

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 231**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08784299 .3**

96 Fecha de presentación: **04.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2173330**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2010**

54 Título: **Sistema de depósito con una membrana cerrada**

30 Prioridad:
04.07.2007 DE 102007030965

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2012

73 Titular/es:
**ACINO AG
AM WINDFELD 35
83714 MIESBACH, DE**

72 Inventor/es:
**HAUSNER, Heike;
BRAUN, Sebastian y
SPILGIES, Heiko**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 385 231 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 depósito con una membrana cerrada.

El objeto de la presente invención es un sistema terapéutico dérmico o transdérmico que presenta un depósito con al menos una sustancia activa, una membrana permeable a la sustancia activa que limita al depósito de sustancia activa y una capa de cierre, en donde la capa de cierre es impermeable a dicha por lo menos una sustancia activa a una temperatura inferior a la temperatura de la piel y es permeable a una temperatura igual o superior a la temperatura de la piel.

Los sistemas terapéuticos para la administración de sustancias activas mediante absorción por la piel (administración dérmica o transdérmica) han alcanzado una gran importancia durante las últimas décadas. Con el tiempo se ha ido conociendo un número cada vez mayor de medicamentos aplicables por vía dérmica o transdérmica. La ventaja de esta forma de administración consiste en la transición de las sustancias activas a los vasos sanguíneos sin pasar por el tracto gastrointestinal. Es decir que se evita el paso por el sistema hepático antes de que la sustancia activa alcance su objetivo.

Los sistemas mencionados, tales como los esparadrapos o parches, pueden ser divididos en dos categorías principales en lo que se refiere a su modo de funcionamiento: los así llamados sistemas de matriz y los sistemas de depósito. Los primeros contienen la sustancia activa o la formulación de sustancias activas en la capa adhesiva, mientras que a la segunda categoría pertenecen aquellos sistemas que contienen la sustancia activa o la formulación de sustancias activas en un depósito, en cuyo material de relleno la sustancia activa normalmente está presente en forma dispersada. El material de relleno del sistema de depósito puede estar formado por un polímero y/o por un líquido. Para evitar la fuga del líquido que contiene la sustancia activa, los sistemas terapéuticos dérmicos o transdérmicos tipo depósito normalmente están limitados por una membrana permeable a la sustancia activa, la cual en el lado de la piel está provista con una capa de adhesivo. Tales sistemas se describen, por ejemplo, en los documentos de patente US 4.379.454, WO 03/011 291, EP 0 366 240 y DE 689 29 533.

A pesar de sus ventajosas posibilidades de aplicación, los sistemas de depósito conocidos también tienen desventajas. Debido a la estabilidad generalmente escasa de la capa de adhesivo provista en el lado de la piel en presencia de líquidos, la estabilidad de almacenamiento muchas veces es problemática. La inestabilidad de la capa de adhesivo por contacto con el líquido puede resultar en el derrame del depósito y por lo tanto en un sistema no utilizable. Adicionalmente, la capa de adhesivo en el lado de la piel representa una barrera adicional para las sustancias activas durante la permeación de la sustancia activa fuera del depósito, lo cual puede ser un factor restrictivo sobre todo en el caso de sustancias activas con una alta dosis requerida. Por otra parte, en el caso de sustancias activas muy potentes con un índice terapéutico estrecho, la concentración de la sustancia activa de la capa de adhesivo puede resultar en una elevada liberación inicial de la sustancia activa después de la aplicación del sistema. Además, numerosas sustancias activas capaces de permeación con frecuencia son inestables en presencia de oxígeno o, respectivamente, la capa de adhesivo limitante permite la entrada de oxígeno, de manera que los sistemas solamente presentan una corta durabilidad.

