

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 539**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2009 PCT/EP2009/008432**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO2010060621**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2009 E 09771503 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2358363**

54 Título: **Parque de poliuretano para la aplicación transdérmica de principios activos y procedimiento para fabricarlo**

30 Prioridad:

26.11.2008 DE 102008059054

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

24.03.2017

73 Titular/es:

**OTTO BOCK KUNSTSTOFF HOLDING GMBH
(100.0%)
Max-Näder-Straße 15
37115 Duderstadt, DE**

72 Inventor/es:

**GANSEN, PETER;
DITTGEN, MICHAEL;
STEINFATT-HOFFMANN, INGEBORG;
SCHULTE, CHRISTIAN y
HENZE, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 606 539 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).

**PARCHE DE POLIURETANO PARA LA APLICACIÓN TRANSDÉRMICA DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y
PROCEDIMIENTO PARA FABRICARLO**

DESCRIPCIÓN

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para fabricar un parche de poliuretano que contiene principios activos mediante recubrimiento reactivo de una base para la aplicación transdérmica de principios activos, así como a una banda de parches de poliuretano como semiacabado o material en rollo, previsto para repartirlo en parches individuales.
- 10 Por la técnica anterior se conocen diversos parches transdérmicos que pueden utilizarse terapéuticamente, en los que se aplican mezclas de polímeros que contienen disolventes sobre una película portadora y después se elimina el disolvente por secado.
- 15 Así por el documento DE 43 01 783 C1 (LTS Lohmann) se conoce un sistema terapéutico transdérmico con galantamina como ingrediente activo, en el que el sistema terapéutico transdérmico, es decir, el parche que contiene principios activos, cede el principio activo galantamina a la piel. El sistema está equipado con una capa posterior impermeable para el principio activo y una capa de depósito adhesiva.
- 20 En el sistema transdérmico conocido pueden causar problemas los disolventes residuales, ya que la evaporación completa del disolvente a partir de la matriz polimérica es prácticamente imposible. Por lo tanto, el sistema evapora disolvente después de la fabricación durante mucho tiempo – también sobre la piel y a través de la misma, mientras se suministra el principio activo – lo cual no es deseable. Debido a la evaporación oscila también la concentración de principio activo cuando se aplica sobre el portador.
- 25 El intento de reemplazar la solución polimérica, que sirve como matriz para liberar el principio activo, por una masa fundida de polímero, ha de fracasar cuando los principios activos son sensibles a la temperatura.
- 30 El documento US 5,686,098 indica un parche de principio activo de estrógeno de tres capas, compuesto por una capa portadora para la matriz de principio activo (backing layer), una capa de la propia matriz de principio activo, que incluye un adhesivo y una capa de protección extraíble (removable protective layer) que cubre la matriz de principio activo.
- 35 En los documentos DE 103 60 592 A1 y WO 93/10772 se indican parches de principio activo similares. Las correspondientes estructuras del parche se utilizan también para cubrir heridas. La matriz es entonces a menudo una matriz de poliuretano hidrófila, que puede ser esponjosa y que sirve para absorber el exudado de la herida. Una tal cubierta para la herida con barrera para los gérmenes aplicada encima y capa de adhesivo situada debajo, se da a conocer en el documento EP 1 815 875 A1.
- 40 El documento DE 101 28 685 da a conocer un parche matricial autoadhesivo que contiene un principio activo, con una matriz de poliuretano espumado o sin espumar, que se asienta sobre un sustrato de papel siliconado y que queda cubierta por una película, dado el caso recubierta por adhesivo. Se prefiere una partición con forma abovedada de la matriz para formar parches individuales.
- 45 El documento EP 1 190 723 A2 muestra un vendaje para heridas de una matriz de poliuretano permeable al vapor de agua, que en una forma diseñada con película de cubierta se conforma bajo presión semiconvexa (con forma de lente) y se cubre con papel separador.
- 50 El documento WO 01/39752 A2 da a conocer un parche que emite principios activos muy volátiles desde un depósito y que por ello está encerrado en un sistema de membrana. Allí se envuelve y sella un depósito lleno de líquido mediante dos compuestos de películas.
- 55 Además se conocen diversos procedimientos continuos para fabricar parches y vendajes para heridas a partir de películas y dado el caso compuestos de películas, en los que deben manejarse distintos tipos de películas.
- 60 Por el documento EP 1 249 480 A1 se conoce un procedimiento para fabricar una banda de película adhesiva con película intermedia recubierta por uno o ambos lados con adhesivo. El adhesivo no contiene ningún principio activo. El recubrimiento para bandas doblemente adhesivas se realiza mediante un procedimiento de dos etapas, superponiéndose primeramente la masa de recubrimiento de un lado sobre un sustrato de papel separador y cubriéndose a continuación con la película intermedia. El segundo recubrimiento se aplica tras el asentamiento intermedio sobre el lado posterior liberado de la capa intermedia y se recubre con una película separadora.
- 65 Por el documento DE 100 47 700 A1 se conoce un procedimiento para fabricar parches multicapa más delgados, en el que se laminan un poliuretano no endurecido y una masa adhesiva entre una capa

separadora y un sustrato intermedio, reduciéndose claramente el grosor de la capa doble intermedia compuesta por capa de poliuretano y masa adhesiva.

5 El documento EP 1 438 943 A1 da a conocer un procedimiento para fabricar parches compuestos por un vendaje para heridas, que se estampa a partir de un laminado de tres capas y que se coloca mediante un cilindro de vacío sobre un sustrato recubierto de adhesivo. El laminado para el vendaje para heridas está compuesto por una película de barrera, el material de poliuretano autoadhesivo como matriz del vendaje para heridas y una película auxiliar, que cubre la masa adhesiva y facilita el estampado de las almohadillas para el vendaje para heridas. Las unidades de las películas auxiliares se extraen de las almohadillas del vendaje para heridas fijadas, antes de que la banda del parche se cubra finalmente con una película protectora.

10 También el documento DE 197 38 555 para un parche de matriz polimérica que contiene principio activo, no con matriz de poliuretano, da a conocer un procedimiento de fabricación en el que parches de la capa de depósito adhesivo se colocan sobre una capa posterior dado el caso adhesiva de material unidireccionalmente elástico.

15 El documento EP 1 815 875 A1 da a conocer un vendaje para heridas de material esponjoso con una barrera para los gérmenes que se encuentra en el lado exterior de una película de poliuretano extruída sobre la capa de espuma de poliuretano prefabricada. Sobre su lado posterior puede estar dotada la capa de material esponjoso de un adhesivo.

20 Se conocen otros procedimientos para fabricar parches, en los que se recubren sustratos con masas adhesivas. Por el procedimiento del documento DE 197 55 437 C1 (Himmelsbach-Beiersdorf) se conoce un procedimiento para el recubrimiento directo de un material de sustrato extensible, preferiblemente textil, con una masa adhesiva, en el que el adhesivo se aplica mediante un cilindro de tamiz directamente sobre el sustrato. Sin embargo, el esfuerzo del sustrato durante la aplicación origina fácilmente fluctuaciones en el grosor de la capa. Esto sería problemático precisamente en capas delgadas para parches con principios activos, ya que con el grosor de la capa también fluctuaría la concentración del principio activo por cada superficie de aplicación. Hasta ahora, el problema de las fluctuaciones del grosor de la capa sólo se contrarrestaba utilizando mediciones del grosor de malla tupida realizadas posteriormente en el producto, es decir, un control de calidad en el que opcionalmente se debe aceptar una alta tasa de rechazo. Con el grosor de la capa, sin embargo, fluctuaría también la concentración del principio activo. Para un parche terapéutico al que han de formularse elevadas exigencias en cuanto a la exactitud de la dosificación (diferentes farmacopeas y en particular Farmacopea de EE.UU.), no pueden elegirse los parches y los procedimientos mencionados, porque pueden originar en la fabricación inexactitudes difíciles de manejar en la dosificación.

