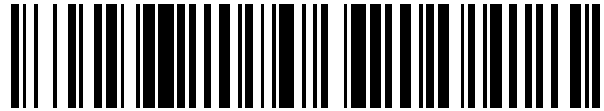


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 652**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2008 E 08826282 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2167002**

54 Título: **Dispositivo de liberación dérmica con un sellado in situ**

30 Prioridad:

10.07.2007 US 948757 P

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

06.09.2016

73 Titular/es:

**AGILE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
101 Poor Farm Road
Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**KYDONIEUS, AGIS;
CONWAY, ROBERT, G. y
ROSSI, THOMAS, M.**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 581 652 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

Dispositivo de liberación dérmica con un sellado in situ

5 Campo de la invención

[0001] Esta invención está en el campo de la liberación de agentes farmacológicamente o cosméticamente activos en la piel para la administración sistémica, local, o tópica.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Un dispositivo de liberación dérmica es un "parche" adhesivo para aplicación sobre la piel que se utiliza para administrar una amplia variedad de agentes farmacológicamente y cosméticamente activos. Tales parches se pueden utilizar para administrar un agente por vía transdérmica, es decir, a través de la piel y en el torrente sanguíneo para el tratamiento sistémico en o a través de la piel para el tratamiento local. Tales parches también se pueden utilizar para administrar tratamientos tópicos, incluidos agentes cosméticamente activos.

[0003] Tales parches comprenden generalmente, además del principio activo, es decir, el agente farmacéuticamente o cosméticamente activo, una capa adhesiva, una capa protectora y una capa desprendible. En algunos casos, el dispositivo comprende uno o más componentes volátiles. Tales componentes volátiles pueden ser los fármacos activos, productos químicos para mejorar la liberación de los fármacos u otros excipientes importantes en el desarrollo del funcionamiento apropiado del parche, tales como solubilizantes, humectantes y plastificantes.

[0004] Tales componentes volátiles tienden a escapar del dispositivo, lo que afecta negativamente a la vida útil del dispositivo y posiblemente también puede afectar negativamente a la eficacia del dispositivo durante el uso. La técnica relevante anterior incluye el documento EP 0 593 807.

Sumario de la invención

[0005] Esta invención se refiere a dispositivos o sistemas de liberación dérmica que emplean uno o más componentes volátiles y medios para inhibir la pérdida del componente volátil, para la liberación de fármacos o cosméticos en o a través de la piel. Un aspecto particular de la invención incluye, entre otros, explicado más detalladamente a continuación, la adhesión de una capa de recubrimiento de adhesivo sensible a la presión (ASP) en la cara que no está en contacto con la piel de un parche que contiene un principio activo (PA), parche que comprende uno o más componentes volátiles y a una capa desprendible en la cara en contacto con la piel del parche, de modo que el ASP se adhiere a la capa desprendible y evita la pérdida del componente volátil. Un aspecto relacionado de la invención incluye, por ejemplo, el uso de una capa de recubrimiento de ASP poliisobutileno (PIB). Otro aspecto relacionado de la invención incluye, por ejemplo, el uso de una capa de recubrimiento laminada que comprende dos o más capas, como se describe adicionalmente a continuación.

Breve descripción de las figuras

[0006] La Figura 1 ilustra una sección transversal en despiece ordenado de un sistema de liberación dérmica ilustrativo de la invención.

Descripción detallada de la invención

[0007] La presente invención se refiere en general a la liberación dérmica de una composición que comprende cualquier PA que es activo cuando se administra por liberación transdérmica, pasiva o de otra manera, y que comprende un componente volátil.

[0008] Con referencia a la Figura 1, este dispositivo ilustrativo de la invención comprende 4 capas. Una es la capa de PA o parche con PA (6). La segunda es una capa desprendible (4). La tercera es una capa protectora interna (5). La cuarta es una capa de recubrimiento, que en este dispositivo ilustrativo, comprende a su vez tres capas componentes (1,2,3), denominadas en lo sucesivo en la presente memoria, respectivamente, como una capa de ASP (3), una capa intermedia (2) y un revestimiento de la capa de recubrimiento o cubierta de la capa de recubrimiento (1). La capa de recubrimiento también puede ser descrita como que comprende, en este ejemplo de realización, una capa de ASP (3) y un revestimiento de la capa de recubrimiento (1 y 2). En cualquier caso, una característica de este aspecto de la invención es la formación de un sellado entre la capa de ASP (3) de la capa de recubrimiento (1,2,3) y la capa desprendible (4).

[0009] Una característica de un aspecto relacionado de la invención es el uso de un ASP PIB en la capa de ASP (3) de la capa protectora (1,2,3).

[0010] Una característica de otro aspecto relacionado de la invención es el uso de una capa de recubrimiento

(1,2,3) que comprende una capa de ASP PIB (3) y un material (1,2) que cubre la capa de ASP PIB, de modo que el ASP PIB no entra en contacto con los dedos ni con la ropa, sino que permite la transmisión de vapor de agua hacia el exterior desde la piel. Como se ilustra en la Fig. 1, el material comprende las capas 1 y 2, siendo la capa 2 un ASP que evita la migración del ASP PIB al revestimiento de la capa de recubrimiento (1).

5

[0011] Una característica de otro aspecto de la invención es el uso de una capa intermedia (2) entre la capa de ASP PIB (3) y un revestimiento de la capa de recubrimiento (1).

[0012] En realizaciones ilustrativas, todo el parche es flexible de modo que se adhiere eficaz y cómodamente a los contornos de la zona de aplicación de modo que resistirá a las flexiones asociadas con las actividades cotidianas.

10

[0013] Estos y otros aspectos de la invención se describen con más detalle a continuación o de otra manera serán evidentes para una persona de experiencia ordinaria en la técnica en base a dicha descripción.

[0014] Una realización ilustrativa no limitativa de la invención que comprende un sistema de liberación transdérmica completo de la invención es la siguiente.

La capa PA

[0015] La capa 6 comprende el PA y un componente volátil, generalmente en una matriz de ASP. El componente volátil se disuelve generalmente al menos parcialmente en la capa de PA. Así, por ejemplo, en una realización ilustrativa de la invención, la capa 6 comprende una o más hormonas como PA, un ASP acrílico y un potenciador de la permeación percutánea volátil. El componente volátil, sin embargo, también puede ser, por ejemplo, el propio PA o un disolvente o vehículo. Formulaciones ilustrativas de composiciones hormonales transdérmicas útiles en dispositivos de liberación de la presente invención se describen, por ejemplo, en los documentos US-7.045.145 y US 20070065495.

25

[0016] En una realización ilustrativa, el PA es un principio farmacéutico activo (PFA), que es una o más hormonas tales como una progestina, por ejemplo, levonorgestrel y un estrógeno, por ejemplo, etinil estradiol o 17-β estradiol, dispersado en una matriz polimérica adhesiva. En otro aspecto de la invención para la liberación de una hormona, el PA se limita sólo a una progestina. En otro de tales aspectos, el PFA comprende una progestina, un estrógeno y una testosterona o una testosterona.

30

[0017] Otros PFA que también pueden ser administrados de acuerdo con esta invención incluyen “moléculas pequeñas”, es decir, compuestos orgánicos sintéticos de bajo peso molecular (por ejemplo, <2000 daltons) tales como, pero sin limitarse a, fentanilo, nicotina, escopolamina, nitroglicerina, clonidina, metilfenidato, lidocaína, prilocaína, oxibutinina, antipsicóticos tales como flufenazina, alprazolam, risperidona y olanzapina, antiparkinsonianos tales como rotigotina y selegilina, fármacos para el Alzheimer tales como rivastigmina y donepezilo, antihipertensivos tales como enalapril, fármacos para la HPB, como tamsulosina y terazosina y antiasmáticos como albuterol y montelukast.

