



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 194**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05735625 .5**

86 Fecha de presentación : **19.04.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1742621**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Sistema de liberación de principios activos constituido por un parche adhesivo que contiene el principio activo y al menos un medio regulador de la liberación de principios activos.**

30 Prioridad: **26.04.2004 DE 10 2004 020 463**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Kugelmann, Heinrich**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 302 194 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).

ES 2 302 194 T3

DESCRIPCIÓN

Sistema de liberación de principios activos constituido por un parche adhesivo que contiene el principio activo y al menos un medio regulador de la liberación de principios activos.

5 La presente invención se refiere a un sistema de liberación de principios activos para la administración sistémica o tópica de un principio activo sobre y/o a través de la piel de un organismo humano o animal, que incluye un parche conteniendo el principio activo y al menos un medio regulador de la liberación de principio activo divisible e impermeable al principio activo o al menos un medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso
10 divisible y retardante de la liberación de principio activo, que se presentan separados del parche, o al menos un medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo ya unido al parche de forma separable.

15 La administración tópica o sistémica de un principio activo a través de la piel de un cuerpo humano o animal se produce de tal modo que la piel absorbe el principio activo a través de la superficie de contacto con la misma.

Normalmente, el principio activo se suministra a través de toda la superficie de contacto de la zona del parche que contiene el principio activo.

20 En el caso de los parches de matriz conocidos que contienen principios activos, éstos normalmente se dividen, por ejemplo se cortan, para conseguir una dosificación individual del principio activo con una administración transdérmica de este tipo. En la mayoría de los casos, esto conduce a imprecisiones en la dosificación. De este modo no es posible una dosificación individual a partir de parches que contienen el principio activo en un depósito.

25 Esto también es aplicable a la posibilidad de dosificación individual de parches que contienen el principio activo alojado en una matriz descrita en el documento US 2003/0125659. Una desventaja de los sistemas de dosificación descritos en dicho documento consiste en que la dosificación sólo es adecuada para parches de una anchura predeterminada, correspondiente a la anchura del dispositivo de dosificación. Con este sistema de dosificación conocido no se pueden utilizar adecuadamente los diferentes parches de matriz que contienen principios activos y que se pueden
30 obtener en el mercado con cualquier tipo de configuración.

Además, el documento DE 197 33 981 da a conocer una dosificación individual de un sistema terapéutico transdérmico en el que una parte de la zona de un parche de matriz que contiene el principio activo se reviste con una
35 capa de revestimiento impermeable al principio activo. Este sistema prevé una posibilidad única para reducir la dosis individual del suministro transdérmico de principio activo.

El documento US 6682757 da a conocer un sistema terapéutico transdérmico con diferentes unidades unidas entre sí, siendo una hormona el principio activo, que se pueden separar por líneas de separación predeterminadas. Entre la
40 capa de principio activo y la capa adhesiva puede disponerse una capa retardante de la liberación del principio activo. Mediante la separación de las unidades del sistema se posibilita una reducción de la dosis total de principio activo.

En consecuencia, se planteó el objetivo de crear un sistema de suministro de principio activo para parches de matriz o depósito conteniendo el principio activo y con cualquier configuración deseada, que permitiera una dosificación del
45 principio activo individual adaptada al paciente, por ejemplo según su peso corporal, y una manipulación sencilla, pudiendo ajustarse con ayuda de un único medio regulador de liberación de principio activo, una mayor o menor reducción de la dosificación y/o lograrse una administración del principio activo con una liberación individualizada de principio activo adaptada a las necesidades del paciente.

Este objetivo se alcanza mediante la creación del sistema de administración de principio activo según la invención,
50 para la administración sistémica o tópica de un principio activo sobre y/o a través de la piel de un organismo humano o animal, que incluye

a) un parche que contiene el principio activo y

55 b) como mínimo un medio regulador de la liberación de principio activo divisible e impermeable al principio activo o como mínimo un medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo, que se presentan separados del parche, o como mínimo un medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo ya unido con el parche de forma separable.

60 Preferentemente, el medio regulador de la liberación de principio activo divisible e impermeable al principio activo que se presenta separado del parche muestra la siguiente estructura de capas:

- 65 - una capa protectora separable (1),
- una capa adhesiva (1),
- una capa barrera al principio activo,

ES 2 302 194 T3

- dado el caso una capa adhesiva adicional (2) y
- dado el caso una capa protectora separable adicional (2),

5 sirviendo la capa adhesiva adicional (2), dado el caso presente, para unirse a la piel durante la administración.

Después de desprender la capa protectora separable (1), una parte del tamaño deseado adaptada individualmente de la zona del parche que contiene el principio activo se reviste con la capa adhesiva (1) con el medio regulador de la liberación de principio activo según la invención, que contiene una capa barrera al principio activo. Ventajosamente, este medio regulador de la liberación de principio activo impermeable al principio activo presenta una capa adhesiva adicional (2) para unirse a la piel después de desprenderse la capa protectora separable adicional (2), con lo que la capa barrera al principio activo se encuentra entre dos capas adhesivas, de modo que se evitan interrupciones en el contacto entre el parche y la piel.

