



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 236**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61P 25/02** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01960676 .3**

86 Fecha de presentación : **18.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1313457**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54

Título: **Sistema de administración transdérmica para la administración de venlafaxina.**

30

Prioridad: **30.08.2000 DE 100 42 412**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2007**

73

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

72

Inventor/es: **Selzer, Thorsten**

74

Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

ES 2 266 236 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 de administración transdérmica para la administración de venlafaxina.

La presente invención se refiere a sistemas de administración transdérmica con el principio activo venlafaxina, que permiten la administración de este principio activo a través de la piel. La invención comprende también la utilización de este tipo de sistemas para el tratamiento de diferentes cuadros médicos.

La venlafaxina es un inhibidor de recaptación de serotonina y de noradrenalina y se aplica en el tratamiento y la profilaxis de depresiones y estados de ansiedad.

No obstante, la administración oral de venlafaxina va asociada a una serie de inconvenientes originados por la farmacocinética. Tras la administración oral aparecen "picos en plasma" en la fase inicial, es decir después de 2 a 4 h aproximadamente, lo que significa que la concentración de venlafaxina en plasma alcanza momentáneamente valores relativamente altos. Esto puede provocar efectos secundarios indeseados, a la dosis habitual de 25 mg.

Por otra parte, venlafaxina se metaboliza y se elimina de un modo relativamente rápido. La semivida de eliminación es de 3 a 5 h, por tanto bastante breve. Esto conduce a una reducción relativamente rápida de la acción, lo que exige de 2 a 3 administraciones individuales consecutivas diarias. Estos inconvenientes tienen que tenerse en cuenta particularmente en tratamientos prolongados, por ejemplo en casos de depresiones.

Los sistemas de administración transdérmica (SAT) son formas farmacéuticas que se aplican sobre la piel y transfieren un principio activo a esta, con lo cual el principio activo queda disponible de modo sistémico.

Según el estado de la técnica, los SAT están formados por una capa soporte (también denominada capa superior) impermeable al principio activo farmacéutico, una capa reservorio que contiene medicamento y una capa adhesiva por contacto para la fijación del SAT sobre la piel. Esta última capa también puede ser la misma capa que contiene medicamento. Además, los SAT presentan normalmente una capa superior separable, que se retira antes de la aplicación, asimismo impermeable al principio activo. Adicionalmente puede haber otros componentes como, por ejemplo, una membrana de control limitadora de la transferencia de principio activo. La capa reservorio que contiene medicamento está formada la mayoría de las veces por sustancias de base polimérica; también puede contener diversos coadyuvantes o aditivos.

Un objetivo de la presente invención era la puesta a punto de una forma farmacéutica para el principio activo venlafaxina, en cuya utilización se evitaran los inconvenientes asociados a la administración oral de venlafaxina anteriormente descritos.

Además, esta forma farmacéutica debería permitir un flujo *in vivo* de principio activo suficientemente elevado. Por otra parte, la fabricación de una forma farmacéutica de este tipo tiene que resultar económica y poder llevarse a cabo mediante procedimientos habituales.

Este objetivo se consigue sorprendentemente mediante un sistema de administración transdérmica en forma de apósito según la reivindicación 1, y median-

te las formas de realización especiales descritas en las subreivindicaciones.

Consecuentemente, la invención comprende sistemas SAT en forma de apósito para la administración del principio activo venlafaxina, que presentan una capa superior impermeable al principio activo, un reservorio unido a ella que contiene el principio activo venlafaxina, una capa adhesiva en el lado de la piel y una capa protectora impermeable al principio activo, que se retira antes de la aplicación.

Los SAT según la invención permiten una transferencia constante del principio activo venlafaxina a la piel y a través de ella a lo largo de un periodo de aplicación prolongado, de modo que este principio activo está disponible de forma sistémica. De esta forma puede compensarse la eliminación relativamente rápida de venlafaxina mediante un suministro constante desde el reservorio de principio activo del SAT, y se aumenta el valor terapéutico de la Administración del medicamento.

Esto es particularmente beneficioso en el tratamiento prolongado de las depresiones. En comparación con las formas farmacéuticas orales se consigue un efecto terapéutico continuado con una frecuencia de aplicación relativamente baja.

Otras ventajas se basan en que en la administración transdérmica se evita el metabolismo del principio activo durante el primer paso a través del intestino y del hígado (Efecto "First-Pass"), con lo cual aumenta la semivida. Por otra parte, de este modo pueden evitarse problemas de intolerancia gastrointestinal o de absorción enteral insuficiente.

