

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 940**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/34** (2007.01)

**A61K 31/465** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2006 PCT/EP2006/001840**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2006 WO06094681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2006 E 06723143 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **16.10.2019 EP 1855660**

54 Título: **Sistema terapéutico transdermal exento de fibras y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

**07.03.2005 DE 102005010255**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:

**20.04.2020**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
Lohmannstrasse 2  
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**MECONI, REINHOLD y  
SCHUMANN, KLAUS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**DESCRIPCIÓN**

Sistema terapéutico transdermal exento de fibras y procedimiento para su fabricación

5 La presente invención se refiere a sistemas terapéuticos transdermales (STT).

La invención se refiere a procedimientos para la fabricación de sistemas terapéuticos transdermales, en los cuales los sistemas se fabrican evitando componentes en forma de fibras y se cargan con principio activo por medio de un procedimiento de impresión de placas distribuidoras.

10 Sistemas terapéuticos transdermales son sistemas para la administración controlada de principios activos farmacéutico a través de la piel. Se emplean, desde hace tiempo, para el tratamiento de diferentes enfermedades, trastornos funcionales tanto corporales como mentales, molestias así como indisposiciones. En el caso de sistemas terapéuticos transdermales se trata de productos en forma de emplastos, estructurados en forma de capas, que comprenden una capa dorsal impermeable al principio activo, al menos una capa de reservorio o de matriz con contenido en principio activo, eventualmente una membrana que controla la velocidad de liberación del principio activo y una capa protectora desprendible que, antes del uso del STT, se desprende de éste.

20 Para la fijación de un sistema terapéutico transdermal sobre la piel así como para garantizar la administración controlada del principio activo, el STT está provisto de una capa adhesiva por adherencia. Esta capa adhesiva por adherencia puede ser idéntica a la capa de matriz con contenido en principio activo o a la capa con contenido en principio activo del lado de la piel, pero también puede estar adicionalmente presente en la medida en que la capa con contenido en principio activo (del lado de la piel) o la membrana opcionalmente presente no sea adhesiva por adherencia.

25 Son habituales sistemas terapéuticos transdermales que presentan un reservorio con contenido en principio activo que está constituido por un material de velo o un papel, es decir, por un material en forma de fibras. Como ejemplo de sistemas terapéuticos transdermales de este tipo puede mencionarse el STT Nicotinell® que contiene nicotina. La fabricación de STTs con contenido en un material de velo de este tipo puede tener lugar, por ejemplo, según el procedimiento descrito en el documento EP 0 261 402 A1.

35 La capa dorsal de un STT debe ser impermeable para el principio activo contenido en el STT, con el fin de evitar una salida indeseada del principio activo desde la cara del STT que está alejada de la piel. Para ello, se emplean, en particular, laminillas metálicas, en especial laminillas de materiales sintéticos, así como estratificados compuestos de estos materiales. Los más usuales son estratificados compuestos a base de aluminio y materiales sintéticos tales como poli(tereftalato de polietileno). La ventaja de estos estratificados compuestos estriba en que se pueden fabricar de modo económico laminillas de aluminio y son impermeables frente a casi todos los principios activos farmacéuticos. Además, las laminillas de aluminio son opacas, lo cual, precisamente en el caso de principios activos sensibles a la luz, ofrece la ventaja de una protección fiable frente a la luz.

40 Un inconveniente de sistemas terapéuticos transdermales que están equipados con una capa dorsal que comprende una laminilla de aluminio y/o una laminilla de material sintético de color, estriba en que siempre destacan ópticamente sobre la piel del usuario. Incluso cuando el STT que se adhiere a la piel del usuario pueda ser ocultado por la vestimenta, existe el riesgo de que la aceptación de STTs con una capa dorsal de este tipo sea muy baja por parte del usuario.

