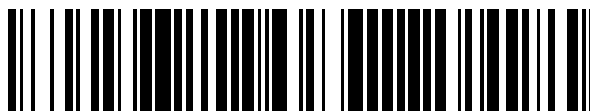


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 697**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08165952 .6**

96 Fecha de presentación: **13.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **2002826**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Sistema de suministro transdérmico con dosificación valorable**

30 Prioridad:

16.11.2000 US 714604

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2012

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, AVENUE CHARLES DE GAULLE
1653 LUXEMBOURG, LU**

72 Inventor/es:

WRIGHT, CURTIS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 697 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 suministro transdérmico con dosificación valorable.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a un sistema de suministro transdérmico que se aplica a la piel o las mucosas de un hospedador, para suministro sistémico de un agente terapéutico. Más particularmente, la invención está dirigida a un sistema de suministro transdérmico con dosificación valorable que comprende una pluralidad de unidades de parche conectadas a lo largo de uno o más bordes. La pluralidad de unidades de parche son divisibles en unidades respectivas a lo largo del uno o más bordes que tienen una o más líneas de separación. La dosificación proporcionada por el sistema de suministro transdérmico es proporcionar al número de unidades aplicadas por el usuario como se determina por un médico. Cada unidad de parche comprende al menos una capa de respaldo y una capa de fármaco formulada con al menos un agente terapéutico. El sistema de suministro transdérmico permite la administración de una dosis valorable de agente terapéutico sobre un soporte sólido a la piel o las mucosas de un hospedador. Adicionalmente, la invención está dirigida a un método de fabricación del sistema de suministro transdérmico. Aún más, la invención está dirigida a un método de suministro de una cantidad valorable de un agente terapéutico a un hospedador utilizando el sistema de suministro transdérmico de la invención.

Antecedentes de la invención

20 Un enfoque para suministro sostenido de un agente terapéutico es el uso de sistemas de suministro transdérmico tales como parches transdérmicos. Generalmente, los parches transdérmicos contienen un agente terapéutico y un adhesivo que permite que el dispositivo transdérmico se adhiera a la piel de un paciente, permitiendo el paso del agente activo desde el dispositivo a través de la piel del paciente. Diversas ventajas de la utilización de parches transdérmicos incluyen una tasa de suministro constante de agente terapéutico, mayor duración de acción (la posibilidad de que el parche se adhiera a la piel durante 1, 3, 7 días o más), aplicación no invasiva, aceptación mejorada por el paciente, y que el suministro de agente terapéutico puede interrumpirse en cualquier momento por retirada del sistema. La importancia de este medio de administración reside en el hecho de que el agente terapéutico puede suministrarse al torrente sanguíneo sin atravesar el tracto gastrointestinal y evitando un "primer paso" a través del sistema hepático antes de alcanzar el sitio diana. Esto podría evitar cualquier incompatibilidad gastrointestinal con los productos farmacéuticos y la destrucción indeseable de los productos farmacéuticos por el metabolismo en el tracto gastrointestinal. Una vez que el agente terapéutico ha atravesado la capa de la piel, el mismo es absorbido en el torrente sanguíneo, donde puede ejercer el efecto farmacoterapéutico deseado. Estos beneficios pueden obtenerse sin requerir que un profesional administre el agente terapéutico. La absorción transdérmica minimiza las variaciones inter- e intra-pacientes en lo que respecta a tales incompatibilidades y metabolismos. Por absorción transdérmica, se considera posible proporcionar una concentración más constante del producto farmacéutico en el cuerpo y alcanzar una mayor eficiencia de los productos farmacéuticos. Es posible, por absorción transdérmica apropiada, proporcionar una dosificación eficaz de agente terapéutico.

35 La práctica farmacéutica actual proporciona sistemas transdérmicos o parches transdérmicos que suministran agentes terapéuticos a dosificaciones fijadas. La tasa de suministro de agente terapéutico desde el parche a la piel o las mucosas del hospedador, conocida como la tasa de flujo, es constante y predeterminada por el parche individual que se prescribe. La economía de fabricación y la aprobación de los gobiernos limitan la disponibilidad de parches con dosificaciones diferentes. En la actualidad, un farmacéutico precisa almacenar parches múltiples cada uno de los cuales contiene diversas dosificaciones de agentes terapéuticos. Por ejemplo, un farmacéutico precisa almacenar 5 tipos diferentes de parche transdérmico, cada uno de los cuales tiene concentraciones de dosificación tales como 25, 50, 75, 100, 150 unidades por vez (microgramos/hora). Cuando un doctor prescribe un cierto parche que tiene una cierta concentración de dosificación a un paciente, el paciente adquiere un suministro suficiente de parches transdérmicos que tienen la dosificación fijada del agente terapéutico. Si la cantidad prescrita es demasiado fuerte, el paciente tendrá que adquirir otro suministro de parches transdérmicos que tenga una dosificación reducida del agente terapéutico. Si la cantidad prescrita es demasiado débil, el paciente tendrá que adquirir otro suministro de parches transdérmicos que tengan una dosificación incrementada de agente terapéutico. En esta práctica actual, los parches que no proporcionan la dosificación óptima para el paciente se desechan.

50 Por tanto, persiste una necesidad sentida desde hace mucho tiempo, pero no satisfecha en la actualidad de proporcionar un sistema de suministro transdérmico que pueda suministrar una dosificación valorable de agente terapéutico. Este sistema de suministro transdérmico de dosificación valorable presenta la ventaja de minimizar el desecho de parches transdérmicos que no proporcionan nivel de dosificación óptimo del agente terapéutico. Existe también necesidad de un sistema transdérmico que proporcione un control fino de dosificación del agente terapéutico para ser suministrado a un paciente. El sistema de suministro transdérmico de la presente invención resuelve el problema por proporcionar una disminución ajustable del agente terapéutico a partir de un solo sistema de suministro transdérmico. Esta invención reduce el número de tipos diferentes de parche transdérmico que tienen diversas concentraciones de dosificación que precisan ser almacenados por un farmacéutico. Por ejemplo, el farmacéutico arriba mencionado precisaría solamente almacenar dos tipos de sistema de suministro transdérmico de la presente invención. Un tipo tiene una dosificación de 25 unidades por parche y el segundo tipo tiene una dosificación de 75 unidades por unidad de parche. Partiendo de estos dos tipos de parche, es posible suministrar

diversas concentraciones de dosificación tales como 25, 50, 75,100 ó 150 unidades. Por ejemplo, con objeto de conseguir una concentración de 50 unidades, pueden utilizarse dos parches de la unidad de dosificación de 25 unidades por parche. Para alcanzar una concentración de 100 unidades, pueden utilizarse 4 parches del mismo tipo de parche. Para alcanzar una concentración de 150 unidades, pueden utilizarse dos parches de la unidad de la dosificación de 75 unidades por parche. En lugar de almacenar 5 clases de parche diferentes que contienen diferentes dosificaciones, solamente necesitarían guardarse dos clases de parches diferentes.

Sumario de la invención

La presente invención está basada en la observación del inventor de que puede suministrarse a la piel o las mucosas de un hospedador una dosificación óptima de agente terapéutico, por medio de un sistema de suministro transdérmico de dosificación valorable. El presente sistema aborda tres inconvenientes de la tecnología actual. En primer lugar, con la aparición del parche transdérmico, está implicada generalmente la auto-administración por un paciente. La aceptación de las instrucciones de aplicación por el paciente adquiere gran importancia. El presente sistema proporciona un método fácil de ajuste de la dosificación de agente terapéutico por el paciente mediante el uso del sistema de la invención siguiendo instrucciones simples del médico. En segundo lugar el presente sistema reduce el número de parches terapéuticos con dosificaciones diferentes que precisan ser guardadas por un farmacéutico. En tercer lugar, el presente sistema reduce el desperdicio de parches transdérmicos que tienen una dosificación subóptima del agente terapéutico.

Es un objeto de esta invención proporcionar un sistema de suministro transdérmico de dosificación valorable para el suministro sistémico de uno o más agentes terapéuticos a la piel o las mucosas de un hospedador.

El sistema comprende una pluralidad de unidades de parche conectadas a lo largo de uno o más bordes. Cada unidad de parche comprende: una capa de respaldo que tiene una superficie superior y una superficie inferior; una capa de fármaco dispuesta sobre la superficie superior de la capa de respaldo; y un medio para adherir la unidad de parche a la piel o las mucosas de una capa hospedadora, donde cada unidad de parche está definida por una o más líneas de separación en el borde.

En una realización, el sistema comprende una pluralidad de unidades de parche conectadas a lo largo de uno o más bordes. Cada unidad de parche comprende: (a) una capa de respaldo que tiene una superficie superior y una superficie inferior; (b) una capa de fármaco con capa de matriz dispuesta sobre la superficie superior de la capa de respaldo; y (c) una capa adhesiva dispuesta sobre la capa de fármaco con capa de matriz, en donde cada unidad de parche está definida por una o más líneas de separación en el borde y la capa de respaldo está rodeada de bordes que están libres de la capa de fármaco.

En una realización, el sistema comprende una pluralidad de unidades de parche conectadas a lo largo de uno o más bordes. Cada unidad de parche comprende: (a) una capa de respaldo que tiene una superficie superior y una superficie inferior; (b) una capa de fármaco con capa de matriz dispuesta sobre la superficie superior de la capa de respaldo; (c) una capa adhesiva dispuesta sobre la capa de fármaco con la capa matriz; y (d) una capa de recubrimiento dispuesta sobre la capa adhesiva, en donde cada unidad de parche está definida por una o más líneas de separación en el borde y la capa de respaldo está rodeada de bordes que están libres de la capa de fármaco.

En otra realización, el sistema de suministro transdérmico comprende una pluralidad de unidades de parche conectadas a lo largo de uno o más bordes. Cada unidad de parche comprende: una capa de respaldo que tiene una superficie superior y una superficie inferior; una capa de fármaco-en-adhesivo dispuesta sobre la superficie superior de la capa de respaldo; y una capa de recubrimiento dispuesta sobre la capa de fármaco-en-adhesivo, en donde cada unidad de parche está definida por una o más líneas de separación en el borde y la capa de respaldo está rodeada de bordes que están libres de la capa de fármaco-en-adhesivo.