Los SAT según la invención pueden fabricarse en forma de sistemas de matriz o en forma de sistemas de reservorio tipo bolsa o bien como sistemas de membrana.

El concepto "sistema de matriz" no solo incluye sistemas en los que el principio activo está disuelto en una matriz de resina sintética o de plástico, desde la cual se transfiere el principio activo, sino también aquellos en los que el principio activo está adsorbido sobre material fibroso como, por ejemplo, tejido de algodón o lana de algodón. Este material fibroso puede estar encapsulado en una matriz de plástico o de resina sintética.

Para la fabricación del reservorio de principio activo o de la matriz de principio activo pueden utilizarse en principio múltiples polímeros, resinas y aditivos, siempre y cuando las sustancias que entran en contacto con la piel sean compatibles con ésta y mientras la formulación fabricada con ellos sea capaz de transferir el principio activo venlafaxina a la piel.

El reservorio de principio activo del SAT según la invención puede contener también coadyuvantes o aditivos, por ejemplo del grupo de los coadyuvantes de disolución, disolventes, plastificantes, potenciadores de permeación, reguladores de pH, antioxidantes y conservantes.

En la fabricación del SAT según la invención puede procederse, en el caso más sencillo, dispersando venlafaxina en una solución de polímeros base de la matriz de forma grosera, coloidal o molecular y aplicando la mezcla sobre un sustrato adecuado, por ejemplo una hoja termoplástica revestida de una capa de silicona. Después de secar y evaporar el componente disolvente se recubre la capa matriz que contiene el principio activo con otra hoja, que representa la futura capa superior del SAT. Los SAT se obtienen a

partir de un laminado de este tipo mediante corte por troquelado de formas planas.

Son polímeros base adecuados para la matriz de principio activo y la capa adhesiva por contacto los poli(acrilatos), poli(met)acrilatos, ácido poli(acrílico), derivados de celulosa, particularmente metilcelulosas y etilcelulosas, isobutileno, etilenvinilacetato, cauchos naturales y sintéticos como los copolímeros estireno-dieno, copolímeros de neopreno, así como adhesivos de fusión en caliente. Como adhesivos de contacto entran también en consideración los que son a base de silicona. También pueden utilizarse con ventaja mezclas adecuadas de los mencionados polímeros.

En el concepto "adhesivos de fusión en caliente" están comprendidos todos los adhesivos, que no solo se fluidifican mediante mezcla con disolventes sino mediante fusión a temperaturas elevadas, por ejemplo en el intervalo de 60-200°C. Como adhesivos de fusión en caliente son adecuadas, p. ej., mezclas de ésteres de colofonia hidrogenada y derivados de celulosa.

Además de los polímeros mencionados pueden utilizarse como polímeros base para la fabricación de la matriz o de la capa adhesiva por contacto otros polímeros conocidos por el experto, siempre y cuando estos sean compatibles con el principio activo venlafaxina.

Una forma de realización especialmente preferida de la invención se caracteriza porque el principio activo venlafaxina se encuentra en el SAT en combinación con un coadyuvante de disolución, preferiblemente en estado disuelto; también puede utilizarse una mezcla de coadyuvantes de disolución.

Como ejemplo de coadyuvantes de disolución preferidos se citan los alcoholes polivalentes como 1,2-propanodiol, los distintos tipos de butanodiol, glicerina, polietilenglicol 400, alcohol tetrahidrofurfurfílico, dietilenglicolmonoetiléter, dietiltoluamida y monoisopropiliden-glicerina. Se prefiere utilizar especialmente el 1,2-propanodiol. Algunos de los coadyuvantes de disolución mencionados, como p. ej., también el 1,2-propanodiol, también pueden actuar adicionalmente como potenciadores de la permeación. Ha demostrado ser conveniente que la proporción de coadyuvante(s) de disolución esté entre 1% y 50% en peso, preferiblemente entre 5% y 35% en peso, referida al SAT total en el estado final después de la fabricación.

Para conseguir un flujo elevado de principio activo a través de la piel ha resultado ser particularmente ventajoso, especialmente en sistemas de matriz, añadir uno o más potenciadores de permeación en proporción de 0,1% a 25% en peso, preferiblemente de 1% a 10% en peso, siempre referido al peso total de la matriz de principio activo.

