

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 239**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013** **E 13707357 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2819660**

54 Título: **Dispositivo transdérmico que comprende unas micropartículas porosas**

30 Prioridad:

02.03.2012 FR 1251940

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

26.09.2016

73 Titular/es:

PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es:

RIBEIRO DOS SANTOS, ISABEL y
SOURNAC, MICHEL

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 584 239 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 transdérmico que comprende unas micropartículas porosas.

5 La presente invención se refiere al campo de las micropartículas poliméricas porosas y a su utilización asociada a la nicotina en un sistema de suministro transdérmico. La presente invención se refiere además a un dispositivo transdérmico que contiene dichas micropartículas porosas y a su utilización como medicamento.

10 Se conocen varias familias de polímeros sólidos (poliamidas, poliacrilonitrilos, poliacrílico, cloruro de polivinilideno, copolímeros reticulados, cloruro de vinilo, etc.) por sus usos cosméticos como agentes estructurantes, texturantes, absorbentes de sebo y matificantes. En cada uno de estos casos, se trata de formular un producto cosmético para facilitar su aplicación, para conferirle una propiedad organoléptica particular o para permitir el suministro local de un principio activo.

15 La tecnología tal como la descrita en la patente de Advanced Polymer Systems Inc., permite obtener partículas (o micropartículas) porosas sólidas por polimerización (por ejemplo US nº 5.145.675 y US nº 5.156.843).

20 Los polímeros según estas patentes de Advanced Polymer Systems Inc., están constituidas en particular por unidades monómeras tales como el estireno, el divinilbenceno, el metilmetacrilato, el etilenglicol dimetacrilato, la 4-vinilpiridina, el laurilmetacrilato, el metacrilato de alilo, el glicol dimetacrilato. Un polímero particular a base de copolímeros reticulados metilmetacrilato/etilenglicol dimetacrilato en forma de micropartículas está comercializado bajo el nombre de Microsponge®.

25 Estas partículas porosas tienen un tamaño unitario que puede variar entre 10 y 400 µm, y de esta manera pueden atrapar físicamente grandes cantidades de principios activos y después liberarlos de una manera más o menos controlada en el tiempo. Por ejemplo, una esfera típica de 25 µm de Microsponge® puede tener hasta 250000 poros, lo cual conduce a un volumen poroso total de casi 1 ml/g. Muy a menudo, esta capacidad se caracteriza por una medida de superficie específica expresada en m²/g del producto. Debido a su tamaño, estas micropartículas no pueden franquear el estrato córneo. La liberación de estos activos se realiza por simple difusión o a través de varios estímulos (fricción mecánica, hidratación, pH, temperatura) que se han descrito.

30 Esta tecnología es más particularmente adecuada para la formulación de productos medicamentosos tópicos (cremas, geles, lociones, polvos, jabones, etc.) o para el cuidado estético. En ambos casos, las Microsponge® permiten mejorar la tolerancia cutánea. Por ejemplo, en dermocosmética médica, varios productos se comercializan en forma de geles o de cremas, a base de peróxido de benzoilo (NeoBenz®), de tretinoína (Retin-A® Micro), de fluorouracilo (Carac® 0,5%) o de retinol e hidroquinona (EpiQuin® Micro). Para cada uno de estos medicamentos, la ventaja también es poder maximizar la presencia del principio activo en la superficie de la piel o en la epidermis, reduciendo al mismo tiempo su paso a la dermis.

40 Se han descrito composiciones que recurren a la tecnología Microsponge® y se pueden mencionar a este respecto los documentos US nº 5.145.675 y EP 0 306 236, que describen cómo suministrar localmente en la piel, y de manera prolongada y controlada, ciertas sustancias tales como pantallas solares, repelentes, esteroides cutáneos tales como fluciclonida o peróxido de benzoilo, anti-irritantes, anti-caída del cabello tales como minoxidil o vitaminas, esencialmente. Los soportes porosos empleados son los descritos por ejemplo en el documento WO 88/01164, o bien un copolímero de estireno y divinilbenceno o un copolímero de metilmetacrilato-etilenglicol dimetacrilato o también un copolímero de 4-vinilpiridina y de dimetacrilato de etilenglicol. Estas micropartículas se obtienen en una primera etapa por polimerización en suspensión en presencia de un agente porógeno, seguida por una etapa de extracción de este porógeno antes de la incorporación final del principio activo.

50 La tecnología Microsponge® no se utiliza en la formulación de dispositivos transdérmicos.

El sistema de suministro transdérmico, o dispositivo transdérmico, o parche, utiliza la vía cutánea para asegurar la administración directa del principio activo en la red sanguínea sin pasar por el sistema digestivo, como es el caso de los comprimidos o de los jarabes.

55 Un sistema de suministro transdérmico es un dispositivo adhesivo que permite administrar, con fines médicos, una sustancia activa a través de la piel.

Este modo de funcionamiento, además de la comodidad de utilización que ofrece, tiene numerosas ventajas.

60 En primer lugar, elimina el riesgo de degradación del medicamento por los jugos gástricos, la metabolización hepática o la vía intestinal. Es particularmente interesante presentar en forma de parche unas moléculas que el hígado tiende a retener. Efectivamente, si las elimina, o las almacena, cuando tiene lugar su administración por vía oral, se encuentran desviadas de su función terapéutica y pierden cualquier eficacia. Paralelamente a esto, el parche elimina el riesgo de desórdenes digestivos relacionados con la ingesta de una sustancia. Finalmente, contrariamente a otros dispositivos que provocan picos de concentración en el sistema sanguíneo, el parche libera las sustancias

activas que contiene con una buena regularidad en el transcurso de las horas. Por consiguiente, puede mantener una concentración relativamente constante del medicamento en el organismo.

De esta manera reduce al máximo los efectos secundarios (irritación digestiva, por ejemplo), la metabolización hepática (efecto de primera pasada) y la degradación intestinal de los medicamentos en cuestión. Actualmente, un número significativo de parches están disponibles para diversos tratamientos. En el caso de abstinencia de tabaco, la nicotina se administra en particular con la ayuda de parches.

