

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 575**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777070 .1**

96 Fecha de presentación: **25.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1928436**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **Sistema de aplicación para un parche que contiene un principio activo y un medio de regulación del suministro del principio activo**

30 Prioridad:
09.09.2005 DE 202005014347 U

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
**GRÜNENTHAL GMBH
ZIEGLERSTRASSE 6
52078 AACHEN, DE**

72 Inventor/es:
**BARTHOLOMÄUS, Johannes y
KUGELMANN, Heinrich**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbieto, Pablo

ES 2 387 575 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 aplicación para un parche que contiene un principio activo y un medio de regulación del suministro del principio activo.

5 La presente invención se refiere a un sistema de aplicación (1) para un sistema de suministro de principio activo que incluye una tira en forma de película (2), un parche que contiene un principio activo (3) unido a ésta de forma desprendible y un medio para regular el suministro del principio activo (6) separable también unido a la misma de forma desprendible y separado del parche que contiene el principio activo, presentando la tira en forma de película (2) una línea de plegado (5) correspondiente a su anchura, correspondiendo su anchura al menos a la del parche que contiene el principio activo (3) y a la anchura en caso dado mayor de una lámina protectora desprendible utilizada para cubrir la superficie adhesiva del parche que contiene el principio activo (3), donde la longitud de la tira (2) se corresponde con un múltiplo de la longitud del parche (3), pudiendo colocarse de forma duradera el medio regulador del suministro del principio activo (6), después de retirar la lámina protectora desprendible del mismo, sobre la superficie que contiene el principio activo (4) del parche (3), tras retirar la lámina protectora de ésta, mediante el plegado de la tira (2) a lo largo de la línea de plegado (5), pudiendo aplicarse el parche provisto del medio de regulación del suministro de principio activo directamente sobre la piel después de retirar la tira (2), presentando el medio de regulación del suministro del principio activo (6) opciones de separación predeterminadas que permiten dividirlo, y consistiendo el medio de regulación del suministro del principio activo (6) en un medio impermeable al principio activo o un medio retardante del suministro del principio activo con la siguiente estructura de capas:

- a') una capa protectora exterior desprendible;
- 20 b') una capa adhesiva que en caso dado retarda el suministro del principio activo;
- c') en caso dado una capa que retarda adicionalmente el suministro del principio activo; y
- d') otra capa adhesiva unida a la tira (2) de forma desprendible.

El suministro tópico o sistémico de un principio activo a través de la piel a un cuerpo humano o animal normalmente se lleva a cabo de modo que la piel absorba el principio activo a través de la superficie de contacto con la misma.

25 Habitualmente de esta forma se suministra el principio activo por toda la superficie de contacto en la zona del parche que lo contiene.

En el caso de los parches de matriz conocidos que contienen principios activos, la zona del parche que contiene el principio activo debe dividirse, por ejemplo cortarse, para conseguir una dosificación individual del principio activo en una administración preferentemente transdérmica de este tipo. En la mayoría de los casos esto conduce a una imprecisión de la dosificación. Así, no es posible una dosificación individual a partir de parches que presentan el principio activo en un depósito.

Esto también es aplicable a la posibilidad de dosificación individual de parches que contienen principios activos alojados en una matriz, como se describe en el documento US 2003/0125659.

35 Una desventaja de los sistemas de dosificación descritos en dicho documento es que la dosificación sólo es adecuada desde parches que tienen una anchura predeterminada, correspondiente a la salida del dispositivo de dosificación. Con este sistema de dosificación conocido no se pueden utilizar los diferentes parches de matriz que contienen principios activos y que se pueden obtener en el mercado con cualquier tipo de configuración.

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

45 En la solicitud de patente alemana 10 2004 020 463.2 se da a conocer un sistema de suministro de principios activos para parches de matriz o en depósitos que contienen principios activos y de cualquier configuración, éste permite una dosificación individual del principio activo adaptada al paciente, por ejemplo a su peso corporal. De acuerdo con dicha publicación, con ayuda de un único medio regulador del suministro de principio activo se puede ajustar una reducción de la dosificación de diferente magnitud y/o una administración del principio activo cuya liberación individual está adaptada a las necesidades del paciente.

50 También se describe un sistema que incluye un parche que contiene un principio activo y un medio de regulación del suministro del principio activo como sistema de suministro de principio activo para el suministro sistémico o tópico de un principio activo a través de y/o sobre la piel de un organismo humano o animal. Preferentemente, dicho medio consiste en un medio regulador del suministro de principio activo dado el caso divisible e impermeable al principio activo, o en un medio regulador del suministro de principio activo dado el caso divisible y retardante del suministro del principio activo, que se presenta separado del parche.