Como potenciadores de permeación son particularmente adecuadas las sustancias de los grupos alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de alcohol graso polioxietilenados, ésteres de ácido graso polioxietilenados, ésteres de alcohol graso y ésteres de ácido graso, particularmente monolaurato de sorbitán o ésteres de ácidos grasos de cadena larga y alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico, o ésteres de alcohol graso y ácido acético o ácido láctico. También entran en consideración sustancias como dietanolamina de ácido oleico. Se prefiere utilizar especialmente polioxilauriléteres (Brij®).

La matriz de principio activo del SAT según la

invención, según una forma de realización especial, puede presentar también una configuración de dos o más capas, es decir, puede estar formada por dos o más capas matriz. En estos casos, las distintas capas matriz pueden diferenciarse entre sí por su composición o por la concentración de los componentes que contienen. Por ejemplo las distintas capas matriz pueden tener una composición de polímero diferente o pueden estar constituidas por adhesivos de contacto diferentes. Por otra parte, cada una de las capas matriz puede contener una concentración diferente de principio activo o de aditivo como los potenciadores de permeación, coadyuvantes de disolución y plastificantes. En estas capas se pueden ajustar, por ejemplo, las concentraciones de estos ingredientes en función de la aplicación prevista, particularmente la concentración del principio activo, de modo que disminuya o aumente desde la capa interna hacia la capa situada al lado de la piel, según se desee obtener una actividad particularmente prolongada o una actividad inicial particularmente intensa.

En otras realizaciones del SAT según la invención se prevé añadir plastificantes corrientes a la matriz de principio activo, o a capas individuales de esta matriz, en una concentración de hasta 30% en peso, con particular preferencia en una concentración de 5% - 20% en peso, siempre referida a la matriz de principio activo.

Como plastificante pueden utilizarse preferentemente los de los grupos de los hidrocarburos, alcoholes, ácidos carboxílicos, derivados de ácidos carboxílicos, éteres, ésteres y aminas.

Para alcanzar una velocidad de liberación elevada se prefiere una concentración de principio activo lo mayor posible en la capa o capas portadoras de principio activo, pero hay que tener en cuenta que las concentraciones excesivas de principio activo pueden alterar la estabilidad física de la matriz. Por este motivo, en los SAT según la invención se utilizan concentraciones de principio activo en el intervalo de 0,1% a 50% en peso, preferiblemente en el intervalo de 1% a 10% en peso, siempre referidas a la masa total de la capa o capas que contienen el principio activo.

Para poder controlar la liberación de principio activo, a no ser que se haga por otros mecanismos, puede equiparse la cara de transferencia del reservorio de principio activo con una membrana de control con permeabilidad limitada para el principio activo que controla la transferencia de este a la piel.

La fijación del SAT según la invención a la piel puede realizarse de modos distintos. Por ejemplo, la propia matriz portadora de principio activo puede estar constituida por un adhesivo de contacto para pegarse a la piel, o bien se ha dispuesto una capa adhesiva por contacto separada que se ocupa de esta función. En sistemas equipados con una membrana de control no adhesiva en el lado de la piel, del modo anteriormente descrito, es conveniente realizar la fijación sobre la piel mediante un borde adhesivo por contacto que rodea, pero no toca, la superficie de la membrana, a través de la cual se transfiere el principio activo a la piel, es decir, el borde adhesivo por contacto no está conectado en absoluto a la membrana de control.

La invención comprende también formas de realización, en las que el reservorio de principio activo portador de venlafaxina está configurado en forma de bolsa, la cual está llena con una matriz fluida, de viscosidad elevada, semisólida o de tipo gel que contiene

el principio activo. Por ejemplo, puede tratarse de una matriz polimérica, particularmente una matriz de material plástico o una solución de ésta. Es especialmente conveniente que el reservorio de principio activo contenga un gelificante.

La cara superior de la bolsa alejada de la piel tiene que ser impermeable al principio activo, mientras que la cara orientada hacia la piel (cara de transferencia) tiene que ser permeable al principio activo. En caso necesario, una membrana permeable al principio activo puede ocuparse de controlar la liberación de principio activo. Los materiales adecuados para la fabricación de la pared de la bolsa o de la membrana de control respectiva son conocidos por el experto.

Los SAT según la invención presentan, además del reservorio de principio activo, una capa superior impermeable al principio activo y una capa protectora separable u hoja despegable, asimismo impermeable al principio activo.