En el documento EP 0273 004 se describe un sistema transdérmico o tópico, en el cual medios de activación inician la liberación de la sustancia activa. En una forma de realización, la barrera entre la piel y la capa de sustancia activa puede ser modificada. En dicha forma de realización, la membrana permeable es un xerogel o un gel iónico, que para la sustancia activa o para componentes de la formulación de sustancia activa es permeable sólo en forma hidratada. El sistema capaz de funcionar contiene una cámara adicional con agua o solución tampón que después de la activación produce en una hidratación del xerogel o un aumento del contenido de agua, respectivamente, por lo que la membrana se vuelve permeable a la sustancia activa. Como material de membrana se mencionan poliacrilatos de reticulación transversal y como agente de activación se menciona una base. La forma de realización descrita es extremadamente compleja en su fabricación y el mecanismo de funcionamiento resulta generalmente en una cinética de liberación no muy reproducible.

El objetivo de la presente invención consiste en proveer sistemas terapéuticos dérmicos o transdérmicos mejorados que no presenten las desventajas descritas.

En la solicitud de patente GB 2 402 884 A se describe un parche transdérmico, en el que una capa porosa se encuentra aplicada sobre la superficie del lado de la piel del depósito de sustancia activa. La capa porosa contiene por los, cuyo tamaño o cuyas conexiones entre sí varían junto con la temperatura. La capa porosa puede estar hecha de polímeros, proteínas, materiales basados en el o materiales tejidos. Los poros de la capa son permeables a la sustancia activa a determinadas temperaturas, mientras que a temperaturas más bajas son impermeables a la sustancia activa. A la temperatura normal de la piel de aproximadamente 33 °C, los poros son impermeables a la sustancia activa. Recién a temperaturas que corresponden a estados febriles, los poros se vuelven permeables a la sustancia activa.

Este objetivo se resuelve a través de la presente invención, la cual se refiere a un sistema dérmico o transdérmico con un depósito que contiene al menos una sustancia activa, una membrana permeable a la sustancia activa que limita al depósito de sustancia activa, así como una capa de cierre, en donde la capa de cierre es impermeable a

dicha por lo menos una sustancia activa a una temperatura inferior a la temperatura de la piel, mientras que es permeable a una temperatura igual o superior a la temperatura de la piel. El término "temperatura de la piel" debe entenderse aquí como referido a la temperatura de la piel humana, que dependiendo de la persona y de las condiciones ambientales puede variar y se sitúa en el alcance entre 30 a 35 °C. En particular, la temperatura de la piel se sitúa en el alcance de 31 a 33 °C, más preferiblemente en aproximadamente 32 °C.

A través de la invención es posible producir sistemas terapéuticos dérmicos y transdérmicos con una mayor estabilidad de almacenamiento y por ende también una mayor seguridad del producto, y en tal sentido también es posible ampliar la selección de las sustancias activas adecuadas para los sistemas.

Debido a que en los sistemas de acuerdo con la invención se puede prescindir de una capa de adhesivo adicional provista en el lado de la piel de la membrana, también es posible administrar cantidades de sustancia activa en mayores dosis.

Una ventaja adicional del sistema de acuerdo con la invención consiste en la fabricación de sistemas dérmicos o transdérmicos en los que la sustancia activa no se puede concentrar en la capa de adhesivo durante el almacenamiento, con lo cual se evita una liberación inicial demasiado alta de la sustancia activa.

El sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con la invención comprende los siguientes componentes de igual o diferente tamaño: una capa de cubierta cerrada impermeable para los componentes de la formulación de sustancia activa; una capa de depósito líquida o sólida que contiene una o varias sustancias activas, en donde el depósito que contiene la sustancia activa está limitado por una membrana permeable a la sustancia activa, la cual está provista con una capa de cierre en el lado de la piel. En principio es posible que la matriz del depósito esté presente como líquido, en forma de gel o como un material sólido autoportante. En el caso de una matriz líquida o fluida, las personas con experiencia en el arte obviamente tomarán medidas adecuadas para prevenir un "derrame" de la matriz o de la(s) sustancia(s) activa(s) contenida(s). Ejemplos de ello son la dotación con un envoltorio sólido, impermeable al líquido, que en el lado orientado hacia la piel está limitado por una membrana permeable a la sustancia activa, o el espesado de la matriz por medio de formadores de gel adecuados. Preferiblemente se trata de una matriz basada en polímero.