25 Por lo tanto, la invención tiene como objetivo básico proporcionar un parche terapéuticamente utilizable y un procedimiento para fabricarlo, en el que se eviten los inconvenientes de la técnica anterior. También incluye el objetivo que en el parche se incluya al menos un principio activo con gran exactitud con respecto a la dosis declarada, para que la misma pueda ser administrada desde el parche (uniformemente) y utilizada por vía tópica o transdérmicamente.

30 El objetivo se consigue mediante un procedimiento para fabricar un parche de poliuretano con una película de sustrato y una capa de una matriz de poliuretano y opcionalmente otras capas de parche, realizándose el procedimiento de forma continua o semicontinua con bandas de película. Este procedimiento se caracteriza porque se genera una matriz de sustrato de poliuretano que contiene un principio activo sobre una película de sustrato elástica, cuya elasticidad es mayor o igual que la del poliuretano de matriz que ha reaccionado por completo, habiéndose provocado que la película de sustrato elástica se haya vuelto no extensible, al menos en la dirección de tratamiento de la aplicación, mediante una película auxiliar situada debajo, adhesiva, no extensible al menos monoaxialmente y una masa de poliuretano sin disolvente, que contiene principio activo, introducida por mezcla inmediatamente antes o durante el proceso de aplicación en una unidad de recubrimiento, se aplica recubriendo la película de sustrato elástica en una etapa de recubrimiento reactivo.

35 El procedimiento incluye un recubrimiento reactivo de una masa de poliuretano sin disolvente que contiene principio activo introducida por mezcla antes o durante el proceso de aplicación en una unidad de recubrimiento sobre una película de sustrato elástica y con ello a la vez extensible, que se haya vuelto no elástica, al menos en la dirección de tratamiento de la aplicación, mediante una película auxiliar situada debajo, adhesiva, no extensible al menos monoaxialmente.

40 La película auxiliar no es por ejemplo una cinta transportadora, ya que se ha comprobado que la separación del parche respecto a la banda, forzosamente necesaria dentro del procedimiento, origina fluctuaciones de la calidad difíciles de controlar cuando la masa del parche aún está demasiado fresca. La solución correspondiente a la invención prevé por lo tanto utilizar una película auxiliar separada, que sirve a la película portadora elástica a recubrir como base y que permanece unida con la misma hasta que la

ES 2 606 539 T3

poliadición prácticamente ha terminado por completo (grado de realización en la reacción del uretano mayor del 95%), es decir, hasta que se alcanza un estado final polímero.

5 Bajo "recubrimiento reactivo" se entiende aquí que todos los componentes previstos para el poliuretano se mezclan y se aplican inmediatamente, con lo que la reacción de poliadición tiene lugar durante el proceso de recubrimiento y sobre el sustrato recubierto.

10 Una de las ventajas de este procedimiento es que se pueden evitar completamente los disolventes, porque la mezcla de materia prima de poliuretano fluye fácilmente y puede aplicarse sin disolvente en una delgada capa sobre el sustrato. Para ello tiene preferentemente la masa reactiva de poliuretano reunida en la unidad de recubrimiento una viscosidad en el intervalo entre 1000 y 5000 mPas.

15 Técnicamente es favorable para el proceso que puedan ahorrarse energía y secciones de calentamiento en la instalación. Otra ventaja más es que ningún disolvente puede migrar y puede administrarse con el principio activo al paciente o portador del parche. En términos medioambientales, es ventajoso en conjunto que se evite el uso de disolventes, ya que no se plantean problemas de reciclado en el secado o evaporación del disolvente. Otra ventaja es que la adherencia del poliuretano que ha reaccionado totalmente sobre la película elástica que ha sido recubierta, es particularmente buena cuando el poliuretano se ha polimerizado directamente sobre la película. La adherencia es mucho mejor que cuando la película elástica se colocase posteriormente sobre la matriz de poliuretano polimerizado por completo. Una unión duradera, incluso bajo carga mecánica, entre el poliuretano y la película elástica, puede realizarse mucho más fácilmente mediante recubrimiento reactivo.

25 Antes de tenga lugar la mezcla que incluye todos los componentes deseados para el recubrimiento reactivo, todos estos ingredientes están separados o divididos en al menos dos componentes, que no pueden reaccionar o reaccionan muy lentamente entre sí y sólo se reúnen inmediatamente antes de la unidad de recubrimiento o en la misma. Al menos un componente de poliuretano, preferiblemente el componente reactivo con isocianato, o al menos uno de los componentes que se reúnen en la unidad de recubrimiento, contiene el principio activo o los principios activos. El principio activo se puede dividir en varios componentes. Si se usa un poliol como componente reactivo con isocianato, es especialmente preferible mezclar allí el principio activo o los principios activos.

35 El principio activo o los principios activos son preferiblemente al menos un principio activo farmacéutico o cosmético que puede administrarse tópica o transdérmicamente, que es sólido o líquido a la temperatura ambiente. También puede utilizarse una mezcla de varios principios activos o bien se introducen en la matriz, en mezcla con uno o varios principios activos farmacéuticos, ingredientes adicionales que actúan como no farmacéuticos, por ejemplo principios activos para el cuidado de la piel u otros principios activos cosméticos. Un "principio activo" es generalmente cualquier sustancia que sobre la piel (tópica) o a través de la piel (transdérmicamente) debe desarrollar una acción determinada, en general médica o cosmética.

40 Qué principios activos se utilizan, lo decide el experto. No hay básicamente restricciones para la selección de principios activos, excepto que el principio activo no debe ligarse de forma covalente con la matriz de poliuretano y por lo tanto no debe ligarse en un lugar fijo y no debe modificar su efectividad en contacto con la matriz de poliuretano. El especialista puede aclarar mediante ensayos previos si el correspondiente principio activo es adecuado en este sentido y con qué cinética debe dispensarse el principio activo desde la matriz.

50 Debido a su estructura, los alcaloides y los esteroides son adecuados para ser dispensados a partir de una matriz de poliuretano. En particular, se ha encontrado que las hormonas sexuales (entre otros estrógenos, en particular estradiol, gestágeno, progesterona, andrógenos, en particular testosterona, incluyendo hormonas/derivados de hormonas idénticos o sintetizados como análogos) se pueden dispensar desde la matriz de poliuretano recubierta con reactivo. Un ejemplo de principio activo adecuado es la escopolamina.

55 El componente reactivo al isocianato está compuesto con preferencia por polioles, que a su vez preferiblemente incluyen polioles de poliéster y/o de poliéter. El peso equivalente de los polioles de poliéter y/o poliéster es preferiblemente mayor que 300 (Mg (peso) > 300).