Existen varios tipos de parches de nicotina que se pueden categorizar (en Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration, V.P. Shah y H.I. Maibach, editado por Springer, 1993, página 53) según el mecanismo de liberación del principio activo y el diseño del parche. Entre las seis categorías citadas, los parches a base de nicotina son los de las categorías II, IVa y IVc, aisladamente o en forma de una combinación. Al incorporar directamente la nicotina en el adhesivo, el parche de tipo IVa, como el de la presente invención, tiene la ventaja de tener un pequeño espesor y ser recortado a título excepcional gracias a su homogeneidad de distribución del principio activo en el conjunto de su superficie, contrariamente por ejemplo a los parches de tipo II que comprenden una zona de depósito.

La absorción transcutánea de una sustancia responde a unas reglas muy precisas que aprovechan los parches para controlar la dosificación a lo largo la duración de utilización. El fenómeno corresponde a la migración de la sustancia considerada desde la superficie de la piel hasta la primera capa de capilares sanguíneos. Pero las moléculas capaces de penetrar la epidermis son raras. En la actualidad, sólo se conocen una docena que se administran por parche.

En efecto, sus características fisicoquímicas deben ser tales que la piel no constituya un obstáculo infranqueable, entre otras cosas, su masa molecular debe ser inferior a 500 daltons, y su punto de fusión debe estar por debajo de 100°C. Por otra parte, las sustancias candidatas en el parche deben ser toleradas por la piel evidentemente, con el fin de evitar cualquier reacción alérgica.

Las propiedades fisicoquímicas de la nicotina son problemáticas para una administración transcutánea; sin duda, la nicotina en forma de base es una sustancia oleosa que penetra en la superficie de la piel hasta la primera capa de capilares sanguíneos de manera extremadamente rápida. Además, se trata de una sustancia muy tóxica. Por lo tanto no es preciso que, en cuanto se fija el parche, toda la nicotina que contiene transite por el organismo en unos cuantos minutos: su concentración en la sangre debe permanecer constante, a una dosis terapéutica, durante una docena de horas. Por eso, la nicotina está formulada en un parche cuya composición regula la transferencia de la nicotina. Además, la ley de difusión de Fick permite determinar una tasa de administración de nicotina, expresada en microgramos por hora y por centímetro cuadrado de parche, en función de la composición del parche que le está asociado. Se controla así de manera muy precisa la dosis inyectada y la constancia de su administración en el transcurso de las horas. En general, después de un tiempo de latencia correspondiente al tiempo indispensable para que el principio activo atraviese la epidermis y alcance la circulación sanguínea, su concentración crece rápidamente de manera exponencial hasta alcanzar un estado de equilibrio correspondiente al valor fijado por el parche. Esta concentración se mantiene hasta la retirada del parche o hasta el agotamiento su reserva de sustancia activa.

Además, con un parche, se puede interrumpir el tratamiento muy fácilmente en caso de intolerancia por parte del paciente. Basta con despegarlo para poner fin a la aportación de medicamento, o de sustancia paliativa en el caso de la nicotina. El punto fuerte principal del parche sigue siendo su comodidad de utilización y el suministro regulado en el tiempo del principio activo.

En vista de las dificultades para controlar la cinética de liberación de la nicotina, se han descrito varios dispositivos que contienen unas membranas de control o unas micropartículas sólidas. Se pueden citar por ejemplo en el documento EP 708 627, de un parche nicotínico que comprende una capa de soporte, una capa matricial compuesta por una mezcla entre la nicotina y un polímero, estando el parche caracterizado por un flujo medio de nicotina superior a 50 µg/cm²/h. Las composiciones de la Patente EP 708 627 se caracterizan por el uso de adhesivo de tipo silicona y de partículas sólidas de tipo sílice.

También se conocen otras composiciones de parche de nicotina, como el documento US nº 5.725.876 que describe un parche de nicotina matricial de tipo acrílico que comprende arcillas de manera que se mejore la cohesión del dispositivo. Para estos dos ejemplos, las micropartículas sólidas descritas no son unos polímeros porosos como los de la presente invención.

La técnica anterior suplementaria comprende el documento WO 95/01766.

El solicitante ha buscado diseñar un dispositivo transdérmico autoadhesivo como de sustitución para los dispositivos ya existentes. El solicitante ha buscado diseñar un dispositivo transdérmico capaz de controlar la liberación de nicotina mientras que conserva los atributos de un parche matricial de tipo "drug in adhesive" tales como pequeño espesor, tamaño reducido, así como un procedimiento de fabricación más simple y menos costoso que los ya conocidos en la técnica anterior.

El solicitante ha buscado resolver una cierta cantidad de problemas técnicos a los que no respondían los dispositivos transdérmicos autoadhesivos existentes:

- 5 - obtener un parche caracterizado por una distribución homogénea de nicotina en la matriz adhesiva, lo cual permite de manera excepcional el recorte del parche;
- controlar de plastificación inducida por la presencia de nicotina lo cual equivale a mantener la cohesión de la matriz adhesiva;
- 10 - obtener una mayor comodidad gracias a un parche menos grueso, más flexible y por lo tanto más cómodo de usar.

Además, una cierta cantidad de restricciones se deberán respetar preferentemente con respecto al dispositivo transdérmico que se va a obtener:

- 15 - controlar la liberación de nicotina (*ad minima*, evitar una liberación demasiado rápida, sinónima de efectos secundarios, en particular adicción, probablemente cardíaca y de tipo cutáneo) con un nuevo soporte de matriz;
- 20 - tener buenas cualidades de adhesión y de tolerancia cutánea;
- obtener un parche cuyo envejecimiento no tenga consecuencias para las características físico químicas iniciales del producto;
- 25 - seleccionar unos componentes compatibles con la nicotina;
- obtener un parche transparente (esto permite observar eventualmente un fenómeno de irritación o de sensibilización local).