40

[0018] El PA también puede ser un agente cosmético tal como los agentes queratolíticos tales como ácidos alfa-hidroxycarboxílicos y beta-hidroxycarboxílicos y ácidos beta-cetocarboxílicos; ácidos alfa-hidroxi, tales como el ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido mandélico y, en general, los ácidos de frutas; ácidos beta-hidroxi tales como el ácido salicílico y sus derivados; antibacterianos tales como el fosfato de clindamicina o eritromicina o los antibióticos del tipo de tetraciclina; ácido ascórbico y sus sales y ésteres biológicamente compatibles; enzimas; agentes de tensado tales como polvos de proteína, soja y trigo; poliácidos hidroxilados; sacarosas y sus derivados; urea; aminoácidos; extractos de plantas y levadura; hidrolizados de proteínas como los hidrolizados de colágeno y elastina; ácido hialurónico; mucopolisacáridos; vitaminas; pantenol; ácido fólico; ácido acetilsalicílico; alantoína; ácido kójico; hidroquinona; ácido retinoico y derivados de los mismos; ácidos grasos; etc.

50

[0019] Como se describe en el documento US 20070065495, una capa 6 ilustrativa se prepara como se describe en el Ejemplo 1, a continuación. Este ejemplo describe formulaciones que utilizan una combinación de potenciadores de la permeación percutánea, incluyendo DMSO y un éster de alquilo (C1-C4) inferior de ácido láctico tal como lactato de etilo, siendo ambos componentes volátiles y ejemplos de componentes volátiles que pueden incluirse en un dispositivo de liberación transdérmica de fármacos de la invención. Por “volátil”, se entiende que el agente tiene una presión de vapor superior a 0,1 mm Hg a 20 °C. Otros componentes volátiles ilustrativos útiles en la presente invención son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen otros disolventes orgánicos volátiles, por ejemplo, sulfóxidos tales como sulfóxido de decilmétilo; alcoholes tales como etanol, propanoles, hexanoles y alcohol bencílico, ácidos grasos tales como ácido valérico, ácido isovalérico, butirato de isopropilo, acetato de etilo y acetato de butilo; polioles tales como butanodiol y etilenglicol; amidas tales como la dimetilacetamida, dietil toluamida, dimetilformamida, pirrolidona y metilpirrolidona; terpenos, tales como limoneno, pineno, terpinona, mentona, eucalipto, mentol y alcanos tales como hexano y heptano, y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico.

60

65

[0020] Los potenciadores de la permeación percutánea y los disolventes adicionales al DMSO y disolventes orgánicos similares incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el Ejemplo 1.

[0021] La siguiente descripción se refiere a una formulación preferida de la capa 6 para la liberación de una hormona, comprendiendo dicha capa, o parche, una o más hormonas, potenciadores de la permeación percutánea y una matriz de ASP que comprende un polímero adhesivo y un humectante/plastificante.

[0022] *Potenciadores de la permeación percutánea:* las moléculas de fármaco liberadas desde un sistema de liberación transdérmica deben ser capaces de penetrar en cada capa de piel. Con el fin de aumentar la velocidad de permeación de las moléculas de fármaco, un sistema de liberación transdérmica de fármacos, de manera deseable, debe ser capaz de aumentar la permeabilidad de la capa más externa de la piel, el estrato córneo, que es el que ofrece la mayor resistencia a la penetración de las moléculas. En este sentido, la presente invención permite un sistema de liberación transdérmica de fármacos que emplea uno o más potenciadores de la permeación percutánea en cantidades específicas.

[0023] Una combinación de agentes potenciadores de la permeación percutánea se emplea preferiblemente en la práctica de la presente invención para la liberación de levonorgestrel y etinil estradiol (EE) o 17 beta-estradiol. La combinación comprende una mezcla de (1) un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), (2) un éster de alcohol graso (C8-C20) de un ácido hidroxiácido, tal como lactato de Laurilo, (3) un éster de alquilo (C1-C4) inferior de un hidroxiácido, por ejemplo, lactato de etilo y (4) un ácido graso C6-C18, tal como ácido cáprico. En realizaciones específicas, el éster de alcohol graso del ácido láctico es lactato de Laurilo y el éster de alquilo inferior de ácido láctico es lactato de etilo. Como uno de los potenciadores de la permeación percutánea se puede emplear un ácido graso de cadena media a larga en la formulación potenciadora de la permeación percutánea. Se prefiere el uso de ácido cáprico, pero se pueden utilizar otros ácidos grasos C6-C18 saturados o insaturados, incluyendo pero sin limitarse a ácido caproico, ácido caprílico, ácido láurico y ácido mirístico, por citar solo unos pocos.

[0024] Estos potenciadores de la permeación percutánea pueden estar presentes en cantidades como se describe a continuación. En ciertas realizaciones, uno o más de los potenciadores de la permeación percutánea puede ser eliminado de la matriz polimérica.

[0025] En una realización particular de este tipo, el disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable es DMSO. Otros disolventes orgánicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, alcoholes C1-C8 ramificados o no ramificados, tales como etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol y similares, así como azona (laurocapram: 1-dodecilhexahidro-2H-azepin-2-ona) y metilsulfonilmetano, por citar solo unos pocos.

[0026] El éster de alcohol graso de un hidroxiácido puede ser un éster de alcohol graso de ácido láctico, tal como lactato de Laurilo. Sin embargo, se pueden utilizar otros hidroxiácidos y alcoholes grasos. Hidroxiácidos alternativos incluyen, pero no se limitan a, alfa-hidroxiácidos, tal como ácido glicólico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico y ácido mandélico, así como el beta-hidroxiácido, ácido salicílico. Alcoholes grasos alternativos incluyen cualquier alcohol graso C8-C20 saturado o insaturado, tales como alcoholes miristílico, palmitílico o oleílico, por citar solo unos pocos. miristilo, palmitilo o de oleilo, por citar solo unos pocos.

[0027] El éster de alquilo inferior del hidroxiácido también puede utilizar el ácido láctico, y puede ser, por ejemplo, lactato de etilo. Sin embargo, también se pueden utilizar otros hidroxiácidos, tales como ácido glicólico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido mandélico y ácido salicílico. Además se puede usar el ácido isopropilmirístico (IPM) como un sustituto para el éster de alquilo inferior del hidroxiácido.

[0028] La combinación antes mencionada de potenciadores de la permeación percutánea se puede utilizar para mejorar la liberación transdérmica de las hormonas esteroideas de cualquier tipo de dispositivo de liberación transdérmica. Se prefiere usar un sistema de tipo matriz polimérica adhesivo como se describe en detalle en la presente memoria, sin embargo, la combinación de potenciador también puede utilizarse en polímeros no adhesivos, así como en sistemas de liberación transdérmica multicapa o de tipo depósito, por citar solo unos pocos.

[0029] *Hormonas:* Un dispositivo de liberación transdérmica de fármacos que utiliza los potenciadores de permeación percutánea mencionados anteriormente puede usarse para administrar diversos tipos de PFA, incluyendo una hormona, susceptible de liberación transdérmica. En una realización, una combinación de una progestina y un estrógeno se utiliza para uno o más de los siguientes fines: (1) control de la fertilidad, (2) control de acné, (3) tratamiento de la endometriosis, (4) tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) y (5) la inducción de amenorrea. En otra realización, una progestina sola se utiliza para uno o más de los siguientes fines: (1) el control de la fertilidad, (2) el apoyo del embarazo, (3) como una terapia hormonal alternativa para individuos en los que el estrógeno está contraindicado (por ejemplo, mujeres en período de lactancia) y (4) la prevención de la galactorrea. En otra realización más, una combinación de progestina, estrógeno y testosterona se utiliza como una terapia de sustitución hormonal para el tratamiento de la deficiencia de estas hormonas en las mujeres. Sin

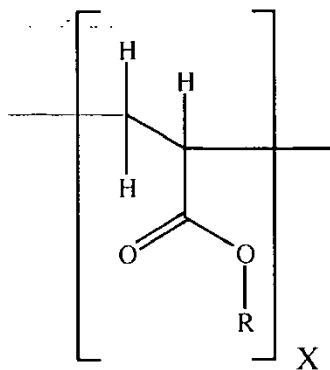
embargo, otra forma de realización se refiere a un STAH (sistema transdérmico para la liberación de hormonas) formulado para la liberación de testosterona solo, que es útil para el tratamiento de la disminución de la libido que resulta de la deficiencia de testosterona en hombres y mujeres.