60 Como isocianatos se utilizan en la masa de poliuretano preferiblemente isocianatos alifáticos, con especial preferencia diisocianato de hexametileno. La relación de poliol a isocianato se elige tal que el poliol esté presente en exceso, es decir, el indicador de isocianato (también denominado índice de isocianato) es menor que 100 en una forma de realización especialmente preferida de la invención, preferiblemente inferior a 80. El poliuretano que ha reaccionado por completo puede entonces fluir y no obstante tiene una forma estable.

65 El propio poliuretano que ha reaccionado por completo es por sí mismo preferiblemente adhesivo, de manera que no es necesario un adhesivo adicional para fijar el parche. Pero el mismo también podría

estar previsto adicionalmente por ejemplo en una capa de cubierta que sobresale, si ello se desea en casos individuales

- 5 El poliuretano adhesivo, que se utiliza como matriz para la liberación del principio activo o de los principios activos allí contenido/s, se adhiere mejor y sobre todo de forma más duradera sobre la piel que los adhesivos comparables conocidos para parches, por ejemplo sobre base PMMA, copolímero de estireno-butadieno o silicona.
- 10 Además, se prefiere que el poliuretano que ha reaccionado por completo, que contiene el principio activo y que está libre de disolvente y la película elástica estén constituidos permeables al vapor de agua, preferiblemente tan permeables al vapor de agua como sea posible con la formulación básica con optimización sustancial de las propiedades igualmente necesarias de pegajosidad, elasticidad, flexibilidad y buena liberación del principio activo. Esto asegura que el parche respira y se evitan oclusiones de la piel, que pueden ser perjudiciales.
- 15 El alargamiento de rotura (elongación, medida según DIN EN ISO 1798 2008) del poliuretano que ha reaccionado por completo es preferiblemente > 150%. Esto es particularmente ventajoso, ya que se sabe que los parches transdérmicos elásticos son mejor tolerados, porque permiten que la piel se mueva naturalmente.
- 20 La masa de poliuretano puede contener caso necesario catalizadores, alargadores de cadena, iniciadores y/o reticulantes, así como otros aditivos y excipientes usuales en la química del poliuretano. Una ventaja especial de la invención es, sin embargo, precisamente que puede renunciarse en gran medida a aditivos y excipientes. En general, sólo deben utilizarse los aditivos y excipientes cuyo uso sobre la piel pueda considerarse inocuo. En el documento WO 00/45797 A1 se citan por ejemplo posibles excipientes, a los que aquí hacemos referencia. Los aditivos posibles preferidos incluyen rellenos inorgánicos y orgánicos, tales como rellenos a base de sílice, alúmina, carbómeros, productos para el cuidado de la piel y/o adherentes tales como terpenos o resinas terpénicas, en particular resinas de talol o de colofonia.
- 25 La película auxiliar puede ser una película separadora. En general es adecuada como película auxiliar cualquier película no extensible que se adhiere simplemente a la película elástica, es decir, no se adhiere permanentemente.
- 30 La película elástica sobre la que se aplica el recubrimiento de poliuretano y la película auxiliar no extensible, deben separarse entre sí sin daño mecánico en una de las películas y preferiblemente sin ningún cambio de las películas individuales en cuanto a la elongación permanente, cambio óptico o cambio de propiedades de algún tipo. Con preferencia, las películas superpuestas (película elástica y no extensible) o las películas prensadas una sobre otra en una etapa precedente, pueden separarse a mano.
- 35 El procedimiento se realiza de forma continua o semicontinua con bandas de película, habiéndose reunido las bandas de película formadas por película elástica y no extensible preferiblemente ya previamente – en una etapa del proceso antepuesta dentro de la misma instalación fabril o como semiacabado suministrado – para formar una doble banda, que a continuación se conduce a la unidad de recubrimiento.
- 40 En la práctica, la película portadora elástica y la película auxiliar no extensible pueden llevarse separadamente a la unidad de recubrimiento, por ejemplo desde respectivos rodillos y se juntan, es decir, se colocan o prensan una sobre otra, inmediatamente antes de la unidad de recubrimiento. Sin embargo, la película elástica y la no extensible se pueden superponer o prensar una sobre otra también en una etapa de proceso antepuesta y después enrollarse conjuntamente. Este conjunto suelto y fácilmente separable de dos películas puede llevarse entonces por ejemplo discurriendo desde un rodillo a la unidad de recubrimiento. Las películas - película elástica y película no extensible - pueden utilizarse también como película compuesta, en la que el conjunto puede separarse, por ejemplo mediante laminación adhesiva puntual, con especial facilidad, es decir, preferiblemente a mano.
- 45 Cada una de ambas películas, la película elástica y extensible unida con la capa que contiene el principio activo de la matriz de sustrato de poliuretano y la película (auxiliar) no extensible que se encuentra debajo, puede ser de por sí una película multicapa de capas coextrusionadas o laminadas.
- 50 La película no extensible tiene la función de impedir cualquier estiramiento de la película elástica, que sirve como película portadora para la matriz de poliuretano que contiene principio activo y debe estar unida permanentemente con la misma, durante el proceso de recubrimiento al menos en la dirección de procesamiento, para evitar durante el procesamiento una tensión mecánica de la película elástica (principalmente debido a fuerzas de tracción) y por lo tanto variaciones en el grosor de la capa y variaciones de la concentración de principio activo en el recubrimiento.
- 55 Mientras que la película no extensible esté unida con la elástica, es decir, antes de separar manualmente las películas el usuario del parche, o si es necesario antes de otras etapas de procesamiento, hace la
- 60
- 65