5 Estos sistemas de suministro de principios activos no son fáciles de manejar por todos los pacientes, ya que, para lograr una dosificación exacta del principio activo, el medio regulador del suministro debe colocarse exactamente sobre la superficie del parche que contiene el principio activo y en la medida requerida. Dado que, entre otras cosas, para ello también debe descubrir la capa adhesiva del medio regulador del suministro del principio activo, en caso de una manipulación incorrecta del medio regulador del suministro, el medio se puede pegar fácilmente, al menos en parte, sobre zonas del parche que no contienen tal principio activo.

El documento US 4 917 688 da a conocer un sistema de vendaje para el suministro transdérmico de un principio activo que se puede adaptar a la dosis del principio activo a suministrar.

10 Los documentos WO 2005/025549 y EP 0 249 475 dan a conocer sistemas de aplicación plegables para un sistema de suministro transdérmico de principio activo.

15 El objeto de la presente invención es proponer un sistema de aplicación para sistemas de suministro de principios activos que incluye un parche conteniendo el principio activo y un medio regulador del suministro del principio activo y que, además de evitar una colocación incorrecta del medio regulador del suministro del principio activo sobre la capa del parche que lo contiene y de facilitar la manipulación por parte de los pacientes o el personal, también posibilita una liberación del principio activo adaptada a cada paciente individualmente.

Este objeto se resuelve mediante la propuesta del sistema de aplicación según la invención conforme a las reivindicaciones 1 - 15.

La tira en forma de película (tira de aplicación) consiste preferentemente en una lámina de plástico transparente lo suficientemente flexible como para plegarse.

20 Preferentemente, al menos la superficie de la tira de aplicación sobre la que está fijado el medio regulador del suministro del principio activo está diseñada de tal modo que presenta propiedades de desprendimiento.

25 El sistema de aplicación según la invención presenta el parche que contiene el principio activo y el medio regulador de suministro del mismo en la misma superficie de la tira de aplicación. Estos dos elementos están dispuestos a tal distancia de la línea de plegado de la tira de aplicación que, cuando la tira de aplicación se pliega a lo largo de la línea de plegado, el medio regulador del suministro del principio activo queda dispuesto sobre la superficie del parche que contiene el principio activo.

30 El sistema de aplicación según la invención también se caracteriza porque las dos partes de la tira de aplicación que se pueden plegar una hacia la otra a lo largo de la línea de plegado, o que se pliegan una contra la otra antes de la aplicación del sistema transdérmico, presentan al menos una diferencia de longitud tal que una parte de la tira de aplicación que está unida de forma desprendible al medio regulador del suministro del principio activo cubre al menos todo dicho medio regulador desde la línea de plegado.

En otra forma de realización del sistema de aplicación, las dos partes de la tira de aplicación que se pueden plegar una hacia la otra a lo largo de la línea de plegado tienen idéntica longitud.

35 La anchura de la tira de aplicación corresponde al menos a la anchura total del parche que contiene el principio activo, presentando la tira de aplicación preferentemente una anchura al menos un 10% mayor que la del parche que contiene el principio activo, facilitando así la colocación del parche que contiene el principio activo sobre la tira de aplicación.

40 El sistema de aplicación según la invención se caracteriza porque tanto el medio regulador del suministro del principio activo como el parche que contiene el principio activo están cubiertos con una lámina protectora desprendible. Esta lámina protectora desprendible presenta preferentemente un medio facilitador del desprendimiento, en especial en forma de una línea debilitada o de separación en la lámina protectora. Cuando la lámina protectora presenta una línea de separación, la parte de la lámina protectora no unida a la parte restante de la misma está concebida como una ayuda al desprendimiento. La línea debilitada o de separación de la lámina protectora está dispuesta preferentemente en paralelo a la línea de plegado de la tira de aplicación. También es posible producir la lámina protectora del parche que contiene el principio activo y la lámina protectora del medio regulador del suministro del principio activo con materiales diferentes.

Como ya se ha indicado, el medio regulador del suministro del principio activo puede estar diseñado de modo que sea impermeable al principio activo o de modo que regule, esto es retarde, el suministro de dicho principio activo.

Preferentemente, el medio regulador del suministro del principio activo impermeable al principio activo y dado el caso divisible presenta la siguiente estructura de capas:

- 50
- a) una capa protectora exterior desprendible;
 - b) una capa adhesiva;
 - c) una capa barrera al principio activo;

d) otra capa adhesiva que está unida con la tira de aplicación de forma desprendible.

Esta capa adhesiva adicional sirve para su adhesión a la piel del paciente.