15 Ventajosamente, este medio regulador de la liberación de principio activo también presenta la capa adhesiva adicional (2) y la capa protectora separable adicional (2) unida a ésta, para facilitar la manipulación durante la separación de una parte del medio regulador de la liberación de principio activo para la dosificación individualizada de la liberación de principio activo; es decir, para ajustar una mayor o menor reducción de la dosificación del principio activo. Dicha manipulación se facilita adicionalmente mediante el envasado del medio regulador de la liberación de principio activo, separado del parche.

Como ya se ha mencionado, con ayuda del medio regulador de la liberación de principio activo divisible, impermeable al principio activo y envasado por separado, mediante la división individual del medio se puede bloquear, y en consecuencia dosificar de forma individualizada, la administración de principio activo en la medida deseada, preferentemente revistiendo adecuadamente la zona del parche que contiene el principio activo.

Alternativamente, el sistema de administración de principio activo según la invención puede no contener ningún medio regulador de la liberación de principio activo impermeable al principio activo, sino un medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo.

30 Preferentemente, dicho medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo es multicapa y presenta la siguiente estructura de capas:

- una capa protectora separable (1),
- una capa adhesiva dado el caso retardante de la liberación de principio activo (1),
- dado el caso una capa que en caso dado retarda adicionalmente la liberación de principio activo (3),
- dado el caso una capa adhesiva adicional (2') y
- dado el caso una capa protectora separable adicional (2').

Preferentemente, el medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo según la invención tiene una estructura multicapa con las siguientes capas:

- una capa protectora separable (1),
- una capa adhesiva (1),
- una capa retardante de la liberación de principio activo (3),
- una capa adhesiva adicional (2') y
- una capa protectora separable adicional (2').

55 El medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo según la invención presenta una capa protectora separable (1) sobre la capa adhesiva (1) cuando se presenta separado del parche. Esto facilita la manipulación del medio, sobre todo durante la división del mismo. La capa adhesiva adicional (2') y la capa protectora separable adicional (2') sirven para unir el parche a la piel de un organismo humano o animal después de desprenderse la capa protectora (2') para llevar a cabo la administración.

60 Por consiguiente, cuando se presenta separado del parche, el medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo según la invención presenta la siguiente estructura de capas:

- una capa protectora separable (1),
- una capa adhesiva (1),

ES 2 302 194 T3

- una capa retardante de la liberación de principio activo (3),
- una capa adhesiva adicional (2') y
- 5 - una capa protectora separable adicional (2').

Cuando las dos capas adhesivas (1) y (2') son lo suficientemente gruesas, se puede prescindir de la capa retardante de la liberación de principio activo (3) y éstas pueden actuar como capas retardantes de la liberación de principio activo correspondiente.

Evidentemente, esto también es aplicable a la estructura de un medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible y retardante de la liberación de principio activo que ya está unido al parche de forma separable.

Preferentemente, este medio regulador de la liberación de principio activo presenta la siguiente estructura de capas:

- 15 - una capa protectora separable (1) que está unida de forma separable con una zona del parche, preferentemente como mínimo con la zona del parche que contiene el principio activo,

y que

- 20 - por su otra superficie está unida de forma separable a una capa adhesiva (1),
- una capa retardante de la liberación de principio activo (3) adyacente a la capa adhesiva (1),
- 25 - una capa adhesiva adicional (2'),
- una capa protectora separable adicional (2').

Preferentemente, para facilitar la manipulación, el medio regulador de la liberación de principio activo dado el caso divisible que ya está unido al parche de forma separable presenta la capa protectora separable adicional (2'), lo cual principalmente facilita la manipulación del medio durante su división.

Para la aplicación del sistema de administración de principio activo según la invención, cuando el medio se presenta separado del parche, dado el caso después de dividir éste, en primer lugar se desprende la capa protectora separable (1) del mismo y la capa adhesiva (1) se une como mínimo con una parte de la zona del parche que contiene el principio activo, o, cuando el medio se presenta unido al parche de forma separable, el medio se separa por completo del parche, dado el caso se divide, después se desprende la capa protectora (1) y la capa adhesiva (1), se une como mínimo con una parte de la zona del parche que contiene el principio activo. A continuación, antes de la aplicación, la capa protectora separable adicional (2') se desprende de la capa adhesiva adicional (2'), con lo que esta zona retardante del parche también se puede poner en contacto directo con la piel.

Tanto el parche que contiene el principio activo como el medio regulador de la liberación de principio activo pueden presentar cualquier forma, tamaño y color. Por ejemplo, pueden presentar, independientemente entre sí, una forma redonda, ovalada, rectangular o cualquier otra forma irregular. Preferentemente, el parche y el medio regulador de la liberación de principio activo del sistema de administración de principios activos según la invención presentan formas que se adaptan entre sí.

El tamaño de un medio regulador de la liberación de principio activo según la invención preferentemente representa hasta el 100% de la superficie de la zona del parche que contiene el principio activo.