- 5 misma que todo el conjunto de película elástica y recubrimiento sea inelástico y no extensible, al menos en la dirección de procesamiento. Para ello puede utilizarse dado el caso una película no extensible sólo monoaxialmente, que no es extensible en la dirección de procesamiento, es decir, en la dirección longitudinal de la banda de la película, pero que es extensible transversalmente a la misma, en la dirección que no puede cargarse a tracción. Por lo tanto, bajo película no extensible se entiende siempre aquí una película no extensible "al menos en la dirección de procesamiento", es decir, al menos monoaxialmente en la dirección de procesamiento o alternativamente no extensible isotrópamente.
- 10 "En la dirección del proceso" significa aquí en un proceso continuo en la dirección de avance de las películas y/o del material. Si la masa de poliuretano que contiene principio activo se distribuye cuando el proceso es discontinuo por ejemplo en forma de estrella sobre una superficie, de manera que no exista ninguna dirección de procesamiento unificada, tampoco puede utilizarse ninguna película auxiliar sólo monoaxialmente inextensible. En este caso habría que utilizar una película isotrópica no extensible.
- 15 La inextensibilidad de todo el conjunto asegura que la dosis del principio activo por unidad de superficie permanece constante. La película no extensible debería por lo tanto aportar o poder aportar durante todas las etapas de procesamiento la tracción sobre el conjunto, para permanecer unido con la película portadora elástica. Si se coloca una película de cubierta o película separadora sobre el recubrimiento de poliuretano, también puede ser la misma preferentemente no extensible. La película de cubierta puede
- 20 substituir entonces a la película auxiliar no extensible y el conjunto permanece para etapas de procesamiento adicionales en conjunto no extensible.
- Una posible secuencia de etapas de procesamiento es por lo tanto: recubrimiento de la película portadora, que se apoya sobre la película auxiliar – aplicación de una película de cubierta/película separadora sobre el recubrimiento - escisión de película portadora elástica recubierta y película auxiliar no extensible y retirada de la película auxiliar - enrollar el conjunto: película de cubierta - recubrimiento - película portadora para formar un producto intermedio en rollo (banda de parches) o procesamiento subsiguiente directo del conjunto para formar parches individuales.
- 25 Si no se coloca ninguna película de cubierta o separadora no extensible sobre el recubrimiento de PU, no debe someterse ya a tracción la banda de parches tras extraer la película auxiliar, pero sigue siendo posible troquelar para formar parches individuales.
- 30 Como películas "no extensibles" pueden utilizarse películas disponibles comercialmente, que están declaradas como "no extensibles". Por una película "no extensible" se entiende en el contexto de esta invención una que para un alargamiento del 10% requiere una fuerza de más de 3 newtons por cada cm de anchura de la banda ($> 3 \text{ N/cm}$), preferiblemente una fuerza de más de 5 newtons por cada cm de ancho de banda ($> 5 \text{ N/cm}$). El grosor de la película auxiliar no es un tema durante la aplicación del poliuretano en el procesamiento.
- 35 Como películas no extensibles para la película de base o auxiliar proceden en particular: películas no extensibles de poliolefina, por ejemplo de polietileno o polipropileno, de poliuretano no extensible, de poliéster, poliamida o policarbonato. La película no extensible puede estar preferentemente recubierta de antiadhesivo o estar tratada con plasma o corona.
- 40 Como películas "elásticas" pueden utilizarse también películas disponibles comercialmente, que están declaradas como tales. Básicamente la elasticidad de la película portadora elástica debe corresponder a la elasticidad del poliuretano matricial completamente reaccionado, es decir, debe ser mayor o igual que ésta.
- 45 Como películas portadoras elásticas proceden en particular: películas elásticas de poliuretano, otras películas poliméricas elásticas, sustratos textiles y en general materiales de recubrimiento de parches generalmente transpirables, tales como los que conoce el especialista. La película elástica tiene preferiblemente un grosor de $10 \text{ }\mu\text{m}$ a $50 \text{ }\mu\text{m}$.
- 50 Para la unidad de recubrimiento se ofrecen diferentes posibilidades de realización. Básicamente pueden utilizarse todas las instalaciones de recubrimiento con las que sea posible el recubrimiento de un sustrato en capa delgada, como máximo en el rango de los milímetros, con material fluido viscoso.
- 55 Una forma de realización preferida prevé que la unidad de recubrimiento termine en una ranura y la masa de poliuretano sin terminar de reaccionar y que contiene principio activo se recubre en una capa delgada sobre la película elástica. Esto se puede hacer pasando la película bajo la unidad de recubrimiento fijada espacialmente (aplicación especialmente adecuada para una conducción continua del proceso) o bien conduciendo una unidad de recubrimiento móvil sobre una mesa fija con la película (aplicación especialmente adecuada para una conducción discontinua del proceso).
- 60
- 65

ES 2 606 539 T3

En una forma de realización alternativa e igualmente ventajosa, se aplica la masa de poliuretano sin terminar de reaccionar y que contiene principio activo con una máquina dosificadora y mezcladora y con una cuchilla rascadora (también llamada rasqueta) se distribuye sobre la película elástica.

5 Otra forma de realización ventajosa consiste en aplicar la masa de poliuretano sin terminar de reaccionar y que contiene principio activo con una máquina dosificadora y mezcladora y distribuirla presionando con un rodillo.

10 Otra forma de realización preferida consiste en que la mezcla reactiva se introduzca en una cubeta y salga de la cubeta por abajo dosificada a través de agujeros/boquillas y/o se aplique sobre la película elástica igualmente de forma dosificada a través de muchas boquillas dispuestas una al lado de otra.

15 Durante el proceso de recubrimiento, las películas o el conjunto de películas o películas recubiertas se conducen sobre o entre rodillos y preferiblemente por tramos sobre una mesa. Preferentemente, el recubrimiento se realiza sobre la mesa, al principio de la mesa o delante de la mesa sobre un rodillo preferiblemente rígido.

20 En un perfeccionamiento de la invención, puede aplicarse sobre la masa de poliuretano aún no completamente reaccionada, una película separadora adicional y distribuirse la masa entre las películas presionando con un rodillo, discurriendo la película separadora adicional desde el rodillo.

25 La película separadora debe poder extraerse fácilmente después de la reacción completa de la masa de poliuretano, como muy tarde cuando se usa el parche. Para películas separadoras dispone el especialista de numerosos materiales adecuados. Para este fin se usan por ejemplo según la técnica anterior películas siliconizadas y otras películas antiadhesivas, incluyendo papeles separadores tratados o recubiertos. Estas películas separadoras también se pueden utilizar aquí. La película separadora constituye a la vez una película de cubierta para el recubrimiento de poliuretano y tal como se ha descrito anteriormente, puede ser igualmente no extensible en el sentido de la invención.

30 El recubrimiento, es decir, la capa de la matriz de poliuretano libre de disolvente y que contiene principio activo, que se forma tras la reacción completa de la masa de poliuretano sobre la película portadora elástica, tiene preferiblemente un grosor de capa inferior o igual a 1000 μm . Más preferentemente, el recubrimiento se lleva a cabo con un grosor de capa inferior o igual a 500 μm , en particular inferior o igual a 300 μm , más preferiblemente entre 5 y 300 μm , con más preferencia aún entre 10 y 300 μm y con especial preferencia entre 100 y 250 μm ,

35 Es muy preferible que dentro del poliuretano reactivo no se supere una temperatura de 79 °C, preferiblemente de 55 °C y que la temperatura permanezca en particular durante todo el proceso entre la temperatura ambiente y 50 °C.

40 De acuerdo con una forma de realización preferida, se prevé además que la película elástica y la película no extensible se separen en una etapa del proceso después de terminar el recubrimiento y la película no extensible se extraiga de la película elástica recubierta. Después de esta etapa del procedimiento, la película no extensible, que se requiere sólo para el proceso de recubrimiento y si es necesario como película de aplicación, se puede reemplazar por otra cubierta del parche, es decir, en lugar de la película no extensible retirada, puede aplicarse al menos otra capa del parche. Las otras capas de parche pueden incluir un adhesivo de parche adicional, que puede estar aplicado al menos a una región de borde que sobresale de las capas adicionales. Como capa de cubierta más superior, puede estar prevista una capa textil y/o del color de la piel.

45 En particular en la conducción continua del proceso sobre bandas de película, está previsto preferentemente que la película recubierta se corte en una etapa del proceso después de completar el recubrimiento y la reacción completa del poliuretano y por lo tanto se parta en porciones de parche, incluyendo preferiblemente la película situada debajo no extensible o la/s otra/s capa/s del parche.

50 Si en una banda de película pequeña, predeterminada por la anchura del parche, se ha elegido la banda de laminado de la película auxiliar no extensible más ancha que la película elástica con matriz de poliuretano aplicada encima, sobresale la película no extensible después de cortar en secciones de parche con una dosificación definida. En este caso, la película no extensible puede utilizarse como ayuda para la aplicación sobre la piel, facilitando el excedente la extracción. En este caso la película portadora y la película auxiliar, es decir, la película elástica y la película no extensible se separan solamente en el sitio de aplicación del parche, concretamente sobre la piel del usuario del parche o paciente.

