



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 265 350**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00945862 .1**

86 Fecha de presentación : **04.07.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1196151**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.04.2002**

54

Título: **Sistema terapéutico transdérmico destinado a la administración de antagonistas del calcio.**

30

Prioridad: **22.07.1999 GB 9917290**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2007

73

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

72

Inventor/es: **Berthold, Achim;**
Müller, Walter y
Gaviraghi, Giovanni

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 265 350 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico destinado a la administración de antagonistas del calcio.

5 La presente invención se refiere a un sistema terapéutico transdérmico destinado a la administración terapéutica de antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina, a un procedimiento para su preparación y a su uso en medicina.

10 Los antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina (DHP) son compuestos que influyen sobre el flujo entrante de iones de calcio dentro de las células, en particular dentro de las células de los músculos lisos. Tales compuestos del tipo de dihidropiridina han sido descritos, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos 3.799.934, en la patente de los Estados Unidos 3.644.627, en la patente de los Estados Unidos 4.264.611 y en la patente de los Estados Unidos 4.801.599.

15 Los antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina incluyen, por ejemplo amlodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina y nitrendipina.

20 El (E)-4-[2-[(ter-butilcarbonil)vinil]fenil-1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (lacidipina) es uno de los compuestos preferidos del tipo de dihidropiridina. La lacidipina, que se describe en la patente británica No. 2164336, es un potente antagonista del calcio de larga duración de acción, que es particularmente útil para el tratamiento de la hipertensión. El compuesto también puede ser útil para el tratamiento de otros trastornos cardiovascularmente que incluyen aterosclerosis, una enfermedad vascular periférica, una enfermedad isquémica del corazón e insuficiencia cardíaca congestiva.

25 La nifedipina, que se describe en la patente de los Estados Unidos 3.644.627, es otro antagonista del calcio preferido del tipo de dihidropiridina.

La patente de los Estados Unidos 4.983.395 pertenece a los dispositivos de suministro de fármacos por vía transdérmica, en los que el depósito puede comprender un gel que consiste en hidrocloreto de nicardipina, [®] Klucel HF y una mezcla de etanol, agua, glicerol y monooleato de glicerol.

30 Dispositivos de suministro de fármacos por vía transdérmica destinado a la administración concomitante de un fármaco, tal como nifedipina, y un doble intensificador de la penetración, que comprende cocoato de sacarosa y laurato de metilo, son conocidos a partir de la patente de los Estados Unidos 4.956.171. El depósito puede contener nifedipina en laurato de metilo o una solución acuosa de cocoato de sacarosa, o en una combinación de ellas.

35 El documento de solicitud de patente europea EP-A 680.759 pertenece a formulaciones transdérmicas de antagonistas del calcio del tipo de DHP en un líquido mixto que comprende cis-ácido oleico y dimetilisorbida dispersada en una base de propilenglicol.

40 Se ha encontrado en la cita de Shirakura y colaboradores, Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 21, N° 4, 1995, páginas 411-425, que el efecto promotor de una combinación de limoneno y etanol intensifica sinérgicamente la adsorción transdérmica del antagonista del calcio del tipo de DHP NB-818.

45 Los sistemas de suministro de fármacos por vía transdérmica proporcionan un medio para la obtención de un elevado grado de control de la concentración del fármaco en la sangre durante un período de tiempo especificado. Muchos sistemas han sido desarrollados y utilizados para administrar fármacos transdérmicamente. Sin embargo, está ampliamente reconocido el hecho de que en general no es posible pronosticar cuales sistemas en particular proporcionarán un sistema de suministro satisfactorio con una específica sustancia de fármaco, si ésta no ha sido administrada previamente por esa ruta.

50 Hemos descubierto ahora que los antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina se pueden administrar ventajosamente por vía transdérmica a partir de un depósito de fármaco que contiene una solución que comprende un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina y por lo menos un intensificador de la penetración en la piel.

55 Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un sistema terapéutico transdérmico (en adelante denominado TTS) para administrar antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina, que comprende (a) una capa de respaldo, que define la superficie superior del dispositivo, (b) un depósito de fármaco que contiene una solución que comprende un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina y por lo menos un intensificador de la penetración en la piel, (c) una membrana para controlar la liberación del ingrediente activo, (d) una capa adhesiva sensible a la presión para sujetar el sistema a la piel y, si es necesario, un forro desprendible en la cara externa de la capa adhesiva, en donde dicha capa de respaldo y dicha membrana se conectan entre sí para formar el depósito de fármaco.

60 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina para la producción de un TTS destinado a la administración de antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina a través de un área predeterminada de piel intacta, para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, que incluyen la hipertensión.

ES 2 265 350 T3

En una realización preferida, la presente invención proporciona un TTS destinado a la administración de antagonistas del calcio del tipo de dihidropiridina, especialmente lacidipina o nifedipina, en la forma de un parche cutáneo.