De manera sorprendente e inesperada, el solicitante ha demostrado que la utilización de micropartículas porosas de polímeros sólidos cargadas con nicotina en un sistema de suministro transdérmico presentaba numerosas ventajas, particularmente a nivel de la liberación controlada de nicotina y de la distribución homogénea del principio activo en la matriz adhesiva. Además de la utilización de estas micropartículas permite, de manera completamente inesperada, aumentar la cohesión del parche (que permite reducir en particular el riesgo de fuga y la cantidad de residuos de matriz que quedan en la piel después de la retirada del parche) y reducir la agresividad de la adhesión del parche.

La presente invención también tiene como objeto un procedimiento para preparar un dispositivo transdérmico según la invención.

La utilización de polímeros sólidos microporosos, en particular los constituidos por unidades monómeras tales como el metilmetacrilato, el etilenglicol dimetacrilato, ha demostrado muy buena dispersión dentro del adhesivo y una mejor compatibilidad con la nicotina (sin degradación del principio activo, sin coloración observada).

Además, el procedimiento para fabricar la composición según la presente invención es más simple que el relacionado con la fabricación de ciertos dispositivos transdérmicos autoadhesivos existentes tales como el parche Nicotinell® descrito en particular en Topical Drug Bioavailability, Bioequivalence and Penetration (V.P. Shah y H.I. Maibach, editado por Springer, 1993, página 53), ya que contrariamente a este último, el parche de nicotina según la presente invención es un parche monocapa que sólo requiere una pasada por una línea de revestimiento/secado.

Por otra parte, el objeto de la presente invención se diferencia de ciertos dispositivos transdérmicos para la liberación de nicotina que existen hasta la fecha. Sin duda, estos últimos no pueden ser recortados, y además con el tiempo, la distribución de nicotina en el parche se vuelve heterogénea. Debido a la maduración, en algunos parches de la técnica anterior, se ha podido poner en evidencia una distribución decreciente y concéntrica de nicotina desde el centro hacia la periferia.

Un parche transdérmico según la invención contiene una distribución homogénea de la nicotina a través de su parte de matriz. Esta característica permite un mejor uso del dispositivo por los pacientes, en particular a través de una finura más grande del parche, pero también a través de la posibilidad de recortar el parche con el fin de disminuir la dosis absorbida, sin alterar sus funciones.

Las características y ventajas de las composiciones según la presente invención aparecen a la luz de la siguiente descripción.

Descripción de las figuras

Figuras 1 y 2: Cinéticas de permeación *in vitro* que muestran el efecto de la presencia de polímero sólido microporoso (Microsponge®) en la composición según la invención.

Figura 3: Composiciones monocapa adhesivas y resultados de permeación en función del adhesivo empleado.

Figura 4: Cinéticas de permeación *in vitro* que muestran la equivalencia del efecto de la presencia de polímero sólido microporoso Microsponge® o Polytrap® en la composición según la invención.

La presente invención se refiere por lo tanto a un dispositivo transdérmico auto-adhesivo, caracterizado por que comprende la asociación de una capa de soporte y de una capa matricial auto-adhesiva, y una película protectora separable, comprendiendo la capa matricial auto-adhesiva, con respecto al peso total de la capa matricial auto-adhesiva:

- a. del 65 al 93% en peso de por lo menos un polímero auto-adhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende polímeros de tipo acrílico o acrilato, los polímeros de tipo silicona, los polímeros de tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas;
- b. del 2 al 15% en peso de por lo menos un polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo, estando dicho polímero constituido por unidades monómeras seleccionadas de entre el grupo de monómeros que comprende el metil metacrilato.
- c. del 5 al 20% en peso de principio activo.

Por "asociación" se entiende que las capas del dispositivo según la invención están directamente en contacto unas con las otras y que, una vez ensambladas, forman un todo que no se puede deshacer fácilmente y en particular que no se puede deshacer sin intervención y voluntad humana.

Preferentemente, el parche según la invención será del tipo monocapa adhesiva.

Por "capa de soporte según la invención" se entiende cualquier capa de soporte utilizada habitualmente en el campo de los parches. Preferentemente, la capa de soporte es una película multicapa de la cual por lo menos una capa es una capa de poliéster y por lo menos otra capa es una capa a base de polietileno o de etileno de vinilacetato. Preferentemente, la capa de soporte es transparente.

Por "película protectora separable" se entienden cualquier película protectora separable capaz de proteger la matriz del dispositivo antes de la utilización del dispositivo. Estas películas empleadas habitualmente en el campo de los dispositivos transdérmicos son bien conocidas por el experto en la materia. Preferentemente, esta película está realizada en poliéster siliconado.

La capa matricial según la invención es auto-adhesiva. Por "auto-adhesiva" se entiende que la capa matricial es apta para mantener el dispositivo según la invención fijado en un soporte, por ejemplo la piel, y ello de forma estable, sin que sea necesaria la intervención de otros medios de fijación. Preferentemente, por "auto-adhesivo" se entiende que la capa matricial permite que el dispositivo se adhiera a la piel durante por lo menos 12 horas, preferentemente de 12 a 48 horas aproximadamente, más preferentemente durante aproximadamente 24 horas.

La capa matricial según la invención incluye del 65 al 93%, preferentemente entre el 75 y el 85% en peso de por lo menos un polímero auto-adhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de tipo acrílico o acrilato, los polímeros de tipo silicona, los polímeros de tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas.

Por goma sintética se entiende en particular en el sentido de la presente invención, las gomas seleccionadas de la familia de los elastómeros, por ejemplo el estireno, el estireno-isopreno-estireno (SIS), el poliestireno-butadieno-estireno (SBS) o el estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS). Por goma natural se entiende cualquier tipo de goma natural tal como la goma de carragenano o la goma guar, por ejemplo.

Preferentemente, la capa matricial comprende por lo menos un polímero de tipo acrílico o acrilato.

El polímero de tipo acrílico o acrilato según la invención estará constituido preferentemente por unos monómeros seleccionados de entre el grupo que comprende o que consiste en el acetato de vinilo, el 2-etilhexil acrilato, el acrilato de butilo, el ácido acrílico, el metil metacrilato, el metil acrilato, el *ter*-octil acrilamida, el 2-hidroxi etil acrilato, el glicidil metacrilato, o sus mezclas, también preferentemente de entre el grupo que comprende o que consiste en el ácido acrílico, el acrilato de butilo, el 2-etilhexil acrilato, el acetato de vinilo, y sus mezclas.

