotina cargada en el compartimento. La nicotina en la matriz está en su forma de base neutra.

15

Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento en el que el mecanismo de transporte de nicotina es iontoforesis, es decir, la fuerza motriz se suministra por una corriente eléctrica. En este sistema se carga nicotina cargada positivamente en un compartimento de fármaco equipado con electrodo (52). El sistema se completa con un segundo compartimento equipado con electrodo en el que se cargan contraiones cargados negativamente (53). Una batería (54) suministra la potencia eléctrica necesaria. La velocidad de suministro de nicotina para este sistema está regida por la magnitud de la corriente eléctrica entre los electrodos.

20

25

Los dos anteriores sistemas se ponen uno al lado del otro en un dispositivo delgado similar a un parche de 20-50 cm² de tamaño. El dispositivo se fija en el sitio de aplicación mediante una capa adhesiva que cubre el fondo del dispositivo. El dispositivo está reforzado con un material no tejido flexible, que proporciona soporte estructural. Directamente debajo del material no tejido hay una capa delgada de aluminio, que actúa como barrera contra la difusión de nicotina a través del material de refuerzo del dispositivo. Los dos sistemas se separan por una perforación (55) en el dispositivo, haciendo posible desprender un sistema del otro para la colocación individual sobre el cuerpo de las dos partes. La parte iontoforética del dispositivo también está equipada con un botón de activación (56) para iniciar la corriente eléctrica de excitación del sistema iontoforético. El sistema de difusión pasiva proporciona una dosis básica de nicotina. El usuario puede activar el sistema iontoforético presionando el botón de activación (56) y liberar por tanto una dosis adicional de nicotina. La desactivación del sistema iontoforético es mediante una función de temporizador. Alternativamente, el usuario puede desactivar en cualquier momento la administración adicional de nicotina presionando el botón de activación (56) una segunda vez.

30

35

Ejemplo 6

40 Ilustrándose esquemáticamente en la Figura 6

Administración básica de parte de matriz y administración adicional, multinivel, de parte iontoforética

Un dispositivo en el formato de un parche transdérmico que consiste en dos sistemas diferentes de suministro de nicotina:

45

Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento de matriz polimérica (61). El mecanismo para el suministro transdérmico de nicotina para este sistema es difusión pasiva a lo largo de un gradiente de concentraciones. La velocidad de suministro está regida por las propiedades de los polímeros de la matriz y la concentración de nicotina cargada en la matriz. La nicotina en la matriz está en su forma de base neutra.

50

Un sistema en el que la dosis transdérmica de nicotina se suministra desde un compartimento en el que el mecanismo de transporte de nicotina es iontoforesis, es decir, la fuerza motriz se suministra por una corriente eléctrica. En este sistema se carga nicotina cargada positivamente en el compartimento de fármaco equipado con electrodo (ánodo) (62). El sistema se completa con un segundo compartimento equipado con electrodo (cátodo) (63) en el que se cargan contraiones cargados negativamente. Una batería (64) suministra la potencia eléctrica necesaria. La velocidad de suministro de nicotina para este sistema está regida por la magnitud de la corriente eléctrica entre los electrodos.

55

60

Los dos anteriores sistemas se ponen uno al lado del otro en un dispositivo delgado similar a un parche de 20-50 cm² de tamaño. El dispositivo se fija en el sitio de aplicación mediante una capa adhesiva que cubre el fondo del dispositivo. El dispositivo está reforzado con un material no tejido flexible, que proporciona soporte estructural. Directamente debajo del material no tejido hay una capa delgada de aluminio, que actúa como barrera contra la difusión de nicotina a través del material del refuerzo del dispositivo. El sistema de difusión pasiva proporciona una dosis básica de nicotina. El dispositivo también está equipado con un conjunto de botones de activación (65, 66, 67) para iniciar la corriente eléctrica de excitación del sistema iontoforético. El usuario puede activar el sistema iontoforético presionando uno de los botones de activación (65, 66, 67) y liberar por tanto una dosis adicional de nicotina. La cantidad de nicotina de la dosis adicional varía de baja a alta, dependiendo de qué botón se presiona por el usuario. Cada botón se corresponde a un nivel de dosis pre-ajustado. La desactivación del sistema iontoforético es mediante

65

ES 2 334 681 T3

una función de temporizador. Alternativamente, el usuario puede desactivar en cualquier momento la administración adicional de nicotina presionando el mismo botón de activación una segunda vez.