5 La Figura 1 de los dibujos acompañantes proporciona una sección esquemática de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención.

La Figura 2 de los dibujos acompañantes proporciona una vista superior de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención antes de llenar y sellar.

10 Para un sistema transdérmico terapéutico de acuerdo con la invención, la capa de respaldo (1) está hecha preferentemente de una lámina o una película de un material flexible que es sustancialmente impermeable a la solución del antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina. La capa tiene preferentemente un espesor del orden de 50-200 μm y puede estar optativamente pigmentada. Convenientemente, la capa de respaldo (1) es sellable por calor a la membrana de control (3).

15 La capa (1) es preferentemente de un material que permite al dispositivo seguir los contornos de la piel y ser usado confortablemente en zonas de la piel tales como articulaciones de flexión. Ejemplos de polímeros flexibles, útiles para la capa de respaldo, incluyen polietileno, polipropileno, poliésteres y similares, los cuales pueden ser proporcionados como películas o estratificados. Un polímero flexible preferido es un estratificado que consiste en un polímero revestido con vapor de aluminio y polietileno pigmentado y una capa de selladura por calor de un polietileno de densidad intermedia o de un copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA) disponible de 3M[®] bajo la marca comercial Scotchpack[®] 1006.

20 La solución que comprende un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina y por lo menos un intensificador de la penetración en la piel puede estar en una forma líquida, semisólida o tixotrópica, y está contenida dentro del depósito de fármaco (2).

Una cantidad adecuada de un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, presente en la solución, está dentro del intervalo de 1-20%, por ejemplo de 1-10% en peso de la solución total.

30 Ejemplos de disolventes adecuados para preparar la solución de un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, incluyen un alcohol, por ejemplo etanol, propanol o isopropanol, o N-metil-2-pirrolidinona o sus mezclas, por ejemplo etanol y N-metil-2-pirrolidinona.

35 Ejemplos de adecuados intensificadores de la penetración en la piel de esta invención, incluyen ésteres de ácidos grasos saturados e insaturados, alcoholes tales como etanol, propanol, isopropanol, alcohol n-decílico, etc., derivados de pirrolidona (es decir, N-metil-2-pirrolidona) o (+)1-metil-4-(1-metileténil)ciclohexeno: ((+) limoneno).

40 Convenientemente, los intensificadores ésteres de ácidos grasos incluyen ésteres de ácidos carboxílicos que contienen entre C₈ y C₁₆ átomos de carbono. Se prefieren los ésteres que se derivan de ácido palmítico, ácido esteárico o ácido láurico.

45 Convenientemente, los ésteres de ácidos grasos destinados a usarse en la invención, incluyen ésteres de ácidos grasos con alcoholes polihidroxílicos tales como sorbitol, glicerol o propilenglicol. Particularmente preferidos son los ésteres de ácidos grasos que incluyen los que se derivan de sorbitol, y de éstos es particularmente preferido el palmitato de sorbitán (Span[®] 40).

50 El uso de combinaciones de dos o más de los compuestos intensificadores de la penetración en la piel puede dar como resultado frecuentemente resultados superiores, tales como una mayor absorción transdérmica. Por lo tanto, se ha descubierto que una mezcla de etanol, N-metil-2-pirrolidona y palmitato de sorbitán (Span[®] 40) es una preferida mezcla intensificadora de la penetración en la piel.

55 La cantidad de etanol presente está convenientemente dentro del intervalo de 10-60%, por ejemplo de 30-40% en peso de la solución de depósito total. La cantidad de Span[®] 40 está convenientemente dentro del intervalo de 0,5-6,0%, por ejemplo de 1-5% de la solución de depósito total. La cantidad de N-metil-2-pirrolidona presente está convenientemente dentro del intervalo de 20-70%, por ejemplo de 40-70% en peso de la solución de depósito total.

60 Una solución de depósito particularmente preferida de la invención contiene 3-5%, por ejemplo 4% de un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, tal como lacidipina, 30-40%, por ejemplo 36,5% de etanol, de 3 a 5%, por ejemplo 3,5% de Span[®] 40, y 50-60%, por ejemplo 56% de N-metil-2-pirrolidona, en peso de la solución total.

65 La solución que comprende un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, con uno o más intensificadores de la penetración en la piel, forma un aspecto adicional de la invención. Esta solución se puede preparar disolviendo el antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina en una solución de los intensificadores y los disolventes, utilizando procedimientos convencionales.