Cuando el medio regulador de la liberación de principio activo que se presenta separado del parche incluye una capa barrera al principio activo, el tamaño del medio puede corresponderse con toda la zona del parche que contiene el principio activo, dado que el medio se divide para obtener el tamaño deseado correspondiente a una dosificación individual. En este caso, el medio regulador de la liberación de principio activo abarca preferentemente entre un 90% y un 10% de la zona del parche que contiene el principio activo, con lo que se puede lograr una reducción de la administración de principio activo del 10 al 90%. La divisibilidad del medio regulador de la liberación de principio activo provisto de una capa barrera al principio activo permite ajustar de modo sencillo la dosificación deseada, y esto se facilita aún más a través de un medio regulador de la liberación de principio activo separado del parche.

El tamaño del medio regulador de la liberación de principio activo retardante del suministro de principio activo puede representar hasta el 100% de toda la zona del parche que contiene el principio activo. En una realización preferente, el cubrimiento posible es del 100%. En otra realización preferente, dicho medio regulador de la liberación de principio activo es divisible para, dado el caso, lograr también una liberación de principio activo no retardada gracias al medio regulador de la liberación de principio activo, como mínimo en partes de la zona del parche que contiene el principio activo. Para facilitar la manipulación, el medio retardante de la liberación de principio activo está separado del parche, preferentemente está envasado por separado.

ES 2 302 194 T3

- Cuando el medio regulador de la liberación de principio activo está provisto de una capa retardante, puede haber no sólo un medio regulador de la liberación de principio activo divisible, sino varios medios reguladores de la liberación de principio activo correspondientes e independientes entre sí, presentando tamaños diferentes. Dichos tamaños diferentes se corresponden con la parte de la zona del parche que contiene el principio activo que se desea revestir, y en consecuencia retardar, en cada caso. Los diferentes tamaños de los medios reguladores de la liberación de principio activo envasados por separado entre sí y también por separado del parche están configurados preferentemente de tal modo que abarquen entre el 10 y el 90% de la zona del parche que contiene el principio activo, para lograr allí un suministro retardado del principio activo.
- Para facilitar la separación de las partes del medio regulador de la liberación de principio activo divisible, el medio regulador de la liberación de principio activo preferentemente presenta diversas posibilidades de división predeterminadas. Estas posibilidades de división consisten preferentemente en líneas debilitadas, perforaciones o señalizaciones de corte.
- Preferentemente, las partes separables entre sí de un medio regulador de la liberación de principio activo divisible, o de los medios reguladores de la liberación de principio activo que están separados entre sí, presentan marcas distintas para diferenciarlos. Estas marcas de diferenciación pueden consistir en una coloración y/o codificación diferente de las partes separables entre sí o de los medios envasados por separado entre sí.
- Preferentemente, el sistema de administración de principios activos según la invención se presenta en forma de un *kit* que incluye el parche que contiene el principio activo y el o los medios reguladores de la liberación de principios activos. Cuando el medio regulador de la liberación de principio activo no está unido al parche de forma separable, entonces es un componente del *kit* según la invención envasado por separado del parche.
- El sistema de administración de principio activo según la invención es adecuado para la administración de cualquier principio activo que se pueda administrar vía sistémica o tópica. Preferentemente, el sistema de administración de principio activo según la invención es adecuado para la administración transdérmica y/o tópica de principios activos de cualquier tipo. El parche es particularmente adecuado para la administración transdérmica de al menos un principio activo farmacéutico seleccionado de entre el grupo que incluye analgésicos, anestésicos locales, hormonas, anticonceptivos, vacunas, inmunomoduladores, antialérgicos, antihistamínicos, agentes cardíacos, antihipertónicos, psicofármacos, antirreumáticos y enzimas, preferentemente para la administración de como mínimo un principio farmacéutico seleccionado de entre el grupo que incluye narcóticos, opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, estimulantes y otros estupefacientes.
- De forma especialmente preferente, el sistema de administración según la invención es adecuado para la administración de como mínimo un opioide, tranquilizante u otro estupefaciente administrable vía transdérmica, seleccionado de entre el grupo que incluye N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil]propionanilida (alfentanilo), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (±)-a-metilfenetilamina (anfetamina), 2-(a-metilfenetilamino)-2-fenilacetoniitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodéina, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5a-epoxi-7a[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6-metoxi-6,14-endo-etanomorfina-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-3-il)dietilcarbamato (camazepam), (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/D-norpseudoefedrina), 7-cloro-N-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ilamina, 4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3β-benzoiloxi-2β(1aH,5aH)-tropano-carboxilato] (cocaína), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6a-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbital), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dextrometorfano, dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (diazepam), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6a-morfina-3-ol (dihidrocodéina), 4,5a-epoxi-17-metil-3,6a-morfina-3-ol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etil-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato] (etiloflazepato), 4,5a-epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfina-6a-ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5a-epoxi-7α-(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-etnomorfina-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbormano-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α-metilfeniletilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α-metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenetil-4-piperidil)propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazol[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfina-3-ol (hidrocodona), 4,5a-epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfina-3-ol (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfina,