- 5 **[0030]** Levonorgestrel es una potente progestina en base de dosis según peso, que es un factor importante dado que las progestinas a menudo muestran un grado mucho menor de la absorción transdérmica que los estrógenos. Otras progestinas que se podrían utilizar parcial o totalmente son norgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, noretindrona, noretinodrel, hidrogesterona, dicetato de etinodiol, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona, progesterona, acetato de megestrol, gestágeno y otras que son
- 10 biocompatibles y absorbibles por vía transdérmica. Estas incluyen derivados biocompatibles de progestinas que se absorben por vía transdérmica, algunas de las cuales, de manera ventajosa, son bioconvertibles después de la absorción transdérmica a la progestina original de. La progestina y otras hormonas seleccionados preferiblemente tienen una alta compatibilidad entre sí.
- 15 **[0031]** Para las combinaciones de progestina con estrógeno, la hormona etinil estradiol sintética es particularmente adecuada, aunque se pueden usar los estrógenos naturales u otros análogos. Esta hormona se puede administrar por vía transdérmica conjuntamente con la progestina particularmente adecuada, levonorgestrel, a través de un TDHS (sistema transdérmico de liberación de hormonas) de la presente invención a tasas diarias deseables para ambas hormonas. El etinil estradiol y el levonorgestrel son compatibles y se pueden dispersar en la formulación de
- 20 polímero adhesivo. Generalmente, una unidad de liberación transdérmica diseñada para terapia de una semana debe administrar al menos aproximadamente 20 µg/día de levonorgestrel, por ejemplo, aproximadamente 50 a aproximadamente 100 µg/día (o una cantidad efectiva equivalente de otra progestina) y 10-50 µg/día de etinilestradiol (o una cantidad efectiva equivalente de otro estrógeno).
- 25 **[0032]** Esas cantidades respectivas de progestina y estrógeno se cree que son necesarias para inhibir la ovulación y para mantener la fisiología y características femeninas normales. En la presente invención, la cantidad de levonorgestrel transdérmicamente administrada es preferentemente 30 µg por día durante más de un día a aproximadamente una semana con un dispositivo de liberación transdérmica de 15 cm².
- 30 **[0033]** Los derivados de 17 β-estradiol que son biocompatibles, capaces de ser absorbidos transdérmicamente y preferiblemente bioconvertibles a 17 β-estradiol también se pueden utilizar, si la cantidad de absorción cumple con la dosis diaria requerida del componente estrógeno y si los componentes hormonales son compatibles. Tales derivados de estradiol incluyen ésteres, ya sea monoésteres o diésteres. Los monoésteres pueden ser o bien 3-éster o 17-éster. Los ésteres de estradiol pueden ser, hablando de manera ilustrativa, el estradiol-3, 17-diacetato; estradiol-3-
- 35 acetato; estradiol-17-acetato; estradiol-3,17-divalato; estradiol-3-valerato; estradiol-17-valerato; ésteres 3-mono-dipivalato, 17-mono-dipivalato y 3,17-dipivalato; ésteres 3-mono-dipropionato, 17-mono-dipropionato y 3,17-dipropionato; ésteres 3-mono-diciclo pentil-propionato, 17-mono-diciclo pentil-propionato y 3,17-diciclo pentil-propionato; cipionato, heptanoato, benzoato y ésteres similares; etinil estradiol; estrona y otros esteroides estrogénicos y derivados de los mismos que son absorbibles transdérmicamente.
- 40 **[0034]** Las combinaciones de lo anterior con el propio estradiol (por ejemplo, una combinación de estradiol y estradiol-17-valerato o adicionalmente una combinación de estradiol-17-valerato y estradiol-3, 17-divalato) se pueden utilizar con resultados beneficiosos. Por ejemplo, se puede usar un 15-80% de cada compuesto en base al peso total del componente esteroide estrogénico para obtener el resultado deseado. Otras combinaciones también
- 45 se pueden utilizar para obtener la absorción y niveles de 17 β-estradiol deseados en el cuerpo del sujeto que está siendo tratado.
- [0035]** Las formulaciones que comprenden testosterona pueden utilizar testosterona natural o testosteronas sintéticas que se absorben por vía transdérmica. Por ejemplo, la metil testosterona es adecuada para su uso en la
- 50 presente invención. Un dispositivo transdérmico para la liberación de testosterona en mujeres premenopáusicas debería formularse para la liberación de hasta aproximadamente 300 µg al día. Para el tratamiento de la deficiencia de testosterona en los hombres, los sistemas de liberación transdérmica de hormonas deben ser formulados para proporcionar hasta aproximadamente 3-6 mg al día.
- 55 **[0036]** Se apreciará que las hormonas se pueden emplear no sólo en la forma de los compuestos químicos puros, sino también en una mezcla con otros productos farmacéuticos que pueden administrarse transdérmicamente o con otros componentes que no sean incompatibles con el objetivo deseado como se indica anteriormente. Por lo tanto, pueden ser utilizados los derivados farmacológicamente aceptables simples de las hormonas tales como éteres, ésteres, amidas, acetales, sales y similares. En algunos casos, se pueden preferir estos derivados. El compuesto de
- 60 progestina y el esteroide estrogénico están dispersos o disueltos habitualmente simultáneamente en la fabricación de la matriz polimérica adhesiva que contiene hormonas o pueden dispersarse o disolverse por separado.
- [0037]** *Polímeros usados como principios activos del parche:* La capa que contiene el PA puede ser una matriz polimérica que comprende el principio farmacéuticamente o cosméticamente activo. El polímero puede ser un ASP para formar una matriz polimérica adhesiva biológicamente aceptable, preferiblemente capaz de formar películas o

recubrimientos delgados a través de los cuales puede pasar el PA a una velocidad controlada. Los polímeros adecuados son biológica y farmacéuticamente compatibles, no alergénicos, insolubles en y compatibles con fluidos corporales o tejidos con los que se pone en contacto el dispositivo. El uso de polímeros solubles en agua es generalmente menos preferido ya que la disolución o erosión de la matriz afectaría a la velocidad de liberación del PA, así como a la capacidad de la unidad de dosificación para permanecer en su lugar sobre la piel. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el polímero no es soluble en agua.

[0038] Preferiblemente, los polímeros utilizados para formar una matriz polimérica en la capa que contiene el PA tienen temperaturas de transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente. Los polímeros son preferiblemente no cristalinos, pero pueden tener alguna cristalinidad, si es necesario para el desarrollo de otras propiedades deseadas. En dichos polímeros se pueden incorporar unidades monoméricas o sitios de reticulación. Por ejemplo, los monómeros de reticulación que se pueden incorporar en polímeros de poliácido incluyen ésteres polimetacrílicos de polioles tales como diacrilato y dimetacrilato de butileno, trimetacrilato de trimetilolpropano y similares. Otros monómeros que proporcionan tales sitios incluyen acrilato de alilo, metacrilato de alilo, maleato de dialilo y similares.

[0039] Una formulación de polímero adhesivo útil comprende un polímero adhesivo de poliácido de la fórmula general (I):



20

en la que X representa el número de unidades de repetición suficientes para proporcionar las propiedades deseadas en el polímero adhesivo y R es H o un alquilo inferior (C1-C10), tal como etilo, butilo, 2-etilhexilo, octilo, decilo y similares. Más específicamente, se prefiere que la matriz polimérica adhesiva comprenda un copolímero adhesivo de poliácido que tiene un monómero de acrilato de 2-etilhexilo y de aproximadamente un 50 a un 60% p/p de acetato de vinilo como un co-monómero. Un ejemplo de un copolímero adhesivo de poliácido adecuado para su uso en la presente invención incluye, pero no se limita a, el vendido con el nombre comercial de Duro Tak® 87-4098 por National Starch and Chemical Co., Bridgewater, NJ, que comprende un cierto porcentaje de co-monómero de acetato de vinilo.