55 Para solucionar el problema, la invención incluye además una banda de parches de poliuretano para la partición en parches individuales, que puede obtenerse con el procedimiento de acuerdo con la invención y que se caracteriza por la existencia de las siguientes capas:

- una capa sin disolvente prevista para el contacto directo con la piel, de poliuretano adhesivo con una concentración definida de principio activo por unidad de superficie, siendo el alargamiento de rotura del poliuretano superior a 150%, medido según DIN EN ISO 17982008,
- 5 - una película portadora elástica que se encuentra en contacto superficial con la citada capa, cuya elasticidad es mayor que o igual a la del poliuretano matricial que ha reaccionado del todo,
- una película no extensible, adhesiva, que se encuentra en contacto superficial con la película portadora elástica, requiriendo una tal película para alargarse en un 10% una fuerza de más de 3 newton por cada centímetro de anchura de banda,
- 10 - y opcionalmente una película separadora o de cubierta no extensible, que se encuentra en contacto con la capa de poliuretano adhesivo.

Adicionalmente puede estar recubierta entonces la capa de poliuretano que contiene el principio activo con una película de cubierta o separadora. Ésta sirve como película separadora para el material del rollo y/o como película de protección para el poliuretano que contiene principio activo. La película de cubierta o separadora, que puede ser una película antiadhesiva siliconizada o de otro tipo o bien un papel separador, se retira antes de la confección de los parches o como muy tarde por parte del usuario del parche antes de aplicarlo sobre la piel.

A partir de la banda de parches antes descrita, que cuando se conduce de forma continua el proceso resulta como producto inmediato del proceso, pueden cortarse o estamparse parches de poliuretano de la forma deseada. El parche de poliuretano es entonces un parche individual, formado mediante partición en unidades de la banda de parches, que se caracteriza por:

- una capa de poliuretano libre de disolvente, prevista para el contacto directo con la piel, formada por poliuretano adhesivo con una concentración definida de principio activo,
- 25 - una película portadora elástica que se apoya directamente en el lado de la capa de poliuretano opuesto al de la piel y que recubre aquella por completo,
- una cubierta que cubre por completo la película elástica y que se encuentra en contacto directo con la misma y/o una película de cubierta o separadora que se encuentra en contacto con la capa de poliuretano adhesivo, que se puede extraer sin dejar residuo de la capa de poliuretano.
- 30

La cubierta está compuesta bien por la película no extensible o preferiblemente, tal que como ya se ha descrito anteriormente, por al menos otra capa o película, siendo todas las demás capas preferiblemente elásticas. Estas otras capas se aplican después de que la película auxiliar no extensible se haya extraído del parche de base de película elástica y matriz de poliuretano.

De acuerdo con una realización ventajosa alternativa, está compuesta la cubierta del parche de poliuretano por al menos una película monoaxial no extensible, que puede separarse a mano de la película elástica. La película no extensible, que sirve de base para el proceso de recubrimiento, no es preciso sustituirla en este caso.

La cubierta del parche posee o constituye preferiblemente un excedente que sobresale, que protege al parche básico de película elástica y la capa de poliuretano unida fijamente con la misma, que es la matriz que contiene el principio activo. Cuando se necesite puede asirse el parche por esta parte que sobresale más fácilmente y con ello puede aplicarse mejor sin tocar la capa de poliuretano y también posteriormente retirarse de nuevo de la piel.

En un perfeccionamiento de la invención se apoya sobre la capa de poliuretano libre de disolvente y que contiene principio activo, una película separadora adicional, que puede extraerse de la capa de poliuretano sin dejar residuos.

La capa de poliuretano del parche, que forma la matriz para el suministro de al menos un principio activo, es autoadhesiva y flexible. El contacto íntimo que es necesario para que pase el principio activo del parche al portador del parche, sobre la piel o a través de la piel, puede establecerse por lo tanto especialmente bien con ayuda de la matriz para dispensar poliuretano (delivery system). La pegajosidad hace superfluas medidas adicionales para fijar el parche sobre la piel del portador del parche.

Además de los principios activos tópicos, pueden utilizarse en particular para la aplicación transdérmica principios activos adecuados con el parche correspondiente a la invención de forma óptima. Modificando el grosor de la capa puede ajustarse el efecto de depósito. Las propiedades del poliuretano con un índice de isocianato inferior a 100 permiten la distribución y migración gradual del principio activo.

Mediante el procedimiento de fabricación se asegura que el parche de la invención contenga el principio activo en una dosis que se desvíe menos de $\pm 5\%$, preferiblemente $\pm 1\%$ o menos de la dosis declarada. Esta es una ventaja especial que hace que el parche pueda utilizarse para muchos medicamentos altamente eficaces. Cuando hay oscilaciones en el grosor de la capa, que en la técnica anterior podrían resultar del recubrimiento directo de una película elástica, no puede indicarse con suficiente exactitud la

dosis realmente existente en el parche individual, lo cual no es aceptable terapéuticamente en muchos casos.

5 La suavidad del parche y la buena adherencia permanente garantizan un contacto íntimo con la piel durante el tiempo de aplicación previsto hasta semanas o meses.

La invención se describirá a continuación más en detalle mediante dibujos, que no obstante deben servir exclusivamente para una ilustración no limitativa de la invención. Se muestra en:

- 10 figura 1 la fabricación de una doble banda de película portadora y auxiliar en una representación en sección esquemática simplificada;
- figura 2 el recubrimiento de la doble banda con masa de poliuretano reactiva en una representación correspondiente;
- figura 3 un parche estampado,
- 15 figura 3a en sección transversal, antes de retirar la película auxiliar,
- figura 3b en vista en planta,
- figura 3c en sección transversal sin película auxiliar con envoltura
- figura 4 otro ejemplo de realización para el recubrimiento de una banda doble seguido de la colocación de una película separadora y de cubierta
- 20 figura 5 diagrama de Higuchi para la liberación del principio activo (escopolamina)
- figura 6 diagrama de Higuchi para la liberación del principio activo (testosterona)

25 La figura 1 muestra la fabricación de una banda doble 10 de una película portadora elástica 20 y una película auxiliar no extensible 30. Ambas películas 20 y 30 se reúnen desde rodillos 25 y 35 que corren en sentidos contrarios. La banda doble 10 que resulta por superposición de las películas 20 y 30, se enrolla en un rodillo 15.

30 La fricción estática entre las dos películas 20 y 30 es generalmente suficiente para que las dos películas no se desplacen entre sí durante el posterior recubrimiento de la banda doble 10. En otros ejemplos de realización se puede prever que las películas 20 y 30 se peguen con preferencia puntualmente una sobre otra con adhesivo. Las mismas deben separarse posteriormente a mano, es decir, permitir separarse una de la otra.

35 En la figura 2 se muestra esquemáticamente en sección transversal, cómo se recubre la banda doble 10 de la figura 1 con una masa de poliuretano 40 que contiene principio activo. La doble banda 10 corre desde el rodillo 15 y se conduce así sobre una mesa 50 tal que la película auxiliar no extensible 30 se desliza sobre la mesa y sirve entonces como base de soporte no extensible para la película elástica 20. La película elástica 20 forma a su vez una película portadora para la masa de poliuretano 40 todavía reactiva, que es una matriz para un principio activo contenido en ella y que se aplica con la ayuda de la unidad de recubrimiento 60 durante su reacción completa sobre la película de soporte elástica 20 de la banda doble 10. La unidad de recubrimiento 60 se alimenta separadamente con los al menos dos componentes para la reacción de poliuretano (no mostrada). Una vez completado el proceso de recubrimiento y habiendo reaccionado en gran medida el poliuretano, se enrolla la banda de parches 70 terminada de fabricar sobre un rodillo 72.