Además, es un objeto de la presente invención proporcionar un sistema de suministro transdérmico que comprende una pluralidad de unidades de parche conectadas a lo largo de uno o más bordes. Cada unidad de parche comprende: una capa de respaldo que tiene una superficie superior y una superficie inferior; una capa de fármaco-en-adhesivo dispuesta sobre la superficie superior de la capa de respaldo; una capa limitante de la liberación dispuesta sobre la capa de fármaco y adhesivo; una segunda capa de fármaco-en-adhesivo dispuesta sobre la capa limitante de la liberación; y una capa de recubrimiento dispuesta sobre la capa limitante de la liberación, en donde cada unidad de parche está definida por una o más líneas de separación en el borde.

Adicionalmente, es un objeto de la presente invención proporcionar un método de fabricación del sistema de suministro transdérmico que suministra una dosificación valorable de fármacos a un paciente. El método comprende formar una capa de respaldo con superficies superior e inferior, estando dividida dicha capa de respaldo en más de una unidad por una o más líneas de separación. Una capa de fármaco-en-matriz está dispuesta sobre la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, dejando un borde por todos los lados de la capa de respaldo. Una capa adhesiva está dispuesta sobre la capa de fármaco-en-matriz. Una capa de recubrimiento está dispuesta luego encima de la capa adhesiva.

- Adicionalmente, es un objeto de la presente invención proporcionar un método de fabricación del sistema de suministro transdérmico que suministra una dosificación valorable de fármacos a un paciente. El método comprende formar una capa de respaldo con superficies superior e inferior, estando dividida dicha capa de respaldo en más de una unidad por una o más líneas de separación. Está dispuesta una capa de fármaco en adhesivo sobre la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, dejando un borde por todos los lados de la capa de respaldo. Una capa de recubrimiento está dispuesta encima de la capa adhesiva.
- Además, en una realización, el método comprende los pasos de formar una capa de respaldo con superficies superior e inferior, estando dividida dicha capa de respaldo en más de una unidad por una o más líneas de separación. Está dispuesta una capa de fármaco-en-adhesivo sobre la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, dejando un borde por todos los lados de la capa de respaldo. Una membrana semi-permeable está dispuesta sobre la película de respaldo a fin de retener el fármaco-en-adhesivo dentro del borde. Una segunda capa de fármaco-en-adhesivo está dispuesta sobre la membrana semi-permeable. Una capa de recubrimiento está dispuesta sobre la capa de fármaco-en-adhesivo.
- Finalmente, es un objeto de la presente invención proporcionar un método de suministro de un agente terapéutico a través de la piel o la mucosa de un paciente. El método comprende proporcionar un sistema de suministro transdérmico; separar un número prescrito de unidades de parches del sistema de suministro transdérmico a lo largo de al menos una línea de separación; y retirar la capa de recubrimiento dejando expuesta la capa adhesiva y aplicando la misma sobre la piel o la mucosa.

Breve descripción de los dibujos

- Las diversas ventajas y nuevas características de esta invención quedarán más claras a partir de una lectura de la Descripción Detallada de la Presente Invención en asociación con los dibujos que se adjuntan, en los cuales los números de referencia iguales se refieren a partes iguales.
- Fig. 1 ilustra un diagrama esquemático que muestra una realización del sistema de suministro transdérmico de la invención.
- Fig. 2 ilustra un diagrama esquemático que muestra una realización del sistema de suministro transdérmico de la invención.
- Fig. 3a ilustra un diagrama esquemático que muestra una sección transversal de un sistema de suministro transdérmico de tipo matriz de la invención.
- Fig. 3b ilustra un diagrama esquemático que muestra una sección transversal de un sistema de suministro transdérmico monolítico de tipo fármaco-en-adhesivo de la invención.
- Fig. 3c ilustra un diagrama esquemático que muestra una sección transversal de un sistema de suministro transdérmico multilaminar de tipo fármaco-en-adhesivo de la invención.

Descripción detallada de la invención

Sistema de suministro transdérmico de la invención

- En general, esta invención está dirigida a un sistema de suministro transdérmico divisible que puede suministrar una dosificación valorable del agente terapéutico a la piel o las mucosas de un paciente. El sistema de la presente invención comprende una pluralidad de unidades de parche unidas unas a otras a lo largo de uno o más bordes. Dicho de otro modo, el sistema comprende unidades divisibles de parche terapéutico, suministrando así una cantidad controlada de agente terapéutico proporcional al número de unidades de parche deseadas. Como se ilustra en la figura 1, el sistema de suministro transdérmico 10 comprende una pluralidad de unidades. En esta realización, existen cuatro (4) unidades 20 en el sistema 10 dispuestas en 2 columnas con 2 filas (es decir formando 2x2). Cada unidad 20 comprende cuatro bordes 30 que rodean una zona de suministro terapéutico 40. La pluralidad de parches terapéuticos son divisibles a lo largo del borde. El borde puede estar perforado para formar una línea de separación que facilita la división de los parches terapéuticos en una o más unidades que comprenden una o más dosis de agente terapéutico. En esta realización, cada unidad 20 tiene dos líneas de separación 50.
- En otra realización que se ilustra en la figura 2, el sistema de suministro transdérmico valorable 10 comprende una pluralidad de unidades de parche terapéutico dispuestas en una sola fila. En este caso, existen cinco (5) unidades 20 en el sistema 10. Cada unidad 20 comprende 4 bordes 30 que rodean una zona de suministro terapéutico 40. Análogamente a la realización de la figura 1, la pluralidad de parches terapéuticos son divisibles a lo largo del borde. En esta realización, las dos (2) unidades 20 en los extremos del sistema de suministro transdérmico 10 tienen una sola línea de separación 50, mientras que las tres (3) unidades en el centro del sistema de suministro transdérmico tienen dos líneas de separación.

Un parche adecuado para uso con la invención debería contener al menos: (1) una capa de respaldo y (2) una capa que comprende el agente terapéutico. Cada unidad de parche está rodeada por un borde que está exento de agentes terapéuticos. El parche puede comprender un medio adhesivo para fijación a la superficie de la piel o las mucosas. En una realización preferida, está presente también una capa de recubrimiento para proteger la capa que comprende el agente terapéutico. En otra realización preferida, la capa de recubrimiento comprende un cierre hermético susceptible de desprendimiento que puede estar formado por termosellado o por un adhesivo. En otra realización preferida, la capa de recubrimiento tiene una muesca que permite la separación fácil de la capa de recubrimiento del parche.

5 Parches preferidos que son adecuados para uso en esta invención incluyen, por ejemplo, (1) el parche de tipo matriz; (2) el parche monolítico de tipo fármaco-en-adhesivo; y (3) el parche multilaminar de tipo fármaco-en-adhesivo (Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. p. 249-297). Estos parches son bien conocidos en la técnica.

Para la práctica de la invención, los más preferidos son los parches de tipo matriz.

Sistema transdérmico de tipo matriz

15 La figura 3a ilustra una realización del sistema de la invención que utiliza un parche de matriz. El parche de matriz comprende una capa de respaldo 60 que comprende dos superficies opuestas. Una de las superficies está en contacto con un fármaco con capa de matriz 70, que es una capa de matriz que contiene un agente terapéutico, y una capa adhesiva 80. La capa de fármaco con matriz 70 no cubre el área entera de la unidad de parche, sino que está confinada a la zona de suministro de fármaco 40 como se muestra en las figuras 1 y 2, dejando un borde 30 que rodea la zona de suministro de fármaco 40. Una línea de separación 50 divide los bordes 30 de las unidades de parche adyacentes 20. La línea de separación facilita la división del sistema en unidades separadas. La línea de separación puede estar formada por perforaciones o debilidades creadas en la capa de respaldo.

20 En una realización preferida, un revestimiento de desprendimiento (no representado) está dispuesto sobre la capa adhesiva 80 o la capa de fármaco con matriz 70. En algunos casos, puede ser necesario incluir una capa impermeable (no representada) sobre la superficie de la capa de respaldo 60 que está en contacto con la capa de fármaco con matriz 70 para minimizar la liberación del fármaco a la película de respaldo (v.g., patente U.S. No. 4336243). La matriz que contiene el agente terapéutico se mantiene contra la piel por medio de la capa adhesiva 80.

25 La capa de respaldo puede estar formada por fibras tejidas o trenzadas o alambres, membranas, entramados porosos o fibrosos hechos de polímero. El o los polímeros útiles para formar el parche terapéutico deben ser aquéllos que son biocompatibles y evitan la irritación a la piel o las mucosas. La capa de respaldo puede estar hecha de un material farmacéuticamente aceptable que es impermeable al agente terapéutico utilizado. La capa de respaldo sirve preferiblemente como recubrimiento protector para el agente terapéutico y puede proporcionar también una función de soporte. Ejemplos de materiales adecuados para fabricación de la capa de respaldo son películas sintéticas como polímeros de polietileno de alta y baja densidad, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, poliésteres tales como poli(ftalato de etileno), láminas metálicas, laminados de papel metalizado de películas polímeras adecuadas, y materiales textiles. Otros ejemplos para materiales de respaldo son de materiales naturales como algodón, lana, etc. Preferiblemente, los materiales utilizados para la capa de respaldo son laminados de tales películas de polímero con una lámina metálica tal como lámina metálica de aluminio. Un tipo preferido del material de respaldo es material de uretano no tejido, tal como se describe en, por ejemplo, la patente U.S. No. 5.230.701 concedida a Meyer *et al.* Más preferiblemente, las películas de respaldo son oclusivas y están constituidas por un aceite poliolefínico. Las películas de respaldo oclusivas, tales como poliésteres sintéticos, dan como resultado la hidratación de las capas exteriores de la capa córnea de la piel, mientras que los respaldos no oclusivos permiten que el área respire (*es decir*, favorecen la transmisión del vapor de agua desde la superficie de la piel). La capa de respaldo puede tener cualquier espesor apropiado que proporcione las funciones deseadas de protección y soporte.