30

[0040] *Humectante/plastificante*: Preferiblemente, un plastificante/humectante se dispersa dentro de la formulación de polímero adhesivo. La incorporación de un humectante en la formulación permite que la unidad de dosificación absorba la humedad de la superficie de la piel, lo que a su vez ayuda a reducir la irritación de la piel y evita que se desprenda la matriz polimérica adhesiva del sistema de liberación. El plastificante/humectante puede ser un plastificante convencional usado en la industria farmacéutica, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP). En particular, los copolímeros de PVP/acetato de vinilo (PVP/VA), tales como los que tienen un peso molecular de aproximadamente 50.000, son adecuados para su uso en la presente invención. El PVPNA actúa como un plastificante, actuando para controlar la rigidez de la matriz polimérica, así como un humectante, actuando para regular el contenido de humedad de la matriz. El PVP/VA puede ser, por ejemplo, PVP/VA S-630 que es un copolímero de PVP:VA 60:40 que tiene un peso molecular de 51.000 y una temperatura de transición vítrea de 110 °C. La cantidad de humectante/plastificante está directamente relacionada con la duración de la adhesión de la capa de recubrimiento. Preferiblemente, el PVP/acetato de vinilo es PVPNA S-630 suministrado por International Specialty Products, Inc. (ISP) de Wayne, Nueva Jersey, en el que el PVP y el acetato de vinilo están presentes cada uno en un porcentaje en peso aproximadamente igual.

45

[0041] La forma del dispositivo de la invención no es crítica. Por ejemplo, puede ser circular, es decir, un disco, o puede ser poligonal, por ejemplo, rectangular, o elíptica. El área de la superficie de la capa de PA en general no debe exceder de aproximadamente 60 cm² del área. Preferiblemente, será aproximadamente de 5 a 50 cm², más preferiblemente, de aproximadamente 8 a aproximadamente 40 cm². Lo más preferentemente, los discos serán de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 cm². Se prefiere un disco de 15 cm² debido a su tamaño relativamente pequeño, siendo capaz sin embargo de dispersar altos niveles de hormonas. Realizaciones específicas de la invención representan parches que tienen una capa de PA con una superficie de 10, 12,5, 15, 17,5 o 20 cm². No obstante, se pueden utilizar otros tamaños.

50

[0042] En realizaciones ilustrativas, la capa de PA está dispuesta directamente entre la capa protectora interna y la capa desprendible. No hay un “depósito” o bolsillo preformado, como tal, sino que la capa de PA y la capa protectora interna están selladas herméticamente entre la capa de recubrimiento y la capa desprendible.

5

[0043] Con una matriz polimérica así, el principio activo no necesita estar contenido, por ejemplo, en microcápsulas u otro medio de contención/liberación.

La capa protectora interna

10

[0044] Cuando el ASP comprende una matriz de poliacrilato, como se describe anteriormente, el componente orgánico puede escapar a través de la superficie del sistema que está en contacto y la superficie que no está en contacto con la piel. Con el fin de minimizar tal escape a través de la superficie que no está en contacto con la piel, se puede emplear una capa protectora interna. Esta capa, que inhibe la absorción de los componentes de la capa de PA en la capa de recubrimiento, se ilustra como capa 5 en la Figura 1.

15

[0045] Dicha capa protectora interna puede estar hecha de cualquier material adecuado que sea impermeable o sustancialmente impermeable al PA y a los excipientes de la matriz polimérica adhesiva. La capa protectora interna sirve como una cubierta protectora para la capa de PA y proporciona una función de soporte. La capa protectora puede estar formada de manera que sea esencialmente del mismo tamaño que la matriz polimérica adhesiva que contiene hormonas o puede ser de dimensión mayor de modo que pueda extenderse más allá de los bordes del parche que contiene el PA. La capa protectora puede ser de cualquier espesor apropiado que proporcione las funciones de protección y soporte deseados. Un espesor adecuado es de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 micras. Más específicamente, el espesor es menor de aproximadamente 150 micras, pero aún más específicamente, es inferior a aproximadamente 100 micras, y lo más específicamente, el espesor es menor de aproximadamente 50 micras.

20

25

[0046] Ejemplos de materiales adecuados para la fabricación de la capa protectora interna son películas de polipropileno, poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno), láminas metálicas, laminados de láminas metálicas de dichas películas poliméricas adecuadas y similares. Las películas de poliéster, tales como Mylar® (DuPont Teijin) y Scotchpak® 9732 (3M Company), son particularmente adecuadas para su uso en la presente invención.

30

[0047] La capa protectora interna es, en general, una capa separada de la capa de recubrimiento o de cualquier capa componente de la capa de recubrimiento, por ejemplo, no está co-extrudida ni co-moldeada con la capa de recubrimiento. En realizaciones ilustrativas, la capa protectora interna puede estar revestida en la superficie adyacente a la capa de PA con una “capa selladora”, por ejemplo, un copolímero de poli(acetato de vinilo)-poli(etileno de vinilo) otro polímero o copolímero blando.

35

La capa desprendible

40

[0048] El área de la superficie de la capa desprendible es mayor que la de la capa de PA. Esto se puede ver en la Figura 1, donde el diámetro (en el caso de un dispositivo redondo) o la anchura y la longitud (en el caso de un dispositivo poligonal) de la capa 3 es mayor que los de las capas 5 y 6, de tal modo que se extiende más allá de la capa de PA en algunas o en todas las direcciones.

45

[0049] La capa desprendible está hecha de cualquier material (1) que sea impermeable o sustancialmente impermeable a los componentes de la capa de PA, (2) al que se adhiera el ASP en la capa de recubrimiento, como se describe adicionalmente a continuación y (3) que sea fácilmente extraíble por desprendimiento de la capa de PA y del ASP de la capa de recubrimiento justo antes de la aplicación a la piel. “Impermeable” y “sustancialmente impermeable” se entenderán en el sentido de que los componentes de la capa de PA, en particular, los componentes volátiles, no son absorbidos o de otra manera pasados o introducidos a través de la capa desprendible de tal forma que alteren el funcionamiento del dispositivo, en particular, la permeabilidad para la piel o la eficacia de los principios activos.

50

[0050] La capa desprendible puede tener las mismas dimensiones que la capa de recubrimiento, como se describe a continuación, o se puede extender total o parcialmente más allá del borde del parche. En una realización ilustrativa, la capa desprendible se extiende parcialmente más allá de la capa de recubrimiento con el fin de formar “pestañas” o el material de la capa desprendible se extiende más allá de los bordes de la capa de recubrimiento para facilitar la separación de la capa desprendible del resto del sistema.

55

[0051] Preferiblemente, comprende una película de poliéster fluorado o siliconado u otro polímero fluorado o siliconado tal como un copolímero de poliacrilonitrilo, o una lámina revestida con un polímero siliconado o fluorado. La capa desprendible preferiblemente no es el poliestireno, ya que se ha demostrado que el poliestireno absorbe DMSO. Un material preferido para la capa desprendible cuando la capa 4a de la capa de recubrimiento comprende un ASP PIB es un revestimiento Scotchpak® (3M Company), tales como capas desprendibles de poliéster fluorado

60

65

Scotchpak® 1022 o Scotchpak® 9744.

[0052] En esta realización ilustrativa, no es necesaria una membrana permeable al fármaco, membrana de control de la velocidad, membrana porosa, sello separable, disco desprendible u otra capa, revestimiento o recubrimiento entre la matriz polimérica y la capa desprendible. En lugar de ello, en realizaciones ilustrativas, debido a la viscosidad de la matriz polimérica, la capa desprendible está en contacto directo con la capa de PA y, fuera del perímetro de la capa de PA, con la capa de recubrimiento.

La capa de recubrimiento

10

[0053] La capa de recubrimiento en esta realización ilustrativa comprende tres capas de componentes, referidas en la Figura 1 como las capas 1, 2 y 3. La capa de recubrimiento comprende un ASP en el que la solubilidad de los componentes volátiles es menos, preferiblemente significativamente menos, que la solubilidad de esos mismos componentes en la matriz de PA. Así, por ejemplo, cuando el componente volátil es DMSO o lactato de etilo, se puede elegir un ASP PIB. Con referencia a la Fig. 1, la capa de ASP PIB es la capa 3. Generalmente, tal ASP PIB comprende una mezcla de un PIB de peso molecular bajo a medio y un PIB de alto peso molecular, un plastificante tal como polibuteno, y un hidrocoloide, tal como una polivinilpirrolidona reticulada. PIB útiles incluyen, por ejemplo, los PIB Oppanol® (BASF), que tienen pesos moleculares promedio entre 40.000 y 4.000.000.