La membrana (3) para controlar la liberación del antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina es una membrana en forma de lámina plana, microporosa uniformemente, flexible y delgada, que proporciona una velocidad constante de

ES 2 265 350 T3

liberación del fármaco, independiente del tiempo o de la cantidad del ingrediente activo que permanece en el depósito. Una membrana preferida es una membrana de lámina plana hecha de resinas de polipropileno y polietileno de calidad alimenticia, conocidas bajo la marca comercial Celgard® 2400 o Celgard® 2500, disponible de Hoechst Celanese. La Celgard® 2400 constituye la membrana preferida. Otras membranas adecuadas incluyen una membrana de polietileno microporosa denominada Solupor® o una membrana de EVA por ejemplo la denominada Co Tran®.

La capa adhesiva de contacto (4) es de un adhesivo sensible a la presión adecuado para el contacto a largo plazo con la piel. También debe ser física y químicamente compatible con el antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina y con los vehículos empleados. Adicionalmente, los ingredientes activos deben ser solubles en el adhesivo, de modo que el fármaco no se repartirá en la capa de respaldo, pero se repartirá en la piel. Convenientemente, la capa adhesiva por contacto también se adhiere a la membrana (3).

Los adhesivos adecuados incluyen siliconas, poliisobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos, un etileno plastificado, copolímeros de acetato de vinilo, un copolímero de poliestireno e isopreno y una de sus mezclas. Los adhesivos de contacto actualmente preferidos son poliacrilatos, siliconas y poliuretanos.

Se prefieren particularmente los adhesivos sensibles a la presión a base de siliconas resistentes a las aminas, tales como el BIO-PSA Q7-4301, disponible de la Dow Corning Corp.

El forro desprendible (5) es un elemento desechable que sirve solamente para proteger a la capa adhesiva antes de la aplicación a la piel. Típicamente, el forro desprendible está formado por un material impermeable al fármaco, al vehículo y a los adhesivos, y que es arrancado fácilmente desde el adhesivo de contacto.

Los forros desprendibles son típicamente tratados con una silicona o con fluorocarbonos. Una película de poliéster, revestida con un compuesto fluorado, bajo la marca comercial Scotchpatch® 1022 disponible de 3M, es particularmente preferida.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un método para administrar un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina a una zona predeterminada de piel intacta, durante un período de tiempo definido, y con una velocidad de administración apta para alcanzar y mantener una dosis terapéutica efectiva del antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, para el control de la hipertensión y de otras enfermedades cardiovasculares. A fin de alcanzar los niveles en sangre efectivos del fármaco, una velocidad preferida de administración está entre 0,1 y 2 $\mu\text{g}/\text{h}$, más preferentemente en el intervalo de 0,4 y 0,6 $\mu\text{g}/\text{h}$, a través de un área de piel de 2,0 a 90 cm^2 , más preferentemente de 10 a 40 cm^2 . La cantidad del fármaco suministrado a la piel se puede controlar por un cierto número de factores, incluyendo el tamaño del parche cutáneo, el grado de carga inicial con el fármaco, la elección de los intensificadores de la penetración en la piel y de la membrana desprendible de control.

La eficacia del sistema terapéutico transdérmico para suministrar el antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina con la velocidad requerida y durante la escala de tiempo requerida, se puede determinar utilizando procedimientos convencionales de ensayo *in vitro* e *in vivo*. Por consiguiente, por ejemplo, utilizando el procedimiento *in vitro* que es descrito por Franz J. T. en Journal of Investigative Dermatology 64(3) 190-5 1975.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción del sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la invención, que comprende los siguientes pasos:

a) revestir el forro desprendible (5) con la capa adhesiva (4), que es luego estratificada con la membrana de control (3);

b) sujetar la capa de respaldo (1) a la membrana de control (3) por medio de un cierre hermético (7) de modo que se obtiene el saquito (8) que tiene una abertura (6);

c) llenar el depósito (2) en el saquito (8) a través de la abertura (6) con una solución que comprende un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina y por lo menos un intensificador de la penetración en la piel, y luego sellar la abertura (6);

En la preparación del saquito (8) de depósito abierto, es conveniente utilizar la capa de respaldo (1) y el estratificado que comprende los miembros (3), (4) y (5) en forma de láminas, y cuando la capa de respaldo es sellada con dicho estratificado, entonces el saquito (8), con el tamaño y la forma que se desean, se puede estampar o troquelar ya sea de manera simultánea con su formación o en una operación subsiguiente.

El TTS individual puede ser sellado en un material de envasado apropiado, utilizando métodos convencionales en la técnica. Un material de envasado conveniente para su uso comprende un estratificado de papel, de un polímero (a saber, polietileno) y de una película aluminio. Un ejemplo de un medio adecuado para sellar el TTS individual en el material de envasado apropiado, es un polímero de polietileno disponible de Du Pont y conocido bajo la marca comercial Surlyn®.

El ejemplo presentado a continuación sirve para ilustrar la invención.