30 35 40 45 Un espesor adecuado será desde aproximadamente 10 a aproximadamente 200 micrómetros. Los materiales y espesores deseables serán evidentes para el profesional experto.

50 Generalmente, la capa de barniz está formada por polímeros biológicamente aceptables capaces de formar paredes delgadas o recubrimientos a través de los cuales los productos farmacéuticos pueden pasar a una velocidad controlada. Ejemplos de materiales matriz adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, polímeros lipófilos, tales como polidimetilsiloxano, y polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), hidrogeles basados en gelatina, o mezclas polivinilpirrolidona/poli(óxido de etileno). Una lista no limitante de materiales ilustrativos para inclusión en la matriz de polímero incluye polietileno, polipropileno, copolímeros etileno/propileno, copolímeros etileno/acrilato de etilo, copolímeros etileno/acetato de vinilo, siliconas, caucho, homo-, co- o polímeros de bloques sintéticos semejantes a caucho, ésteres poliacrílicos y los copolímeros de los mismos, poliuretanos, poliisobutileno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímero cloruro de vinilo-acetato de vinilo, polímero de polimetacrilato (hidrogel) poli(cloruro de vinilideno), poli(tereftalato de etileno), copolímero etileno-alcohol vinílico, copolímero etileno-viniloxietanol, siliconas con inclusión de copolímeros de silicona tales como copolímeros polisiloxano-poli-metacrilato, polímeros de celulosa (v.g., etil-celulosa, y ésteres de celulosa), policarbonatos, politetrafluoretileno y mezclas de los mismos.

55

Materiales preferidos para inclusión en la capa de matriz pueden ser cualesquiera elastómeros de silicona de las estructuras generales de los polidimetilsiloxanos, *v.g.*, polímeros de silicona. Se prefieren polímeros de silicona reticulados que son farmacéuticamente aceptables. Otros materiales preferidos para inclusión en la capa de matriz de polímero incluyen: polímeros de silicona que son copolímeros reticulables que tienen unidades de dimetil- y/o dimetilvinil-siloxano que pueden reticularse utilizando un catalizador de peróxido adecuado. Se prefieren también aquellos polímeros constituidos por copolímeros de bloques basados en estireno y 1,3-dienos (particularmente copolímeros de bloques lineales estireno-isopreno de copolímeros de bloques estireno-butadieno), poliisobutilenos, y polímeros basados en acrilato y/o metacrilatos.

La capa de matriz de polímero puede incluir opcionalmente un agente de reticulación farmacéuticamente aceptable. Agentes de reticulación adecuados incluyen, *v.g.*, tetrapropoxisilano.

Puede utilizarse una capa adhesiva para fijar el parche transdérmico a la piel del paciente durante un periodo de administración deseado, *v.g.*, aproximadamente 5 a aproximadamente 8 días. Si la capa adhesiva del parche transdérmico no consigue proporcionar adhesión durante el periodo de tiempo adecuado, es posible mantener el contacto entre el parche transdérmico y la piel mediante, por ejemplo, fijación del parche transdérmico a la piel del paciente con una cinta adhesiva, *v.g.*, cinta quirúrgica. No es crítico para los propósitos de la presente invención si la adhesión del parche transdérmico a la piel del paciente se consigue exclusivamente por la capa adhesiva del parche transdérmico o en conexión con una fuente adhesiva periférica, tal como cinta quirúrgica, con tal que el parche transdérmico esté adherido a la piel del paciente durante el periodo de administración requerido.

La capa adhesiva es preferiblemente una capa adhesiva permeable al ingrediente activo que une el dispositivo con la piel o las mucosas del hospedador. La misma es también preferiblemente aceptable desde el punto de vista dermatológico. Cada capa adhesiva permeable al ingrediente activo es preferiblemente un adhesivo de contacto. En la presente invención puede utilizarse cualquiera de los adhesivos de contacto bien conocidos y dermatológicamente aceptables que permiten la migración del fármaco a su través.

Algunos adhesivos permeables adecuados incluyen resinas acrílicas o metacrílicas tales como polímeros de alcohol-ésteres de los ácidos acrílico o metacrílico y alcoholes tales como n-butanol, isopentanol, 2-metilbutanol, 1-metilbutanol, 1-metilpentanol, 2-metilpentanol, 3-metilpentanol, 2-etilbutanol, isooctanol, n-decanol, o n-dodecanol, solos o copolimerizados con monómeros etilénicamente insaturados tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamidas, N-alcoximetil-acrilamidas, N-alcoximetil-metacrilamidas, N-t-butilacrilamida, ácido itacónico, acetato de vinilo, ácidos alquil-maleámicos ramificados en N en los cuales el grupo alquilo tiene 10-24 átomos de carbono, diacrilatos de glicol, o mezclas de estos monómeros; elastómeros de poliuretano; polímeros vinílicos tales como poli(alcohol vinílico), polivinil-éteres, polivinilpirrolidona, y poli(acetato de vinilo); resinas urea-formaldehído; resinas fenol-formaldehído; derivados de celulosa tales como etilcelulosa, metilcelulosa, nitrocelulosa, acetato-butilato de celulosa y carboximetilcelulosa; y gomas naturales tales como guar, goma arábiga, pectina, almidón, dextrina, gelatina, caseína, etc. Otros adhesivos de contacto adecuados incluyen adhesivos de contacto de poli-isobutileno, adhesivos de contacto de caucho y adhesivos de contacto de silicona. Los adhesivos pueden encontrarse también en forma de composiciones con agentes adherentes y estabilizadores como es bien conocido en la técnica. Cualquiera de los adhesivos de contacto hipoalergénicos dermatológicamente aceptables y bien conocidos puede utilizarse en la práctica de esta invención. Adhesivos ilustrativos incluyen resinas acrílicas o metacrílicas tales como polímeros de ésteres de ácido acrílico o metacrílico con alcoholes tales como n-butanol, n-pentanol, isopentanol, 2-metilbutanol, 1-metilbutanol, 1-metilpentanol, 2-metilpentanol, 3-metilpentanol, 2-etilbutanol, isooctanol, n-decanol, o n-dodecanol, solos o copolimerizados con monómeros etilénicamente insaturados tales como ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilamida, metacrilamida, N-alcoximetil-acrilamidas, N-alcoximetil-metacrilamidas, N-terc.butilacrilamida, ácido itacónico, acetato de vinilo, ácidos alquil-maleámicos ramificados en N en los cuales el grupo alquilo tiene 10 a 24 átomos de carbono, diacrilatos de glicol, o mezclas de éstos; cauchos naturales o sintéticos tales como estireno-butadieno, butil-éter, neopreno, poliisobutileno, polibutadieno, y poliisopreno; poli(acetato de vinilo), resinas urea-formaldehído; resinas fenol-formaldehído; resinas resorcinol-formaldehído, derivados de celulosa tales como etil-celulosa, metil-celulosa, nitrocelulosa, acetato-butilato de celulosa, y carboximetil-celulosa; y gomas naturales tales como guar, arábiga, pectinas, almidón, dextrina, albúmina, gelatina, caseína, etc. Los adhesivos pueden encontrarse en forma de composiciones con sustancias adherentes y estabilizadores como es bien conocido en la técnica.

Los adhesivos que se prefieren por su permeabilidad al agente activo incluyen adhesivos de copolímeros acrílicos tales como AS-351 HSX de Avery Chemical Company, preferiblemente a un peso de revestimiento comprendido entre 25 y 35 g/m². Este adhesivo de contacto es un polímero reticulable que proporciona una película permanentemente adherente que tiene un contenido total de sólidos de aproximadamente 52%, viscosidad Brookfield (LVT/husillo No. 4/12 rpm @ 25°C) comprendida entre aproximadamente 15.000 y 25.000 cps para un peso por galón de aproximadamente 7,4 libras (0,89 kg/l). El mismo puede diluirse también con hexano o tolueno hasta un intervalo deseado de sólidos y/o de viscosidad, particularmente para uso en equipo de recubrimiento convencional.

En realizaciones preferidas, el parche transdérmico incluye una capa de recubrimiento protectora susceptible de desprendimiento. La capa de recubrimiento protectora se retira antes de la aplicación, y está constituida por los materiales utilizados para la capa de respaldo arriba descrita con tal que los mismos puedan retirarse, por ejemplo,

por un tratamiento con silicona. Otras capas de recubrimiento protectoras que pueden retirarse, por ejemplo, son polite-trafluoretileno, papel tratado, alofana, poli(cloruro de vinilo), y análogos. Generalmente, la capa protectora que puede desprenderse está en contacto con la capa adhesiva y proporciona un medio conveniente de mantenimiento de la integridad de la capa adhesiva hasta el tiempo de aplicación deseado.

- 5 En otra realización preferida, el sistema de suministro transdérmico comprende una pluralidad de parches terapéuticos que se guardan en una bolsa que puede volver a sellarse.

Sistema transdérmico monolítico de fármaco-en-adhesivo

10 La figura 3b ilustra una realización del sistema de la presente invención que utiliza un parche monolítico de fármaco-en-adhesivo. El diseño del parche monolítico de fármaco-en-adhesivo se caracteriza por la inclusión de la formación de agente terapéutico en la capa de adhesivo que está en contacto con la piel, formando la capa de fármaco-en-adhesivo 100, una capa de respaldo 60 y preferiblemente, un revestimiento de desprendimiento (no representado). El adhesivo libera el agente terapéutico y adhiere también el parche a la piel. El sistema de fármaco-en-adhesivo no requiere una capa adhesiva separada y por tanto se minimiza el espesor del parche (v.g., patente U.S. 4.752.087). Por esta razón, los parches de tipo fármaco-en-adhesivo son delgados y cómodos. Como se ilustra en las figuras 1 y 2, cada unidad del sistema transdérmico comprende uno o más bordes hechos de una capa de respaldo que rodea una zona de suministro de fármaco 40. La capa de fármaco-en-adhesivo 100 no cubre el área entera de la unidad del parche sino que está confinada a la zona de suministro de fármaco 40 como se muestra en las figuras 1 y 2, dejando un borde 30 que rodea la zona de suministro de fármaco 40. Como en cualquier diseño de parche, la pluralidad de parches terapéuticos son divisibles a lo largo del borde. El borde puede estar perforado para formar una línea de separación 50 que facilita la división de los parches terapéuticos en una o más unidades de parche que comprenden una o más dosis de agente terapéutico o fármaco respectivamente.