45 La figura 3 muestra un parche 75 estampado en este ejemplo con forma circular a partir de la banda de parches 70. La figura 3a) muestra el parche 75 en sección transversal con las capas de masa de poliuretano 40' (que contiene el principio activo y que ha terminado de reaccionar), película portadora elástica 20 y película auxiliar inextensible 30. Las películas 20 y 30 pueden separarse, tal como se indica mediante las flechas en la figura 3a).

50 La figura 3b) muestra el parche 75 en vista en planta. La figura 3c) muestra el parche de las figuras 3a) y 3b) después de retirar la película auxiliar no extensible 30 en una envoltura 80 de película o papel. La masa de poliuretano 40' es adhesiva y se adhiere al lado interior de la envoltura 80, pero puede retirarse fácilmente de allí, lo que debe hacerse inmediatamente antes de usar el parche. Cuando se aplica el parche a la piel de un usuario, se cubre la masa de poliuretano 40', que contiene el principio activo, mediante la película de soporte 20. Contrariamente a lo que se muestra en este ejemplo, puede aplicarse sobre la película portadora además una cubierta del parche. La cubierta del parche está compuesta entonces bien por la película auxiliar al menos monoaxial y no extensible o bien por una o varias películas que sustituyen a la película auxiliar 30.

55 Evidentemente a diferencia de la representación mostrada en el ejemplo, puede contener una envoltura también más de un parche 75. Para varios parches 75 puede estar también compartimentada la envoltura 80.

65 La figura 4 muestra otro ejemplo de realización para recubrir una banda doble formada por película portadora elástica 20 y película auxiliar no extensible 30. La banda doble 10 se conduce discurriendo

desde un rodillo 15 sobre un rodillo rígido a la mesa 50 y recubre sobre el rodillo rígido. En la unidad de recubrimiento 60 se reúnen y aplican los componentes de poliuretano A y B. La masa de poliuretano 40 reactiva fresca reacciona por completo mientras se conduce sobre la mesa 50. Detrás de la mesa se reúne la banda 70 terminada compuesta por película doble y recubrimiento con una película de cubierta 90 que discurre desde un rodillo 95. El producto 100 de película de cubierta 90 y banda doble recubierta se conduce en la dirección de la flecha al tratamiento posterior y en este ejemplo se enrolla para formar material en rollo, una vez que se ha extraído la película 30 no extensible.

Las propiedades de los parches obtenidos se sometieron a ensayo como sigue:

Ejemplo 1

Parche transdérmico (TP) con escopolamina

Fabricación:

Se aplicó una mezcla de polioliol, que contenía 25 mg/g de escopolamina, y poliisocianato sobre una película portadora de 300 μm de grosor, según el procedimiento de la invención. A partir de la película, se estamparon parches transdérmicos circulares (TP-1) con una superficie de 5 cm^2 .

Análogamente se fabricó TP con 2,5 mg de escopolamina/g de polioliol (TP-2) TP.

Prueba:

En cada caso se investigaron por comparación dos parches TP-1 y TP-2 con en cada caso dos TP comercialmente disponibles con escopolamina (TP-V: Scopoderm TTS, de la firma Novartis, lote D613778, 3 mg de escopolamina/5 cm^2) en cuanto a la liberación del principio activo, como sigue.

Método: "Paddle over disk method" (método de paleta sobre disco) (Aparato USP 5 / PhEur 2.9.4.1)

Medio: agua con una temperatura de 32 $^{\circ}\text{C} \pm 1$ $^{\circ}\text{C}$

Velocidad de agitación: 100 rpm

Analítica: HPLC

Resultados:

Los parches probados liberan la escopolamina contenida similarmente a un mecanismo de difusión matriz raíz cuadrada de t (diagrama de Higuchi, figura 5).

Debate:

Los resultados de las mediciones se correlacionan con el supuesto mecanismo de difusión matriz raíz cuadrada de t ($r > 0,9$). La subida de las rectas de regresión en el diagrama de Higuchi (figura 5), que representa la velocidad de la liberación del principio activo es

1,03 en TP - 1,
0,52 en TP-V y
0,11 en TP - 2.

En el presente ejemplo puede controlarse la velocidad de liberación del principio activo del TP de la invención mediante la concentración de principio activo en el parche.

Los parches fabricados de acuerdo con la invención con la mayor concentración de principio activo liberan escopolamina más rápidamente que el parche de comparación. Los parches fabricados según la invención con la baja concentración de principio activo liberan la escopolamina más lentamente que el parche de comparación. Por lo tanto, es posible ajustar mediante una adaptación adecuada de la concentración de principio activo una velocidad de liberación comparable con la del preparado de comparación.

Ejemplo 2

Parche transdérmico (TP) con testosterona

Fabricación:

Una mezcla de polioliol con 5% de testosterona y poliisocianato se aplicó sobre una película portadora mediante el procedimiento según la invención con diferentes grosores de capa. A partir de la película, se estamparon parches transdérmicos circulares con una superficie de 8,4 cm^2 .

TP-100 (s = 100 μm), TP-200 (s = 200 μm), TP-300 (s = 300 μm)
TP-400 (s = 400 μm).

5 Prueba:

10 Los parches TP-100 a TP-400 se investigaron por comparación con TP comercialmente disponibles con testosterona (Intrinsa: Intrinsa 300 $\mu\text{m}/24$ horas parche transdérmico, de la firma Procter & Gamble Pharmaceuticals, 8,4 mg testosterona/28 cm^2 , así como Testopatch: parche transdérmico Testopatch 1,8 mg/24 h, 129 cm^2 , de la firma Pierre Fabre Pharma GmbH, lote 7/04368/7) en cuanto a la liberación de principio activo. Para ello se estamparon piezas circulares a partir de TP comercialmente disponibles con una superficie de 8,4 cm^2 .

15 Método: "Paddle over disk method" (aparato USP 5/PhEur 2.9.4.1)
Medio: agua con una temperatura de $32^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$
Velocidad de agitación: 100 rpm
Analítica: HPLC

20 Debate:

Los resultados de las mediciones se correlacionan inicialmente con el supuesto mecanismo de difusión matriz raíz cuadrada de t ($r > 0,9$). Cuando se agota el contenido en principio activo en los parches, la correlación termina.

25 La subida de las rectas de regresión en el diagrama de Higuchi (6), que representa la velocidad de liberación del principio activo, se encuentra para Testopatch entre la velocidad de liberación de la testosterona de los parches según la invención con el grosor de capa de 100 y 300 μm y aproximadamente corresponde a la velocidad de liberación en el preparado de comparación Intrinsa.

30 En el presente ejemplo puede controlarse la velocidad de liberación del principio activo del TP de la presente invención mediante el grosor de la capa aplicada sobre la película portadora.