ES 2 302 194 T3

1 1-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazin[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-diona (ketazolam), 1-
 [4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ila-
 cetato (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfi-
 5 nanol (levorfanol), levofenacilmorfano, levoxemacina, lofentanilo, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetilen)-
 8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-
 benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona
 (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-
 fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- α -metilfenetilamina (mefenorex), meperidina, 2-
 10 metil-2-propiltrimetilendicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilami-
 na (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona
 (metacualona), metil-[2-fenil-2-(2-piperidil)acetato] (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfe-
 nobarbitol), 3,3-dietil-5-metil-2,4-pieridindiona (metiprilona), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo
 [1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzhidrisulfinil)-acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-mor-
 15 finen-3,6 α -diol (morfina), mirofina, (\pm)-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-7,8,10,10 α -tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-
 dibenzo[*b,d*]piran-9(6 α *H*)-ona (nabilona), nalbufeno, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-
 1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-
 5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (nor-
 metadona), normorfina, norpipanona, el jugo coagulado de las plantas pertenecientes a la especie *Papaver somnife-*
 20 *rum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-
 tetrahidro-2-metil-11*b*-feniloxazol[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-
 17-metil-6-morfina (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas pertenecientes a la especie *Papa-*
ver somniferum (incluyendo la subespecie *setigerum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pemolina),
 1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol (pentazocina), ácido 5-etil-5-
 (1-metilbutil)barbitúrico (pentobarbital), etil-(1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato) (petidina), fenadoxona, fenomor-
 25 fano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenil-
 barbitúrico (fenobarbital), α,α -dimetilfenetilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-
 2(3*H*)-ona (pinazepam), alcohol α -(2-piperidil)benzhidrílico (pipradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipi-
 30 peridin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (praze-
 pam), premetadona, profadol, proheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, *N*-(1-metil-2-piperidinetil)-*N*-(2-pi-
 ridil)propionamida, metil {3-[4-metoxicarbonil-4-(*N*-fenilpropanoamido)-piperidin]propanoato} (remifentanilo), áci-
 do 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (secobarbital), *N*-{4-meto-
 ximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroximetil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodia-
 35 zepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), etil
 (2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilato) (tilidina (*cis* y *trans*)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-
 4*H*-[1,2,4]triazol[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R**,
 2*R**)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-
 metoxifenil)ciclohexanol, (1*R*, 2*R*)-3-(2-dimetilaminometil-ciclohexil)fenol, (1*S*, 2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-me-
 40 tilpropil)fenol, (2*R*, 3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-3-pentanol (1*R**S*, 3*R**S*, 6*R**S*)-6-dimetilaminometil-
 1-(3-metoxifenil)-1,3-ciclohexanodiol, 2-(4-isobutilfenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)
 40 propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilami-
 nometil-ciclohexi-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-
 trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-trifluo-
 rometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico,
 45 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, 3-(2-dimetilami-
 nometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hi-
 droxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)
 fenil éster de ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxibifenil-4-carboxílico, y también sus compuestos estereoisomé-
 50 ricos correspondientes, en cada caso sus derivados correspondientes, en particular amidas, ésteres o éteres, y en cada
 caso sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus sales y solvatos, de forma especialmente preferente
 sus clorhidratos.

Por ejemplo, los documentos EP-A-693 475 o EP-A-780 369 dan a conocer los compuestos (1*R**,2*R**)-3-(3-
 55 dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenciloxi)-1-(*m*-metoxifenil)-
 ciclohexanol o sus compuestos estereoisoméricos o sus compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus
 clorhidratos, derivados tales como ésteres, éteres o amidas, y también procedimientos para su preparación. Las des-
 cripciones correspondientes se incorporan aquí como referencia y se consideran parte de la exposición.

Como principios activos a administrar vía transdérmica se utilizan preferentemente opioides. De forma totalmente
 60 preferente, dichos principios activos se seleccionan de entre el grupo que incluye morfina, oxicodona, buprenorfina y
 fentanilo, sus derivados, preferentemente ésteres, éteres o amidas, o sus compuestos fisiológicamente compatibles en
 cada caso, preferentemente sus sales o solvatos, de forma especialmente preferente sus clorhidratos.

Preferentemente, la concentración del principio activo se corresponde aproximadamente con su concentración de
 65 saturación o con una concentración ligeramente inferior, ya que así se favorece la administración vía la piel. Esta
 concentración de saturación se puede determinar mediante ensayos rutinarios.

ES 2 302 194 T3

La capa barrera al principio activo del medio regulador de la liberación de principio activo según la invención consiste preferentemente en un polímero tal como un poliéster, por ejemplo tereftalato de polietileno, poliolefinas, como polietileno, polipropileno o polibutileno, policarbonatos, óxido de polietileno, poliuretano, poliestireno, poliamida, poliimida, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, y/o copolímeros, por ejemplo de acrilonitrilo/butadieno/estireno. El espesor de la capa oscila preferentemente entre 5 y 25 μm .