Después de desprender la capa protectora exterior desprendible tanto del parche como del medio regulador del suministro del principio activo, la zona del parche que contiene el principio activo se cubre parcialmente en la medida deseada con ayuda del medio regulador del suministro del principio activo plegando la tira de aplicación. Mediante contrapresión y por la facilidad de desprendimiento de la capa protectora se evita que el parche y/o el medio regulador del suministro del principio activo también se desprendan de la tira de aplicación al tirar de la lámina protectora. Cuando el medio regulador del suministro del principio activo impermeable al principio activo es divisible, es decir cuando incluye una línea perforada o debilitada a través de todo el medio regulador, antes de retirar la capa protectora exterior desprendible a) se puede dividir el medio regulador del suministro de principio activo mediante el plegado de la tira de aplicación en la zona de la citada línea debilitada y, así, la parte dividida del medio regulador del suministro de principio activo se puede separar en conjunto retirándose de la tira de aplicación. Sólo después se retira la capa protectora exterior desprendible tanto del parche que contiene el principio activo como del medio regulador del suministro y ambos elementos se unen plegando la tira de aplicación a lo largo de la línea de plegado y juntando entre sí las dos partes de la tira de aplicación.

En una forma de realización preferente, el medio regulador del suministro de principio activo impermeable al principio activo ya presenta las dimensiones correspondientes a la zona del parche que contiene el principio activo y que ha de ser cubierta para la dosificación del suministro de principio activo, es decir, para determinar una dosificación reducida del principio activo. Para ello, el tamaño del medio regulador del suministro de principio activo impermeable al mismo se ajusta de tal modo que, en cada caso, cubre del 10 al 90% de la superficie que contiene el principio activo del parche.

Alternativamente, el medio regulador del suministro de principio activo puede consistir en un medio regulador del suministro de principio activo, dado el caso divisible, que sólo retarda el suministro. Preferentemente, este medio regulador del suministro de principio activo es multicapa y presenta la siguiente estructura de capas:

- a') una capa protectora exterior desprendible;
- b') una capa adhesiva que en caso dado retarda el suministro del principio activo;
- c') una capa que en caso dado retarda adicionalmente el suministro del principio activo; y
- d') otra capa adhesiva unida a la tira de aplicación de forma desprendible.

En una forma de realización especialmente preferente, el medio regulador del suministro de principio activo multicapa que retarda el suministro del principio activo presenta la siguiente estructura de capas:

- a') una capa protectora exterior desprendible;
- b') una capa adhesiva;
- c') una capa que retarda el suministro del principio activo; y
- d') otra capa adhesiva unida a la tira de aplicación de forma desprendible y que en la práctica se adhiere a la piel del paciente.

Cuando las dos capas adhesivas b') y d') del medio regulador del suministro de principio activo que retarda su suministro tienen en conjunto un espesor suficiente, estas dos capas reunidas pueden actuar como capa retardante, suprimiéndose la capa retardante del suministro de principio activo c'). En este caso, dicho medio regulador del suministro de principio activo que retarda el suministro del principio activo, dado el caso divisible, presenta una capa protectora exterior desprendible a') y una capa adhesiva b') y d') que retarda el suministro de principio activo y que está unida con la tira de aplicación de forma desprendible y se aplica sobre la piel del paciente.

Antes de la aplicación sobre la piel del paciente, se retira la lámina protectora tanto del parche como del medio regulador del suministro de principio activo, el cual proporciona un suministro retardado del principio activo, y el medio regulador del suministro se coloca sobre la zona del parche que contiene el principio activo plegando la tira de aplicación a lo largo de la línea de plegado del medio regulador. Mediante contrapresión y con la facilitación al desprendimiento de la capa protectora se evita que el parche y/o el medio regulador del suministro de principio activo también se desprendan, en caso dado, de la tira de aplicación cuando se desprende la lámina protectora.

Cuando el medio regulador del suministro de principio activo está provisto de una capa retardante del suministro del principio activo y es divisible, dicho medio regulador preferentemente se divide antes de desprender la capa protectora exterior. Como ya se ha indicado más arriba, ésto se puede llevar a cabo a lo largo de las líneas debilitadas previstas para las opciones de separación, como perforaciones o líneas separadoras a través de todo el medio regulador del suministro de principio activo, mediante el plegado a lo largo de dichas líneas separadoras y desprendimiento de una parte separada del medio regulador del suministro de principio activo. Sólo después se retira la lámina protectora

exterior del medio regulador y del parche que contiene el principio activo, plegándose las dos partes de la tira de aplicación a lo largo de la línea de plegado para aplicar el medio regulador del suministro del principio activo sobre la zona del parche que lo contiene.

- 5 El tamaño del medio regulador del suministro retardante de los principios activos puede corresponder hasta al 100% de la zona del parche que contiene el principio activo. En una forma de realización preferente, se cubre el 100%. Si se cubre menos del 100% se consigue un parche donde el retardo del suministro del principio activo es diferente, es decir, una velocidad de suministro retardada y una velocidad de suministro habitual.