En un modo de realización, el polímero auto-adhesivo según la invención es un copolímero acrilato- acetato de

vinilo.

La capa matricial según la invención comprende, además, del 2 al 15%, preferentemente del 5 al 12% en peso con respecto al peso total de la capa matricial auto-adhesiva de por lo menos un polímero sólido microporoso que puede

contener un principio activo. Por "que puede contener un principio activo" según la invención se entiende que el polímero sólido microporoso puede ser cargado con principio activo por adsorción, el principio activo se asocia por lo tanto con el polímero. Preferentemente, el polímero sólido microporoso según la invención podrá ser cargado con el 15% a más del 400%, preferentemente de más del 50%, preferentemente entre el 50 y el 150%, incluso por ejemplo aproximadamente el 100% o aproximadamente el 140% en peso de principio activo con respecto al peso del polímero sólido microporoso libre. Los polímeros sólidos microporosos según la invención se cargan preferentemente por simple contacto (adsorción) con el principio activo por mezclado.

El polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo según la invención será preferentemente unas micropartículas porosas sólidas de tipo de polímero o copolímero reticulado (polímero sólido microporoso).

Dicho polímero sólido microporoso está constituido por unidades monómeras seleccionadas de entre el grupo de monómeros que comprenden o que consisten en el metilmetacrilato y el etilenglicol dimetacrilato.

El polímero sólido microporoso está constituido por unidades monómeras de metilmetacrilato y de etilenglicol dimetacrilato. Un polímero de este tipo se puede obtener en particular de manera comercial bajo la marca Microsponge®. Dicho dispositivo transdérmico auto-adhesivo según la invención no contiene ningún otro polímero sólido microporoso diferente del polímero sólido microporoso constituido por unidades monómeras de metilmetacrilato y de etilenglicol dimetacrilato.

Preferentemente, el polímero sólido microporoso según la invención se presenta en forma de micropartículas de tamaño medio comprendido entre 1 µm y 100 µm, preferentemente entre 5 µm y 50 µm, más preferentemente entre 15 µm y 30 µm. La medición del tamaño medio se puede realizar en particular mediante un aparato de tipo granulómetro láser, por ejemplo el Malvern Mastersizer 2000 que permite medir en particular partículas desde 0,2 µm a 2000 µm en vía seca.

En un modo de realización de la invención, el polímero sólido microporoso según la invención tiene un volumen poroso total comprendido entre 0,5 y 3 ml/g, preferentemente entre 1 y 2 ml/g.

En otro modo de realización, el polímero microporoso tiene un volumen poroso granular comprendido entre 0,2 y 3 ml/g, preferentemente entre 0,5 y 1,5 ml/g, más preferentemente entre 0,7 y 1,0 ml/g.

El volumen poroso total y volumen poroso granular se podrán medir en particular mediante un porosímetro de mercurio, por ejemplo el Autopore IV (Micromeritics). Estos porosímetros permiten en particular llevar a cabo una intrusión de mercurio a presión constante y poder así determinar el volumen poroso total y el volumen poroso granular de los polímeros sólidos microporosos. A baja presión (por ejemplo de 3,45 kPa a 186 kPa), los volúmenes de intrusión obtenidos corresponden a la compactación del polvo y a la porosidad total (intergranular y granular). A alta presión (por ejemplo de 186 kPa a 20,7 MPa), los valores de intrusión de mercurio observados corresponden a la porosidad granular.

Según una característica ventajosa de la presente invención, el polímero sólido microporoso, que se presenta ventajosamente en forma de micropartículas, se distribuye de forma homogénea en el seno de la masa de polímero auto-adhesivo. Según otra característica de la invención, el principio activo es adsorbido de manera homogénea en la masa de polímero sólido microporoso. Resulta así una distribución regular en la capa matricial auto-adhesiva del dispositivo de la invención y por lo tanto, una liberación regular del principio activo.

Preferentemente, el dispositivo según la invención está caracterizado por que el gramaje de la capa matricial auto-adhesiva está comprendido entre 50 y 300 g/m², preferentemente entre 100 y 200 g/m².

El principio activo según la invención es la nicotina.

El principio activo podrá ser cargado en el polímero sólido microporoso en forma líquida. El principio activo, en particular la nicotina, estará preferentemente cargada en forma de base o en forma de una solución de una de sus sales, más preferentemente en forma de base. La cantidad de principio activo cargado en las partículas dependerá en particular de la cantidad deseada de principio activo liberado por el dispositivo transdérmico según la invención y del tiempo de liberación deseado. Por ejemplo, el dispositivo según la invención que comprende nicotina podrá comprender entre 10 y 100 mg de nicotina, preferentemente entre 15 y 90 mg de nicotina, por ejemplo 15, 30, 45 o 90 mg de nicotina.

Los inventores han constatado que la liberación de nicotina estaba particularmente bien controlada cuando el

polímero sólido microporoso es como el definido en la presente invención, preferentemente, un copolímero de metilmetacrilato y etilenglicol dimetacrilato, y que la matriz adhesiva tiene un gramaje entre 50 y 300 g/m², preferentemente entre 100 y 200 g/m².

La velocidad de liberación de la nicotina por los polímeros sólidos microporosos dependerá en particular de la naturaleza del polímero y del tamaño de los poros. Preferentemente, los dispositivos según la invención permiten la liberación de nicotina por un flujo medio a partir de la capa matricial comprendido entre 5 y 100 µg/cm²/h, en un modo de realización entre 10 µg/cm²/h y 50 µg/cm²/h, durante un intervalo de tiempo comprendido entre 1 y 24 horas. La velocidad de liberación se puede medir mediante cualquier técnica de permeación conocida por el experto en la materia, en particular a través de una cinética de permeación, por ejemplo sobre piel abdominal de ratones desnuda dispuesta en la superficie de una célula de vidrio ("célula de Franz", tal como se describe en particular en el Ejemplo 3).