La capa retardante de la liberación de principio activo del medio regulador de la liberación de principio activo según la invención puede consistir en un polímero filmógeno seleccionado de entre el grupo que incluye derivados de celulosa como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa, polietilenos, cloropolietilenos, polipropilenos, poliuretanos, policarbonatos, ésteres de ácido poliacrílico, poliacrilatos, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos, cloruros polivinílicos, cloruros de polivinilideno, polivinilpirrolidonas, tereftalatos de polietileno, politetrafluoroetileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, copolímeros de etileno/alcohol vinílico, copolímeros de cloruro de vinilo/acetato de vinilo, copolímeros de vinilpirrolidona/etileno/acetato de vinilo, cauchos, homopolímeros, copolímeros o polímeros en bloque sintéticos, gomosos, siliconas, derivados de silicona y sus mezclas.

Como capa retardante de la liberación de principio activo se utiliza preferentemente una capa basada en copolímeros de etileno/acetato de vinilo, un poliacrilato o una capa combinada formada por dos capas adhesivas en caso de que se prescindiera de una capa independiente retardante de la liberación de principio activo, retardándose la liberación de principio activo durante el tiempo predeterminado del uso del parche, preferentemente durante aproximadamente 3 a 7 días. También se pueden utilizar como capas retardantes las membranas para depósitos de principio activo usuales.

Se pueden disponer diversos medios reguladores de la liberación de principio activo retardantes separados entre sí y del parche, con proporciones de retardo diferentes, preferentemente en el mismo *kit*, para poder elegir el medio regulador de la liberación de principio activo correspondiente a la velocidad de liberación deseada de entre los varios medios reguladores de la liberación de principio activo con diferentes propiedades de retardo.

Cuando el medio regulador de la liberación de principio activo que tiene un efecto retardante ya está unido al parche de forma separable, la capa protectora separable (1) es impermeable al principio activo como mínimo en la parte revestida de la zona del parche que contiene el principio activo, de esta forma el principio activo permanece en la zona del parche que lo contiene durante el almacenamiento del sistema de administración de principios activos transdérmico según la invención. Justo antes de la aplicación del parche, después de retirar la capa protectora separable (1), es cuando es posible el contacto directo o indirecto entre la zona del parche que contiene el principio activo y el medio retardante.

El parche que contiene el principio activo puede estar estructurado de acuerdo con un sistema de depósito o de matriz (Bauer K.H., Frömming K.-H., Führer C., Pharmazeutische Technologie, páginas 381-383; Müller R.H., Hildebrand G.E., Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, capítulo 8).

De acuerdo con el sistema de matriz, el parche que contiene el principio activo preferentemente presenta una capa soporte, una capa que contiene el principio activo y una capa adhesiva. La capa que contiene el principio activo puede ser al mismo tiempo la capa adhesiva en la que el principio activo está disuelto y/o disperso en una matriz junto con el adhesivo. Si el parche que contiene el principio activo y el medio regulador de la liberación de principio activo están separados antes de la aplicación, el parche presenta adicionalmente otra capa protectora separable.

Como adhesivos para las capas adhesivas del parche y del medio regulador de la liberación de principio activo se utilizan preferentemente adhesivos sensibles a la presión ("*pressure sensitive adhesives*"). Para ello son adecuados, por ejemplo, polímeros como poliacrilatos, éteres polivinílicos, poliisobutileno (PIB), copolímeros de estireno/isopreno o butadieno/estireno o cauchos de poliisopreno. También son adecuados algunos adhesivos de silicona, por ejemplo polidimetilsiloxanos dado el caso reticulados. Además son adecuados los plásticos basados en ésteres de glicinas, glicerinas o pentaeritras, o en hidrocarburos, como politerpenos. Los adhesivos basados en poliacrilato se obtienen mediante polimerización de acrilatos, metacrilatos, alquilacrilatos y/o alquilmecrilatos, dado el caso con otros monómeros α,β -insaturados, como acrilamida, dimetacrilamida, acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, acrilonitrilo y/o acetato de vinilo.

Las capas adhesivas del parche y del medio regulador de la liberación de principio activo también pueden contener agentes que favorecen la penetración en la piel, materiales de carga (como óxido de cinc o sílice), reticulantes, antioxidantes y/o disolventes. El espesor de las capas adhesivas oscila preferentemente entre 3 y 100 μm en cada caso.

Preferentemente, la capa soporte o la capa de revestimiento del parche es impermeable e inerte frente a las sustancias contenidas en la capa que contiene principio activo y la capa adhesiva, en particular frente al principio activo a suministrar vía transdérmica o tópica, y puede estar basada en fibras papeleras, fibras textiles y/o sus mezclas, las cuales en caso necesario pueden estar metalizadas o pigmentadas y que dado el caso contienen polímeros, como poliésteres, por ejemplo tereftalato de polietileno, poliolefinas como polietileno, polipropileno o polibutileno, policarbonatos, óxidos de polietileno, poliuretanos, poliestirenos, poliamidas, poliimidas, acetatos de polivinilo, cloruros de polivinilo, cloruros de polivinilideno y/o copolímeros, como copolímeros de acrilonitrilo/butadieno/estireno. La capa soporte o la capa de revestimiento del parche también puede consistir en una combinación de una lámina metálica y una capa polimérica. El espesor de la capa soporte oscila entre 3 y 100 μm en cada caso.