[0054] Un ASP PIB útil comprende crospovidona como Kollidon® CLM crospovidona (BASF) (por ejemplo, 5 a un 45% en peso, preferiblemente un 15 a un 30% en peso, y más preferiblemente un 20 a un 25% en peso); un PIB de baja viscosidad tal como Oppanol® B12 (peso molecular: 51.000, viscosidad a 150 °C: 150 Pascal-segundo) (por ejemplo, un 10 a un 60% en peso, preferiblemente un 30 a un 50% en peso); un PIB de alta viscosidad tal como Oppanol® B100 (viscosidad: aproximadamente 1.100 Pascal-segundo) (por ejemplo, 2-20% en peso, preferiblemente 5-15% en peso); un polibuteno, tal como Indopol® 1900 (Innovene LLC) (peso molecular: 2.500, viscosidad a 100 °C: 3.900-4.200 centistokes) (por ejemplo, un 10 a un 60% en peso, preferiblemente un 20 a un 40% en peso) y un aceite mineral (0-20% en peso). Por ejemplo, una formulación ilustrativa comprende aproximadamente 20% en peso de crospovidona, aproximadamente un 40% en peso de un PIB de baja viscosidad, aproximadamente 8% en peso de un PIB de alta viscosidad y aproximadamente un 32% en peso de polibuteno. (El término “aproximadamente”, tal como se utiliza en esta memoria, significa más o menos un 10%. Por “baja viscosidad” se quiere decir menos de aproximadamente 300 Pascal-segundos y por “alta viscosidad” se entiende más de aproximadamente 800 Pascal-segundo, cuando la viscosidad se mide a 150 °C.) La reticulación de la PVP es útil porque tales polímeros reticulados tienden a ser insolubles en agua pero hinchables en agua. Tal ASP PIB puede proporcionar una buena estabilidad al desgaste, por ejemplo, fijación en condiciones normales de vida durante al menos 7 días.

[0055] Otros polímeros a base de caucho que se pueden utilizar en lugar del ASP PIB en la capa de recubrimiento incluyen ASP basados en silicona, tales como BIO-ASP® (Dow Corning); copolímeros y terpolímeros de estireno/butadieno/estireno, estireno/isopreno/estireno y de estireno-etileno/butileno-estireno, tal como Kraton D estireno/butadieno y Kraton G estireno-etileno/butileno-estireno o estireno-etileno/propileno-estireno. También se pueden utilizar cauchos de isopreno, tales como homopolímeros de poliisopreno lineales Kraton IR.

[0056] Como se muestra en la Figura 1, y al igual que la capa desprendible, la capa de recubrimiento se puede extender más allá del perímetro de la capa de PA en todas las direcciones, generalmente en un margen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 cm, más específicamente aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,2 cm y sin embargo más específicamente aproximadamente 0,8 cm más allá del perímetro de la capa de PA.

[0057] La capa de recubrimiento, en caso de que comprenda una capa de ASP, mejora la adherencia a la piel al complementar la adhesión proporcionada por el ASP en la capa de PA, si está presente, o, en el caso de una capa de PA que no comprende un ASP, proporciona la adherencia a la piel.

[0058] Además, en una realización ilustrativa de la invención, la capa de recubrimiento se adhiere al capa desprendible alrededor del perímetro de las dos capas, sellando de este modo los componentes de la capa de PA. Seleccionando adecuadamente los materiales que comprenden la capa de recubrimiento y la capa desprendible, este sellado entre ambas impide, o sustancialmente impide, el escape del componente volátil en la capa de PA, aunque sigue permitiendo que la capa desprendible se despegue fácilmente por el usuario antes de la aplicación tópica.

[0059] El sellado se forma *in situ* presionando mecánicamente entre sí los bordes de la capa de recubrimiento que se extienden más allá del perímetro de la capa de PA y los bordes de la capa desprendible que se extienden más allá del perímetro de la capa de PA. Cuando la primera capa de recubrimiento es un ASP PIB y la capa desprendible es una película de poliéster fluorado o siliconado, se puede conseguir un sellado adecuado mediante la aplicación de presión. La cantidad de presión necesaria para formar dicho sellado no es crítica. La presión del dedo es suficiente. Por supuesto, en una realización ilustrativa de la invención, es deseable que el sellado pueda ser roto despegando la capa desprendible del resto del sistema con la mano antes de su aplicación sobre la piel.

[0060] El sellado entre el ASP de la capa de recubrimiento y la capa desprendible impide, o sustancialmente impide, la pérdida de los componentes de la capa de PA a través del sellado entre estas dos capas, tales como durante el almacenamiento del sistema.

5 **[0061]** La capa de recubrimiento también puede comprender un revestimiento (1) que no comprende un ASP, es decir, que comprende una capa que no es de ASP, de manera que la superficie de la capa de recubrimiento que está expuesta a los dedos, a la ropa y a la suciedad ambiental o al polvo no es pegajosa, es flexible o maleable con el fin de que se pueda flexionar con los movimientos de la piel y del músculo, es de un color y una textura imperceptible o atractiva y permite que la humedad de la piel pase a través del dispositivo debido a que es porosa o
10 no permeable al agua.

[0062] Por lo tanto, puede ser deseable utilizar una capa de recubrimiento de varias capas que comprende una primera capa de un ASP en la que el componente volátil es insoluble, revestida con una capa intermedia y un revestimiento de la capa de recubrimiento que tenga las propiedades descritas anteriormente. Tal capa de
15 recubrimiento ilustrativa se ilustra en la Figura 1 como las Capas 1, 2 y 3.

[0063] Aunque un ASP PIB es útil para contener DMSO o lactato de etilo, o ambos, en la capa de PA, el ASP PIB puede fluir a través de la mayoría de los revestimientos de la capa de recubrimiento que tienen las propiedades descritas anteriormente. Dicho flujo del ASP PIB puede hacer que el dispositivo sea pegajoso y se decolore. Por lo
20 tanto, puede ser deseable utilizar un revestimiento de la capa de recubrimiento que a su vez comprenda dos capas, una de las cuales es una capa polimérica interpuesta entre el ASP PIB (una capa intermedia) y una capa protectora. Tal capa intermedia puede ser un ASP de poliacrilato como se describió anteriormente, porque tal ASP evitará sustancialmente el flujo del ASP PIB en y a través del revestimiento de la capa de recubrimiento pero sustancialmente no migrará en o a través del revestimiento de la capa de recubrimiento.

25 **[0064]** Así, en una realización ilustrativa de la invención, la capa de PA comprende una matriz de poliacrilato que comprende además un humectante, por ejemplo, PVP/VA, y potenciadores de la permeación percutánea incluyendo DMSO, lactato de etilo, o ambos, u otros uno o más disolventes orgánicos volátiles; la capa de recubrimiento es un laminado que comprende tres capas: una capa de ASP PIB; (3, en la Figura 1); una capa intermedia que comprende
30 un material que no permite el flujo del ASP PIB pero que permite el paso de humedad (2, en la Figura 1) y un revestimiento de la capa de recubrimiento (o capa protectora) que no es pegajosa, es atractiva, flexible y permeable a la humedad (1, en la Figura 1).

[0065] Los materiales útiles en la capa intermedia incluyen, por ejemplo, poliacrilatos, poliuretanos, poli(cloruros de
35 vinilo) plastificados y copolímeros de polietileno y acetato de etil vinilo. También se pueden utilizar los polímeros a base de caucho que son de muy alto peso molecular, por ejemplo, al menos aproximadamente 150.000 Daltons, como los polímeros a base de caucho que se pueden reticular. Ejemplos incluyen el Kraton D estireno/butadieno, Kraton G estireno-etileno/butileno-estireno o estireno-etileno/propileno-estireno y homopolímeros de poliisopreno lineal Kraton IR. También se pueden usar cauchos de butilo y cauchos de silicona, que son reticulables. La capa
40 intermedia puede comprender un ASP que se une a la primera capa de recubrimiento, así como al revestimiento de la capa de recubrimiento. Se prefieren los polímeros reticulados de alto peso molecular. Preferiblemente, tal ASP es un poliacrilato tal como se ha descrito anteriormente con referencia a la capa de PA.

[0066] Los materiales utilizados en el revestimiento de la capa de recubrimiento no son ASP. Estos incluyen, por
45 ejemplo, una película, espuma o estructura unida por hilado de poliuretano, una espuma de poliolefina, una espuma de PVC o una tela tejida o no tejida. Tejidos ilustrativos incluyen poliésteres tejidos KOB 051, 053 y 055 (Karl Otto Braun.) Telas no tejidas ilustrativas incluyen poliésteres. Un material de poliuretano ilustrativo es CoTran™ 9700 soporte no tejido de poliuretano soplado por fusión (3M), que puede ser del color de los tonos de la piel. Materiales adecuados como capas protectoras se describen, por ejemplo, en el documento US-6.660.295.