La capa matricial según la invención puede comprender además otros excipientes o compuestos tales como unos antioxidantes, por ejemplo. En un modo de realización, la capa matricial auto-adhesiva comprende por lo menos un agente antioxidante seleccionado en particular de entre el grupo que comprende o que consiste en el butil hidroxi tolueno (BHT), el butil hidroxi anisol (BHA), el palmitato de ascorbilo, el alfa tocoferol y sus ésteres, el ácido cítrico, el galato de propilo y sus mezclas, preferentemente el BHT. El agente antioxidante está entonces preferentemente presente en dicha capa matricial auto-adhesiva en una proporción comprendida entre 0,01 y 1% en peso con respecto al peso total de dicha capa matricial auto-adhesiva.

En otro modo de realización, el dispositivo transdérmico auto-adhesivo de acuerdo con la invención se caracteriza por que consiste en la asociación de una capa de soporte y una capa matricial auto-adhesiva, y una película protectora separable, consistiendo dicha capa matricial auto-adhesiva, con respecto al peso total de la capa matricial auto-adhesiva en:

- a. del 65 al 93% en peso de por lo menos un polímero auto-adhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de tipo acrílico, los polímeros de tipo silicona, los polímeros de tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas;
- b. del 2 al 15% en peso de por lo menos un polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo, estando dicho polímero constituido por unidades monómeras seleccionadas de entre el grupo de monómeros que comprende el metilmetacrilato y el etilenglicol dimetacrilato,
- c. del 5 al 20% en peso de nicotina como principio activo;
- d. opcionalmente del 0,1 al 1% de un agente antioxidante.

Preferentemente, el parche de acuerdo con la invención será transparente. Por "transparente" se entiende que permite distinguir lo suficiente la piel a través del parche para identificar rápidamente cualquier eventual intolerancia cutánea.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para preparar un dispositivo transdérmico de acuerdo con la invención, caracterizado por que comprende o consiste en las siguientes etapas:

- a. Mezclar el polímero autoadhesivo, el polímero sólido microporoso, el principio activo, preferentemente la nicotina y opcionalmente, el agente oxidante hasta obtener una mezcla homogénea;
- b. Revestir la mezcla homogénea obtenida en la etapa a. en una película protectora separable;
- c. Secar progresivamente la mezcla revestida;
- d. Contraencolar el producto obtenido en la etapa c. sobre una capa de soporte; y
- e. Opcionalmente, recortar el producto obtenido en la etapa d. de manera que se obtengan unos dispositivos transdérmicos o parches del tamaño deseado.

Al mezclar el polímero autoadhesivo y el polímero sólido microporoso de acuerdo con la invención, "hasta obtener una mezcla homogénea de acuerdo con la presente invención", se entiende que el polímero sólido microporoso debe ser distribuido uniformemente en el polímero autoadhesivo. Esta distribución puede ser evaluada en particular por observación visual (ausencia de agregados).

La nicotina puede o no ser mezclada con el soporte microporoso de acuerdo con la invención antes de la etapa a. En un modo de realización preferido, la nicotina no se mezcla previamente con el soporte microporoso antes de la etapa a., siendo la nicotina, el soporte microporoso y el polímero autoadhesivo, puestos entonces en contacto independiente y de manera concomitante en la etapa a.

Preferentemente, la etapa b. de revestimiento se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 30°C y 50°C.

Por "secado progresivo" se entiende la colocación de un gradiente de temperaturas. Es preferible que el secado se realice progresivamente con el fin de evitar formación de costras superficiales. Por ejemplo, el gradiente de temperatura podrá ser un gradiente de 5 a 20°C en un intervalo de temperatura de 30°C a 80°C, preferentemente de 40 a 60°C.

Después del revestimiento y del secado, el producto obtenido en la etapa c. es contraencolado sobre una capa de soporte de acuerdo con la invención. La operación de contraencolado se puede llevar a cabo mediante cualquier procedimiento bien conocido por el experto en la materia.

La capa de soporte revestida obtenida en la etapa d. del procedimiento de acuerdo con la invención podrá eventualmente ser recortada a continuación al tamaño deseado. Por ejemplo, la capa de soporte podrá ser recortada en dispositivos transdérmicos o parches (o unidades) entre 5 cm² y 80 cm², por ejemplo 10 cm², 20 cm², 30 cm² o 60 cm².

El dispositivo transdérmico de acuerdo con la invención podrá ser acondicionado en un embalaje bajo atmósfera protectora (inertizada), preferentemente bajo nitrógeno, en particular cuando el parche de acuerdo con la invención no contiene ningún agente antioxidante. La inertización de los acondicionamientos (embalajes) de parches es bien conocida por el experto en la materia y se podrá realizar mediante cualquier procedimiento conocido.

La presente invención se refiere además a un dispositivo transdérmico autoadhesivo de acuerdo con la invención para utilización como medicamento.

En particular, la presente invención se refiere a un dispositivo transdérmico autoadhesivo de acuerdo con la invención, preferentemente a un dispositivo transdérmico de acuerdo con la invención que contiene nicotina, para su utilización en el tratamiento de dependencia de la nicotina, en particular con el fin de facilitar la desadicción del tabaco.

En otro modo de realización, la presente invención se refiere a un dispositivo transdérmico autoadhesivo, preferentemente un dispositivo transdérmico de acuerdo con la invención que contiene nicotina, para su utilización en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas tales como en particular la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención está ilustrada por los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Caracterización de los soportes de adsorción

Ejemplo 1A: Pruebas de capacidad de adsorción (Tabla 1)

Se llevaron a cabo unas pruebas comparativas destinadas a medir la capacidad de adsorción de nicotina por diversos sólidos microporosos. Las pruebas consistieron en determinar la cantidad máxima de nicotina que puede ser adsorbida sobre los soportes microporosos de acuerdo con el siguiente modo de funcionamiento:

- pesar el soporte microporoso entre 0,3 y 2,0 g dependiendo de su densidad, para disponer de un volumen idéntico,
- agregar nicotina de manera repetida por pesada de aproximadamente 0,1 g,
- impregnar el soporte con nicotina utilizando una espátula después de cada adición de nicotina; el aspecto de la mezcla se anota.