- 10 Tanto el parche que contiene el principio activo como el medio regulador de su suministro pueden presentar cualquier forma, tamaño y color. Por ejemplo, pueden presentar, independientemente entre sí, forma redonda, ovalada, rectangular u otra forma irregular. Preferentemente, el parche, en particular la zona del parche que contiene el principio activo, y el medio regulador del suministro de principio activo presentan formas adaptadas entre sí, preferentemente formas idénticas.

- 15 Preferentemente, las partes separables entre sí del medio regulador del suministro divisible presentan marcas distintas para diferenciarlas. Estas marcas de diferenciación pueden consistir en una coloración y/o codificación diferente de las partes separables entre sí.

- 20 El sistema de suministro de principios activos con tiras de aplicación es adecuado para la administración de cualquier principio activo a emplear. Preferentemente, el sistema de suministro de principios activos es adecuado para la administración transdérmica y/o tópica de principios activos de cualquier tipo, en especial de principios activos farmacéuticos de cualquier tipo. El parche es particularmente adecuado para el suministro transdérmico y/o tópico de al menos un principio activo farmacéutico del grupo que incluye analgésicos, anestésicos locales, hormonas, anticonceptivos, vacunas, inmunomoduladores, antialérgicos, antihistamínicos, agentes cardíacos, antihipertónicos, psicofármacos, antiirreumáticos y enzimas, preferentemente para la administración de al menos un principio farmacéutico seleccionado entre el grupo que incluye narcóticos, opioides, tranquilizantes, preferentemente benzodiazepinas, estimulantes y otros estupefacientes.

- 25 De forma especialmente preferente, el sistema de suministro según la invención es adecuado para la administración de al menos un opioide, tranquilizante u otro estupefaciente a administrar vía transdérmica, seleccionado entre el grupo que incluye

- 30 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-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (amfepramona), (\pm)- α -metilfenetilamina (anfetamina), 2-(α -metilfenetilamino)-2-fenilacetoneitrilo (anfetaminilo), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), bencilmorfina, becitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-7 α [(*S*)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etano-morfina-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)-dimetil-carbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina / D-norpseudoefedrina), 4-óxido de 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepin-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitaceno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxílico (cloracepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno[2,3-*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidrooxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 β -benzoiloxi-2 β (1 α H,5 α H)-tropanocarboxilato] (cocaína), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfina-6 α -ol (codeína), ácido 5-(1-ciclohexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbitol), ciclorfano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-bencil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)-propionato (dextropropoxifeno), dextrometorfano, dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (diazepam), 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6 α -morfina-3-ol (dihidrocódona), 4,5 α -epoxi-17-metil-3,6a-morfina-3-ol (dihidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetilbutirato, dipipanona, (6*aR*,10*aR*)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetra-hidro-6*H*-benzo[*c*]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoheptazina, etilmetiltiam-buteno, 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-1,4-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo (etiloflaxepato), 4,5 α -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfina-6 α -ol (etilmorfina), etonitaceno, 4,5 α -epoxi-7 α -(1-hidroxi-1-metilbutil)-8-metoxi-17-metil-6,14-*endo*-eteno-morfina-3-ol (etorfina), *N*-etil-3-fenil-8,9,10-trinorboman-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-(α -metilfenetilamino)etil]teofilina (fenetilina), 3-(α -metilfenetilamino)propionitrilo (fenproporex), *N*-(1-fenil-4-piperidil)-propionanilida (fentanilo), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro[1,3]oxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 α -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfina-3-ol (hidrocódona), 4,5 α -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfina-3-ol (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfina, 11-cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4*H*-[1,3]oxazino[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-4,7(6*H*)-diona (cetazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenilheptan-3-ilo

(levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (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-metil-2-propiltrimetileno-dicarbamato (meprobamato), meptazina, metazocina, metilmorfina, *N*, α -dimetilfenetilamina (metanfetamina), (\pm)-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metacualona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidindiona (metiprilona), metopón, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzohidrisulfonil)-acetamida (modafinilo), 4,5 α -epoxi-17-metil-7-morfinen-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 (normetadona), normorfina, norpiperidina, jugo coagulado de las plantas de la especie *Papaver somniferum* (opio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolol[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 α -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas y partes de plantas de la especie *Papaver 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), 1-metil-4-fenil-4-piperidincarboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodeína, 3-metil-2-fenilmorfina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (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)benzohidrílico (pipradol), 1'-(3-cian-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), premetadona, profadol, proheptacina, promedol, properidina, propoxifeno, *N*-(1-metil-2-piperidinoetil)-*N*-(2-piridil)-propionamida, {3-[4-metoxycarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidin]}propanoato de metilo (remifentanilo), ácido 5-*sec*-butil-5-etilbarbitúrico (*sec*-butabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)barbitúrico (*sec*obarbital), *N*-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanilo), 7-cloro-2-hidroxi-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclohexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo (tilidina (*cis* y *trans*)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[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-dimetilaminometilciclohexil)fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metilpentan-3-ol, (1*R**S*,3*R**S*,6*R**S*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclohexano-1,3-diol, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilamino-metil-1-hidroxiciclohexil)fenilo, 2-(4-isobutilfenil)propionato de 3-(2-dimetilamino-metilciclohex-1-enil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)propionato de 3-(2-dimetilaminometilciclohexi-1-enil)fenilo, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)-fenil éster de ácido (RR,SS)-2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilamino-metil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-4-cloro-2-hidroxibenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2-hidroxi-4-metilbenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2-hidroxi-5-nitrobenzoico, 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxiciclohexil)fenil éster de ácido (RR,SS)-2',4'-difluor-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico, y también sus compuestos estereoisoméricos 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 y EP-A-780 369 dan a conocer los compuestos (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 o sus compuestos estereoisoméricos o compuestos fisiológicamente compatibles, en particular sus clorhidratos, sus derivados como ésteres, éteres o amidas, y también procedimientos para su preparación.