Sistema transdérmico multilaminar de fármaco-en-adhesivo

25 La figura 3c ilustra una realización del sistema de la presente invención que utiliza un parche multilaminar de fármaco-en-adhesivo. El diseño de parche multilaminar de fármaco-en-adhesivo incorpora además una membrana semipermeable adicional 200 entre dos o más capas distintas de fármaco-en-adhesivo 100 bajo una sola capa de respaldo 60 (Peterson, T.A., y Dreyer, S.J. Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 21: 477-478). Cada una de las capas de la capa de fármaco-en-adhesivo 100 o la membrana semipermeable 200 no cubre el área total de la unidad de parche sino que está(n) confinada(s) a la zona de suministro de fármaco como se muestra en las figuras 1 y 2, dejando un borde 30 que rodea la zona de suministro de fármaco. Los bordes 150 de cada una de las membranas semipermeables 200 están asegurados a la película de respaldo 60 a fin de mantener la capa de fármaco-en-adhesivo en su lugar. Como en cualesquiera diseños de parche, la pluralidad de parches terapéuticos son divisibles a lo largo del borde. El borde puede estar perforado para formar una línea de separación 50 que facilita la división de los parches terapéuticos en una o más unidades que comprenden una o más dosis de agente terapéutico o fármaco, respectivamente.

35 En una realización, puede utilizarse una capa de liberación limitante con cualesquiera diseños de parche, especialmente el parche multilaminar, que incluyen películas delgadas no porosas de etileno-acetato de vinilo o películas delgadas microporosas de polietileno. Capas limitantes de la liberación adecuadas incluyen, pero sin carácter limitante, películas poliéster oclusivas, opacas, o claras con un recubrimiento delgado de revestimiento de liberación de contacto (v.g., silicona-fluosilicona, y polímeros basados en perfluorocarbonos). Los materiales de la capa limitante de la liberación de esta invención, que pueden ser o no controladores de la velocidad en caso deseado, son conocidos en la técnica. Las capas limitantes de la liberación están disponibles comercialmente y pueden fabricarse por una multitud de métodos diferentes, como se describe en R. E. Kesting, Synthetic Polymer Membranes, McGraw Hill, capítulos 4 y 5, 1971; J. D. Ferry, Ultrafiltration Membranes, Chemical Review, Vol. 18, página 373, 1934. Con objeto de obtener los resultados más ventajosos, los materiales deberían estar conformados en estructuras con la morfología deseada de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica para alcanzar la tasa de liberación de fármaco deseada. Adicionalmente, el material debe tener la resistencia química apropiada para el fármaco utilizado y ser no tóxico cuando se utiliza como elemento del parche de la invención. Materiales útiles en la formulación de una capa limitante controladora de la velocidad utilizada en esta invención incluyen, pero sin carácter limitante, los siguientes: policar-bonatos, es decir, poliésteres lineales de ácidos carbónicos en los cuales se repiten grupos carbonato en la cadena del polímero, por fosgenación de un compuesto dihidroxi-aromático tal como bisfenol A. Tales materiales son vendidos bajo la designación comercial Lexan por la General Electric Company. Poli(cloruros de vinilo); un material de este tipo es vendido bajo la designación comercial Geon 121 por B.G. Goodrich Chemical Company. Poliaminas tales como polihexametilen-adipamida y otras poliamidas de este tipo conocidas popularmente como "nailon". Copolíme-ros modacrílicos, tales como el vendido bajo la designación comercial DYNEL están formados por poli(cloruro de vinilo) (60 por ciento) y acrilonitrilo (40 por ciento), copolímeros estireno-ácido acrílico, y análogos. Son útiles las polisulfonas, tales como las del tipo caracterizado por grupos difenilsulfona en la cadena lineal de las mismas. Tales materiales están disponibles de Union Carbide Corporation bajo la designación comercial P-1700. Polímeros haloge-nados tales como poli(fluoruro de vinilideno) vendidos bajo la designación comercial Kynar por Pennsalt Chemical Corporation, poli(fluoruro de vinilo) vendido bajo el nombre comercial Tedlar por E.I. DuPont de Nemous & Co., y el polifluorohalocarbono vendido bajo la designación comercial Aclar por Allied Chemical Corporation. Policloroéteres tales como el vendido

bajo el nombre comercial Penton por Hercules Incorporated, y otros poliéteres termoplásticos de este tipo. Polímeros acetal tales como el poliformaldehído vendido bajo el nombre comercial Delrin por E.I. Du-Pont de Nemours & Co., y análogos. Resinas acrílicas tales como poli(acrilonitrilo-poli(metacrilato de metilo), poli (metacrilato de n-butilo) y análogos. Pueden utilizarse también otros polímeros tales como poliuretanos, poliimididas, polibencimidazoles, poli(acetato de vinilo), aromáticos y alifáticos, poliéteres, ésteres de celulosa, (v.g., triacetato de celulosa; celulosa; colodión (nitrato de celulosa con 11% de nitrógeno); resinas epoxi; olefinas, v.g., polietileno-poli(propileno); caucho poroso; poli(óxido de etileno) reticulado; polivinilpirrolidona reticulada; poli(alcohol vinílico) reticulado; estructuras polielectrolíticas formadas por dos polímeros asociados iónicamente del tipo que se reivindica en las Patentes de EE.UU. Núms. 3.549.016 y 3.546.141; derivados de poliestireno tales como poli(estirenosulfonato de sodio) y cloruro de polivinilbenciltrimetilamonio; poli(metacrilato de hidroxietilo); poli(isobutilvinil-éter) y análogos. Un gran número de copolímeros que pueden estar formados por reacción de diversas proporciones de monómeros de dicha lista anteriormente mencionada de polímeros son también útiles para preparar la capa límite controladora de la velocidad utilizada en la invención.

La capa límite de liberación controladora de la velocidad puede tener diversos espesores que dependen de la naturaleza de la membrana, su porosidad y el número de membranas utilizadas en la combinación. Típicamente, se emplea un espesor de 20 a 200 micrómetros.

Agentes terapéuticos aplicables

Los agentes terapéuticos aplicables que pueden incluirse en el parche transdérmico pueden ser cualesquiera sustancias terapéuticas o fármacos. El agente terapéutico puede encontrarse en diversos estados físicos, v.g., distribución molecular, formas cristalinas o formas arracimadas. Un agente terapéutico puede estar encapsulado por liposomas. Agentes terapéuticos que comprenden liposomas utilizados en la presente invención pueden prepararse de diversas maneras conocidas en la técnica. Por ejemplo, técnicas de microencapsulación para la preparación de microcápsulas que tienen una pared o membrana de material polímero se describen en la bibliografía, tales como "Microencapsulation and Related Drug Processes", por P.D. Deasy, Marcel Dekker Inc. Nueva York (1984).

En la práctica de esta invención, puede emplearse cualquier fármaco con acción sistémica que pueda ser absorbido por la superficie del cuerpo a la cual se aplica el parche transdérmico, consistente con sus dosificaciones y usos conocidos. Por supuesto, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado variará dependiendo del fármaco particular utilizado. Fármacos sistémicos adecuados para administración por el sistema reivindicado incluyen aquéllos que son útiles en el tratamiento de la emesis y la náusea como se describen en la patente U.S. No. 4031894, v.g., preferiblemente, escopolamina. Otros fármacos sistémicos adecuados se describen en la patente U.S. No. 3996934 e incluyen, sin limitación, agentes antimicrobianos tales como penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, cloranfenicol, y sulfonamidas; narcóticos y analgésicos potentes tales como fentanil y etorfina; y anestésicos locales tales como buprenorfina, penzocaína, morfina y derivados de morfina, lidocaína, prilocaína, me-pivacaína o antirreumáticos/anti-inflamatorios no esteroideos tales como indometacina, diclofenaco o etopenamato; sedantes tales como pentobarbital-sodio, fenobarbital, secobarbital-sodio, codeína, (a-bromoisovaleril)urea, carbromal, y fenobarbital sodio, activadores psíquicos tales como un acetato de 3-(2-aminopropil)indol y acetato de 3-(2-aminobutil)indol; tranquilizantes tales como reserpina, hidrocloreto de clorpromazina, e hidrocloreto de tiopropazato; hormonas tales como adrenocorticosteroides, por ejemplo 6-a-metilprednisolona; esteroides andrógenos, por ejemplo metiltestosterona, y fluoximesterona; esteroides estrógenos, por ejemplo estrona, 17-6-estradiol y etinil-estradiol; progesterona, y noretindrona; y tiroxina; antipiréticos tales como aspirina, salicilamida, y salicilato de sodio; morfina y otros analgésicos narcóticos; antidiabéticos, v.g., insulina; agentes cardiovasculares, v.g., nitroglicerina, y glicósidos cardíacos tales como digitoxina, digoxina, ouabaina; agentes anti-espasmódicos tales como atropina, bromuro de metescopolamina, bromuro de metescopolamina con fenobarbital; anti-malariales tales como las 4-aminoquinolinas, 9-amino-quinolinas, y pirimetamina; y agentes nutricionales tales como vitaminas, aminoácidos esenciales, y grasas esenciales.