La capacidad máxima de adsorción se determina de esta manera: se trata de la cantidad de nicotina adsorbida por el soporte microporoso expresada en gramo de nicotina por gramo de soporte, sin que se observe escurrimiento de nicotina.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 1:

Tipo de soporte	Nombre comercial	Capacidad de adsorción (cantidad de nicotina en gramos/1 gramo de soporte)	Comentarios - Aspecto visual
Polímero MMA/GDMA entrelazado	Microsponge®	1,40	Hinchado significativo de las partículas; se mantiene un color amarillo claro
Sílice	Silica shells	2,70	Partículas muy pequeñas que forman racimos una vez impregnadas
Sílice	MSS-500/3H4®	3,00	Difícil homogenización con formación de grumos
Sílice pirogenada densificada	Aerosil®V200	2,75	La nicotina penetra pero no se dispersa; las partículas forman unos montones irregulares
Poliuretano /sílice	Microesferas BPD 800®	1,05	Hinchado significativo de partículas; se mantiene un color amarillo claro
Crospovidona	Poliplasdon® XL-10	0,15	La nicotina penetra pero no se dispersa; significativo amarilleamiento
Silicona resina/POE Lauriléter 98/2	DC 9506®	0,60	Polvos que se humectan bien, pero tendencia a gotear

Como se puede constatar, la mayoría de los soportes probados combinados con la nicotina adolecen de una gran cantidad de inconvenientes: imposible de dispersar; goteo; formación de agregados, de racimos o de grumos, que los hacen inutilizables.

Los polímeros reticulados MMA/GDMA (polímero reticulado de metilmetacrilato y de etilenglicol dimetacrilato) permiten por su parte, una buena adsorción de la nicotina y tienen después de la adsorción una buena apariencia.

Ejemplo 1B: Prueba de capacidad de liberación de los soportes de adsorción (Tabla 2):

Los soportes de adsorción se cargan con nicotina al 50% o al 80% de su capacidad máxima de adsorción determinada previamente (véase la Tabla 1 anterior). Después se lleva a cabo una prueba de lavado de manera que se determine su capacidad de liberación expresada en % de nicotina liberada con respecto a la cantidad de nicotina introducida.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 2:

Tipo de soporte	% de carga	% pérdida en el lavado
Sílice (Silica shells)	80%	90
	50%	96
Polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®)	80%	79
	50%	69
Poliuretano/sílice (Microesferas BPD800®)	80%	91
	50%	84
Crospovidona (Poliplasdon® XL-10)	80%	99
	50%	89
Resina de silicona/POE Lauriléter 98/2 (DC9506®)	80%	72
	50%	69

La prueba de lavado se realiza en 200 mg de micropartículas cargadas, el enjuague se realiza con 1 ml de agua durante 10 s de agitación, seguido por una filtración.

Estos resultados muestran que los polímeros reticulados MMA/GDMA y la resina de silicona DC9506® retienen más nicotina mediante una mejor adsorción que los otros soportes.

Ejemplo 1C: Prueba de dispersión de los soportes de adsorción

Unos ensayos de dispersión de los soportes microporosos se realizan en unos solventes que constituyen la fase mayoritaria de las mezclas adhesivas antes del revestimiento. Estas pruebas de dispersión permiten verificar la factibilidad técnica de mezclas adhesivas.

Estas pruebas se realizan según el siguiente modo de funcionamiento:

- En una frasco de vidrio de 9 ml, se pesa el soporte microporoso, entre 0,2 y 1,25 g dependiendo de su densidad.
- se añade solvente (acetato de etilo o heptano) de manera que se respete una relación másica solvente/soporte microporoso igual a aproximadamente tres.
- se mezcla con la espátula e inmediatamente se observa la mezcla; la mezcla también se observa después de reposar 48 horas.

Los resultados se presentan en la Tabla 3:

Tabla 3:

Tipo de soporte	Observaciones en el caso del acetato de etilo	Observaciones en el caso del heptano
Poliuretano/sílice (Microesferas BPD800®)	Suspensión líquida	Suspensión líquida
Crospovidona (Poliplasdon® XL-10)	Suspensión líquida	Suspensión líquida
Polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®)	Suspensión pastosa	Suspensión líquida
Sílice (Silica shells)	Soporte permanece seco	Soporte permanece seco
Sílice ahumada densificada (Aerosil® 200VV)	Cambio de aspecto del soporte: presencia de aglomerados translúcidos	Soporte permanece seco
Sílice (MSS-500/3H4®)	Cambio de aspecto del soporte: presencia de aglomerados translúcidos	Cambio de aspecto del soporte: formación de un gel
Resina de silicona /POE lauril éter 98/2 (DC9506®)	Cambio de aspecto del soporte: formación de una especie de gel translúcido	Cambio de aspecto del soporte: formación de una especie de goma

Los soportes más interesantes al final de estos ensayos de dispersión en solventes son los soportes que permanecen en suspensión ya sea en forma líquida o pastosa: polímeros reticulados MMA/GDMA (Microsponge®), el BPD800 o la Poliplasdon XL10.

De manera sorprendente, sólo el soporte microporoso reticulado MMA/GDMA permite obtener unas características interesantes en el conjunto de las 3 pruebas de caracterización realizadas. Los polímeros microporosos reticulados MMA/GDMA son por lo tanto, de manera inesperada, un soporte particularmente bien adecuado para la nicotina (carga, liberación, compatibilidad).

Ejemplo 2: Procedimiento para preparar una composición transdérmica monocapa que contiene nicotina y un polímero microporoso de tipo Microsponge®

Las preparaciones de acuerdo con la invención se realizan la siguiente manera:

El adhesivo, y después la nicotina, el polímero microporoso y opcionalmente el BHT se introducen en una cuba de mezclador. Los parámetros de agitación (tiempo y velocidad) se ajustan para evitar la formación de grumos, y para obtener una mezcla homogénea, y dependen en particular del tamaño del reactor. Después de reposar 24 horas, se reviste la masa adhesiva con una película de silicona a razón de $150 \pm 5 \text{ g/m}^2$ antes de proceder a un secado a 45°C , destinado a evaporar los solventes del adhesivo, seguido por una transferencia de la matriz a un soporte de poliéster transparente. El producto obtenido entonces se corta a los tamaños deseados.