Como principios activos a administrar vía transdérmica se utilizan preferentemente opioides. De forma totalmente 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. De forma especialmente preferente se utilizan como base libre.

Preferentemente, la concentración de principio activo corresponde aproximadamente a su concentración de saturación o a una concentración ligeramente inferior, dado que así se favorece el suministro a la piel. Esta concentración de saturación se puede determinar mediante ensayos rutinarios.

La capa barrera al principio activo del medio regulador del suministro de principio activo consiste preferentemente en un polímero tal como un poliéster, por ejemplo tereftalato de polietileno, una poliolefina como polietileno, polipropileno o polibutileno, un policarbonato, óxido de polietileno, poliuretano, poliestireno, poliamida, poliimida, acetato de polivinilo,

cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno y/o copolímeros como acrilonitrilo/butadieno/estireno. El espesor de la capa oscila preferentemente entre 5 y 25 µm.

5 La capa retardante del suministro de principio activo del medio regulador del suministro 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, polietilenos clorados, 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/vinil acetato, cauchos, homopolímeros, copolímeros o polímeros en bloque sintéticos gomosos, siliconas, derivados de silicona y sus mezclas.

15 Como capa retardante del suministro de principio activo se utiliza preferentemente una capa basada en un copolímero de etileno/acetato de vinilo, un poliacrilato o una capa combinada formada por dos capas adhesivas b') y d') si se prescinde de una capa independiente retardante del suministro de principio activo, que retarda el suministro de principio activo durante el tiempo predeterminado del uso del parche, preferentemente durante 3 a 7 días. También se pueden utilizar como capas retardantes las membranas para depósitos de principios activos usuales.

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

20 De acuerdo con el sistema de matriz, el parche que contiene el principio activo puede presentar preferentemente 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, estando el principio activo disuelto y/o disperso en una matriz junto con el adhesivo. El parche que contiene el principio activo presenta una capa protectora exterior desprendible.

25 Como adhesivos para la capa adhesiva del parche y del medio regulador del suministro 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 poldimetilsiloxanos, dado el caso reticulados. Además son adecuados los plásticos basados en ésteres de glicinas, glicerina o pentaeritrol, o en hidrocarburos como politerpenos. Los adhesivos basados en poliacrilato se producen mediante polimerización de acrilatos, metacrilatos, alquilacrilatos y/o alquilmecrilatos, dado el caso con otros monómeros α,β -insaturados como acrilamida, dimetilacrilamida, acrilato de dimetilaminoetilo, acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, acrilato de metoxietilo, metacrilato de metoxietilo, acrilonitrilo y/o acetato de vinilo. La capa soporte o capa de recubrimiento del parche también puede estar unida, al menos puntualmente, preferentemente en toda su superficie, a la tira de aplicación mediante estos adhesivos sensibles a la presión.

35 Las capas adhesivas del parche y del medio regulador del suministro de principio activo también pueden contener agentes facilitadores de 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.

40 Preferentemente, la capa soporte o capa de recubrimiento del parche es impermeable e inerte frente a las sustancias contenidas en la capa que contiene el principio activo y en la capa adhesiva, en particular frente al principio activo a suministrar vía transdérmica o tópica, y puede estar basada en polímeros tales como poliésteres, por ejemplo tereftalato de polietileno; poliolefinas como polietilenos, polipropilenos o polibutilenos; policarbonatos; óxidos de polietileno, poliuretanos, poliestirenos, poliamidas, poliimidias, acetatos de polivinilo, cloruros de polivinilo, cloruros de polivinilideno y/o copolímeros, como copolímeros de acrilonitrilo/butadieno/estireno y/o sus mezclas, que en caso dado contienen fibras de papel y/o textiles, pudiendo las fibras estar metalizadas o pigmentadas en caso necesario. La capa soporte o capa de recubrimiento 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.