Como materiales adecuados para la capa superior se citan en particular los poliéster que se caracterizan por tener una especial resistencia como, p. ej., tereftalato de polietileno y tereftalato de polibutileno, pero también casi cualquier otro material plástico que sea compatible con la piel, como cloruro de polivinilo, copolímeros etileno-acetato de vinilo, acetato de polivinilo, polietileno, polipropileno, poliuretanos, derivados de celulosa y muchos otros. En determinados casos puede dotarse a la capa superior de un revestimiento adicional, p. ej., mediante vaporización con metales, particularmente aluminio.

Para la fabricación de la capa protectora separable pueden utilizarse en principio los mismos materiales que para la fabricación de la capa superior, siempre y cuando se haya tratado convenientemente su superficie para que sean separables, p. ej., mediante siliconado. No obstante, también pueden utilizarse otras capas protectoras separables como, p. ej., papel o Cellophan® (hidrato de celulosa) tratado con politetrafluoroetileno.

Los sistemas SAT según la invención con el principio activo venlafaxina son aptos de modo ventajoso para la profilaxis y el tratamiento de psicosis, espe-

cialmente depresiones, así como estados de angustia, neurosis y psicopatías. Es particularmente ventajoso el que, con estas formas farmacéuticas, puede conseguirse un periodo de actividad de al menos aproximadamente un día a aproximadamente 7 días, dependiendo del contenido de principio activo y de la configuración del mecanismo de control que controla el comportamiento de transferencia del principio activo.

Según otra forma de realización de la invención está previsto que el reservorio de principio activo contenga venlafaxina en combinación con al menos otro principio activo farmacéutico, preferiblemente un medicamento con actividad sobre el sistema nervioso central.

La invención se detalla a continuación mediante el ejemplo siguiente.

#### Ejemplo

Los SAT según la invención pueden fabricarse, por ejemplo, del modo siguiente:

Se disuelven 50 g de venlafaxina y 20 g de un potenciador apropiado de la permeación (p. ej., Brij®30) en 200 g de 1,2-propanodiol. Esta solución se añade a un adhesivo de silicona (n° 4301, Dow Corning, USA) y se dispersa con ayuda de un aparato agitador apropiado de modo que se crea una dispersión líquido-líquido lo más homogénea posible. Esta dispersión se aplica de modo homogéneo sobre una hoja sustrato, p. ej., de tereftalato de polietileno con ayuda de un dispositivo adecuado. A continuación se elimina el disolvente del adhesivo de silicona y los posibles componentes de 1,2-propanodiol mediante secado controlado. Por secado controlado se entiende que el laminado recubierto se somete a una temperatura de secado, una velocidad de secado o un tiempo de secado muy precisos para ajustar las sustancias volátiles (p. ej., coadyuvantes de disolución) al contenido deseado.

El laminado así obtenido se lamina a continuación con otra hoja de tereftalato de polietileno. Por último se obtienen SAT de una superficie determinada mediante corte por troquelado y se empaquetan en un envase apropiado.

## REIVINDICACIONES

1. Sistema de administración transdérmica en forma de apósito para la administración del principio activo venlafaxina, el cual presenta una capa superior impermeable al principio activo, un reservorio de principio activo unido a ésta que contiene el principio activo venlafaxina, una capa adhesiva por contacto en el lado de la piel y una capa protectora separable antes de la aplicación que es impermeable al principio activo.

2. Sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo está configurado como matriz que contiene el principio activo, en donde la mencionada matriz es una matriz de resina sintética o de material plástico que contiene como polímero(s) base uno o varios polímeros seleccionados preferentemente del grupo que comprende poliácridatos, poli(met)acrilatos, ácido poliacrílico, derivados de celulosa, isobutileno, etilenvinilacetato, cauchos naturales y sintéticos como los copolímeros estireno-dieno, copolímeros de bloque butadieno-estireno, copolímeros de bloque de isopreno, caucho acrilonitrilo-butadieno, caucho butilo o caucho neopreno, así como adhesivos de fusión en caliente.

3. Sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo está configurado como matriz que contiene el principio activo, en la cual se encuentra el principio activo venlafaxina adsorbido sobre un material fibroso, preferiblemente sobre tejido de algodón o lana de algodón, en donde el mencionado material fibroso se encuentra preferiblemente encapsulado en una matriz de material plástico o de resina sintética.

4. Sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo está configurado como reservorio en forma de bolsa, la cual contiene una matriz de elevada viscosidad o semisólida de material plástico o una solución de la misma o un gelificante o un gel, en donde se encuentra el principio activo venlafaxina disuelto o en dispersión.

5. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo está equipado en el lado de la piel con una membrana de control permeable al principio activo o una que limita el ritmo de transferencia del principio activo.

6. Sistema de administración transdérmica según la reivindicación 5, **caracterizado** porque tiene un borde adhesivo de contacto para pegarse a la piel que limita con el borde exterior de la superficie de la membrana y no está en contacto con la membrana de control.

7. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la capa adhesiva de contacto contiene como polímeros base los seleccionados preferiblemente del grupo que comprende poliácridatos, poli(met)acrilatos, ácido poliacrílico, derivados de celulosa, isobutileno, etilenvinilacetato, cauchos naturales y sintéticos como los copolímeros estireno-dieno, copolímeros de bloque butadieno-estireno, copolímeros de bloque de isopreno, caucho acrilonitrilo-butadieno, caucho butilo o caucho neopreno, así como adhesivos de fusión en caliente y adhesivos de contacto a base

de silicona.

8. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo está conformado como capa adhesiva por contacto.

9. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo y/o la capa adhesiva por contacto contiene al menos un coadyuvante o un aditivo, el cual está seleccionado del grupo que comprende los disolventes, coadyuvantes de disolución, plastificantes, potenciadores de permeación, reguladores de pH, antioxidantes y conservantes.

10. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque contiene el principio activo venlafaxina junto con un coadyuvante de disolución, especialmente preferido un coadyuvante de disolución con actividad potenciadora de la permeación, en donde el principio activo está preferiblemente en forma disuelta.

11. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque contiene uno o varios coadyuvantes de disolución, seleccionados preferiblemente del grupo que comprende alcoholes polivalentes, 1,2-propandiol, butanodiol, glicerina, polietilenglicol 400, alcohol tetrahidrofurfúrico, dietilenglicolmonoéter, dietiltoluidamida y monoisopropilidén-glicerina, en donde la concentración del coadyuvante o coadyuvantes de disolución es de 1% a 50% en peso, preferiblemente de 5% a 35% en peso, referida a todo el sistema.

12. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque contiene uno o varios potenciadores de permeación, preferiblemente a una concentración de 0,1% a 25% en peso, con especial preferencia a una concentración de 1% a 10% en peso, siempre referida a todo el sistema.

13. Sistema de administración transdérmica según la reivindicación 12, **caracterizado** porque el/los potenciador(es) de permeación están seleccionados del grupo que comprende alcoholes grasos, ácidos grasos, éteres de alcohol graso polioxietilenados, ésteres de ácido graso polioxietilenados, ésteres de ácido graso y ésteres de alcohol graso.

14. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la matriz de principio activo contiene uno o varios plastificantes, preferiblemente con una concentración de hasta 30% en peso, con especial preferencia con una concentración de 5% a 20%, siempre referida a la matriz de principio activo, en donde los plastificantes están seleccionados preferiblemente del grupo que comprende los hidrocarburos, alcoholes, ácidos carboxílicos, derivados de ácidos carboxílicos, éteres y aminas.

15. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo presenta una configuración laminar con dos o más capas matriz, las cuales se diferencian entre sí por su contenido de polímero y/o su contenido de principio activo y/o por el tipo y concentración del potenciador de permeación, el plastificante o el coadyuvante de disolución que contienen.

16. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la concentración de principio activo está en el intervalo de 0,1% a 50% en peso, preferiblemente en el intervalo de 1% a 10% en peso, siempre referida a la masa total de la capa o capas que contienen el principio activo.

17. Sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el reservorio de principio activo contiene junto a venlafaxina al menos otro principio activo, preferiblemente un principio activo sobre el sistema nervioso central.

18. Utilización de un sistema de administración transdérmica que contiene el principio activo venla-

faxina para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y el tratamiento de psicosis, particularmente depresiones, así como estados de ansiedad, neurosis y psicopatías.

5 19. Utilización de un sistema de administración transdérmica según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y el tratamiento de psicosis, particularmente depresiones, así como estados de ansiedad, neurosis y psicopatías.

10 20. Utilización de venlafaxina para la fabricación de un sistema de administración transdérmica para el tratamiento profiláctico o terapéutico de pacientes que padecen psicosis, particularmente depresiones, o estados de ansiedad, neurosis o psicopatías.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65