Ejemplo 3: Pruebas de permeación (Figuras 1 y 2)

Las siguientes composiciones A y B se obtienen de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2:

Tabla 4

	KG209	KG243
Composición	A	B
Nicotina de base	11,2%	11,2%
Copolímero de polimetil metacrilato/etilenglicol dimetacrilato (Microsponge®)		8,1%
Adhesivo de silicona	9,0%	8,1%
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo	79,8%	72,6%

Se realizó *in vitro* una cinética de permeación sobre piel abdominal de ratones desnuda dispuesta en la superficie de una célula de vidrio ("célula de Franz"). Los resultados obtenidos expresan las cantidades acumuladas QC de 0 a 48 horas en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ comparativas entre una preparación que no contiene polímero microporoso (fórmula A) y el producto de referencia (Nicotinell®) (Figura 1).

QC	1	3	6	9	12	16	20	24	48
KG209	140,47	399,50	687,86	876,30	1018,01	1176,65	1235,77	1302,11	1504,50
Nicotinell	67,47	249,09	514,86	737,75	933,88	1156,95	1310,09	1449,56	1908,67

Se elabora después la misma preparación pero que contiene una cantidad de polímero microporoso de tipo polímero entrelazado MMA/GDMA (Microsponge®) de acuerdo con la invención (fórmula B). Se ha efectuado *in vitro* una cinética de permeación sobre piel abdominal de ratones desnuda dispuesta en la superficie de una célula de vidrio ("célula de Franz"). Los resultados obtenidos expresan las cantidades acumuladas QC de 0 a 48 horas en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ comparativas entre esta preparación de acuerdo con la invención (fórmula B) y el producto de referencia (Nicotinell®) constituido por un depósito gelificado de nicotina sobre una capa adhesiva) (Figura 2).

QC	1	3	6	9	12	16	20	24	48
KG243	106,06	347,84	614,78	854,52	1024,88	1143,59	1268,95	1313,79	1515,68
Nicotinell	171,45	540,27	869,15	1166,56	1382,27	1567,33	1690,11	1849,09	2242,83

Estos resultados muestran cómo la presencia del soporte microporoso de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) es capaz de controlar la cinética de permeación de la nicotina a partir del parche matricial de acuerdo con la invención. En particular, la presencia de microesferas permite reducir la cantidad de nicotina liberada en las doce primeras horas (efecto "burst" observado en la Figura 1 para la composición KG209 (curva que cruza la de Nicotinell®), no observada para la composición de acuerdo con la invención (Figura 2). La reducción del efecto "burst" es muy importante en el caso de la nicotina para evitar la liberación demasiado rápida de una cantidad demasiado grande de nicotina, que podría resultar irritante o tóxica.

Se repitió un experimento comparativo con una fórmula C que difiere de la fórmula B en que se reemplazan 8,1% de polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) por 8,1% de polímero reticulado de lauril metacrilato/glicol dimetilmetacrilato (Polytrap®). Los resultados de cinética de permeación obtenidos con esta fórmula C se compararon con los de la fórmula B y con los de Nicotinell obtenidos en el mismo experimento con el fin de que los resultados pudieran ser comparados directamente.

Tiempo (horas)	0,5	1	1,5	3	6	12	18	24
POLYTRAP	7,6	32,7	63,9	156,5	293,5	461,8	547,3	599,3
MICROSPONGE	6,2	28,3	55,8	139	266,4	438,9	530,5	587,6

Como se puede constatar en la tabla anterior y en la Figura 4 adjunta, los resultados obtenidos son comparables en la utilización de Microsponge® o de Polytrap®.

Los siguientes ejemplos ilustran la influencia del soporte microporoso en las propiedades adhesivas y cohesivas de la matriz adhesiva que contiene nicotina.

Se han obtenido las composiciones monocapa adhesivas C, D y E siguientes, siguiendo el protocolo del Ejemplo 2:

Tabla 5:

	SME416	SME417	SME418
Composición	C	D	E
Nicotina de base	0%	5,0%	5,0%
Copolímero de polimetil metacrilato/etilen glicol dimetacrilato (Microsponge®)		4,1%	
Butilhidroxitolueno		0,1%	0,1%
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo	100,0%	90,8%	94,9%

Estas composiciones se caracterizan entonces por unas pruebas de adhesión, respectivamente una prueba de resistencia al cizallamiento y una prueba de adhesión instantánea. La prueba de resistencia al cizallamiento consiste en medir la capacidad de un adhesivo o de una formulación autoadhesiva tal como un parche, para resistir a una fuerza estática aplicada en el mismo plano. El criterio medido es el del tiempo necesario para separar por deslizamiento el material probado, de una superficie estándar tal como una placa de acero. Cuanto mayor sea este tiempo, más fuerte será la cohesión. La prueba de adhesión instantánea consiste en medir la fuerza necesaria para despegar, a una velocidad determinada, un adhesivo o una formulación autoadhesiva tal como un parche, de una

superficie estándar con la cual ha sido puesto en contacto bajo el efecto de baja presión (realizando un bucle en contacto con una sonda). El criterio medido es una fuerza expresada en Newtons. Cuanto mayor sea esta fuerza, mayor será la adhesión instantánea.

5 Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 4):

Tabla 6:

	Adhesión instantánea Fuerza máx (Newton)	Tiempo de resistencia al cizallamiento
Composición C	19,2	Más de 168 horas
Composición D	16,6	112 horas
Composición E	23,1	86 horas

10 De esta manera se demuestra que la adición de nicotina, por un efecto plastificante, en el seno de un adhesivo disminuye la cohesión del sistema (reducción del tiempo de resistencia al cizallamiento) y aumenta su adhesión instantánea (comparativa entre las composiciones C y E). La adición de micropartículas porosas de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) permite mejorar la cohesión del sistema y reducir la agresividad de la adhesión instantánea (comparativa entre las composiciones D y E). La adición de micropartículas porosas de tipo

15 polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) permite así reducir de manera inesperada el efecto plastificante de la nicotina.