ES 2 265 350 T3

Ejemplo 1

a) Preparación de la solución de depósito que contiene lacidipina - Dosis por parche

5 Se añadieron N-metil-pirrolidona (1,12 g) y palmitato de sorbitán (Span[®] 40) (0,07 g) a etanol (0,737 g) y la solución obtenida se agitó durante aproximadamente 30 min. Luego se añadió lacidipina (80 mg) mediando agitación, para obtener una solución homogénea.

b) Preparación del Sistema Terapéutico Transdérmico (TTS)

10

Una solución del adhesivo de silicona (4) [BIO-PSA Q7-4301: resina de silicona, resistente a las aminas, con alta pegajosidad 200 g/cm²] fue aplicada como revestimiento sobre el forro desprendible (5) [Scotchpak[®] 1022]. La membrana de control (3) (Celgard[®] 2400) fue luego estratificada con la capa adhesiva secada. La capa de respaldo (1) (Scotchpak[®] 1006) fue luego sujeta a la membrana de control con un cierre de sellado por calor (7) para formar un saquito (8) que tenía un depósito de fármaco (2) conectado a una abertura (6). El depósito de fármaco (2) se carga luego con la solución que comprende lacidipina y por lo menos un intensificador de la penetración en la piel, a través de la abertura (6), que luego se sella por calor.

15

Los parches de los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga

20

Ejemplo 2

Preparación de la solución de depósito que contiene nifedipina - Dosis por parche

25 Se añadió (+)-limoneno (0,37 g) a etanol (1,60 g) y la solución obtenida se agitó. Luego se añadió nifedipina (36 mg) mediando agitación, para obtener una solución homogénea.

Ejemplo 3

Preparación de la solución de depósito que contiene nifedipina - Dosis por parche

Se añadieron N-metil-pirrolidona (1,12 g) y palmitato de sorbitán (Span[®] 40) (0,07 g) a etanol (0,737 g) y la solución obtenida se agitó durante aproximadamente 30 min. Luego se añadió nifedipina (82 mg) mediando agitación, para obtener una solución homogénea.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 265 350 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema terapéutico transdérmico para administrar un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, que comprende
- (a) una capa de respaldo, que define la superficie superior del dispositivo,
 - (b) un depósito de fármaco, que contiene una solución que comprende
 - 10 - un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina,
 - un alcohol que se selecciona entre el grupo que consiste en etanol, propanol, isopropanol y alcohol n-decílico,
 - 15 - un derivado de pirrolidona, y
 - un éster de ácido graso saturado o insaturado a base de un ácido carboxílico que contiene 8-16 átomos de carbono y de un alcohol polihidroxílico,
 - (c) una membrana para controlar la liberación del ingrediente activo, y
 - (d) una capa adhesiva sensible a la presión para sujetar el sistema a la piel y, si es necesario, un forro desprendible en la cara externa de la capa adhesiva, en donde dicha capa de respaldo y dicha membrana se conectan entre sí para formar el depósito de fármaco.
- 25 2. Un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la solución en el depósito de fármaco comprende un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, etanol, N-metil-2-pirrolidinona y palmitato de sorbitán.
- 30 3. Un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la solución comprende 3-5% de un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, 30-40% de etanol, 3-5% de palmitato de sorbitán y 50-60% de N-metil-2-pirrolidinona en peso de la solución total.
- 35 4. Un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la forma de un parche cutáneo.
- 40 5. Un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina se selecciona entre el grupo que consiste en amlodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, isoldipina y nitrendipina.
- 45 6. Un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina es lacidipina.
- 50 7. Un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina es nifedipina.
- 55 8. El uso de un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina para la producción de un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, destinado a la administración de un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina a través de una zona predeterminada de piel intacta, para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, incluyendo la hipertensión.
- 60 9. Una solución que es adecuada para su uso en un sistema terapéutico transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende un antagonista del calcio del tipo de dihidropiridina, etanol, N-metil-2-pirrolidinona y palmitato de sorbitán.
- 65

Fig,1 Sección esquemática de un TTS de acuerdo con la invención

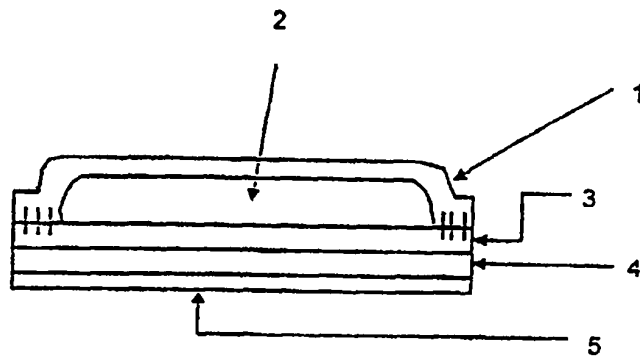


Fig.2 Vista superior de un TTS de acuerdo con la invención, antes de llenar y sellar