50 **[0067]** Si el revestimiento de la capa de recubrimiento no es poroso, entonces se puede utilizar sin una capa intermedia. Sin embargo, si el revestimiento de la capa de recubrimiento no es poroso, pueden producirse problemas de adhesión como resultado de una acumulación de humedad en la interfaz de la piel/ASP PIB. Se puede usar un material sólido, es decir, uno que no es poroso, pero que es de otra manera permeable al agua, tal como una
55 película de poliuretano delgada, por ejemplo, de 1 mil (es decir, 0,001 pulgadas). Sin embargo, un material poroso tal como una espuma o tejido, retendrá en general, mejor su forma y proporcionará una buena adhesión.

[0068] Por lo tanto, en base a la descripción anterior de un sistema de liberación transdérmica integrado, se puede ver que un aspecto de la invención se refiere a que contiene un componente volátil en la capa de PA mediante la
60 formación de un sellado entre una capa de recubrimiento y una capa desprendible.

[0069] Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un ASP PIB en una capa de recubrimiento de una capa de PA que comprende un disolvente volátil, sobre todo, DMSO, porque DMSO es poco soluble en los ASP PIB. Véase la Tabla 1, a continuación, que compara la solubilidad de DMSO en un ASP de poliacrilato (Duro Tak 87-4098,
65 National Starch) y en un ASP PIB tal como se describe anteriormente.

Tabla 1. SOLUBILIDADES DE SATURACIÓN (MG/G)

ASP	DMSO	Lactato de etilo	Lactato de laurilo
Duro-Tak 87-4098	8	150	1000
ASP PIB	0,01	0,03	785

[0070] Estos datos indican que el DMSO y el lactato de etilo, que son ambos volátiles, no pueden migrar en el ASP PIB debido a consideraciones de saturación. Por supuesto, se entenderá que una cierta cantidad de absorción en la capa de recubrimiento es aceptable y, de hecho, inevitable, al menos bajo ciertas condiciones. Es importante, sin embargo, que la solubilidad del componente volátil en la capa que contiene el PA sea mayor que, preferiblemente sustancialmente mayor que, la solubilidad del componente volátil en el ASP de la capa de recubrimiento. Las referencias hechas en la presente memoria a un ASP que no absorbe los componentes volátiles deben entenderse en este contexto. En cualquier caso, los datos anteriores también indican que el lactato de laurilo, que es relativamente no volátil, puede fluir en el ASP PIB por contacto, por lo que se prefiere una capa protectora interna en el sistema de liberación transdérmica de fármacos de la invención. En consonancia con los datos anteriores, los estudios de desgaste han demostrado que el ASP PIB conserva su adhesividad mejor que el ASP de poliacrilato cuando se almacena en presencia de potenciadores volátiles, debido a la menor tendencia de los potenciadores volátiles a migrar en el ASP PIB de una matriz de PA con adhesivo acrílico, cuya migración afectaría negativamente a la capacidad de adhesión del ASP PIB.

[0071] Los ASP PIB y poliacrilato de la capa de recubrimiento se ensayaron en estudios de desgaste para determinar su capacidad de adherirse a la piel durante largos períodos de tiempo. La Tabla 2 muestra que cuando la absorción de los excipientes se reducía (exposición a 25 °C) el adhesivo acrílico daba mejores resultados que el PIB. Cuando se permitía la absorción de los excipientes a un ritmo más rápido (exposición a 40 °C) la adhesión proporcionada por el ASP PIB era mejor que la del ASP acrílico. Es importante tener en cuenta que la adhesividad del ASP PIB era la misma cuando se exponía a condiciones más altas (40 °C) o más bajas (25 °C), para la absorción de excipientes volátiles.

25 Tabla 2. ADHESIVIDAD DE LOS PARCHES COMPLETOS CAPA DE RECUBRIMIENTO/PRINCIPIO ACTIVO

Adhesivo de la capa de recubrimiento	Tiempo de equilibrado	Temperatura de equilibrado	Adhesividad (1)
Acrílico	1 mes	25 °C	16,2
Acrílico	1 mes	40 °C	12,8
PIB	1 mes	25 °C	15,1
PIB	1 mes	40 °C	15,1

(1) Nota: Estos son valores relativos en los que un número mayor equivale a una mejor adherencia.

[0072] Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un revestimiento de la capa de recubrimiento para cubrir el ASP PIB, capa que protege contra el contacto con el ASP PIB y permite la transmisión de vapor de agua. Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un revestimiento de una capa de recubrimiento porosa y una capa intermedia que es permeable a la humedad, pero que inhibe o impide el flujo del ASP PIB en y a través del revestimiento de la capa de recubrimiento.

[0073] Los datos de la Tabla 3, a continuación, ilustran que (1) el uso de una capa de recubrimiento de uretano con o sin una capa de ASP PIB (el ASP PIB está protegiendo al uretano en un solo lado) tendrá como resultado la absorción, y por lo tanto la pérdida, de los componentes volátiles tales como los que se encuentran en la composición de potenciador de la permeación percutánea ilustrados en los Ejemplos 1 y 2 y (2) una película de poliéster no absorbe tales componentes, incluso cuando está cubierta con un ASP PIB como cuando la capa protectora interna es Mylar® y la capa de recubrimiento comprende un ASP PIB.

40 Tabla 3. ABSORCIÓN DE LOS POTENCIADORES POR COMPONENTES DEL PARCHÉ (% en peso)

1. No tejido unido por hilado de poliuretano para la capa de recubrimiento	CoTran (TM) 9700 (3M)	10,6
2. Igual que 1 pero revestido con adhesivo acrílico	Cinta médica no tejida Hi-Tack 9904 (3M)	9,65
3. Igual que 2, pero con capa de recubrimiento con 2 mm de ASP PIB (similar a la Tabla 1)		7,6
Capa protectora interna de poliéster	Mylar®	0,96
Poliéster revestido con 2 mm de ASP PIB (similar a la Tabla 1)	Mylar®	1,12

[0074] Los datos de la Tabla 3 se obtuvieron colocando en un desecador de metal los 4 potenciadores en la misma proporción que en el parche descrito en los Ejemplos, a continuación. Los diferentes componentes del parche se colocaron en el mismo desecador, asegurándose de que los potenciadores líquidos (que se colocaron en un vaso de precipitados en la parte inferior del desecador) no estaban en contacto con los componentes del parche. Por lo tanto, cualquier absorción de los potenciadores en los componentes del parche sólo podía tener lugar a través de la transferencia de vapor. El desecador se colocó en un horno de 40 °C y se midió la absorción en los componentes de parche pesando las muestras y determinando el aumento de peso después de 3 meses.

[0075] También se observó que tejidos no tejidos de poliéster, por ejemplo, KOB 053 y KOB 055, no absorbían los componentes volátiles en un grado significativo.

Ejemplos

EJEMPLO 1 – Fabricación del sistema de liberación transdérmica de fármacos

[0076] El Ejemplo 1 es una descripción de una de las maneras para fabricar un sistema de liberación dérmica de la invención. Se apreciará que también se pueden utilizar otras formas. En este ejemplo, la parte A ilustra la preparación del laminado capa protectora interna/capa de PA/capa desprendible. La Parte B ilustra la fabricación de una estructura de capa de recubrimiento de espuma/ASP acrílico/ASP PIB. La Parte C ilustra la fabricación de un dispositivo integrado, o sistema, de la invención que utiliza los laminados preparados en las partes A y B.

[0077] Parte A. Fabricación del laminado capa protectora interna/capa de PA/capa desprendible: Después de la desaireación, se aplica una composición polimérica adhesiva que comprende el PA y el o los componentes volátiles al material de la capa protectora y a continuación se deja secar durante un tiempo determinado a una temperatura establecida. En una realización alternativa, la matriz polimérica adhesiva se puede aplicar a una capa desprendible en lugar de a la capa protectora. En consecuencia, la referencia hecha en la presente memoria a la aplicación de la matriz polimérica adhesiva a la capa protectora se entenderá que incluye esta realización alternativa. La aplicación de la matriz polimérica adhesiva desaireada a la capa protectora puede llevarse a cabo usando un aparato de revestimiento/secado de laboratorio comercialmente disponible utilizado habitualmente para este propósito. Por ejemplo, puede utilizarse el aparato de Werner Mathis Modelo LTSV/LTH, así como otros dispositivos de revestimiento de laboratorio disponibles de Werner Mathis AG (Zurich, Suiza). Otros dispositivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los instrumentos producidos por Chemsultants, Inc. (Mentor, OH).