Para la fabricación de la matriz del depósito fundamentalmente son adecuados todos los polímeros que se emplean en la fabricación de sistemas transdérmicos y que son fisiológicamente inocuos. Los polímeros pueden ser seleccionados entre el grupo que comprende derivados de celulosas, tal como etilcelulosas, hidroxipropilcelulosas o carboximetilcelulosas, polietilenos, polietilenos clorados, polipropilenos, poliuretanos, policarbonatos, ésteres de ácido poliacrílico, poliacrilatos, polimetacrilatos, polivinilalcoholes, polivinilcloruros, polivinilidencloruros, polivinilpirrolidonas, polietilentereftalatos, politetrafluoretilenos, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/etilacrilato, copolímeros de etileno/vinilacetato, copolímeros de etileno/vinilalcohol, copolímeros vinilcloruro/vinilacetato, copolímeros de vinilpirrolidona/etileno/vinilacetato, cauchos, homopolímeros, copolímeros o polímeros de lo que sintéticos, similares a gomas, derivados de silicona y mezclas de los mismos. Título ejemplar, también se pueden utilizar polímeros basados en copolímeros de bloqueo de estirolo-butadieno-estirolo, poliisobutileno, etc.

El depósito que contiene la sustancia activa del parche también puede comprender intensificadores para la penetración en la piel, materiales de relleno (tales como óxido de zinc o ácido silícico), agentes solubilizantes, reticuladores, estabilizadores, emulsificadores, agentes conservantes, agentes antioxidantes y/o solventes. Para ello, las personas con experiencia en el arte obviamente tendrán en cuenta que la estabilidad de la capa de cierre no sea perjudicada por las mencionadas sustancias auxiliares.

Dado el caso, el sistema puede presentar en la superficie de aplicación (en el lado de la piel) una capa protectora separable.

La capa de cierre es llevada de la forma impermeable a la forma permeable por influencia del usuario, lo cual sucede cuando el sistema se aplica sobre la piel. En este acto, el aumento de la temperatura por la piel produce un aumento de la permeabilidad de la capa de cierre y por consiguiente una liberación de la sustancia activa a través de la membrana permeable a la sustancia activa para penetrar en la capa de piel. En el ulterior desarrollo, la capa de cierre puede cumplir la función de un intensificador de permeación y acelerar así la liberación de la sustancia activa. La capa de cierre que es impermeable a una temperatura inferior a la temperatura de la piel, preferiblemente es impermeable al oxígeno.

Adicionalmente, la capa de cierre puede presentar un carácter adhesivo propio, para permitir la fijación del sistema en toda su superficie sobre la piel.

Para mejorar la estabilidad de sustancias activas que están sujetas a la descomposición oxidativa, la capa de cierre puede estar provista con uno o varios agentes antioxidantes.

La capa portadora o la capa de cubierta del parche, respectivamente, preferiblemente es impermeable e inerte a las sustancias contenidas en la capa que contiene la sustancia activa y en la capa de adhesivo, en particular a la sustancia activa, y puede estar basada en polímeros, tales como poliéster, por ejemplo polietilentereftalato,

poliolefinas, tales como polietilenos, polipropilenos o polibutilenos, policarbonatos, polietilenoóxidos, poliuretanos, poliestirols, poliamidas, poliimidias, polivinilacetatos, polivinilcloruros, polivinilidencloruros y/o copolímeros, tales como copolímeros de acrilonitrilo/butadieno/estirolo, dado el caso conteniendo figuras de papel, fibras textiles y/o mezclas de tales materiales, los cuales pueden ser metalizados o pigmentados según se requiera. La capa portante o la capa de cubierta del parche también puede estar formada por una combinación de hoja metálica y capa polimérica. El espesor de la capa portante preferiblemente es de 3 a 100 μm .