45 Por lo tanto, recientemente se pueden adquirir STTs que poseen una capa dorsal transparente, en los que también las otras capas son translúcidas. Durante su aplicación, estos STTs son casi invisibles con respecto a la piel a la que se adhieren, dado que a través del STT se puede ver el color de piel natural del usuario.

50 Un procedimiento para la producción de sistemas terapéuticos transdermales con una capa dorsal transparente se describe en la patente de EE.UU. 5.626.866. En este caso, se prepara un gel con contenido en principio activo a partir del principio activo, una mezcla de diferentes potenciadores de la permeación y un formador de gel y se extrude entre dos capas de pegamento. A partir del estratificado con contenido en principio activo, así generado, se troquelan a continuación los distintos emplastos de principio activo.

55

En el documento WO 00/37058 A1 se dan a conocer STTs de nicotina transparentes que presentan un índice de opacidad de 17,04% o 19,66%. Su fabricación tiene lugar conforme al procedimiento descrito en la patente de EE.UU. 5.004.610. En calidad de capas dorsales transparentes se utilizan Scotchpak® 1220 de la razón social 3M o Saranex® de la razón social Dow Chemical. Además de ello, en calidad de capa dorsal transparente puede utilizarse también una película a base de Baranes®, un material a base de un copolímero de injerto de aproximadamente 73 a 77% de acrilonitrilo y aproximadamente 27 a 23% de metacrilato, la cual se prepara en presencia de copolímeros de butadieno/acrilonitrilo al 8 hasta 18% en peso con unidades polímeras aproximadamente al 70% en peso a base de butadieno.

Para la fabricación de STTs con contenido en nicotina se puede utilizar el procedimiento de tampografía que es conocido del documento EP 0 303 025 A1. En el caso de este procedimiento se imprimen sobre una superficie adherente de acrilato, por medio de un tampón de caucho esponjoso de silicona en forma de huevo con una dureza Shore de 6 y una disolución al 50% en peso de nicotina en Miglyol® 812, cantidades de disolución de 91 mg. El sustrato, así impreso, se forra a continuación con una hoja de poliéster vaporizada con aluminio, es decir, una capa no transparente.

Finalmente, a partir del documento DE 44 00 769 A1 se conoce un procedimiento para la producción de formas de administración planas, en el que un preparado capaz de fluir es transferido de forma definida por la superficie, con gran precisión, a través de una placa distribuidora de un dispositivo de aplicación provista de al menos un orificio, a un sustrato en forma de velo que puede contactar con la anterior.

Misión de la invención era proporcionar un procedimiento para la fabricación de un sistema terapéutico transdermal en el que se eviten los inconvenientes descritos.

El problema se resuelve mediante un procedimiento conforme a la reivindicación 1. El STT fabricado comprende una capa dorsal impermeable al principio activo y que deja pasar la luz, al menos una capa de adhesivo de adherencia que deja pasar la luz sobre la que se aplicó un preparado con contenido en principio activo, y una capa protectora desprendible. Se distingue porque no presenta componentes en forma de fibra. También otras capas de reservorio o de matriz opcionalmente presentes están asimismo exentas de fibras y dejan pasar la luz. Por consiguiente, este STT se compone exclusivamente de capas que dejan pasar la luz y está exenta de componentes en forma de fibra.

Por una capa que deja pasar la luz se entiende una capa transparente o translúcida. Una capa transparente deja pasar la luz casi sin impedimentos, mientras que, por el contrario, una capa translúcida deja pasar la mayor parte de la luz, pero dispersa la luz de forma difusa. Las capas de una forma de realización preferida del STT son claramente transparentes (por completo). Sin embargo, también al menos una de las capas del STT puede tener una tonalidad o estar coloreada por porciones de pigmentos de color orgánico y/o inorgánico, de modo que el grado de su transparencia depende de su longitud de onda de la luz. De este modo, se pueden proporcionar STTs que no dejan pasar la luz en su totalidad o en parte.