ES 2 302 194 T3

La capa matriz del parche que contiene el principio activo puede contener polímeros formadores de matriz, agentes que favorecen la penetración en la piel, solubilizantes, reticulantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, espesantes y/o otras sustancias auxiliares usuales.

5 Como polímero formador de matriz se utiliza preferentemente al menos un polímero filmógeno seleccionado de entre el grupo que incluye hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenos, cloropolietilenos, polipropilenos, poliuretanos, policarbonatos, ésteres de ácido poliacrílico, poliacrilatos, polimetacrilatos, alcoholes polivinílicos, cloruros de polivinilo, cloruros de polivinilideno, polivinilpirrolidonas, tereftalatos de polietileno, politetrafluoroetileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, 10 copolímeros de etileno/alcohol polivinílico, copolímeros de etileno/viniloxietanol, copolímeros de cloruro de vinilo/acetato de vinilo, copolímeros de vinilpirrolidona/etileno/acetato de vinilo, cauchos, homopolímeros, copolímeros o polímeros en bloque sintéticos, gomosos, siliconas, derivados de silicona, preferentemente copolímeros de siloxano/metacrilato, derivados de celulosa, preferentemente etilcelulosa o éteres de celulosa y sus mezclas. Cuando la capa que contiene el principio activo es al mismo tiempo la capa adhesiva, preferentemente contiene como mínimo uno de 15 los adhesivos arriba indicados, además de como mínimo uno de los polímeros citados.

Como solubilizantes se pueden utilizar N-metil-2-pirrolidona, laurilpirrolidona, trietanolamina, triacetina, dietilenglicol monoetil éter, derivados de ácidos grasos o de alcoholes grasos, alcoholes polivalentes de bajo peso molecular, por ejemplo propilenglicol o glicerina y/o compuestos tensioactivos.

20 Cuando el parche que contiene el principio activo está estructurado de acuerdo con un sistema de depósito, la membrana del depósito puede consistir en un polímero inerte, por ejemplo polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, poliamida, copolímeros de etileno/acetato de vinilo y/o silicona. Con ayuda de la membrana del depósito se puede lograr ya una liberación controlada del principio activo desde el depósito.

25 La matriz del parche que contiene el principio activo o el depósito del parche que contiene el principio activo también pueden incluir disolventes, por ejemplo agua, etanol, 1-propanol, isopropanol, un alcohol polivalente de bajo peso molecular, por ejemplo propilenglicol o glicerina, o un éster, como miristato de isopropilo, compuestos tensioactivos o sus mezclas.

30 Como estabilizantes para la matriz que contiene el principio activo o el depósito que contiene el principio activo se pueden utilizar antioxidantes, como vitamina E, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, y/o agentes quelantes, por ejemplo ácido disodio-metilendiaminotetraacético, citrato de potasio o de sodio.

35 La matriz que contiene el principio activo o el depósito que contiene el principio activo también pueden contener los agentes que favorecen la penetración en la piel usuales.

40 El parche también puede contener, en una o más capas, como mínimo un agente ablandador de la piel o que favorece la penetración en la piel seleccionado de entre el grupo que incluye alcoholes de cadena larga, como dodecanol, undecanol, octanol, ésteres de ácidos carboxílicos con alcoholes polietoxilados, diésteres de ácidos dicarboxílicos alifáticos, como ácido adípico, y triglicéridos de cadena media de ácido caprílico y/o ácido cáprico, grasa de coco, alcoholes polivalentes, como 1,2-propanodiol, ésteres de alcoholes polivalentes, como de glicerina con ácido levulínico o ácido caprílico, y alcoholes polivalentes eterificados.

45 La capa protectora separable o las capas protectoras separables del medio regulador de la liberación de principio activo y la capa protectora separable dado el caso presente en el parche pueden ser de polietileno, poliéster, tereftalato de polietileno, polipropileno, polisiloxano, cloruro de polivinilo o poliuretano, y en caso dado de fibras papeleras tratadas, por ejemplo de celofán, y dado el caso pueden presentar como mínimo un revestimiento de silicona, fluorosilicona o fluorocarburo. En caso de un medio regulador de la liberación de principio activo unido al parche de forma separable, preferentemente las dos superficies de la capa protectora están provistas de este revestimiento.

50 La producción del medio regulador de la liberación de principio activo según la invención o del parche se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos de producción conocidos, que incluyen los siguientes pasos: laminación, coextrusión, troquelado, deslaminación, desenrollado, corte, enrollado, montaje y/o dosificación (Verpackungs-Rundschau 4/2002, 83-84).

55 Ejemplos

Ejemplo 1

60 a) *Producción de un parche que contiene buprenorfina*

65 Se elaboró una mezcla homogénea con 1.139 g de una solución de poliacrilato al 48% en peso de un copolímero de acrilato autorreticulable formado por acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, ácido acrílico (disolventes: acetato de etilo:heptano:isopropanol:tolueno:acetilacetato en una proporción 37:26:26:4:1), 100 g de ácido levulínico, 150 g de acetato de olefio, 100 g de polivinilpirrolidona, 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo y 100 g de base de buprenorfina. La mezcla se agitó durante aproximadamente dos horas y se controló visualmente si se habían disuelto todos los sólidos. También se controló la pérdida por evaporación mediante pesaje y, en caso dado, la pérdida de disolvente se complementó por adición de acetato de etilo.