En otra forma de realización, el sistema puede ser fijado en la piel con un esparadrapo de cubierta (*overtape*).

Otras características de la invención resultan de la presente descripción de ejemplos de realización en conexión con las reivindicaciones y en la figura. Las distintas características pueden estar presentes en una forma de realización de acuerdo con la invención bien sea en forma individual o conjunta. En la explicación subsiguiente de algunos ejemplos de realización de la presente invención se hará referencia a la figura adjunta, en la que se muestra un sistema de acuerdo con la invención en una representación esquemática.

La Fig. 1 muestra una vista de una forma de realización preferida de acuerdo con la invención en forma de un sistema de depósito cargado con líquido 100 con una membrana limitante permeable a la sustancia activa y una capa de cierre. La capa inferior 1 es una capa protectora separable, la cual es removida por el usuario o por otra persona antes de aplicar el sistema sobre la piel. El parche listo para la aplicación se fija en su totalidad sobre la piel del paciente. La capa de cierre 2 en el lado de la piel está conectada con la membrana 3 permeable a la sustancia activa y orientada hacia la piel del paciente. El depósito 5 que contiene la sustancia activa 4 es limitado en el lado alejado de la piel por la capa de cubierta impermeable 6. La capa de cubierta 6 está unida o preferiblemente soldada a la membrana 3. La superficie libre opuesta a la capa de cubierta será denominada en lo sucesivo como superficie del lado de la piel del sistema de aplicación transdérmico 100.

La estructura descrita del sistema de aplicación transdérmico 100 sirve para que una o varias sustancias activas 4 contenidas en el depósito 5 sean transportadas a través de la membrana permeable a la sustancia activa 3 y a través de la capa de cierre acoplada 2 en el lado de la piel en una concentración suficiente y de manera controlada a lo largo de un período de tiempo prolongado a la superficie de la piel, sobre la cual se encuentra fijado el sistema.

Ejemplos de sustancias activas adecuadas son analgésicos, antagonistas de receptores de μ -opioides, sustancias activas anestésicas, parasimpatomiméticos, parasimpatolíticos, antieméticos, simpatomiméticos, hormonas, remedios contra la migraña, antialérgicos, anticonvulsivos, antidementivos, antidepresivos, betabloqueadores, alfabloqueadores y analépticos.

En el caso de los analgésicos se puede tratar de opioides, de los cuales se pueden mencionar los agonistas puros, los agonistas-antagonistas mixtos, los antagonistas parciales y los antagonistas puros. Los agonistas puros son por ejemplo fentanilo, remifentanilo, oxicodona y metadona. Entre los antagonistas puros se pueden mencionar naloxona y naltrexona. Un agonista-antagonista mixto es por ejemplo nalbufina, un antagonista parcial es por ejemplo buprenorfina. Los derivados de ácidos salicílicos tales como el ácido acetilsalicílico, etofenamato o diclofenaco son ejemplos de analgésicos ácidos.

Entre los antagonistas de receptores de μ -opioides se pueden mencionar, por ejemplo, almivopán y metilnaltrexona.

Entre las sustancias activas anestésicas se pueden señalar, por ejemplo, los anestésicos locales, tales como lidocaína, tetracaína y etidocaína.

Ejemplos de parasimpatomiméticos son los inhibidores de colinesterasa, de los cuales cabe mencionar en particular fisostigmina, rivastigmina, neostigmina, donepezil y galantamina.

Los antieméticos pueden seleccionarse entre los parasimpatolíticos, antagonistas de receptores de 5-HT₃, tales como ondansetrona y granisetrona, así como antagonistas de receptores de dopamina-D₂, tales como domperidona.