Por un componente en forma de fibras en el sentido de la presente descripción se han de entender estructuras relativamente largas, delgadas y flexibles a base de un material natural o sintético. A los componentes en forma de fibras a base de materiales naturales pertenecen, por ejemplo, fibras vegetales, fibras animales así como fibras minerales. Fibras vegetales tales como lino, algodón, cáñamo, coco, lino, capoc o ramio se componen, por lo general, de celulosa. A las fibras animales pertenecen seda y pelo (lana). Una fibra mineral que se presenta de forma natural es el amianto. A las fibras sintéticas pertenecen fibras a base de perlón, nilón, pero también seda artificial, fibras de vidrio y fibras de carbono. Varias fibras forman conjuntamente estructuras mayores. Así, fibras textiles pueden formar conjuntamente un hilo, una cuerda o un tejido. Fibras de celulosa se utilizan, p. ej., para la fabricación de papel y de materiales textiles. En el sector de los sistemas terapéuticos transdermales se utilizan fibras principalmente en forma de materiales de velo, papel, papel de fibra larga y materiales planos textiles con función de refuerzo y/o reparto, o con función de reservorio.

La capa de adhesivo de adherencia y/o capa o capas de reservorio o de matriz, opcionalmente presentes, del STT pueden comprender un material que se selecciona del grupo compuesto de polímeros adhesivos de adherencia a base de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, así como sus ésteres, poliacrilatos, isobutileno, poli(acetato de vinilo), etileno-acetato de vinilo, cauchos naturales y/o sintéticos, por ejemplo caucho de acrilonitrilo y butadieno, caucho

de butilo o caucho de neopreno, copolímeros de estireno–diene tales como copolímeros de bloques de estireno–butadieno y adhesivos de fusión en caliente, o el material que se prepara a base de polímeros de silicona adhesivos por adherencia o polisiloxanos.

5 Preferiblemente, el material que comprende la capa de adhesivo de adherencia se elige del grupo que comprende copolímeros catiónicos a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres de ácido metacrílico neutros, por ejemplo Eudragit® E 100, y copolímeros neutros a base de metacrilato de butilo y metacrilatos de metilo, por ejemplo Plastoid® B.

10 Para STTs transparentes o translúcidos, la capa de adhesivo de adherencia del STT debe dejar pasar la luz. La capa de adhesivo de adherencia es, preferiblemente, claramente transparente, pero también puede tener un cierto tono o estar coloreada.

15 La capa dorsal unida con la capa de adhesivo de adherencia o una capa de reservorio o de matriz adicionalmente existente de forma opcional es impermeable para el principio activo a administrar con el STT respectivo y posee un carácter oclusivo. Está exenta de componentes en forma de fibras. En una forma de realización particularmente preferida, la capa dorsal es incolora, es decir, es claramente transparente. La capa dorsal que deja pasar la luz puede tener también un cierto tono o puede estar coloreada por porciones de pigmentos de color, orgánicos y/o inorgánicos.

20 Para la capa dorsal pueden emplearse materiales arbitrarios que cumplen las condiciones antes mencionadas. Materiales de este tipo pueden ser, por ejemplo, polímeros del grupo que comprende poli(tereftalato de etileno), copolímeros de acetato de vinilo y cloruro de vinilo plastificados, nilón, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo) plastificado, poliuretano, poli(cloruro de vinilideno), polipropileno, polietileno o poliamida.

25 El sistema terapéutico transdermal contiene al menos un principio activo farmacéutico el cual puede ser entregado a través de la piel a una persona. Como principio activo son adecuados, en principio, todos los principios activos farmacéuticos administrables por vía transdermal, los cuales pueden estar contenidos como principios activos individuales o en combinaciones entre sí en un STT y pueden ser administrados por vía transdermal. El principio activo puede ser un sólido a la temperatura ambiente, pero puede ser también líquido. Tanto los principios activos no volátiles tales como fentanilo, pero también principios activos volátiles tales como nicotina, se adecuan para ser administrados con el STT.