Adicionalmente, en la práctica de esta invención pueden emplearse una gran diversidad de fármacos tópicamente activos consistentes con sus dosis y utilización conocidas. Fármacos adecuados incluyen, sin limitación: antitranspirantes, v.g., cloruro de aluminio; desodorantes, v.g., hexaclorofeno, cloruro de metil-bencetonio; astringentes, v.g., ácido tánico; irritantes, v.g., salicilato de metilo, alcanfor, cantárida; queratolíticos, v.g. ácido benzoico, ácido salicílico, resorcinol, yodoclorhidroxiquina; agentes antifúngicos, tales como tolnaftato, griseofulvina, nistatina y anfotericina; agentes anti-inflamatorios, tales como corticosteroides, v.g., hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona, acetónido de triamcinolona, fluorocortisona, fluoradrenolona, flumetasona, dexametasona-fosfato de sodio, betametasona, desmetasona-fosfato de sodio, valerato de betametasona, acetónido de fluocinolona; fluo-rometolona; e hidrocloreto de pramoxina; agentes antineoplásicos, v.g. metotrexato, y agentes antibacterianos, tales como bacitracina, neomicina, eritromicina, hidrocloreto de tetraciclina, hidrocloreto de clortetraciclina, cloranfenicol, oxitetraciclina, polimixina B, nitrofurazona, mafénido (alfa-amino-p-toluenosulfonamida), hexaclorofeno, cloruro de benzazonio, cloruro de cetalconio, cloruro de metilbencetonio, y sulfato de neomicina.

Se apreciará que, con relación a la lista de fármacos arriba expuesta, la caracterización del fármaco como "sistémica o tópicamente" activo se da para propósitos de clasificación, pudiendo ser un fármaco dado tanto sistémica como tópicamente activo dependiendo de su modalidad de utilización.

Los fármacos empleados para adyugar al tratamiento de los problemas asociados con la dilatación cardiaca pueden ser un agente terapéutico adecuado para uso en la presente invención. Por ejemplo, pueden utilizarse la enzima convertidora de digoxina-angiotensina, e inhibidores de la ACE, tales como captopril y enalapril.

5 Otros fármacos adecuados incluyen los vasodilatadores coronarios descritos en la patente U.S. No. 3.742.951, tales como compuestos que tienen resto nitrato. Algunos vasodilatadores coronarios adecuados incluyen nitratos orgánicos e inorgánicos tales como nitrato de amilo, nitroglicerina (trinitrato de glicerilo), nitrato de sodio, tetranitrato de eritritilo, tetranitrato de pentaeritritol, dinitrato de isosorbida, hexanitrato de manitol, trolnitrato-fosfato (bifosfato de trietanolamina) y análogos. La nitroglicerina es un vasodilatador coronario preferido. Son también adecuados los fármacos bloqueantes beta-adrenérgicos tales como propanolol.

10 Cuando se practica la invención, pueden incorporarse agentes antifúngicos tales como ciclopirox, cloroxilenol, triacetina, sulconazol, nistatina, ácido undecilénico, tolnaftato, miconizol, clotrimazol, oxiconazol, griseofulvina, econazol, quetoconazol, y anfotericina B. También pueden utilizarse agentes antibióticos tales como mupirocina, eritro-micina, clindamicina, gentamicina, polimixina, bacitracina, sulfadiazina de plata, y análogos. Agentes antisépticos tales como yodo, povidona-yodo, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorhexidrina, nitrofurazona, peróxido de benzoílo, peróxido de hidrógeno, hexaclorofeno, fenol, resorcinol, y cloruro de cetilpiridinio podrían incorporarse análogamente en la formulación tópica de fármacos o en el parche. Adicionalmente, pueden incorporarse anti-inflamatorios tales como hidrocortisona, prednisona, triamcinolona, betametasona, dexametasona, y análogos.

20 Además de los fármacos arriba mencionados, pueden prepararse y utilizarse en la práctica de la invención derivados simples y farmacológicamente aceptables de los fármacos, tales como éteres, ésteres, amidas, acetales, sales, etc., o formulaciones de estos fármacos, que tienen la permeabilidad o transporte del polímero deseada, o propiedades de transporte. Los fármacos arriba mencionados pueden utilizarse juntos o en combinación con otros, y entre ellos.

25 Los fármacos anteriores y otros fármacos pueden estar presentes en el parche terapéutico de la invención solos o en forma de combinación con vehículos farmacéuticos. Los vehículos farmacéuticos aceptables para el propósito de esta invención son los vehículos conocidos en la técnica que no afectan desfavorablemente al fármaco, al hospedador, o al material que comprende el sistema de suministro transdérmico. Vehículos farmacéuticos adecuados incluyen agua estéril; solución salina, dextrosa; dextrosa en agua o solución salina, productos de condensación de aceite de ricino y óxido de etileno que combinan aproximadamente 30 a 35 moles de óxido de etileno por mol de aceite de ricino; gliceril-triésteres líquidos de un ácido graso de peso molecular inferior; alcanoles inferiores, aceites tales como aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y análogos, hidrocarburos tales como aceites minerales y siliconas, con emulsionantes tales como mono- o diglicéridos de un ácido graso, o un fosfátido, v.g., lecitina, y análogos; glicoles; polialquilen-glicoles; medios acuosos en presencia de un agente de suspensión, por ejemplo, carboximetil-celulosa sódica; alginato de sodio; polivinil-pirrolidona; y análogos, solos o con agentes dispersantes adecuados tales como lecitina; poli(estearato de oxietileno), y análogos. El vehículo puede contener también adyuvantes tales como conservantes, estabilizadores, humectantes, agentes emulsionantes, y análogos.

35 Se ha encontrado que un gran número de fármacos sistémicamente activos son adecuados para administración por la vía transdérmica. Ciertos productos farmacéuticos se absorben en cierto grado a través de la piel. A esto se hace referencia como absorción farmacéutica transdérmica. Se ha encontrado que las tasas de absorción transdérmica de ciertos productos farmacéuticos pueden incrementarse por el uso de compuestos promotores de la absorción (a los que se hace referencia también en esta memoria como mejoradores de la permeación de la piel) con el producto farmacéutico a absorber.

40 Mejoradores de la penetración pueden incluirse en la formulación de fármacos o parches, para optimizar el suministro a la piel y a través de la piel. Ghosh, T.K. *et al.* 1993, Pharm. Tech. 17(3):72-98; Ghosh, T.K. *et al.* 1993, Pharm. Tech. 17 (4): 62-89; Ghosh, T.K. *et al.*, 1993, Pharm. Tech. 17(5): 68-76. Los agentes intensificadores de la permeación son compuestos que promueven la penetración y/o absorción del agente terapéutico en el torrente sanguíneo del paciente. El mejorador de la penetración debería ser farmacológicamente inerte, no tóxico, y no alergénico, tener un comienzo de acción rápido y reversible, y ser compatible con la formulación de fármaco (Pfister *et al.*, 1990, Pharm. Tech. 14(9): 132-140, que se incorpora en esta memoria por referencia). Mejoradores de la penetración adecuados para el propósito de la invención no afectan desfavorablemente al hospedador, el fármaco ni alteran o afectan desfavorablemente a los materiales que forman el sistema de suministro transdérmico. Los intensificadores de la penetración pueden utilizarse solos o pueden mezclarse con vehículos farmacéuticamente aceptables y análogos.

55 Mejoradores de la penetración útiles incluyen, pero sin carácter limitante, alcohol etílico, alcohol isopropílico, o octilfenilpolietilen-glicol. Intensificadores de la penetración más preferidos incluyen ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (v.g., miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol, y monooleato de propilenglicol); N-metilpirrolidona; alcoholes alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos monovalentes, saturados o insaturados que tienen 4 a 12 átomos de carbono, tales como hexanol, ciclohexanol y análogos; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos que tienen de 5 a 12 átomos de

5 carbono tales como hexano, ciclohexano, isopropilbenceno y análogos; aldehídos y cetonas cicloalifáticos y aromáticos que tienen de 4 a 10 átomos de carbono tales como ciclohexanona; acetamida; N,N-dialquil(inferior)-acetamidas tales como N,N-dietil-acetamina; N,N-dimetil-acetamida, N-(2-hidroxi)etilacetamida, y análogas; y otros agentes de transporte tales como ésteres alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos; N,N-di-alquilo(inferior)-sulfóxidos; aceites esenciales; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos halogenados o nitrados; salicilato; silicatos de polialquilenglicol; agentes tensioactivos; mezclas de los mismos, y análogos.

10 Alternativamente, la permeación de un agente terapéutico puede mejorarse por eliminación del pelo del sitio de aplicación, mediante v.g. recorte, afeitado o el uso de un agente depilatorio. Otro intensificador de la permeación es el calor. Se cree que la mejora por el calor puede ser inducida, entre otras cosas, por utilización de una forma de calor radiante, tal como una lámpara infrarroja, en el sitio de aplicación después de la aplicación del parche transdérmico.

Pueden utilizarse diversos métodos para disponer agentes terapéuticos o fármacos sobre el parche. Por ejemplo, el agente terapéutico puede disponerse sobre el parche por absorción, adsorción, enlace químico, y enlace covalente.

15 En el caso de los parches del tipo de fármaco-en-matriz, el agente terapéutico se disuelve o se suspende en una película de matriz de polímero a través de la cual se difunde el agente activo en la piel como se expone en las patentes U.S. No. 4.839.174, 4.908.213 y 4.943.435.

20 Los agentes terapéuticos o fármacos adecuados para uso en esta invención pueden estar presentes en la matriz, o en microcápsulas, como se ha explicado arriba. Puede utilizarse un vehículo junto con el agente terapéutico cuando se dispone en el parche. El material vehículo será típicamente uno de dos tipos. Un tipo se bioerosiona bastante uniformemente a lo largo del tiempo, de tal modo que la bioerosión del vehículo es también el mecanismo primario para liberar el fármaco de un parche. El segundo tipo es un material que se mantiene esencialmente intacto durante una porción sustancial del periodo de liberación del fármaco. El mecanismo de liberación del fármaco es por difusión u otro mecanismo que no requiere que el vehículo se bioerosione al mismo tiempo. Muchos materiales vehículo pueden ser adecuados para diversas realizaciones del sistema de la presente invención. Estos materiales vehículo pueden ser productos naturales, tales como queratina, triglicéridos, ácidos grasos, lípidos, látex, así como derivados, sales de derivados de celulosa, sales alcalinas o alcalinotérricas de acetato-ftalato de celulosa, sales amónicas de ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, polisacáridos, polímeros sintéticos, tales como ácido poliglicólico y derivados de polietilenglicol, policaprolactona, ácido poliláctico, y copolímeros de los mismos; materiales tales como almidón, alcoholes grasos, polímeros de alginato, albúmina, caseinato de calcio, polipectato de calcio o goma de gelano.