Realizaciones adicionales

5

El presente dispositivo debe preferiblemente ser oclusivo.

10

El presente dispositivo puede suministrar nicotina durante un periodo de tiempo predefinido, preferiblemente 12, 16, 24 ó 48 horas.

15

La al menos una parte que proporciona administración básica transdérmica y la al menos una parte que proporciona administración transdérmica adicional y que se puede activar por el usuario se pueden combinar de diferentes maneras. Por ejemplo, dichas partes pueden tener al menos una característica en común, por ejemplo, una capa adhesiva común y/o un depósito de fármaco común. Dichas partes también se pueden combinar de tal forma que no tengan características en común.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para administración transdérmica de nicotina en cualquier forma, **caracterizado** por que comprende al menos una primera parte que proporciona administración básica de nicotina en cualquier forma y al menos una segunda parte que proporciona administración adicional de nicotina en cualquier forma, pudiéndose activar la al menos una segunda parte por el usuario,

por que la al menos una primera parte que proporciona administración básica es un parche o parches transdérmicos, preferiblemente del tipo depósito, el tipo matriz, el tipo fármaco en adhesivo y/o el tipo multi-laminar, preferiblemente del tipo fármaco en adhesivo o de tipo depósito o combinaciones de estos dos tipos y

por que la al menos una segunda parte que proporciona administración adicional comprende o comprenden medios para suministro iontoforético, sonoforesis, inyección por chorro y/o microagujas.

2. Dispositivo para administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por que la al menos una segunda parte que proporciona administración adicional comprende o comprenden medios para el suministro iontoforético.

3. Dispositivo para administración transdérmica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizado** por que la al menos una primera parte y la al menos una segunda parte tienen al menos una característica en común.

4. Dispositivo para administración transdérmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** por que la al menos una primera parte y la al menos una segunda parte se pueden desprender entre sí y/o se pueden aplicar individualmente.

5. Dispositivo para administración transdérmica de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizado** por que la forma de nicotina se selecciona de base libre de nicotina, una sal de nicotina, tal como tartrato, tartrato de hidrógeno, citrato, maleato o clorhidrato, un complejo de inclusión de nicotina, tal como un complejo con una ciclodextrina, un intercambiador de cationes de nicotina, tal como nicotina con poliacrilato o nicotina en cualquier unión no covalente, nicotina unida a zeolitas, nicotina unida a celulosa o nicotina unida a microesferas de almidón y mezclas de los mismos.

6. Dispositivo para administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** por que la forma de nicotina es base libre de nicotina.

7. Dispositivo para administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 5 ó 6, **caracterizado** por que la al menos una parte que proporciona administración básica de nicotina es para el suministro de nicotina en forma diferente de la al menos una parte que proporciona administración adicional de nicotina.

8. Dispositivo para administración transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** por que suministra nicotina durante un periodo de tiempo predefinido, preferiblemente 12, 16, 24 ó 48 horas.

9. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** por que comprende además uno o más estabilizantes, seleccionados preferiblemente entre el grupo que consiste en antioxidantes que incluye vitamina E, es decir, tocoferol, ácido ascórbico, piro-sulfito sódico o hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado, ácido edético y sales de edetato; y conservantes que incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido benzoico y ácido sórbico, preferiblemente vitamina E y/o hidroxitolueno butilado (BHT); y/o

por que comprende además una o más sustancias que mejoran la penetración transdérmica, preferiblemente un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- alcoholes, tales como alcoholes de cadena corta, por ejemplo, etanol y similares, alcoholes grasos de cadena larga, por ejemplo, alcoholes de laurilo y similares y polialcoholes, por ejemplo, propilenglicol, glicerina;
- amidas, tales como amidas con cadenas alifáticas largas o aminas aromáticas como N,N-dietil-m-toluamida;
- aminoácidos;
- azona y compuestos similares a azona;
- aceites esenciales, es decir, aceites esenciales o constituyentes de los mismos, tales como 1-carvona, 1-mentona y similares;