35 Otros principios activos que pueden estar contenidos en un STT son, por ejemplo, alprostadil, buprenorfina, clonidina, dexametasona, dextroanfetamina, diclofenac, dihidrotestosterona, estradiol (también en combinación con principios activos andrógenos o progestina), fentanilo, flurbiprofeno, lidocaína, fenidato de metilo, nitroglicerina, rotigotina, ácido salicílico, escopolamina, testosterona y tulobuterol.

40 El STT se produce evitando componentes en forma de fibras, aplicando el principio activo sobre la capa de adhesivo de adherencia exenta de fibras por medio de un procedimiento de impresión de placas distribuidoras.

45 En el procedimiento de impresión, que, sorprendentemente, es adecuado para la producción de un sistema terapéutico transdermal, el preparado con contenido en principio activo se transfiere a la capa de adhesivo de adherencia exenta de fibras a través de una placa distribuidora de un dispositivo de aplicación, provista de al menos un orificio.

50 Para la producción del STT puede prepararse primeramente una capa de adhesivo de adherencia exenta de fibras, preferiblemente transparente, sobre una capa de soporte impermeable al principio activo. Sobre esta capa de adhesivo de adherencia se aplican porciones individualmente dosificadas de un preparado con contenido en principio activo.

55 En otra etapa, la capa dorsal se aplica sobre la capa de adhesivo de adherencia provista del preparado con contenido en principio activo de manera que el preparado con contenido en principio activo ya no puede salir de esta cara del estratificado compuesto así formado. A partir del producto intermedio, así obtenido, que pueda comprender eventualmente además otras capas de reservorio o de matriz y/o una membrana que controla la liberación de principio activo, asimismo exenta de fibras y, en caso necesario, que deje pasar la luz, se generan

finalmente STTs individuales mediante corte y/o troquelado. En el STT acabado, la capa de soporte impermeable al principio activo representa la capa protectora desprendible.

5 Sin embargo, también es posible individualizar el STT a partir del estratificado compuesto formado hasta entonces, después de la aplicación del preparado con contenido en principio activo, pero antes de la aplicación de la capa dorsal, y cubrirle seguidamente con una capa dorsal.

10 El procedimiento para la fabricación de un sistema terapéutico transdermal se distingue por las características de la reivindicación 1.

15 Para la producción del STT, el principio activo se requiere en un estado capaz de fluir que haga posible una dosificación individual por medio de un procedimiento de impresión de placas distribuidoras. Esto tiene lugar, en el caso de principios activos que se presentan en forma de sólido en condiciones de producción normales, mediante la adición de disolventes adecuados así como eventualmente, otros coadyuvantes con los que se puede ajustar la viscosidad del preparado de principio activo. En calidad de disolventes son adecuados, en principio, todos los disolventes orgánicos habituales tales como, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, heptano, hexano, acetato de etilo, éter de petróleo, bencina, acetona, glicerol, DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida), THF así como muchos aceites, por ejemplo aceite de silicona, parafina, triglicéridos, aceite neutro o aceites vegetales.

20 Los principios activos líquidos pueden aplicarse directamente por medio del procedimiento de impresión. Sin embargo, habitualmente se utilizan también principios activos líquidos en forma de un líquido que presenta la viscosidad deseada mediante la adición de disolventes y/o coadyuvantes adecuados.

25 La viscosidad del preparado con contenido en principio activo a utilizar como medio de presión se encuentra preferiblemente en el intervalo de 10 a 100 dPa.s, de manera particularmente preferida en un intervalo de 15 a 25 dPa.s.

30 Al llevar a cabo el procedimiento de impresión a una temperatura lo más constante posible, puede alcanzarse una elevada precisión de dosificación. Preferiblemente, el procedimiento de impresión se lleva a cabo a la temperatura ambiente, pero puede también llevarse a cabo a temperaturas inferiores o superiores.