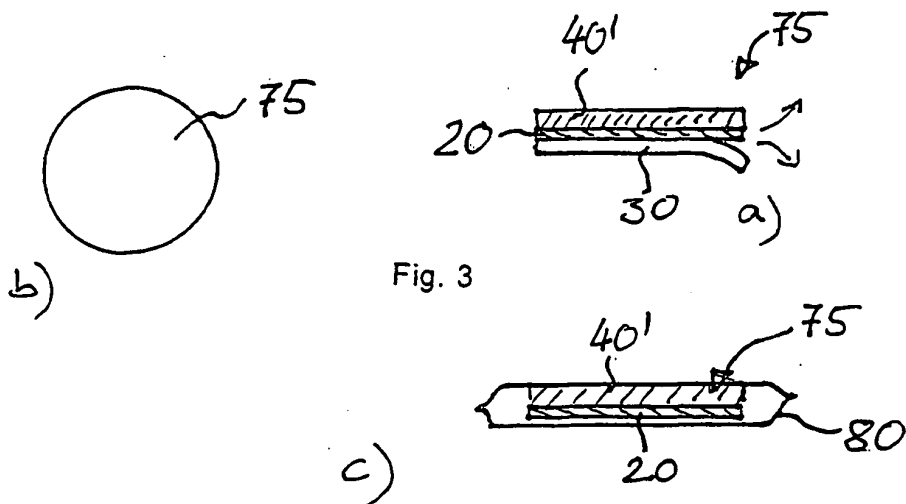
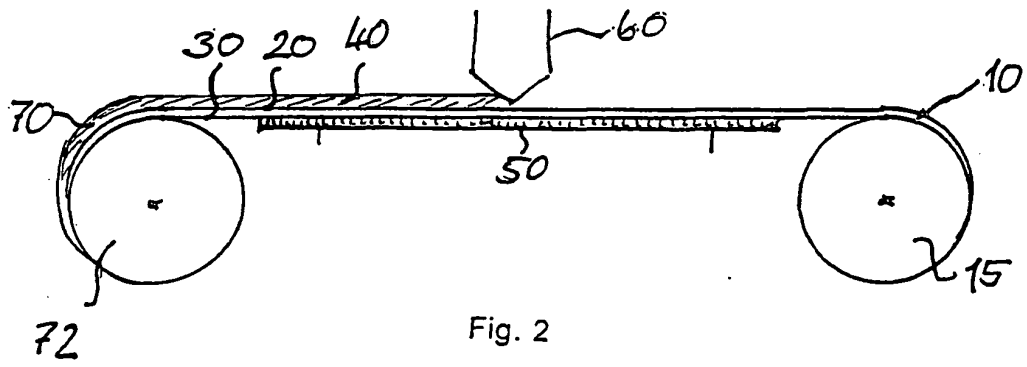
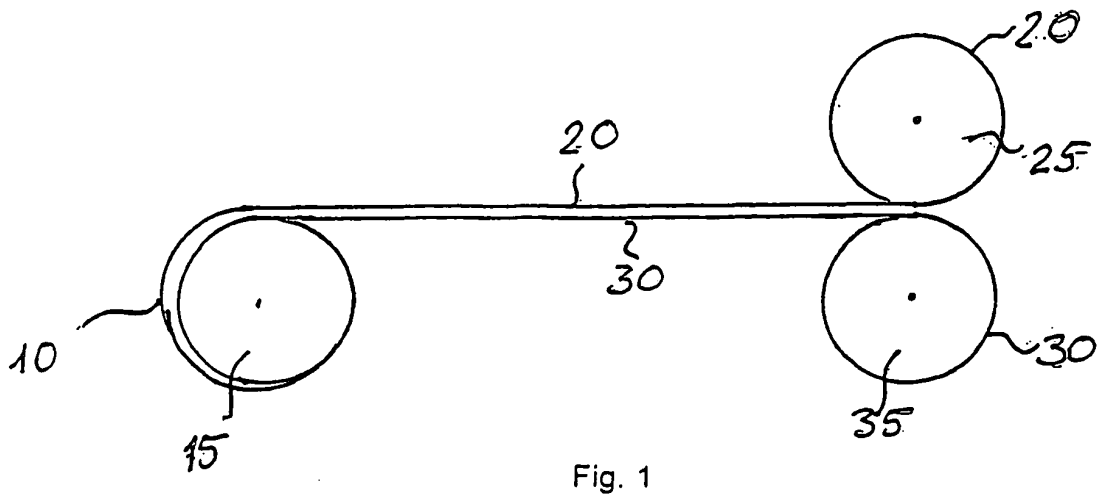
35 Los parches fabricados de acuerdo con la invención con el grosor de capa más alto liberan testosterona más rápidamente que los parches de comparación. Los parches fabricados según la invención con el grosor de capa inferior liberan testosterona más lentamente que el parche de comparación. De este modo, es posible ajustar mediante una adaptación adecuada del grosor de la capa de aplicación una velocidad de liberación comparable con la de los preparados de comparación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para fabricar un parche de poliuretano con una película de sustrato y una capa de una matriz de poliuretano y opcionalmente otras capas de parche, realizándose el procedimiento de forma continua o semicontinua con bandas de película,
- 10 **caracterizado porque** se genera una matriz de sustrato de poliuretano (40') que contiene principio activo sobre una película de sustrato elástica (20), cuya elasticidad es mayor o igual que la del poliuretano de matriz (40') que ha reaccionado por completo, habiéndose provocado que la película de sustrato elástica (20) se haya vuelto no extensible, al menos en la dirección de tratamiento de la aplicación, mediante una película auxiliar situada debajo, adhesiva, no extensible al menos monoaxialmente y una masa de poliuretano (40) sin disolvente, que contiene principio activo, introducida por mezcla inmediatamente antes o durante el proceso de aplicación en una unidad de recubrimiento (60), se aplica recubriendo la película de sustrato elástica (20) en una etapa de recubrimiento reactivo.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1,
- 20 **caracterizado porque** las bandas de película formadas por película de sustrato elástica y película auxiliar no extensible (30), que se conducen a la unidad de recubrimiento (60), se reúnen en una etapa del proceso antepuesta para formar una doble banda (10).
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2,
- caracterizado porque** la unidad de recubrimiento (60) termina en una ranura y la masa de poliuretano (40) sin terminar de reaccionar y que contiene principio activo se recubre en una capa delgada sobre la película elástica (20).
- 30 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3,
- caracterizado porque** la masa de poliuretano (40) sin terminar de reaccionar y que contiene principio activo se aplica con una máquina dosificadora y mezcladora y con una cuchilla rascadora se distribuye sobre la película elástica (20).
- 35 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4,
- caracterizado porque** la masa de poliuretano (40) sin terminar de reaccionar y que contiene principio activo se aplica con una máquina dosificadora y mezcladora y se distribuye presionando con un rodillo.
- 40 6. Procedimiento según la reivindicación 5,
- caracterizado porque** sobre la masa de poliuretano (40) aún no completamente reaccionada, se aplica una película separadora adicional y se distribuye la masa entre lamina separadora y banda doble (10) presionando con un rodillo, discurriendo la película separadora adicional saliendo preferiblemente del rodillo.
- 45 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6,
- caracterizado porque** el recubrimiento se realiza en un grosor de capa inferior o igual a 1000 µm.
- 50 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7,
- caracterizado porque** dentro del poliuretano reactivo no se sobrepasa una temperatura de 79 °C.
- 55 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8,
- caracterizado porque** la película de sustrato elástica (20) y la película auxiliar no extensible (30) se separan en una etapa del proceso después de terminar el recubrimiento y la película no extensible (30) se extrae de la película elástica recubierta (20).
- 60 10. Procedimiento según la reivindicación 9,
- caracterizado porque** en lugar de la película auxiliar no extensible (30) extraída se aplica al menos otra capa de parche.
- 65 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10,
- caracterizado porque** la película recubierta se corta en una etapa del proceso después de completar el recubrimiento y la reacción completa del poliuretano y así se parte en porciones de parche (75), incluyendo preferiblemente la película subyacente no extensible (30) o la/s otra/s capa/s del parche.
12. Banda de parches de poliuretano (70) para la partición en parches individuales (75), que puede obtenerse con el procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8,
- caracterizada por** la existencia de las siguientes capas:
- una capa sin disolvente prevista para el contacto directo con la piel, de poliuretano adhesivo (40') con una concentración definida de principio activo por unidad de superficie, siendo el alargamiento de rotura del poliuretano superior a 150%, medido según DIN EN ISO 17982008,