30 Adhesivos para uso con el parche de tipo fármaco-en-adhesivo son bien conocidos en la técnica y la selección es realizada fácilmente por un técnico ordinario. Tres tipos básicos utilizados comúnmente son poliisobutilenos, siliconas, y acrílicos. Adhesivos útiles en la presente invención pueden funcionar en un amplio intervalo de condiciones, tales como humedad alta y baja, baño, sudoración, etc. Preferiblemente, el adhesivo es una composición basada en caucho natural o sintético, poliacrilato, poli(acetato de vinilo), poli(acrilato de butilo), poli(metacrilato de metilo), polidimetilsiloxano, e hidrogeles (v.g., polivinilpirrolidona de peso molecular alto y poli(óxido de etileno) oligómero). El más preferido es el poliacrilato.

40 Los agentes terapéuticos o fármacos pueden encolarse también sobre el parche por medio de cierto número de sustancias conocidas sintéticas, existentes naturalmente o existentes naturalmente y modificadas, que exhiben pegajosidad. El adhesivo debería ser compatible con el material formador del vehículo, y con el fármaco. Una diversidad de adhesivos son adecuados para la presente invención, tanto para adherir un parche sobre la piel o las mucosas, como para retener el agente terapéutico o los fármacos en el parche. Un adhesivo es un hidrogel compuesto de gelatina y poli(ácido L-glutámico) (PLGA). El hidrogel se forma por reticulación química de gelatina y poli(ácido L-glutámico). Otro adhesivo es cola de fibrina. Una cola de fibrina adecuada incluye fibrinógeno, trombina, cloruro de calcio y factor VIII. Otra familia de adhesivos son los cianoacrilatos. Cianoacrilatos preferidos incluyen 2-cianoacrilato de butilo (Histoacryl), 2-cianoacrilato de etilo, y 2-cianoacrilato de octilo. Otro adhesivo adecuado es gelatina-resorcinol-for-maldehído-glutaraldehído. Otros incluyen carboximetil- e hidroxipropil-metil-celulosa, y otros derivados de celulosa; tragacanto, caraya, goma de algarroba y otras gomas sintéticas y naturales tales como algina, quitosano, almidones, pectina, y resinas existentes naturalmente. Adicionalmente, pueden utilizarse también muchos polímeros que tienen propiedades adhesivas adecuadas, que incluyen, sin carácter limitante: poliuretanos que tienen grupos amino, díoles di- y tri-funcionales; poli(acetatos de vinilo), poliamidas; poli(alcoholes vinílicos), polivinilpirrolidona, poli(ácido acrílico); poliestireno; polilactidas; polilactonas; copolímeros de bloques que incluyen poliésteres, poliamidas, y poliuretanos; y combinaciones y mezclas de los mismos.

55 En otra realización, el agente terapéutico se aplica sobre el parche como un recubrimiento o capa. Puede aplicarse al parche más de un recubrimiento de agentes terapéuticos diferentes de tal modo que puede incorporarse sobre el parche más de un agente terapéutico y/o vehículo. La ubicación de las diferentes capas puede estar determinada por las velocidades de difusión o elución del agente terapéutico implicado así como por la velocidad deseada de suministro del agente terapéutico al tejido corporal.

La selección de la dosificación apropiada para suministro transdérmico del agente terapéutico es una consideración importante. La cantidad de agente activo a incorporar en el parche para obtener el efecto terapéutico deseado

5 variará dependiendo de la dosificación deseada, la permeabilidad de los materiales controladores de la velocidad del
 parche que se emplean para el agente particular a utilizar, y el periodo de tiempo que el parche debe permanecer
 sobre la piel o la mucosa corporal. Dado que esta invención está diseñada para proporcionar una dosificación
 valorable del fármaco, la dosificación proporcionada por el sistema de suministro transdérmico es proporcional al
 número de unidades de parche aplicadas. El límite inferior para las dosificaciones está determinado por el hecho de
 que deben mantenerse cantidades suficientes del fármaco en cada unidad de parche para mantener la dosificación
 mínima posible. Las dosificaciones y la frecuencia de dosificación serán determinadas por un profesional médico
 especializado. La concentración o carga del agente terapéutico en el parche terapéutico puede modificarse de
 acuerdo con los efectos terapéuticos deseados. Asimismo, la carga, en términos de la relación de agente terapéutico
 a vehículo en el parche dependerá del tipo de agente terapéutico y del vehículo utilizado así como de la velocidad a
 la cual el agente terapéutico existente sobre el parche se libera al tejido corporal. Generalmente, el parche puede
 10 contener 0,1-90% en peso o preferiblemente 10-45% en peso del agente terapéutico. Muy preferiblemente, debería
 incorporarse en el parche 25-40% en peso del agente terapéutico.

15 Las concentraciones de los fármacos en el sistema de suministro transdérmico son virtualmente ilimitadas, dado que
 la velocidad de liberación está controlada en los diversos tipos de parches por una capa limitante de la liberación y
 una capa adhesiva. Sin embargo, la concentración debe ser al menos lo bastante grande a fin de que el fármaco
 abandone el vehículo una vez que se retira la capa de recubrimiento protector. Una ventaja de la presente invención
 es que en caso de que la cantidad de fármaco/unidad de área/unidad de tiempo sea insuficiente para proporcionar
 una dosis apropiada del fármaco, pueden emplearse unidades adicionales del parche transdérmico de la presente
 invención. Sin embargo, es más ventajoso utilizar concentraciones de fármaco suficientemente altas a fin de que el
 tamaño del parche se mantenga bajo. Son sumamente ventajosos los sistemas capaces de suministrar el fármaco
 en un grado terapéuticamente útil en un área razonable relacionada con el sistema de aplicación teniendo en cuenta
 consideraciones médicas, estéticas, y de comodidad para el paciente. Estas limitaciones son bien conocidas por los
 diseñadores del producto en la técnica.

25 **Método de fabricación del sistema de suministro transdérmico**

La presente invención se refiere también a métodos de fabricación del sistema de suministro transdérmico. El
 método de la presente invención implica generalmente formar una capa de respaldo con una superficie superior y
 una superficie inferior. La capa de respaldo está dividida en más de una unidad por una o más líneas de separación.
 Una capa de fármaco está dispuesta sobre la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, dejando un
 30 borde por todos los lados de cada una de las unidades de la capa de respaldo. Se utiliza un medio adhesivo para
 fijar el sistema de suministro transdérmico sobre la piel o la mucosa del paciente.

En una realización, el método comprende adicionalmente disponer una capa adhesiva sobre la capa de fármaco.
 Una capa de recubrimiento se dispone luego encima de la capa adhesiva. En una realización, el método de la
 presente invención implica formar una capa de respaldo con una superficie superior y una superficie inferior. La capa
 35 de respaldo está dividida en más de una unidad por medio de una o más líneas de separación. Se dispone luego
 una capa de fármaco-en-matriz sobre la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, dejando un
 borde por todos los lados de la capa de respaldo. Se dispone luego una capa adhesiva sobre la capa de fármaco-en-
 matriz. Finalmente, se dispone una capa de recubrimiento encima de la capa adhesiva.

Las líneas de separación forman unidades de parche distintas sobre la capa de respaldo. Las mismas definen
 también cada unidad del sistema de suministro transdérmico. La capa de respaldo está hecha de materiales como
 se han descrito arriba. La capa de respaldo tiene una o más líneas de separación. Una pluralidad de líneas de
 separación son preferiblemente paralelas y/o perpendiculares unas a otras. Las líneas de separación están también
 preferiblemente separadas a intervalos regulares a lo largo de la longitud y/o anchura del respaldo. Las líneas de
 separación pueden ser de diversas formas con tal que las mismas permitan una separación relativamente fácil de un
 número deseado de unidades del sistema de suministro transdérmico por el usuario de acuerdo con las
 45 instrucciones del médico. Las líneas de separación pueden ser también un punto débil de respaldo o una línea de
 división impresa de tal modo que un paciente pueda rasgarla en el sentido de la longitud de la línea o utilizar tijeras
 para cortar a lo largo de la misma. Una línea de separación preferida es una línea de perforaciones. El punto débil
 del respaldo puede ser un adelgazamiento del respaldo que está moldeado o conformado en el respaldo. En algunos
 casos, puede ser deseable combinar una línea de debilidad con perforaciones para asegurar una separación neta
 del sistema de suministro transdérmico en el número deseado de unidades para aplicación de la dosificación óptima.
 Otros métodos útiles de construcción de las líneas de separación se describen en la patente U.S. No. 5.496.605. Es
 importante que las líneas de separación permitan una división fácil del sistema de suministro transdérmico en el
 número deseado de unidades por aplicación. Aunque el sistema de suministro transdérmico se ha descrito como un
 sistema de suministro transdérmico que tiene una o más líneas de separación, los expertos en la técnica
 comprenderán que, alternativamente, la presente invención puede caracterizarse también como una pluralidad de
 unidades de parches de suministro transdérmicos conectados unos a otros a lo largo de la misma línea o líneas de
 separación. Cualquiera que sea la caracterización, la presente invención proporciona un sistema de suministro
 transdérmico para y un método de suministro de agente terapéutico o fármaco o dosis variables utilizando un solo
 60 sistema de suministro transdérmico.