De los eméticos entran en consideración los agonistas de receptores de dopamina-D₂, tales como apomorfina.

Entre los simpatomiméticos se pueden mencionar las catecolaminas, tales como dobutamina. Adicionalmente, también se pueden mencionar los β -2-simpatomiméticos, tales como salbutamol, fenoterol y clenbuterol.

Las hormonas se pueden seleccionar, por ejemplo, entre estradiol, norelgestromina, goserelina o buserelina.

Ejemplos de remedios contra la migraña son los agonistas de receptores de 5-HT₁, tales como los triptanos, y de éstos en particular zolmitriptano, sumatriptano o naratriptano.

Como antagonista para adrenorreceptores alfa-1 se puede mencionar la tamsulosina.

Un ejemplo de anticonvulsivos es la gabapentina.

Como antidementivo se puede mencionar la memantina.

Entre los antihistamínicos cabe señalar los antialérgicos, tales como mizolastina, triprolidina y desloratadina.

Entre los antidepresivos se puede mencionar la nortriptilina.

Un betabloqueador adecuado es por ejemplo el nebivolol.

Un ejemplo de un analéptico es el metilfenidato.

5 La matriz también puede contener más de una sustancia activa, por ejemplo una combinación de 2 sustancias activas, tal como por ejemplo un parasimpatomimético en combinación con un parasimpatolítico, en particular fisostigmina/escopolamina, un analgésico en combinación con un antiemético, tal como fentanilo en combinación con granisetrona, otros analgésicos, tal como un agonista de μ -receptor y un antagonista de μ -receptor, por ejemplo fentanilo/naloxona.

10 De manera particularmente preferida, el sistema de acuerdo con la presente invención es utilizado para sustancias activas que presentan una inestabilidad a la temperatura y para las cuales es recomendable una temperatura de almacenamiento inferior a 26 °C, en particular una temperatura situada en el alcance de 2 a 8 °C.

El término "capa de cierre" conforme a la presente solicitud de patente se debe entender como refiriéndose a una capa que a una temperatura inferior a la temperatura de la piel es impermeable y a una temperatura igual o superior a la temperatura de la piel es permeable. El término "temperatura de la piel" se refiere a la temperatura de la piel que puede variar dependiendo de la persona y de las condiciones ambientales, pudiendo situarse en el alcance de 30 a 35 °C. En particular, la temperatura de la piel se ubica en el alcance de 31 a 33 °C, más preferiblemente en el alcance de 32 °C. En el sistema de acuerdo con la presente invención, el material de cierre presenta una temperatura de fusión situada en el alcance de la temperatura de la piel, preferiblemente en el alcance de 30 a 35 °C y más preferiblemente de 31 a 33 °C.

También se pueden emplear mezclas de sustancias, en donde mediante la selección adecuada de los componentes y de las cantidades proporcionales es posible ajustar la temperatura de fusión deseada.

La sustancia para la capa de cierre aquí puede ser seleccionada entre el grupo consistente de grasas vegetales, grasas animales, ácidos grasos, alcanoles, mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena larga ($C_{12}H_{24}O_2$ hasta $C_{18}H_{36}O_2$) así como triglicéridos de cadena media ($C_6H_{12}O_2$ hasta $C_{10}H_{20}O_2$), los ésteres de alcoholes y ácidos de cadena larga, las resinas naturales, las parafinas de alto peso molecular, los derivados de polietilenglicol de aceite de ricino hidratado, los derivados de polietilenglicol del tocoferol, los polisacáridos y los polímeros del ácido acrílico. Particularmente adecuadas son las mezclas homogéneas de los grupos de sustancias previamente mencionadas.

30 Del grupo de las grasas vegetales se pueden mencionar las siguientes: manteca de cacao, cera de carnauba, manteca de copoazú (cacao blanco), cera de candelilla y manteca de karité. Pueden ser ventajosas las mezclas homogéneas de las mencionadas grasas vegetales.