35 Conforme a la invención, el principio activo se mezcla con una disolución, suspensión o dispersión de un polímero que es también componente de la capa de adhesivo de adherencia exenta de fibras para el STT a fabricar. En este caso, la viscosidad de la mezcla puede ajustarse mediante la relación de principio activo a adhesivo de adherencia de modo que la mezcla pueda ser utilizada como medio de presión. Esta mezcla se utiliza entonces como medio de presión. Polímeros preferidos para la preparación del medio de presión son copolímeros catiónicos a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres del ácido metacrílico neutros, por ejemplo Eudragit® E 100, y copolímeros neutros a base de metacrilato de butilo y metacrilatos de metilo, por ejemplo Plastoid® B.

40 El procedimiento es particularmente bien adecuado para principios activos que son líquidos y/o ligeramente líquidos a la temperatura ambiente, de modo que no puede tener lugar una disolución del principio activo en el pegamento y el secado a temperaturas entre 60 y 100°C, dado que el principio activo es demasiado ligeramente volátil o es termosensible. A estos principios activos pertenecen, por ejemplo, nicotina, nitroglicerina, bupropiona, pero también aceites esenciales tales como mentol, alcanfor, terpentina, o los aceites procedentes del pino de montaña (Pinus montana), menta piperita, hierbabuena, limón o claveles, así como casi todos los polipéptidos y proteínas. También DEET y DMSO pertenecen a las sustancias ligeramente volátiles.

50 En el caso de un procedimiento particularmente preferido, Eudragit® E 100 se disuelve en nicotina, y esta disolución de principio activo se utiliza como medio de presión. La relación cuantitativa de nicotina a Eudragit asciende preferiblemente a 1:1 hasta 1:3, de manera particularmente preferida a 1,4:1 hasta 2,4:1.

55 Otros principios activos que son adecuados para ser aplicados con el procedimiento son alprostadil, buprenorfina, clonidina, dexametasona, dextroanfetamina, diclofenac, dihidrotestosterona, estradiol (también en combinación con principios activos andrógenos o progestinos), fentanilo, flurbiprofeno, lidocaína, fenidato de metilo, nitroglicerina, rotigotina, ácido salicílico, escopolamina, testosterona y tulobuterol.