Para fijar el parche sobre la tira de aplicación, la tira presenta en su superficie, al menos en la zona de los bordes del parche, una capa de adhesivo sensible a la presión. La fijación también se puede lograr con ayuda de una cinta adhesiva de doble cara.

50 La capa matriz del parche que contiene el principio activo puede incluir polímeros formadores de matriz, agentes facilitadores de la penetración en la piel, solubilizadores, reticulantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, espesantes y/u otras sustancias auxiliares usuales.

55 Como polímero formador de matriz se utiliza preferentemente al menos un polímero filmógeno seleccionado de entre el grupo que incluye hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, polietilenos, polietilenos clorados, 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, copolímeros de

5 etileno/alcohol polivinílico, copolímeros de etileno/viniloxietanol, copolímeros de cloruro de vinilo/acetato de vinilo, copolímeros 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 al menos uno de los adhesivos arriba indicados además de al menos uno de los polímeros citados.

Como solubilizadores se puede 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.

10 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 de polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, poliamida, copolímero de etileno/acetato de vinilo y/o silicona. Con ayuda de la membrana del depósito ya se puede conseguir una liberación controlada del principio activo desde el depósito.

15 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, alcoholes polivalentes de bajo peso molecular, por ejemplo propilenglicol o glicerina, o ésteres como miristato de isopropilo, compuestos tensioactivos o sus mezclas.

20 Como estabilizadores para la matriz que contiene el principio activo o para el contenido del 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.

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

25 El parche también puede contener, en una o más capas, al menos un agente ablandador o facilitador de 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 cáprico, grasa de coco, alcoholes polivalentes como 1,2-propanodiol, ésteres de alcoholes polivalentes como de glicerina con ácido levulínico o caprílico y alcoholes polivalentes eterificados.

30 La capa protectora exterior desprendible del parche y la capa protectora exterior desprendible del medio regulador del suministro de principio activo, que puede tener un tamaño idéntico al de la tira de aplicación y estar unido de forma desprendible al parche, el medio regulador del suministro de principio activo y la superficie de la tira de aplicación no cubierta por éste pueden ser de polietileno, poliéster, tereftalato de polietileno, polipropileno, polisiloxano, cloruro de polivinilo o poliuretano, y en caso dado con fibras de papel tratadas, por ejemplo celofán, y dado el caso pueden presentar al menos un revestimiento de silicona, fluorosilicona o fluorocarburo.

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

40 **Figura 1:** muestra un sistema de aplicación (1) según la invención para un sistema de suministro de principios activos que incluye una tira de aplicación en forma de película (2), un parche que contiene el principio activo (3) unido a ésta de forma desprendible, presentando una zona que contiene el principio activo (4), y un medio regulador del suministro de principio activo (6) separado del parche que, mediante una línea de plegado (5) de la tira de aplicación, después de desprender la capa protectora (no mostrada) tanto del parche que contiene el principio activo como del medio regulador del suministro de principio activo, se puede unir a la zona del parche que contiene el principio activo mediante plegamiento a lo largo de la línea de plegado (5).

Ejemplo

a) Producción de un parche que contiene buprenorfina

50 Se obtuvo una mezcla homogénea de 1.139 g de una solución de poliácrlato al 48% en peso de un copolímero de acrlato autorreticulable formado por acrlato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, ácido acrílico (disolventes: acetato de etilo:heptano:isopropanol:tolueno:acetilacetato, proporción 37:26:26:4:1), 100 g de ácido levulínico, 150 g de acetato de oleilo, 100 g de polivinilpirrolidona, 150 g de etanol, 200 g de acetato de etilo y 100 g de buprenorfina base. 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.

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

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

10 b) Producción de un medio regulador del suministro de principio activo con la siguiente estructura de capas:

- una capa protectora exterior desprendible;
- una capa adhesiva;
- una capa barrera al principio activo;
- una capa adhesiva;
- 15 – una capa protectora desprendible para la fijación sobre la tira de aplicación.

Para producir el medio regulador del suministro de principio activo, se tensó una lámina de tereftalato de polietileno con un espesor de 75 µm como capa barrera al principio activo 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 1a) exceptuando la buprenorfina y se secó durante 2 horas, con ello se obtuvo una capa adhesiva con un espesor de 90 µm. Esta capa adhesiva se unió de forma desprendible a una lámina basada en tereftalato de polietileno por una cara de ésta que había sido tratada con silicona.

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

25 Con ayuda de una herramienta troqueladora adecuada se troqueló el medio regulador del suministro de principio activo a un tamaño correspondiente al tamaño del parche producido en el ejemplo 1a).