Entre las grasas animales se pueden mencionar: cera de abejas, cera de lana. La cetina sintética puede servir como sustituto del espermaceti.

35 Como ejemplo de un compuesto de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena larga ($C_{10}H_{20}O_2$ hasta $C_8H_{36}O_2$) se puede mencionar la grasa sólida (adepts solidus); del grupo de triglicéridos de cadena media ($C_6H_{12}O_2$ hasta $C_{10}H_{20}O_2$) cabe mencionar a título de ejemplo el aceite neutro, que contiene en particular los ácidos grasos ácido caprílico y/o ácido decanoico.

Del grupo de los alcanoles se pueden mencionar el dodecanol, el tridecinalcohol y el cetilalcohol.

40 Como ejemplos de ácidos grasos libres sirven el ácido undecénico y el ácido esteárico.

Como éster de alcoholes y ácidos de cadena larga se puede mencionar el miriciléster de ácido palmítico.

La colofonia sirve de ejemplo para el grupo de las resinas naturales.

Ejemplos de polisacáridos son xantano, harina de guar y ácido hialurónico.

Un ejemplo del ácido poliacrílico es el carbopol.

45 El tocofersolano es un ejemplo para un material del derivado de polietilenglicol del tocoferol.

En el sistema de acuerdo con la presente invención, el material de cierre puede estar provisto con un espesor de capa de 50 a 600 μm y en particular de 100 a 500 μm . Más preferiblemente, el espesor de capa es de 200 a 400 μm .

El sistema de acuerdo con la presente invención puede estar caracterizado por un material de cierre basado en grasa vegetal y grasa animal. Resulta ventajosa la adición de una resina natural para mejorar la pegajosidad del sistema.

De acuerdo con la presente invención, el material de cierre puede presentar propiedades antioxidantes, lo cual es relevante sobre todo en el caso de sustancias activas que se oxidan en presencia de oxígeno.

5 Aquí la preferencia recae en las grasas vegetales con una porción de antioxidantes o con la adición de antioxidantes. Entre el grupo de las grasas vegetales se prefiere especialmente la manteca de copoazú, en particular el miriciléster de ácido palmítico; también se puede emplear el tocofersolano como antioxidante.

Adicionalmente, el sistema de acuerdo con la presente invención puede estar caracterizado por un material de cierre basado en grasa sólida (*adepts solidus*) y aceite neutro. La mezcla de grasa sólida y aceite neutro contiene preferiblemente de 60 a 90% en peso de grasa sólida y de 10 a 40% en peso de aceite neutro, más preferiblemente de 75 a 90% en peso de grasa sólida y de 10 a 25% en peso de aceite neutro.

10 En el sistema de acuerdo con la invención, la consistencia del material de cierre puede ser ajustada mediante la adición de un ácido graso. Aquí resulta ventajoso el uso del ácido graso denominado como ácido undecénico o ácido esteárico en una proporción de 1 - 20% en peso. Más preferida es una proporción de 5 - 10% en peso. Además se pueden añadir alcanoles tales como alcohol cetílico, alcohol tridecílico o dodecanol en una proporción de 1 - 20% en peso. Un particular resulta ventajosa una proporción de 5 - 10% en peso.

15 Adicionalmente, el material de cierre del sistema de acuerdo con la presente invención puede estar formado por un polímero con adición de una sustancia auxiliar. Particularmente preferido es el ácido poliacrílico con adición del derivado de polietilenglicol del aceite de ricino hidratado.

20 La membrana permeable a la sustancia activa del sistema de depósito de acuerdo con la presente invención consiste preferiblemente de un polímero inerte, seleccionado por ejemplo entre polietilenos, polipropilenos, polivinilacetatos, poliamidas, copolímeros de etileno/vinilacetato y/o siliconas. El espesor de la membrana es de 5 a 100 µm, preferiblemente de 10 a 50 µm y más preferiblemente de 15 a 40 µm.