**Ejemplo comparativo**

- Una masa adhesiva de adherencia, consistente en 2,0825 kg de una disolución al 40% de un polímero de acrilato auto-reticulante (a base de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, ácido acrílico y éster de quelato de titanio; 5 adquirible en el comercio bajo la denominación Durotak® 280-2416 (National Starch & Chemical B. V.) en una mezcla a base de éster etílico del ácido acético, etanol, hexano y mentol, 147 g de una resina acrílica a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres del ácido metacrílico neutros (Eudragit® E 100 de la razón social Röhm – Pharma), así como 20 g de un triglicérido ácido mixto de los ácidos grasos de coco fraccionados C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> (Miglyol® 10 10 de la razón social Dynamit Nobel) se aplicaron sobre una capa protectora vaporizada por una cara y provista de 10 forma adhesiva por ambas caras. A continuación, el disolvente se evaporó a 50 hasta 80°C. Se obtuvo una capa de adhesivo de adherencia con un peso por unidad de superficie de aproximadamente 300 g/m<sup>2</sup>. A partir de la capa de adhesivo de adherencia producida de esta manera se troquelaron rodajas con un diámetro de 65 mm, y los bordes sobresalientes se repasaron.
- 15 Sobre la capa de adhesivo de adherencia de cada rodaja se aplicó una dosis de 102 mg de nicotina en calidad de preparado de principio activo en forma de una disolución (140 g de nicotina en 100 g de Eudragit® E 100). Para ello, se empleó una impresora de tampón con un cliché de acero con una depresión redonda de 39 mm y una profundidad de grabado de 240 µm como imagen impresa para imprimir las rodajas. En calidad de tampón se utilizó un tampón de caucho esponjoso de silicona en forma de huevo con una dureza Shore de 6. La disolución de 20 nicotina – Eudragit se utilizó como medio de presión y por medio del tampón se dispusieron sobre las rodajas capas circulares de este medio de presión.
- 25 Sobre los “parches” producidos de esta manera se estratificó inmediatamente una lámina de poliéster de 15 µm de espesor, transparente, en calidad de capa dorsal impermeable a la nicotina. A continuación, los productos acabados se sellaron en bolsas selladas por los cuatro bordes a base de un material para envasado compuesto conocido (Barex®).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Procedimiento para la fabricación de un sistema terapéutico transdermal, caracterizado por que
- una capa de soporte impermeable al principio activo se provee de una capa de adhesivo de adherencia exenta de fibras y que deja pasar la luz,
  - por medio de un procedimiento de impresión se aplican sobre la capa de adhesivo de adherencia porciones individualmente dosificadas de un preparado capaz de fluir y con contenido en principio activo,
- 10 en donde el preparado capaz de fluir y con contenido en principio activo comprende un polímero que es también componente de la capa de adhesivo de adherencia exenta de fibras y por que en el caso del procedimiento de impresión se trata de un procedimiento en el que el preparado con contenido en principio activo es transferido a la capa de adhesivo de adherencia exenta de fibras mediante una placa distribuidora de un dispositivo de aplicación, provista de al menos un orificio, y
- en otra etapa se aplica una capa dorsal que deja pasar la luz, impermeable al principio activo y exenta de
- 15 fibras sobre la capa de adhesivo de adherencia provista del preparado con contenido en principio activo, en donde los STTs pueden ser individualizados mediante corte y/o troquelado antes o después de la aplicación del preparado con contenido en principio activo a partir del estratificado compuesto formado hasta entonces.
- 20 2.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el polímero se elige del grupo que comprende copolímeros catiónicos a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres de ácido metacrílico neutros, y copolímeros neutros a base de metacrilato de butilo y metacrilatos de metilo.
- 25 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la viscosidad del preparado capaz de fluir y con contenido en principio activo se ajusta mediante la adición de coadyuvantes.
- 30 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la capa dorsal está exenta de fibras y se compone de un material que se elige del grupo que comprende poli(tereftalato de etileno), copolímeros de acetato de vinilo y cloruro de vinilo plastificados, nilón, copolímeros de etileno y acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo) plastificado, poliuretano, poli(cloruro de vinilideno), polipropileno, polietileno o poliamida.
- 35 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la capa de adhesivo de adherencia está exenta de fibras y comprende un material que se selecciona del grupo compuesto de polímeros adhesivos de adherencia a base de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, así como sus ésteres, poliacrilatos, isobutileno, poli(acetato de vinilo), etileno-acetato de vinilo, cauchos naturales y/o sintéticos, por ejemplo caucho de acrilonitrilo y butadieno, caucho de butilo o caucho de neopreno, copolímeros de estireno–diene tales como copolímeros de bloques de estireno–butadieno y adhesivos de fusión en caliente, o el material se prepara a base de polímeros de silicona adhesivos de adherencia o polisiloxanos.
- 40 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que el material se elige del grupo que comprende copolímeros catiónicos a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y ésteres de ácido metacrílico neutros, y copolímeros neutros a base de metacrilato de butilo y metacrilatos de metilo.
- 45 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el principio activo es líquido a la temperatura ambiente o es un sólido.
- 50 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el principio activo se elige del grupo que comprende alprostadil, buprenorfina, bupropiona, clonidina, dexametasona, dextroanfetamina, diclofenac, dihidrotestosterona, estradiol (también en combinación con principios activos andrógenos o progestinos), fentanilo, flurbiprofeno, lidocaína, fenidato de metilo, nicotina, nitroglicerina, rotigotina, ácido salicílico, escopolamina, testosterona, tulobuterol y aceites esenciales.