[0078] El espesor de la solución de polímero adhesivo aplicada a la capa protectora, así como el tiempo y la temperatura de secado, son todos los parámetros de proceso que se pueden variar para lograr las concentraciones finales y proporciones de hormonas y agentes potenciadores de la permeación dentro del parche. Por ejemplo, se ha encontrado que un cambio en el espesor de la matriz polimérica adhesiva aplicada a la capa protectora (por ejemplo, 300 a 800 µm) puede tener como resultado una mayor retención general de los potenciadores de la permeación percutánea volátiles cuando los otros dos parámetros de proceso, tiempo de secado y temperatura de secado, se mantienen constantes. Por el contrario, el cambio del tiempo de secado, por ejemplo, de 5 a 25 minutos, o la temperatura de secado, por ejemplo, de 40 a 100 °C, puede dar lugar a pérdidas totales en la retención de los potenciadores de la permeación percutánea volátiles, en mayor o menor grado dependiendo en el potenciador.

[0079] Por lo tanto, se apreciará por los expertos en la técnica que, además de la selección de cantidades apropiadas de los materiales de partida en la formulación de partida del polímero adhesivo, se puede seleccionar una combinación apropiada de (1) espesor inicial de la solución de polímero adhesivo desaireada dispersada en la capa protectora, (2) tiempo de secado y (3) temperatura de secado para alcanzar la composición final de potenciadores de la permeación percutánea y principios activos en el dispositivo.

[0080] La matriz polimérica adhesiva seca es laminada a continuación con un trozo de capa desprendible (tal como Scotchpak® 1022 o 9744, 3M Co., St. Paul Minn.) (o capa protectora, si se utiliza la realización alternativa), preferiblemente del mismo tamaño para formar una lámina de los sistemas de liberación transdérmica de hormonas.

Parte B. Fabricación de un laminado de la capa recubrimiento de material no tejido/ASP acrílico/ASP PIB: La fabricación de la capa de recubrimiento se realizada en dos pasos.

[0081] En la primera etapa, se estira una capa desprendible revestida de PET-silicona y se aplica una solución de un adhesivo acrílico Duro-Tak 87-2852 en el lado de la silicona de la capa desprendible. El entramado avanza a través de hornos calentados donde los disolventes son soplados y se forma el laminado de capa desprendible/ASP acrílico sólido. El laminado avanza hacia una unidad laminadora donde el material 3M 9700 unido por hilado se estira y el ASP acrílico y el 3M 9700 pasan por los rodillos laminadores calentados donde se forma un laminado de tres capas (3M 9700/ASP acrílico/capa desprendible de silicona).

[0082] En la segunda etapa se estira una capa desprendible revestida de PET-silicona y se aplica una solución de un ASP PIB en el lado de la silicona de la capa desprendible. El entramado avanza a través de rodillos calentados

donde los disolventes son soplados y se forma el laminado capa desprendible/ASP PIB sólido. El laminado avanza hacia una unidad de laminador, donde se coloca el laminado de 3M 9700/ASP acrílico/capa desprendible de silicona. El laminado 3M 9700 se estira, se quita su capa desprendible y se desecha y el resto del laminado avanza hacia los rodillos del laminador calentados donde se combina y se laminado con el laminado de capa desprendible/ASP PIB sólido para formar la capa de recubrimiento acabada compuesta por material no tejido unido por hilado 3M 9700/ASP acrílico/ASP PIB/capa desprendible de silicona.

[0083] Parte C. Fabricación de un dispositivo integrado de la invención (Proceso de conversión de un disco doble):

La conversión de un disco doble, dispositivo de liberación transdérmica adhesivo periférico se fabrica sobre un aparato de troquelado-laminación de matriz de un equipo típico en la industria. Este tiene al menos dos estaciones de desenrollado, dos estaciones de troquelado, una estación de laminación, y tres estaciones de rebobinado. Se monta un rollo de laminado de capa de recubrimiento (poliuretano, ASP de poliuretano y ASP PIB) de la Parte B y un rollo del laminado capa desprendible/parche con principio activo/capa protectora interna de la Parte A en dos rodillos de desenrollado. El laminado de parche con principio activo se pasa a través de una estación de troquelado donde se realiza un corte parcial o beso en la forma del parche con principio activo a través de la capa protectora interna y la capa de PA, y no a través de la capa desprendible. El material de desecho alrededor de los parches se deslaminada de la capa desprendible y se enrolla en un rodillo de rebobinado.

[0084] El laminado de la capa recubrimiento se enrosca a través de la máquina de conversión, se retira la capa desprendible y la capa protectora de adhesivo-uretano de la capa de recubrimiento expuesta se lamina sobre el parche y sobre la capa desprendible del laminado del parche con principio activo. El laminado resultante con el parche con principio activo intercalado entre la capa de recubrimiento y la capa desprendible es troquelado en una forma más grande que el parche con principio activo y se recoge para la siguiente etapa de procesamiento. El revestimiento resultante con agujeros cortados en la forma de la capa de recubrimiento-parche se enrolla en un rodillo de rebobinado.

EJEMPLO 2 - Control de la pérdida de componentes volátiles

[0085] Se preparó un dispositivo de liberación transdérmica de hormonas que comprendía una capa protectora interna, una capa de PA y una capa desprendible. La capa compuesta de PA comprendía, como matriz polimérica ASP: Duro Tak 87-4098; como humectante: PVP/VA-S360; como potenciadores de la permeación percutánea: dimetilsulfóxido (DMSO), lactato de laurilo (Ceraphyl® 31), lactato de etilo y ácido cáprico; como PA: levonorgestrel y etinilestradiol.

[0086] El dispositivo también comprendía una capa de recubrimiento que comprende una capa protectora no tejida unida por hilado de poliuretano, que es capaz de absorber grandes cantidades de los excipientes volátiles, DMSO y lactato de etilo, un ASP acrílico revestido sobre la espuma de poliuretano y un ASP PIB revestido en la parte superior del ASP acrílico. La capa protectora interna se componía de una película protectora de poliéster Mylar sobre la cual se revistió un ASP acrílico que contiene el PA, así como los excipientes volátiles, DMSO y lactato de etilo a unas concentraciones nominales del 8% en peso y 1,7% en peso, respectivamente y un excipiente no volátil, lactato de laurilo a una concentración nominal del 8,4% en peso. La capa desprendible era una película de poliéster Mylar revestida con un revestimiento desprendible de fluoropolímero. Los parches se ensamblaron de manera que la capa desprendible estaba en contacto directo con el ASP PIB de la capa de recubrimiento, formando un sellado *in situ* alrededor del parche activo.

[0087] Los dispositivos se colocaron en un horno a 25 °C o 40 °C. Después de 6 semanas y 12 semanas, los dispositivos se retiraron del horno y la sección activa de cada dispositivo se separó de la capa de recubrimiento. Las cantidades de DMSO, lactato de laurilo y lactato de etilo en el parche activo se determinaron mediante cromatografía de gases. (12 semanas de exposición a 40 °C que pretende simular 18 meses de exposición a temperatura ambiente (25 °C)). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Cantidades de DMSO, lactato de etilo y lactato de laurilo y en el parche de PA

Condiciones	DMSO (% en peso)	Lactato de etilo (% en peso)	Lactato de laurilo (% en peso)
6 semanas, 40 °C	9,02	1,66	9,02
12 semanas, 40 °C	8,98	1,57	9,20
12 semanas, temperatura ambiente	9,08	1,79	9,10

[0088] Estos resultados demuestran que el sellado entre la capa de recubrimiento y la capa desprendible y el uso de una capa de recubrimiento, capa protectora interna y capa desprendible, son adecuadas para evitar la pérdida de componentes volátiles (DMSO, lactato de etilo) y un componente no volátil (lactato de laurilo).