La membrana permeable a la sustancia activa preferiblemente presenta poros, cuyo tamaño puede ubicarse en el alcance de 0,1 a 50 µm. Los poros preferiblemente tienen un tamaño situado en el alcance de 0,2 a 10 µm y más preferiblemente en el alcance de 0,5 a 5 µm.

25 El sistema de acuerdo con la invención puede estar provisto con una hoja como esparadrapo de cubierta, en donde dicha hoja sobresale del sistema en todos sus lados y al menos en una zona periférica puede estar provistas con un adhesivo.

30 La capa protectora separable del sistema de depósito de acuerdo con la presente invención puede estar hecha de polietileno, poliéster, polietilentereftalato, polipropileno, polisiloxano, polivinilcloruro o poliuretano y dado el caso de fibras de papel tratadas, tales como celofán, y dado el caso puede presentar preferiblemente un revestimiento de silicona, fluorosilicona o fluorocarbono.

Los sistemas terapéuticos dérmicos y transdérmicos de acuerdo con la presente invención pueden ser producidos en términos generales según se describe para los ejemplos de realización especiales en los siguientes ejemplos 1 y 2.

35 A continuación, los ejemplos de realización de la presente invención serán explicados más detalladamente.

Ejemplo 1

40 Para la fabricación de la capa de cierre se funde una mezcla de grasa sólida (80% en peso) y aceite neutro (20% en peso) a 75 °C y se mantiene en la fase líquida a 40 °C. Se incorpora de manera homogénea miriciléster de ácido palmítico en una cantidad de 2% en peso. El revestimiento de la membrana permeable a la sustancia activa (en este caso una membrana microporosa de polietileno DSM Solupor) se lleva a cabo en una máquina de revestimiento continuo por medio de un vaciador de cuchilla en un espesor de 250 µm.

45 Después del revestimiento, la membrana se refrigera 4 °C hasta la solidificación de la capa de cierre. Para la fabricación del sistema de depósito, la membrana revestida es soldada usando una máquina selladora convencional a 175 °C y a presión, manteniendo una estrecha abertura de llenado, sobre una capa de cubierta (*backing foil*). Tamsulosin base (2% en peso) se disuelve en etanol (75% en peso) y se mezcla añadiendo un 23% en peso de isopropilmiristato hasta formar una solución homogénea. El depósito es llenado a través de la abertura de llenado con la solución que contiene la sustancia activa, y luego es soldado y troquelado. El sistema es almacenado a una temperatura de 2 a 8 °C. Después de retirar la hoja protectora se lleva a cabo la fijación del sistema sobre la piel mediante un *overtape* revestido con adhesivo.

50 Ejemplo 2

Para la fabricación de la capa de cierre se funde una mezcla de cera de abejas (70% en peso) será de carnauba (20% en peso) y colofonia (10% en peso) a 110 °C y se mantiene en la fase líquida a 45 °C. Se añade tocofersolano en una cantidad de 5 a 10% en peso. La mezcla líquida se agita hasta quedar homogénea. El revestimiento de la membrana permeable a la sustancia activa (en este caso polipropileno Celgard 2400) se lleva a cabo en una

máquina de revestimiento continuo por medio de un vaciador de cuchilla en un espesor de 300 µm.

Después del revestimiento, la membrana se refrigera 4 °C hasta la solidificación de la capa de cierre. Para la fabricación del sistema de depósito, la membrana revestida es soldada usando una máquina selladora convencional a 175 °C y a presión, manteniendo una estrecha abertura de llenado, sobre una capa de cubierta (backing foil).