30 c) Sobre una tira de una lámina de poliéster transparente, que se podía plegar en dos partes del mismo tamaño a lo largo de una línea de plegado, se fijaron a ambos lados de la línea de plegado y sobre la misma superficie por un lado el parche producido según 1a) y por otro lado el medio regulador del suministro de principio activo producido según 1b). La disposición de los dos elementos del sistema de suministro transdérmico corresponde a la disposición mostrada en la Figura 1. Para fijar el parche, la tira de aplicación se dotó de una capa adhesiva sensible a la presión en la zona en la que se iba a fijar el parche. La fijación del medio regulador del suministro de principio activo se llevó a cabo mediante la capa adhesiva que quedó expuesta después de desprender una de las capas protectoras exteriores desprendibles del medio.

35 Preferentemente, las capas protectoras exteriores desprendibles que quedan en el parche y el medio regulador del suministro de principio activo también se pueden desprender para después cubrir toda la superficie de la tira de aplicación, provista del parche y el medio, con una lámina protectora metalizada desprendible con un medio facilitador del desprendimiento.

40 Preferentemente, el sistema de aplicación según la invención se puede comercializar plegado a lo largo de la línea de plegado y envasado preferentemente de forma estéril y/o hermética a los gases.

REIVINDICACIONES

1. Sistema de aplicación (1) para un sistema de suministro de principios activos que incluye una tira en forma de película (2), un parche que contiene el principio activo (3) unido a ésta de forma desprendible y un medio regulador del suministro de principio activo (6) divisible también unido a la misma de forma desprendible y separado del parche que contiene el principio activo, presentando la tira en forma de película (2) una línea de plegado (5) correspondiente a su anchura y una anchura que corresponde al menos a la anchura del parche que contiene el principio activo (3) y a una anchura en caso dado mayor de una lámina protectora desprendible utilizada para cubrir la superficie adhesiva del parche que contiene el principio activo (3), correspondiendo la longitud de la tira (2) a un múltiplo de la longitud del parche (3), pudiendo colocarse de forma duradera el medio regulador del suministro de principio activo (6), después de retirar la lámina protectora desprendible del mismo, sobre la superficie que contiene el principio activo (4) del parche (3), después de retirar la lámina protectora de ésta, mediante plegamiento de la tira (2) a lo largo de la línea de plegado (5), y pudiendo aplicarse el parche provisto del medio regulador del suministro de principio activo directamente sobre la piel después de retirar la tira (2), presentando el medio regulador del suministro de principio activo (6) opciones de separación predeterminadas que permiten su división y consistiendo el medio regulador del suministro de principio activo (6) en un medio impermeable al principio activo o un medio retardante del suministro de principio activo, presentado la siguiente estructura de capas:
- 5 a') una capa protectora exterior desprendible;
- 10 b') una capa adhesiva que en caso dado retarda el suministro del principio activo;
- 15 c') en caso dado una capa que retarda adicionalmente el suministro del principio activo; y
- 20 d') otra capa adhesiva unida a la tira (2) de forma desprendible.
2. Sistema de aplicación según la reivindicación 1, caracterizado porque la tira consiste en una lámina de plástico, preferentemente transparente.
3. Sistema de aplicación según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque al menos la superficie de la tira (2) sobre la que está fijado el medio regulador del suministro de principio activo presenta propiedades de desprendimiento.
- 25 4. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el parche que contiene el principio activo y el medio regulador del suministro de principio activo están dispuestos sobre la misma superficie de la tira y en cada caso a una distancia tal de la línea de plegado (5) que, cuando la tira se pliega a lo largo de la línea de plegado (5), el medio regulador del suministro de principio activo queda dispuesto sobre la superficie del parche que contiene el principio activo (4).
- 30 5. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque tanto el medio regulador del suministro de principio activo (6) como el parche que lo contiene (3) están cubiertos con una lámina protectora exterior desprendible, que preferentemente presenta un medio de ayuda al desprendimiento.
6. Sistema de aplicación según la reivindicación 5, caracterizado porque el medio de ayuda al desprendimiento consiste en una línea debilitada en la lámina protectora o en una parte de la lámina protectora no unida a la parte restante de ésta.
- 35 7. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la lámina protectora del parche que contiene el principio activo (3) y la lámina protectora del medio regulador del suministro de principio activo (6) son de materiales diferentes.
- 40 8. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque, en caso de plegado a lo largo de la línea de plegado (5), las dos partes de la tira presentan al menos una diferencia de longitud tal que la parte de la tira (2) que está unida de forma desprendible al medio regulador del suministro de principio activo cubre al menos toda la superficie del medio regulador del suministro de principio activo (6) desde la línea de plegado.
9. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque, después de plegado a lo largo de la línea de plegado (5), las dos partes de la tira (2) presentan una longitud idéntica.
- 45 10. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el medio regulador del suministro de principio activo divisible e impermeable al principio activo es multicapa y presenta la siguiente estructura de capas:
- a) una capa protectora exterior desprendible;
- b) una capa adhesiva;
- 50 c) una capa barrera al principio activo;
- d) otra capa adhesiva que está unida a la tira (2) de forma desprendible.

11. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el medio regulador del suministro de principio activo divisible se puede dividir a través de líneas debilitadas, líneas perforadas o líneas de corte.
- 5 12. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el medio regulador del suministro de principio activo impermeable al principio activo se puede dividir de modo que, en cada caso, se puede cubrir del 10 al 90% de la superficie que contiene el principio activo (4) del parche.
13. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el tamaño del medio regulador del suministro de principio activo impermeable al principio activo corresponde, en cada caso, al 10 - 90% de la superficie que contiene el principio activo (4) del parche.
- 10 14. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el tamaño del medio regulador del suministro de principio activo que retarda el suministro del principio activo corresponde en cada caso al 10 - 100% de la superficie que contiene el principio activo (4) del parche.
15. Sistema de aplicación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque el parche (3) presenta un depósito que contiene el principio activo o una matriz que contiene el principio activo.

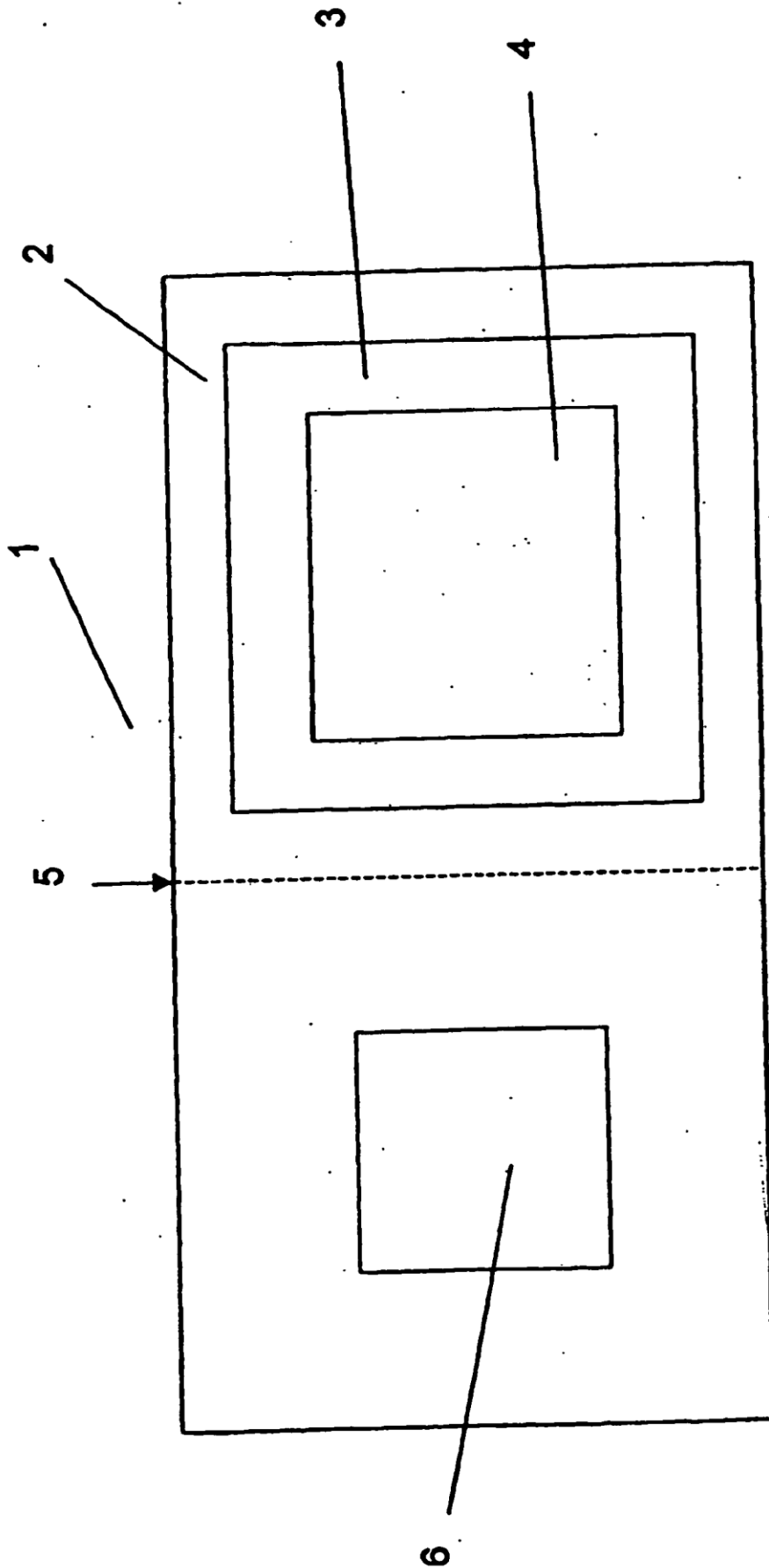


Fig. 1