Ejemplo 5: Influencia de adhesivo en la liberación de nicotina

20 Los siguientes ejemplos ilustran, para las preparaciones de composiciones de acuerdo con la invención, la influencia del adhesivo en la liberación de nicotina.

Se han obtenido las siguientes composiciones monocapa adhesivas, siguiendo el protocolo del Ejemplo 2:

25 Tabla 7:

	KG427	KG428	KG429
Nicotina de base	10,0%	10,0%	10%
Copolímero de polimetil metacrilato/etilen glicol dimetacrilato	8,3%	8,3%	8,3%
Butilhidroxitolueno	0,1%	0,1%	0,1%
Adhesivo acrilato-acetato de vinilo auto reticulante (Duro-Tak® 2052)	81,6%		
Adhesivo acrílico no reticulado (Duro-Tak® 9088)		81,6%	
Adhesivo acrilato-acetato de vinilo auto reticulante (Duro-Tak® 2196)			81,6%

La prueba de permeación *in vitro* se realizó de acuerdo con la descripción que se proporciona en el Ejemplo 3 precedente y los resultados obtenidos son los de la Figura 3.

30

QC	1	3	6	9	12	16	20	24
KG427	90	294	547	735	860	983	1076	1137
KG428	118	319	501	613	687	776	842	888
KG429	87	271	493	639	749	847	924	982

La utilización de micropartículas porosas de tipo polímero reticulado MMA/GDMA (Microsponge®) permite obtener, para un parche, un perfil cinético *in vitro* parecido cualquiera que sea el adhesivo utilizado.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo transdérmico autoadhesivo, caracterizado por que comprende la asociación de una capa de soporte y de una capa matricial autoadhesiva y una película protectora separable, comprendiendo dicha capa matricial autoadhesiva, con respecto al peso total de la capa matricial autoadhesiva:
 - a. del 65 al 93% en peso de por lo menos un polímero autoadhesivo seleccionado de entre el grupo que comprende los polímeros de tipo acrílico o acrilato, los polímeros de tipo silicona, los polímeros del tipo acetato de vinilo, las gomas naturales o sintéticas, sus copolímeros y sus mezclas;
 - b. del 2 al 15% en peso de por lo menos un polímero sólido microporoso que puede contener un principio activo, dicho polímero sólido microporoso está constituido por unidades de monómeros de metil metacrilato y de etilen glicol dimetacrilato; y
 - c. del 5 al 20% en peso de nicotina como principio activo.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero autoadhesivo es de tipo acrílico o acrilato y está constituido por unos monómeros seleccionados de entre el grupo que comprende el acetato de vinilo, el 2-etilhexil acrilato, el acrilato de butilo, el ácido acrílico, el metil metacrilato, el acrilato de metilo, la *ter*-octil acrilamida, el 2-hidroxi etil acrilato, el glicidil metacrilato, o sus mezclas.
3. Dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado por que los monómeros se seleccionan de entre el grupo que comprende el ácido acrílico, el acrilato de butilo, el 2-etilhexil acrilato, el acetato de vinilo, o sus mezclas.
4. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el polímero sólido microporoso se presenta en forma de micropartículas de tamaño medio comprendido entre 1 μm y 100 μm , preferentemente entre 5 μm y 50 μm , más preferentemente entre 15 μm y 30 μm .
5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el polímero sólido microporoso tiene un volumen poroso total comprendido entre 0,5 ml/g y 3,0 ml/g, preferentemente entre 1 ml/g y 2 ml/g.
6. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el polímero sólido microporoso tiene un volumen poroso granular comprendido entre 0,2 ml/g y 3,0 ml/g, preferentemente entre 0,5 ml/g y 1,5 ml/g.
7. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el polímero sólido microporoso se distribuye de manera homogénea en el seno de la masa de polímero autoadhesivo.
8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el principio activo es adsorbido de manera homogénea en la masa de polímero sólido microporoso.
9. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el gramaje de la capa matricial autoadhesiva está comprendido entre 50 y 300 g/m^2 , preferentemente entre 100 y 200 g/m^2 .
10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que la capa matricial autoadhesiva incluye por lo menos un agente antioxidante seleccionado de entre el grupo que comprende el butilhidroxitolueno (BHT), el butil hidroxi anisol (BHA), el palmitato de ascorbilo, el alfa tocoferol y sus ésteres, el ácido cítrico, el galato de propilo y sus mezclas.
11. Dispositivo según la reivindicación 10, caracterizado por que el agente antioxidante está presente en dicha capa matricial autoadhesiva, con respecto al peso total de dicha capa matricial autoadhesiva, en una proporción comprendida entre el 0,01 y el 1% en peso.
12. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que el gramaje del polímero sólido microporoso está comprendido entre 100 g/m^2 y 200 g/m^2 .
13. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que el flujo medio de nicotina a partir de la capa matricial está comprendido entre 10 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$ y 50 $\mu\text{g/cm}^2/\text{h}$, durante un intervalo de tiempo comprendido entre 1 y 24 horas.
14. Procedimiento para preparar un dispositivo transdérmico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
 - a. mezclar el polímero autoadhesivo, el polímero sólido microporoso, la nicotina y opcionalmente el agente antioxidante hasta obtener una mezcla homogénea;
 - b. revestir la mezcla homogénea que se obtiene en la etapa a. en una película protectora separable;

- c. secar gradualmente la mezcla revestida;
 - d. contraencolar el producto obtenido en la etapa c. sobre una capa de soporte; y
 - e. opcionalmente recortar el producto obtenido en la etapa d. de manera que se obtengan unos dispositivos transdérmicos o parches del tamaño deseado.
15. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su utilización como medicamento.
16. Dispositivo según la reivindicación 15, para su utilización en el tratamiento de la dependencia de la nicotina.
17. Dispositivo según la reivindicación 15, para su utilización en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.