- 5 Fisostigmina base se disuelve en una solución etanólica. Se añade hidroxipropilcelulosa en una proporción de 2,5% en peso; la mezcla se deja reposar hasta que se haya completado el hinchamiento de la hidroxipropilcelulosa. El depósito es llenado a través de la abertura de llenado con un hidrogel que contiene la sustancia activa, y luego es soldado y troquelado. El sistema es almacenado a una temperatura inferior a 25 °C. Después de retirar la hoja protectora se lleva a cabo la fijación del sistema sobre la piel.

10

REIVINDICACIONES

1. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico que presenta un depósito (5) con al menos una sustancia activa (4), una membrana (3) permeable a la sustancia activa que limita al depósito de sustancia activa (5) y una capa de cierre (2), en donde el material de la capa de cierre (2) presenta una temperatura de fusión situada en el alcance de 30 a 35 °C, y en donde la capa de cierre (2) es impermeable a dicha por lo menos una sustancia activa (4) a una temperatura inferior a la temperatura de la piel y es permeable a una temperatura igual o superior a la temperatura de la piel.
2. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la temperatura de fusión es seleccionada en el alcance de 31 a 33 °C y en particular es de 32 °C.
3. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el material de cierre comprende sustancias seleccionadas del grupo formado por las grasas vegetales, las grasas animales, los alcanoles, los ácidos grasos, los mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena larga (C₁₂H₂₄O₂ hasta C₁₈H₃₆O₂) así como los triglicéridos de cadena media (C₆H₁₂O₂ hasta C₁₀H₂₀O₂), los ésteres de alcoholes y ácidos de cadena larga, las resinas naturales, las parafinas de alto peso molecular, los derivados de polietilenglicol de aceite de ricino hidratado, los derivados de polietilenglicol del tocoferol, los polisacáridos y los polímeros del ácido acrílico, así como mezclas de los mismos.
4. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** el material de cierre es seleccionado entre manteca de cacao y manteca de copozú, sustituto de espermaceti, cera de abejas, grasa sólida, aceite neutro, dodecanol, alcohol cetílico, ácido undecénico, miriciléster de ácido palmitínico, colofonia, tocofersolano, harina de guar y carbopol, así como mezclas de los mismos.
5. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** los materiales de la capa de cierre (2) consisten de una mezcla homogénea.
6. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** los componentes de la capa de cierre (2) son seleccionados entre mezclas de grasas vegetales y grasas animales, preferiblemente grasas vegetales y grasas animales en combinación con resinas.
7. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, **caracterizado por que** la mezcla está formada por cera de abejas y cera de carnauba, en donde la proporción de cera de abejas se sitúa en el alcance de 40 a 95% en peso y la proporción de cera de carnauba se sitúa en el alcance de 5 a 60% en peso.
8. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** las sustancias para la capa de cierre (2) son una mezcla homogénea de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena larga (C₁₂H₂₄O₂ hasta C₁₈H₃₆O₂) y triglicéridos de cadena media (C₆H₁₂O₂ hasta C₁₀H₂₀O₂).
9. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la mezcla está formada por grasa sólida y aceite neutro, en donde la grasa sólida está presente en una proporción de 60 a 90% en peso y el aceite neutro en una proporción de 10 a 40% en peso.
10. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la capa de cierre (2) contiene de 0,1 a 10% en peso de antioxidantes.
11. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por que** el o los antioxidantes son derivados de polietilenglicol del tocoferol, en particular tocofersolano.
12. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la tapa de cierre (2) presenta propiedades que favorecen la permeación a una temperatura igual o superior a la temperatura de la piel.
13. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la capa de cierre (2) presenta propiedades adhesivas.
14. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el espesor de capa de la capa de cierre (2) se sitúa en el alcance de 50 a 600 µm, en particular de 100 a 500 µm, preferiblemente de 200 a 400 µm.
15. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** la capa que contiene a dicha por lo menos una sustancia activa (4) está configurada como un depósito sólido, semisólido o líquido (5).
16. Un sistema terapéutico dérmico o transdérmico de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 15, para suministrar al menos una sustancia activa (4) a la piel.

Figura 1