ES 2 302 194 T3

Una lámina de poliéster transparente con una anchura de 420 mm como capa de recubrimiento se revistió con la mezcla arriba descrita, de tal modo que el peso por unidad de superficie de la capa adhesiva seca fuera de aproximadamente 80 g/m².

5 Los disolventes se eliminaron mediante secado con aire caliente dirigido sobre la pista húmeda. Los disolventes se evaporaron con el tratamiento térmico. Por último, la capa adhesiva que contenía el principio activo se revistió con una lámina de poliéster de 15 µm de espesor, que se podía desprender gracias a un tratamiento con silicona. Después, con unas herramientas de corte adecuadas, se troqueló una superficie correspondiente a la cantidad de principio activo prevista.

10

b) *Producción de un medio regulador de la liberación de principio activo con la siguiente estructura de capas*

15

- Una capa protectora separable,
- Una capa adhesiva,
- Una capa barrera al principio activo,
- Una capa adhesiva,
- Una capa protectora separable.

20

25 Para producir el medio regulador de la liberación de principio activo según la invención, una lámina de tereftalato de polietileno con un espesor de 75 µm como capa barrera al principio activo se tensó en un Ericsson-Filmziehgerät (aparato de estirado de láminas) (de la firma Ericsson GmbH & Co. KG, Hemer, Alemania), se revistió con la mezcla descrita en el Ejemplo 1 a) exceptuando la buprenorfina y se secó durante 2 horas, con lo que se obtuvo una capa adhesiva con un espesor de 90 µm. Esta capa adhesiva se unió de forma separable con una lámina basada en tereftalato de polietileno por una cara de ésta que había sido tratada con silicona.

30

Este proceso se repitió sobre la segunda superficie, todavía libre, de la capa barrera, con lo que la capa barrera al principio activo presentaba por ambos lados una capa adhesiva con un espesor de 90 µm y una capa protectora unida a ésta de forma separable.

35 Con ayuda de una herramienta troqueladora adecuada no sólo se troqueló el medio regulador de la liberación de principio activo con un tamaño correspondiente al tamaño del parche producido en el Ejemplo 1 a), sino que también se produjeron cuatro cuadrados del mismo tamaño sobre el medio regulador de la liberación de principio activo mediante líneas de perforación.

40 Separando una cuarta parte del medio regulador de la liberación de principio activo a lo largo de las líneas de perforación previstas y uniendo una capa adhesiva, después de desprender la capa protectora separable del medio regulador de la liberación de principio activo restante, con la zona que contiene el principio activo del parche producido en el Ejemplo 1 a) se pudo reducir la dosificación, y con ello el suministro del principio activo, en 1/4.

45

Ejemplo 2

a) *Producción de un parche de buprenorfina*

50 El parche se produjo tal como se indica en el Ejemplo 1 a).

b) *Producción de un medio regulador de la liberación de principio activo con la siguiente estructura de capas*

55

- Una capa protectora separable,
- Una capa adhesiva,
- Una capa protectora separable,

60

65 Para producir el medio regulador de la liberación de principio activo según la invención, una lámina de tereftalato de polietileno con un espesor de 36 µm como capa protectora separable, que había sido tratada con silicona por una de sus caras, se tensó en un Ericsson-Filmziehgerät (aparato de estirado de láminas) (de la firma Ericsson GmbH & Co. KG, Hemer, Alemania), se revistió con la mezcla descrita en el Ejemplo 1 a) exceptuando la buprenorfina y se secó durante 2 horas, con lo que se obtuvo una capa adhesiva con un espesor de 15 µm. Esta capa adhesiva se unió de forma separable a una lámina basada en tereftalato de polietileno por una cara de ésta que había sido tratada con silicona.

ES 2 302 194 T3

5 Con ayuda de una herramienta troqueladora adecuada se troqueló el medio regulador de la liberación de principio activo con un tamaño correspondiente al tamaño del parche producido en el Ejemplo 2a). Después de desprender la capa protectora separable de la capa adhesiva del parche producido en el Ejemplo 2a) y una capa protectora separable de la capa adhesiva del medio regulador de la liberación de principio activo producido en el Ejemplo 2b), las capas adhesivas así expuestas se pegaron entre sí. De este modo, el 100% de la zona del parche que contenía el principio activo estaba cubierta por el medio regulador.

10 La eficacia del medio regulador de la liberación de principio activo se comprobó con ayuda del “tail flick test” (ensayo de “coletazo”), el ensayo farmacológico de prueba de dolor en la rata. El ensayo se realizó tanto con parches según 2a) sin utilización adicional de un medio regulador de la liberación de principio activo, como con parches según 2a) utilizando adicionalmente un medio regulador de la liberación de principio activo según 2b). La siguiente tabla muestra los resultados correspondientes al ensayo.