ES 2 334 681 T3

- ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido láurico y similares, ésteres de ácidos grasos adicionales, tales como miristato de isopropilo y diversos ésteres de ácido láurico y de ácido oleico y similares;

5 - compuestos macrocíclicos, tales como ciclopentadecanona y ciclodextrinas;

- compuestos de fosfolípidos y fosfato, tales como fosfolípidos;

10 - compuestos de 2-pirrolidona, y

- compuestos variados, como sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxidos y éteres de ácidos grasos, tales como Laureth-9 y polioxilauriléter; y/o

15 por que comprende además una o más sustancias que reducen reacciones irritantes, preferiblemente vitamina E.

10. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** por que es oclusivo.

20 11. Uso de nicotina para la fabricación de un dispositivo para ayudar a dejar de fumar, en la abstinencia temporal del tabaco y/o reducir la urgencia de fumar o usar de otro modo material que contiene tabaco y/o para tratar afecciones adecuadas para el tratamiento con nicotina, seleccionándose tales afecciones del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, colitis ulcerosa y control de peso después de dejar de fumar, estando tal dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

25 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 en combinación con el uso de medios para la administración de nicotina seleccionados entre pulverizadores bucales, pulverizadores nasales, parches transdérmicos, dispositivos de inhalación, grageas, comprimidos y de métodos parenterales, métodos subcutáneos, métodos intravenosos, métodos rectales, métodos vaginales y métodos a través de la mucosa, incluyendo uso de tabaco.

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1:

Iontoforesis + parche convencional

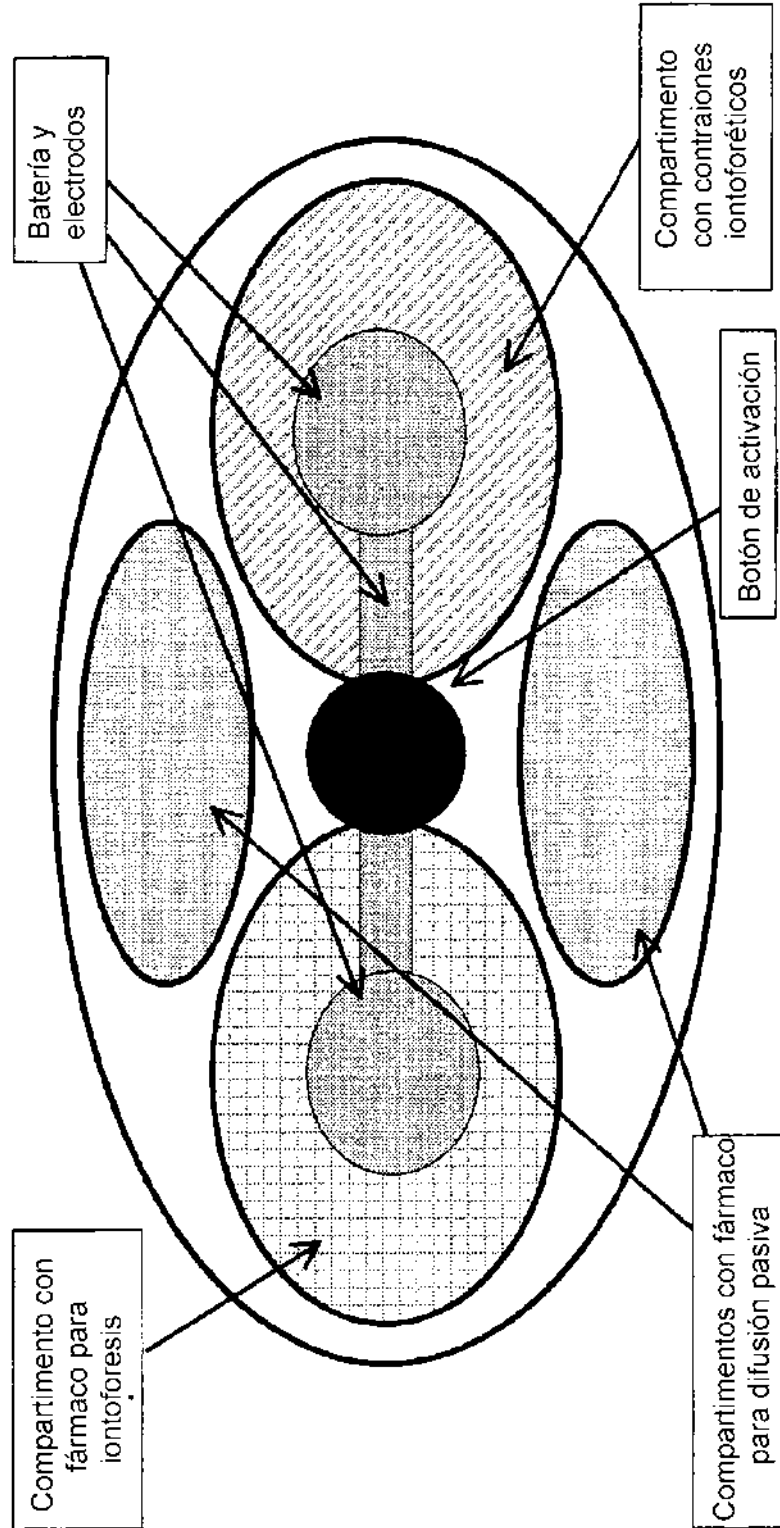


Figura 2:
Serie de microagujas + parche convencional