5 Se forma una capa de fármaco-en-matriz por disolución o suspensión de un agente terapéutico en una matriz de polímero a través de la cual el agente activo se difunde en la piel. Métodos de formación de una capa de fármaco-en-matriz se describen en las patentes U.S. Núms. 4.839.174, 4.840.796, 4.908.213, y 4.943.435. Cuando se dispone una capa de fármaco-en-matriz en la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, la capa de fármaco-en-matriz no es coextensiva con la unidad total de la capa de respaldo. Se deja un borde por todos y cada uno de los lados de tal manera que la capa de respaldo no esté cubierta enteramente por la capa de fármaco-en-matriz. Esto tiene por objeto impedir que el fármaco se filtre a través de las líneas de separación. Pueden utilizarse diversos métodos para situar un fármaco en el sistema de suministro transdérmico como se expone más adelante. Se dispone luego una capa de adhesivo sobre la capa de fármaco-en-matriz. El borde tiene preferiblemente una anchura uniforme y puede comprender desde aproximadamente 0 (cero) cm a aproximadamente 2,0 cm. Se dispone una capa de recubrimiento sobre la capa de adhesivo a fin de que cada unidad de parche del sistema de suministro transdérmico esté protegida por separado. Está provista una muesca en la capa de recubrimiento a fin de facilitar la separación de la capa de recubrimiento de la capa adhesiva cuando el parche transdérmico está listo para ser utilizado.

15 La presente invención proporciona también un método de construcción del sistema de la presente invención que implica formar una capa de respaldo con una superficie superior y una superficie inferior. La capa de respaldo está dividida en más de una unidad por una o más líneas de separación. Se dispone una capa de fármaco-en-adhesivo en la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, dejando un borde por todos los lados de la capa de respaldo. A continuación, se dispone una capa de recubrimiento encima de la capa de adhesivo.

20 En este método de construcción de un sistema de suministro transdérmico de la invención, la capa de fármaco-en-adhesivo se forma por mezcla de uno o más fármacos con un adhesivo y la composición se dispone en la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo. Se dispone una capa de recubrimiento encima de la capa de fármaco-en-adhesivo a fin de que cada unidad del sistema de suministro transdérmico esté protegida por separado.

25 La presente invención proporciona adicionalmente un método de construcción del sistema de la presente invención que implica formar una capa de respaldo con una superficie superior y una superficie inferior. La capa de respaldo se divide en más de una unidad por medio de una o más líneas de separación. Se dispone una capa de fármaco-en-adhesivo sobre la superficie superior de cada unidad de la capa de respaldo, dejando un borde por todos los lados de la capa de respaldo. Se dispone una membrana semipermeable sobre la capa de fármaco-en-adhesivo. La membrana semipermeable está asegurada a la película de respaldo a fin de retener el fármaco-en-adhesivo dentro del borde. Se dispone luego una segunda capa de fármaco-en-adhesivo sobre la membrana semipermeable. Finalmente, se dispone una capa de recubrimiento encima de cada parche unitario.

30 En este método de construcción de un sistema de suministro transdérmico de la invención, la composición que se utiliza para construir una capa de fármaco-en-adhesivo se forma por mezcla de uno o más fármacos con un adhesivo y se dispone la composición en la superficie superior de cada unidad sobre la capa de respaldo dentro del borde.

Método de utilización de la invención

El método de la presente invención puede utilizarse para suministrar agentes terapéuticos o fármacos sistémicamente a través de la piel o las mucosas de un paciente.

40 El método comprende los pasos de proporcionar un sistema de suministro transdérmico de la invención. El usuario separa entonces el número prescrito de unidades de parche del sistema de suministro transdérmico a lo largo de al menos una línea de separación a lo largo del borde. Se retira luego la capa de recubrimiento, dejando al descubierto la capa de adhesivo, y se aplica el número prescrito de las unidades de parche de suministro transdérmico sobre la piel o las mucosas. Alternativamente, el usuario puede retirar la capa de recubrimiento para un número prescrito de unidades de parche del sistema de suministro transdérmico y separa luego el número prescrito de unidades de parche del sistema de suministro transdérmico. Bajo la dirección de un médico, el usuario puede aumentar o reducir el número de unidades de parche utilizadas por aplicación. En una realización preferida, el número de unidades de parche utilizados por aplicación puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5.

50 La tasa de suministro transdérmico del parche terapéutico es función de la permeabilidad de la piel, y se ha demostrado que la permeabilidad de la piel varía entre los sitios anatómicos dependiendo del espesor del estrato córneo. Por ejemplo, la permeabilidad, en general, aumenta por orden desde el arco plantar, el tobillo, la palma de la mano, el antebrazo ventral, el antebrazo dorsal, la espalda, el tórax, el muslo, el abdomen, el cuero cabelludo, la axila, la frente, y el escroto (Wester, R.C. y Maibach, H.I. (1989) Regional variation in Percutaneous Absorption: In Percutaneous Ab-sorption, Mechanism, Methodology, Drug Delivery, 2ª edición, compiladores R.L. Bronaugh y H.I. Maibach, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, pp. 111-119).

55 El sistema de suministro transdérmico de la invención puede aplicarse directamente a cualquier área de la piel del paciente, siendo las áreas de elección la parte inferior de la espalda, el tórax, el brazo, y las nalgas. De modo análogo, el parche puede aplicarse a la mucosa de la boca, por ejemplo, por aplicación al paladar o la mucosa bucal,

a fin de obtener la absorción del fármaco por la mucosa oral. Análogamente, en caso deseado y accesible, el parche puede aplicarse a otras membranas mucosas.

5 En una realización preferida, el sistema de suministro transdérmico que comprende una pluralidad de unidades terapéuticas de parche, está guardado en una bolsa que puede volver a sellarse. Para cada aplicación, el sistema de suministro transdérmico se retira de la bolsa y se extraen de la misma un número prescrito de unidades de parche que se aplican a la piel o las mucosas de un paciente. Las unidades de parche restantes se mantienen en la bolsa que puede volver a sellarse.

10 En una realización preferida, el suministro sostenido del agente terapéutico tendrá lugar durante un periodo prolongado de tiempo, de mayor duración que aproximadamente 3 días y, preferiblemente, al menos aproximadamente una semana. Para tratamiento del cáncer u otras afecciones crónicas, se prefiere que el fármaco se suministre a lo largo de un periodo de hasta aproximadamente un mes.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro transdérmico de tipo fármaco-en-matriz, que comprende una pluralidad de unidades de parche, en donde cada unidad de parche comprende:
- (a) una capa de respaldo que tiene una superficie superior y una superficie inferior;
 - 5 (b) una capa de fármaco dispuesta sobre la superficie superior de la capa de respaldo; y
 - (c) una capa de adhesivo dispuesta sobre la capa de fármaco, en donde
 - la capa de respaldo está rodeada por bordes que están exentos de la capa de fármaco;
 - la pluralidad de unidades de parche están conectadas unas a otras a lo largo de uno o más bordes de las unidades de parche; y
 - 10 - cada unidad de parche está definida por una o más líneas de separación en los bordes de la unidad de parche.
2. Un sistema de suministro transdérmico de fármaco-en-adhesivo, que comprende una pluralidad de unidades de parche, en donde cada unidad de parche comprende:
- 15 (a) una capa de respaldo que tiene una superficie superior y una superficie inferior; y
 - (b) una capa de fármaco-en-adhesivo dispuesta encima de la superficie superior de la capa de respaldo; en donde
 - la capa de respaldo está rodeada por bordes que están exentos de la capa de fármaco-en-adhesivo;
 - 20 - la pluralidad de unidades de parche están conectadas unas a otras a lo largo de uno o más bordes de las unidades de parche; y
 - cada unidad de parche está definida por una o más líneas de separación en los bordes de la unidad de parche.
3. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una capa impermeable sobre la superficie de la capa de respaldo sobre la que está dispuesta la capa de fármaco o la capa de fármaco-en-adhesivo.
- 25 4. El sistema de suministro transdérmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente una capa limitante de la liberación.
5. El sistema de suministro transdérmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, que comprende adicionalmente una capa de recubrimiento dispuesta sobre la capa adhesiva, la capa de fármaco-en-adhesivo o la capa limitante de la liberación.
- 30 6. El sistema de suministro transdérmico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la capa de fármaco comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes anti-microbianos, antiinflamatorios, narcóticos, analgésicos, anestésicos, sedantes, tranquilizantes, hormonas, anti-diabéticos, glicósidos cardiacos, anti-espasmódicos, vasodilatadores coronarios, fármacos adrenérgicos bloqueantes, y agentes nutricionales.
- 35 7. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 6, en donde la capa de fármaco comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fentanil y etorfina, buprenorfina y lidocaína.
8. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 6, en donde el fármaco contenido en la capa de fármaco está encapsulado por microcápsulas.
- 40 9. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 6, en donde la capa de fármaco contiene aproximadamente 0,1-90% en peso de un fármaco.
10. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 9, en donde en donde la capa de fármaco contiene aproximadamente 10-45% en peso de un fármaco.

11. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 10, en donde la capa de fármaco contiene aproximadamente 25-40% en peso de un fármaco.
- 5 12. El sistema de suministro transdérmico de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la capa de fármaco comprende adicionalmente un agente de reblandecimiento seleccionado del grupo que consiste en dodecanol, undecanol, octanol, y ésteres de ácidos carboxílicos.
13. El sistema de suministro transdérmico de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde la capa de fármaco comprende adicionalmente un agente mejorador de la permeación.
- 10 14. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 5, en donde la capa de recubrimiento comprende una muesca a fin de facilitar la separación de la capa de recubrimiento de la capa adhesiva o la capa de fármaco-en-adhesivo.
- 15 15. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 1 ó 2, en donde el sistema de suministro transdérmico está guardado en una bolsa que puede volver a sellarse.
16. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 1 ó 2, en donde las líneas de separación son paralelas y/o perpendiculares unas a otras.
17. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 16, en donde las líneas de separación son líneas de perforaciones.
18. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 16, en donde las líneas de separación están espaciadas a intervalos regulares.
- 20 19. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 16, en donde las líneas de separación están separadas aproximadamente 1 cm a 6 cm.
20. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 16, en donde están conectadas en serie 2 a 5 unidades de parche en el sistema de suministro transdérmico.
21. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 16, en donde están dispuestas 4 unidades de parche en 2 filas y 2 columnas en el sistema de suministro transdérmico.
- 25 22. El sistema de suministro transdérmico de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente:
- (a) una capa limitante de la liberación dispuesta sobre la capa de fármaco-en-adhesivo;
 - (b) una segunda capa de fármaco-en-adhesivo dispuesta sobre la capa limitante de la liberación; y
 - (c) una capa de recubrimiento dispuesta sobre la segunda capa de fármaco-en-adhesivo.
- 30 23. Un método para fabricar el sistema de suministro transdérmico de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende:
- (a) formar una capa de respaldo con superficies superior e inferior; dicha capa de respaldo está dividida en más de una unidad de parche con una o más líneas de separación; y
 - (b) disponer una capa de fármaco sobre la superficie superior de cada unidad de parche de la capa de respaldo, dejando un borde por todos los lados de la capa de respaldo que está libre de la capa de fármaco.
- 35 24. El método para fabricar el sistema de suministro transdérmico según la reivindicación 23, en el que la capa de fármaco es una capa de fármaco-en-adhesivo.
- 40

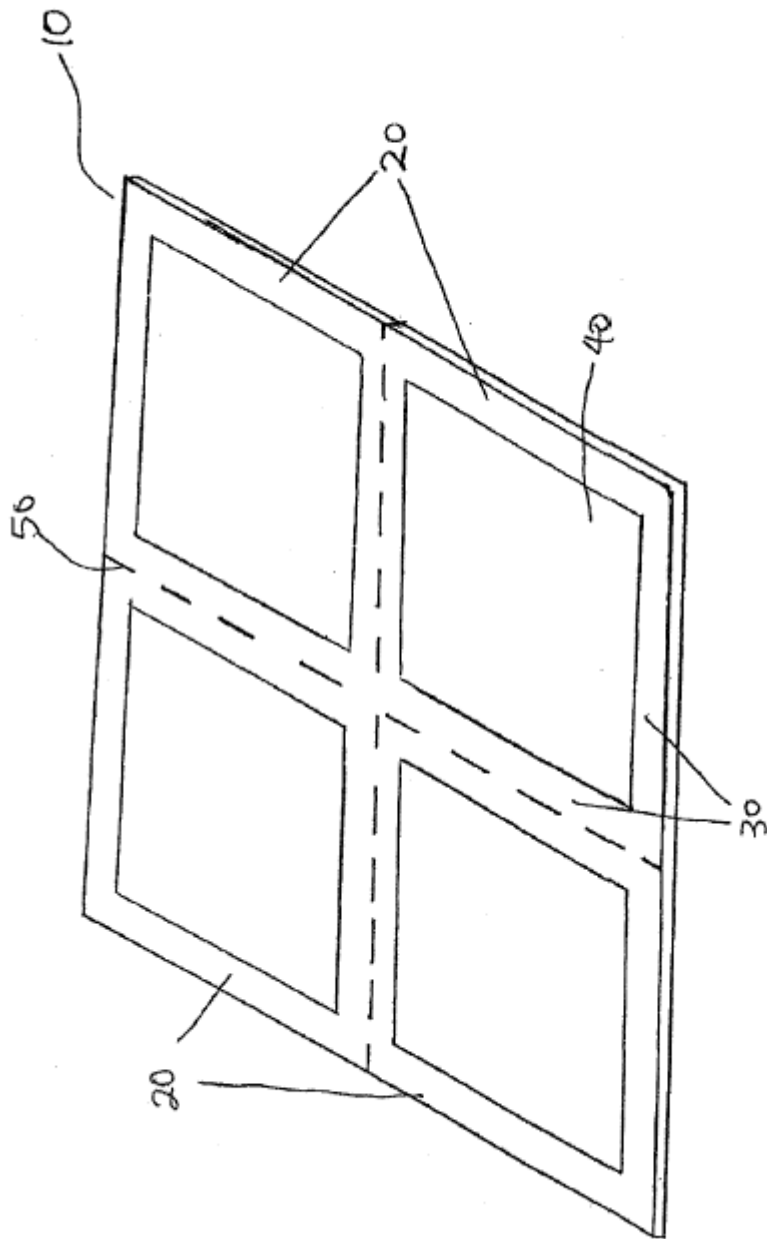


Figura 1

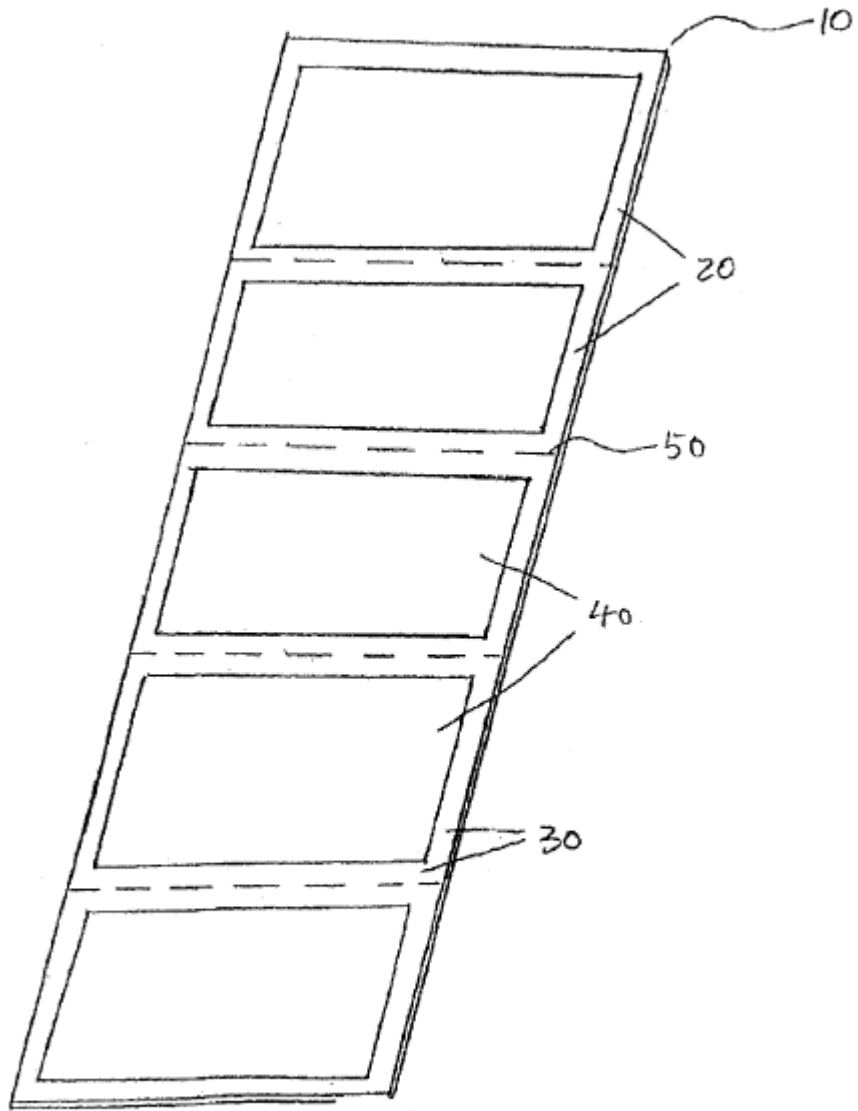


Figura 2

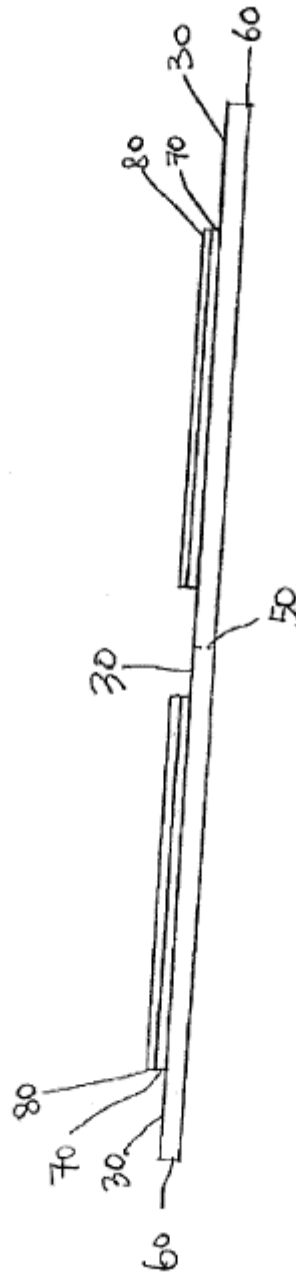


Figura 3a

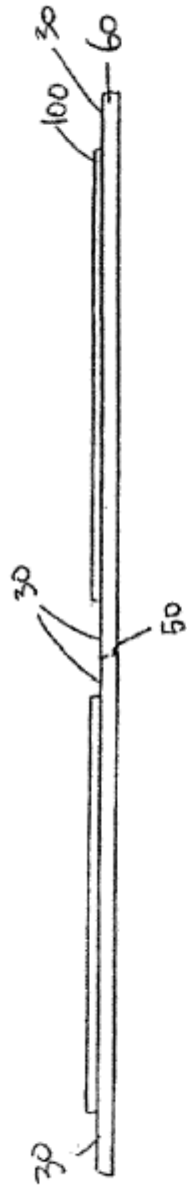


Figure 3b

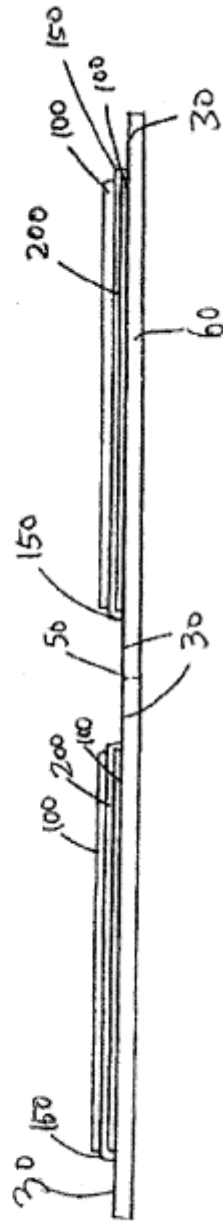


Figure 3c