15

	Parche de buprenorfina sin medio regulador	Parche de buprenorfina con medio regulador de la liberación de principio activo	
20	Después de 2 horas	No medido	33% EMP
25	Después de 4 horas	95% EMP	61% EMP
	Después de 6 horas	96% EMP	81% EMP
	Después de 8 horas	100% EMP	100% EMP
30	Después de 12 horas	98% EMP	100% EMP

35 Indicaciones en EMP (= efecto máximo posible), correspondiendo un efecto analgésico máximo a un 100% de EMP.

Los resultados muestran claramente que el suministro de principio activo tiene lugar de forma retardada durante las 6 primeras horas después de la aplicación.

40

45

50

55

60

65

ES 2 302 194 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Sistema de administración de principios activos para el administración sistémica o tópica de un principio activo sobre y/o a través de la piel de un organismo humano o animal, que incluye

a) un parche que contiene el principio activo y

10 b) como mínimo un medio regulador de la liberación de principio activo divisible e impermeable al principio activo o como mínimo un medio regulador de la liberación de principio activo retardante de la liberación de principio activo, que se presentan separados del parche, o como mínimo un medio regulador de la liberación de principio activo retardante de la liberación de principio activo ya unido al parche de forma separable.

15 2. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo divisible e impermeable al principio activo que se presenta separado del parche es multicapa e incluye la siguiente estructura de capas:

- una capa protectora separable,

20 - una capa adhesiva,

- una capa barrera al principio activo.

25 3. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo divisible e impermeable al principio activo que se presenta separado del parche incluye la siguiente estructura de capas:

- una capa protectora separable,

30 - una capa adhesiva,

- una capa barrera al principio activo,

- una capa adhesiva adicional para la unión a la piel y

35 - una capa protectora separable adicional.

40 4. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación del principio activo y que se presenta separado del parche, o el medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación del principio activo y que ya está unido al parche de forma separable, son divisibles.

45 5. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 1 ó 4, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación del principio activo es multicapa e incluye la siguiente estructura de capas:

- una capa protectora separable,

- una capa adhesiva retardante de la liberación del principio activo,

50 - una capa adhesiva adicional y

- una capa protectora separable adicional.

55 6. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación del principio activo y que se presenta separado del parche presenta la siguiente estructura de capas:

- una capa protectora separable,

60 - una capa adhesiva,

- una capa retardante de la liberación del principio activo,

65 - una capa adhesiva y

- una capa protectora separable.

ES 2 302 194 T3

7. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación del principio activo y que se presenta separado del parche presenta la siguiente estructura de capas:

- 5 - una capa protectora separable,
- una capa adhesiva que actúa como capa retardante de la liberación del principio activo y
- 10 - una capa protectora separable.

8. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación del principio activo y que ya está unido al parche de forma separable presenta la siguiente estructura de capas:

- 15 - una capa protectora separable,
- una capa adhesiva,
- una capa retardante de la liberación del principio activo,
- 20 - una capa adhesiva para la unión a la piel y
- una capa protectora separable.

9. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación del principio activo y que ya está unido al parche de forma separable presenta la siguiente estructura de capas:

- 25 - una capa protectora separable,
- 30 - una capa adhesiva que actúa como capa retardante de la liberación del principio activo y
- una capa protectora separable.

10. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación del principio activo divisible se puede dividir a través de posibilidades de división predeterminadas.

11. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación del principio activo divisible se puede dividir a través de líneas de debilitación, perforaciones o señalizaciones de corte.

12. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 3, 10 u 11, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación del principio activo impermeable al principio activo se puede dividir de tal modo que en cada caso puede abarcar entre un 10 y un 90% de la superficie de la zona del parche que contiene el principio activo.

13. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque incluye como mínimo un medio regulador de la liberación de principio activo separado del parche.

14. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 13, **caracterizado** porque incluye más de un medio regulador de la liberación de principio activo separado, con tamaños diferentes.

15. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizado** porque las partes separables entre sí de un medio regulador de la liberación de principio activo divisible, o los medios reguladores de la liberación de principio activo que están envasados por separado entre sí, presentan marcas distintas para diferenciarlos.

16. Sistema de administración de principios activos según la reivindicación 15, **caracterizado** porque las partes separables entre sí de un medio regulador de la liberación de principio activo divisible, o los medios reguladores de la liberación de principio activo que están envasados por separado entre sí, presentan colores distintos para diferenciarlos.

17. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 1, 4, 5, 8 a 12, 15 ó 16, **caracterizado** porque el medio regulador de la liberación de principio activo primero abarca de forma separable toda la zona del parche que contiene el principio activo.

18. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 1, 4 a 7, 10, 11, 13 a 15 ó 16, **caracterizado** porque con ayuda de un medio regulador de la liberación de principio activo divisible que retarda

ES 2 302 194 T3

la liberación del principio activo y que está envasado por separado, o en cada caso con ayuda de un medio regulador de la liberación de principio activo que retarda la liberación de principio activo y que está envasado por separado, se puede abarcar en cada caso entre el 10 y el 100% de la zona de parche que contiene el principio activo.

5 19. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 18, **caracterizado** porque el parche presenta un depósito que contiene el principio activo o una matriz que contiene el principio activo.

10 20. Sistema de administración de principios activos según una de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizado** porque se presenta en forma de *kit*.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65