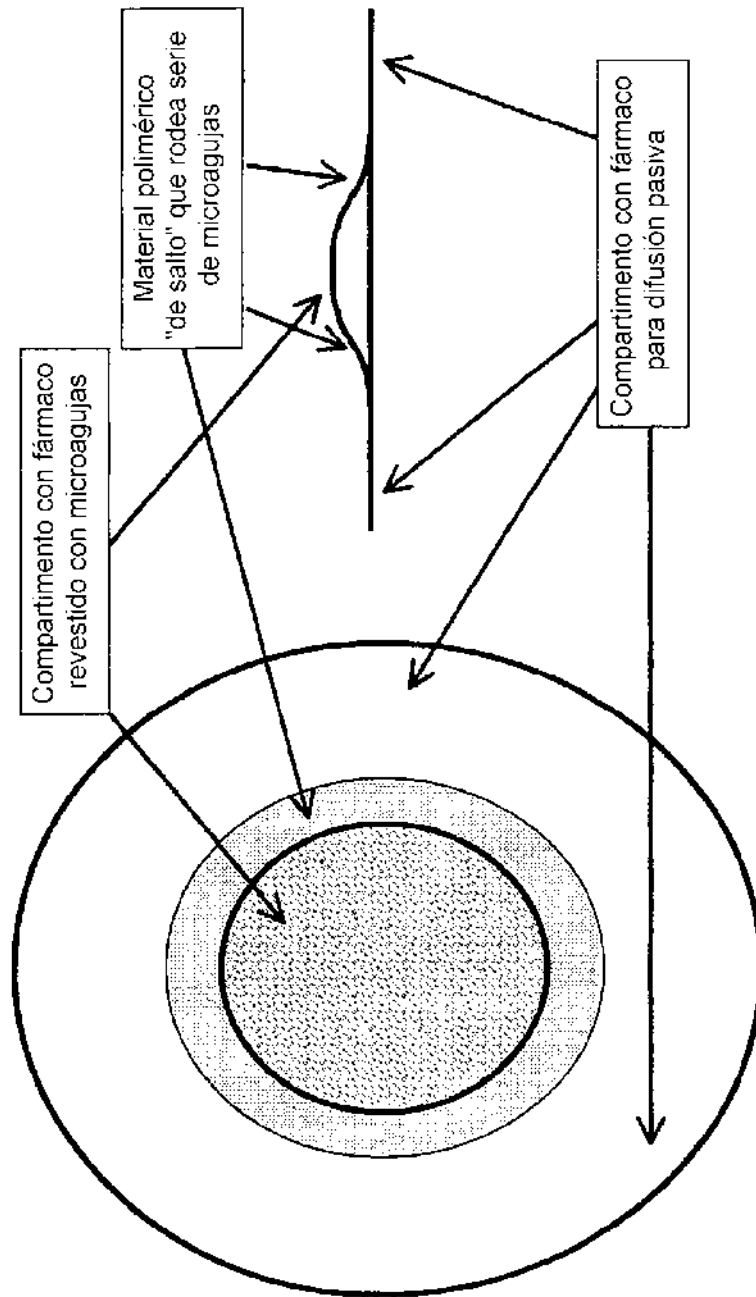


Figura 3:

Sonoforesis + parche convencional

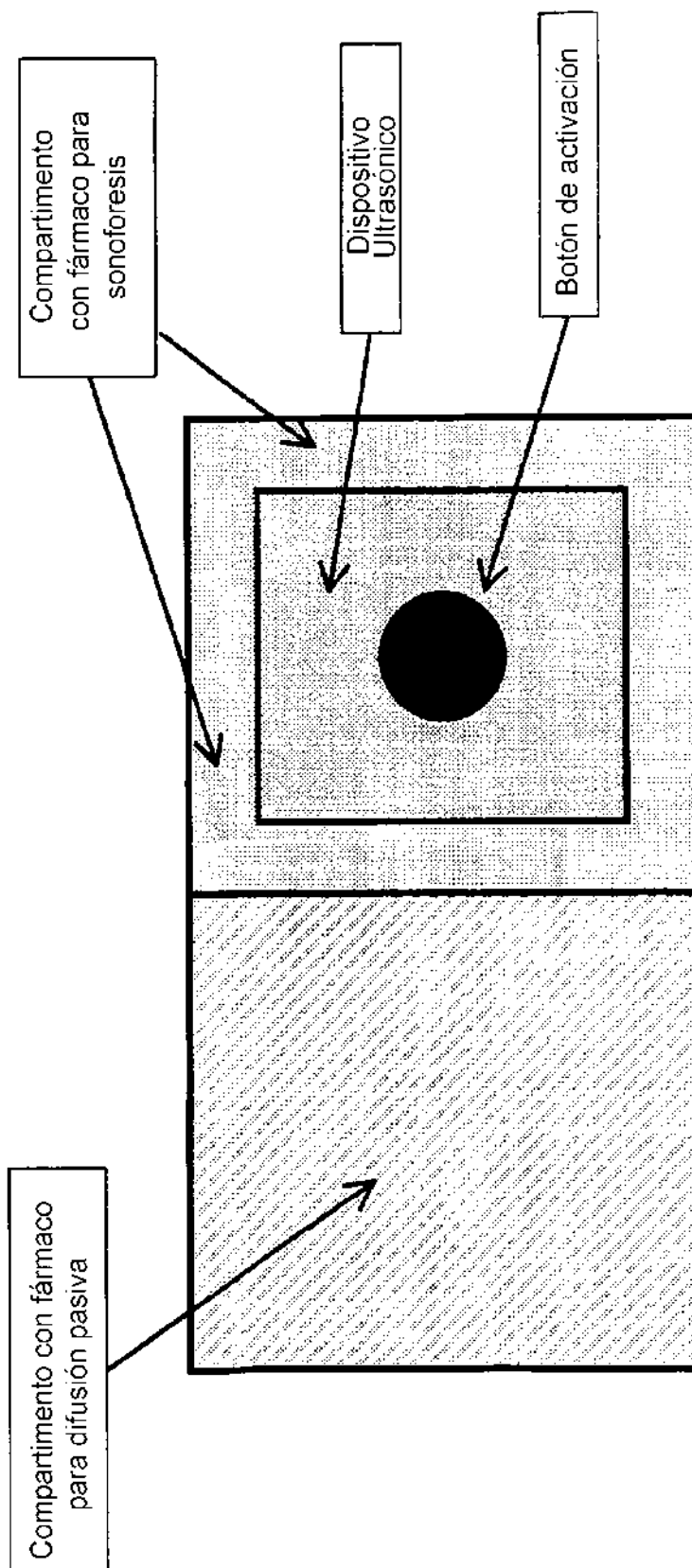


Figura 4:

Iontoforesis + difusión de fármaco desde compartimento de contraiones

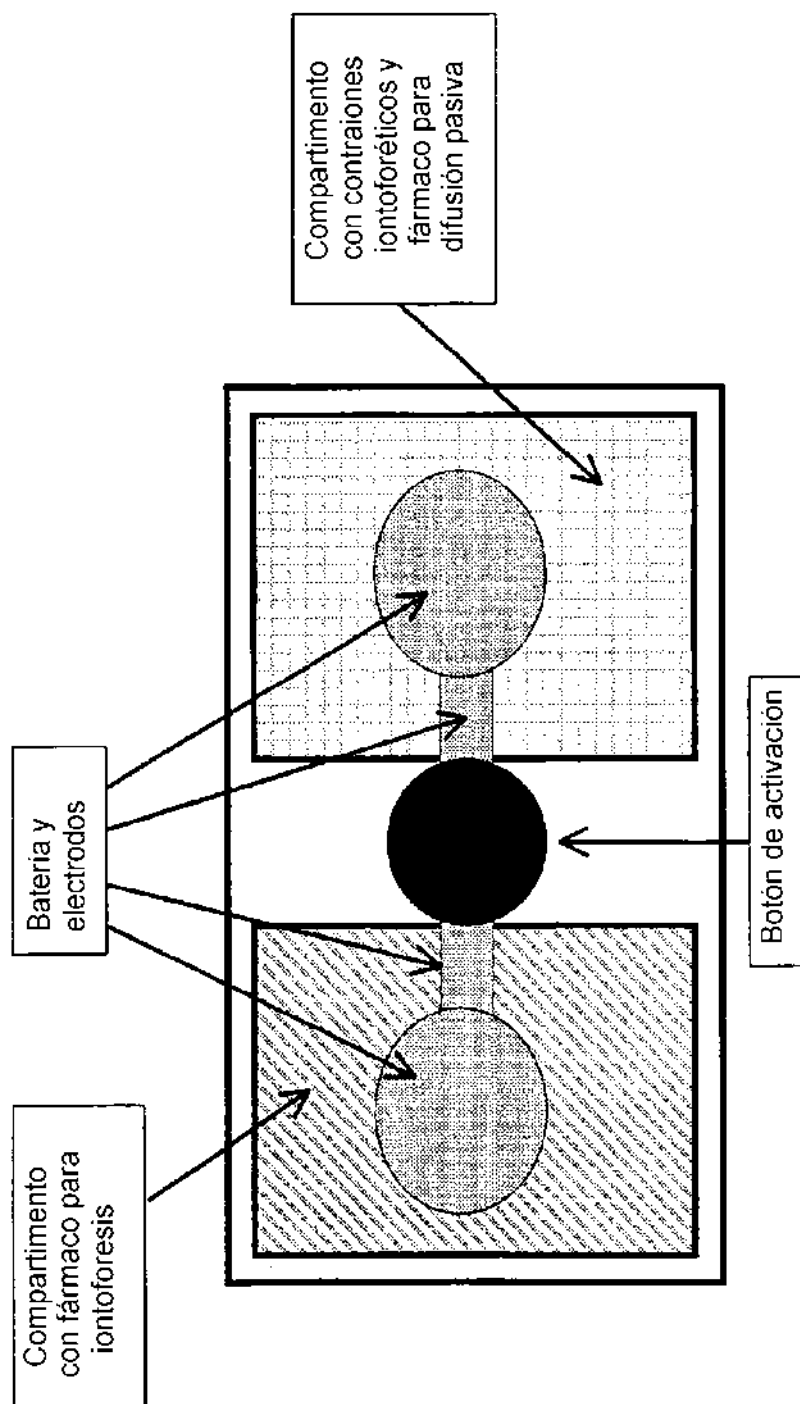


Figura 5:

iontoforesis + sistema de "desprendimiento" de parche convencional

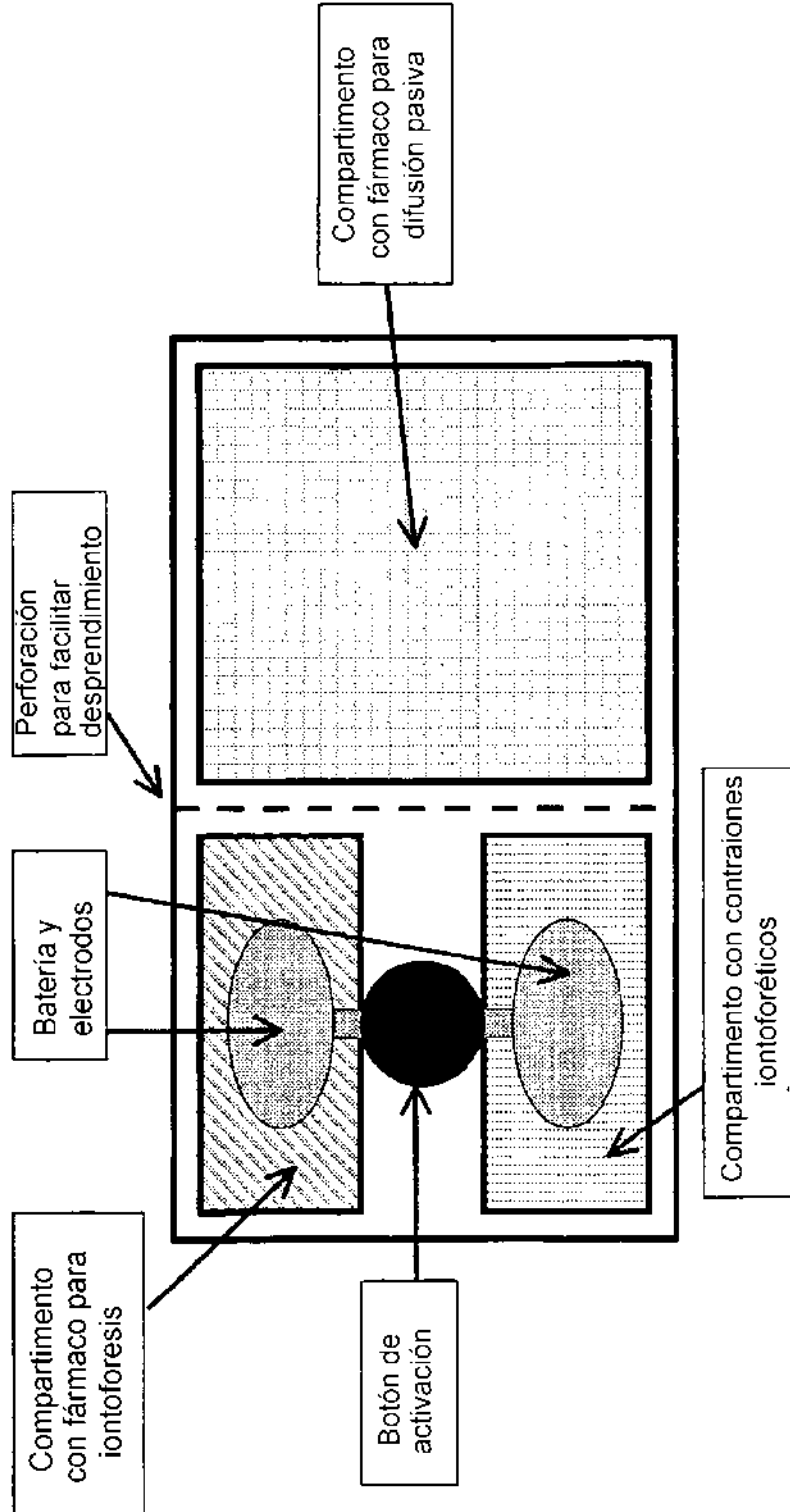


Figura 6:
Iontoforesis multinivel