[0089] Los dispositivos de liberación dérmica de la invención opcionalmente se pueden envasar para su

distribución y venta a los usuarios. Se puede utilizar un envase estándar o, si se desea, se puede emplear un envase que ejerza presión sobre el sellado *in situ* entre la capa desprendible y el ASP de la capa de recubrimiento. El propósito de este tipo de envases es mantener la capa desprendible y la capa de recubrimiento en contacto entre sí y minimizar el deslizamiento o la abertura que pueda ocurrir, por ejemplo, durante el transporte. Dicho envase

5 puede comprender un envase que se puede cerrar (por ejemplo, un envase que se puede cerrar que está articulado para abrir pero que puede encajarse para cerrar) que cuando se cierra se ajusta perfectamente alrededor del perímetro del dispositivo de liberación, ejerciendo de este modo una pequeña cantidad de presión en el sellado *in situ*, pero que está conformado de tal manera que no aprieta el parche que contiene el PA.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de liberación transdérmica de fármacos que comprende:

- 5 (a) una capa de principio activo (PA), que tiene una superficie en contacto con la piel y una superficie que no está en contacto con la piel, donde la capa de PA es una matriz adhesiva sensible a la presión (ASP) que comprende un principio activo y un componente volátil;
- 10 (b) una capa desprendible adyacente a la superficie en contacto con la piel de la capa de PA, capa desprendible que es impermeable al componente volátil y cuyo perímetro se extiende más allá del perímetro de la capa de PA en todas las direcciones; y
- (c) una capa de recubrimiento que comprende un ASP adyacente a la superficie que no está en contacto con la piel de la capa de PA, ASP que no absorbe el componente volátil y cuyo perímetro se extiende más allá del perímetro de la capa de PA en todas las direcciones,
- (d) una capa protectora interna entre la capa de PA y la capa de recubrimiento,

15 en el que la solubilidad del componente volátil en el ASP de la capa de recubrimiento es menor que la solubilidad del componente volátil en el ASP de la capa de PA y en el que la capa desprendible y el ASP de la capa de recubrimiento están en contacto y adheridas entre sí alrededor del perímetro de la capa de PA para formar un sellado que reduce o evita la pérdida del componente volátil de la capa de PA.

20 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el componente volátil es un disolvente orgánico y la capa de PA comprende una matriz de ASP en la que el disolvente orgánico está al menos parcialmente solubilizado.

3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el componente volátil comprende DMSO, lactato de etilo, o ambos; la matriz de ASP de la capa de PA es un ASP de poliacrilato; la capa desprendible comprende una película de poliéster fluorado o siliconado u otro polímero fluorado o siliconado, o una lámina revestida con un polímero siliconado o fluorado; la capa de recubrimiento comprende un adhesivo sensible a la presión de poliisobutileno (ASP PIB).

30 4. El dispositivo de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un revestimiento de la capa de recubrimiento, donde opcionalmente el revestimiento de la capa de recubrimiento comprende una capa intermedia de ASP de poliacrilato y una capa que no es de ASP, donde opcionalmente la capa que no es de ASP en el revestimiento de la capa de recubrimiento opcionalmente es una película, espuma o estructura unida por hilado de poliuretano, una espuma de poliolefina, una espuma de PVC o un material tejido o no tejido.

35 5. El dispositivo de la reivindicación 1, donde el ASP de la capa de recubrimiento es un ASP PIB.

6. El dispositivo de la reivindicación 5, donde el perímetro de la capa de recubrimiento se extiende más allá del perímetro de la capa de PA en todas las direcciones, y donde la capa de recubrimiento comprende un revestimiento de la capa de recubrimiento que es sustancialmente impermeable al ASP PIB y que es permeable a la humedad.

7. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que el componente volátil comprende DMSO, lactato de etilo o ambos.

8. El dispositivo de la reivindicación 5 ó 7, en el que el ASP PIB comprende de un 5 a un 45% en peso de PVP reticulada; de un 10 a un 60% en peso de un PIB de baja viscosidad; de un 2 a un 20% en peso de un PIB de alta viscosidad; de un 10 a un 60% en peso de polibuteno y de un 0 a un 20% en peso de aceite mineral.

9. El dispositivo de la reivindicación 8, en el que el ASP PIB comprende de un 15 a un 30% en peso, opcionalmente un 20% en peso, de crospovidona; de un 30 a un 50% en peso, opcionalmente un 40% en peso, de un PIB de bajo peso molecular; de un 5 a un 15% en peso, opcionalmente 8% en peso, de un PIB de alto peso molecular; de un 20 a un 40% en peso, opcionalmente un 32% en peso, de polibuteno que tiene una viscosidad de 3900 a 4200 mm²/s (centistokes) a 100 °C y un 0% en peso de aceite mineral.

10. El dispositivo de la reivindicación 6, donde el revestimiento de la capa de recubrimiento comprende una capa de ASP y una capa porosa y donde opcionalmente la capa de ASP en el revestimiento de la capa de recubrimiento es un ASP de poliacrilato y la capa porosa es un poliuretano.

11. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el PA es (i) una molécula pequeña o (ii) al menos una hormona, donde opcionalmente el PA son dos hormonas: una progestina y un estrógeno, en el que opcionalmente el estrógeno es etinil estradiol o 17 beta-estradiol y la progestina es levonorgestrel y ambas están en una matriz polimérica que comprende también un ASP de poliacrilato, un humectante/plastificante y uno o más potenciadores de la permeación percutánea.

12. El dispositivo de la reivindicación 11, donde uno o más potenciadores de la permeación percutánea comprenden DMSO y opcionalmente un éster de alquilo (C1-C4) inferior de un hidroxiácido y/o donde el uno o más potenciadores

de la permeación percutánea comprenden DMSO, un éster de alcohol (C8-C20) graso de ácido láctico, donde opcionalmente el éster de alcohol graso de ácido láctico es lactato de laurilo; un éster de alquilo (C1-C4) inferior de ácido láctico, donde opcionalmente el éster de alquilo inferior de ácido láctico es lactato de etilo y un ácido graso C6-C18, donde opcionalmente el ácido graso C6-C18 es ácido cáprico.

5

13. El dispositivo de la reivindicación 11 ó 12, donde el ASP de poliacrilato es un copolímero de poliacrilato y donde opcionalmente el copolímero de poliacrilato comprende de un 3 a un 60% en peso de acetato de vinilo.

10 14. El dispositivo de la reivindicación 11 a 13, donde el humectante/plastificante comprende polivinilpirrolidona (PVP), en el que opcionalmente el humectante/plastificante es un copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVP/VA), en el que opcionalmente la PVP se formula en una cantidad de un 60% en peso y el acetato de vinilo se formula en una cantidad de un 40% en peso en el copolímero de PVP/VA.

15 15. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende una capa de recubrimiento sellada con un ASP a una capa desprendible y que está envasado en un envase que mantiene la capa desprendible en contacto con la capa de recubrimiento.

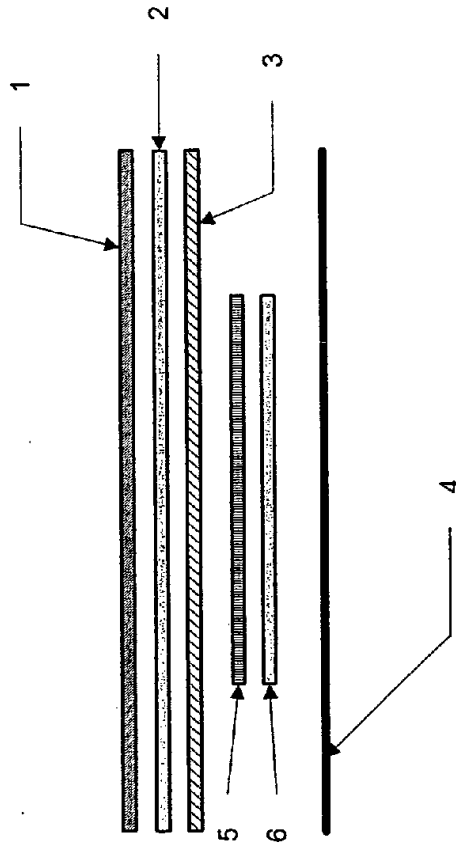


Fig. 1