ES 2 606 539 T3

- una película portadora elástica (20) que se encuentra en contacto superficial con la citada capa, cuya elasticidad es mayor que o igual a la del poliuretano de matriz (40') que ha reaccionado del todo,
 - una película no extensible (30), adhesiva, que se encuentra en contacto superficial con la película de soporte elástica (20), requiriendo una tal película para alargarse en un 10% una fuerza de más de 3 newton por cada centímetro de anchura de banda,
 - y opcionalmente una película separadora o de cubierta (90), no extensible, que se encuentra en contacto con la capa de poliuretano adhesivo (40').
- 5
- 10 13. Banda de parches de poliuretano (70) según la reivindicación 12,
caracterizada porque la película no extensible (30) puede apartarse de la película elástica (20) separándola a mano.
- 15 14. Banda de parches de poliuretano (70) según la reivindicación 12,
caracterizada porque la película no extensible (30) y la película elástica (20) forman un conjunto separable, en el que estas películas están unidas mediante laminado de adhesivo puntual o bien están compuestas por capas coextrusionadas o laminadas de una película multicapa.



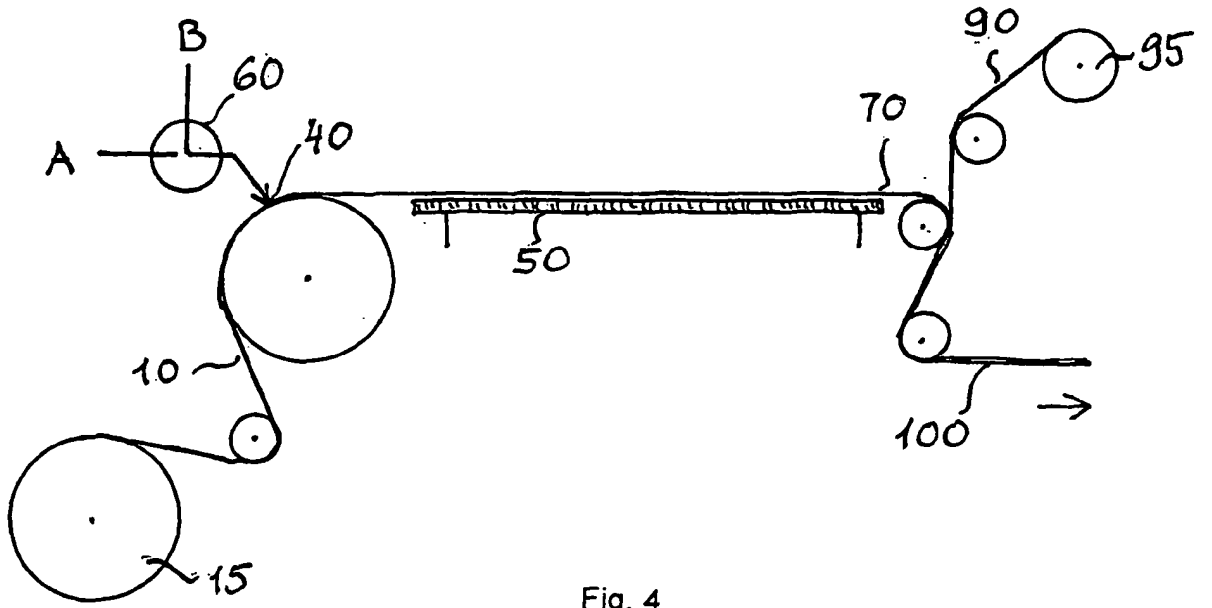


Fig. 4

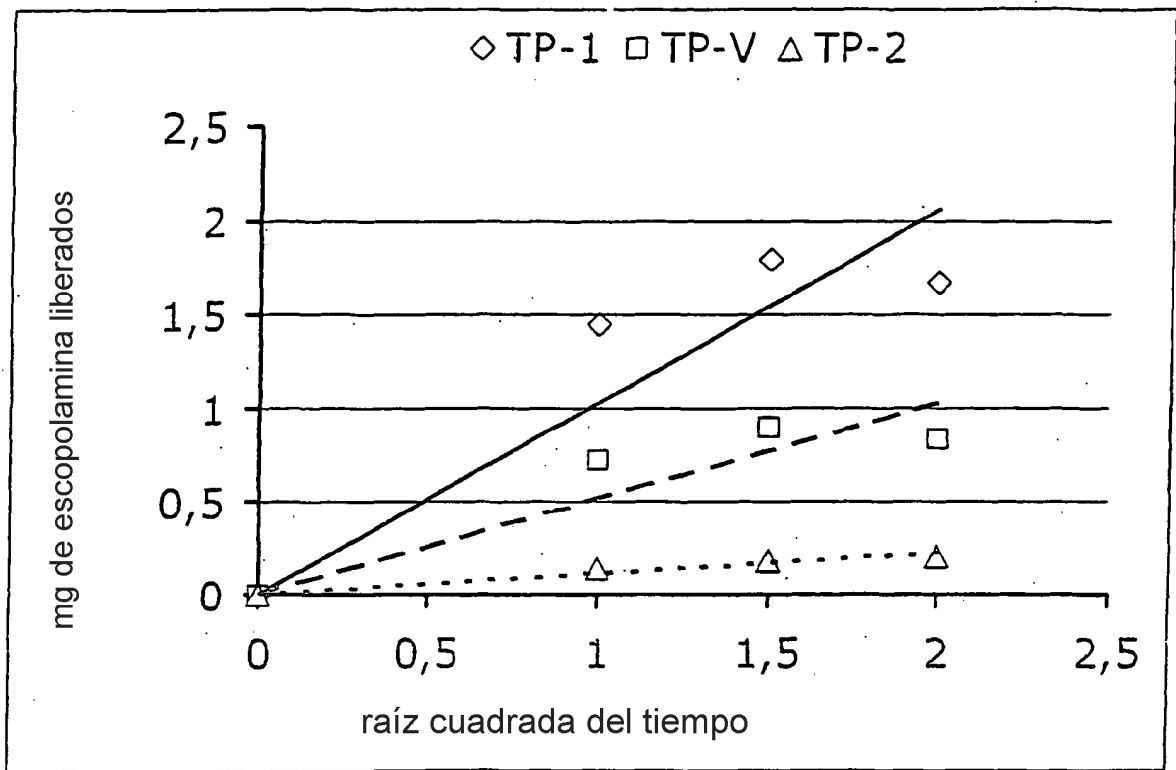


Diagrama de Higuchi para la liberación de escopolamina desde TP-1, TP-2 y TP-V

Fig. 5

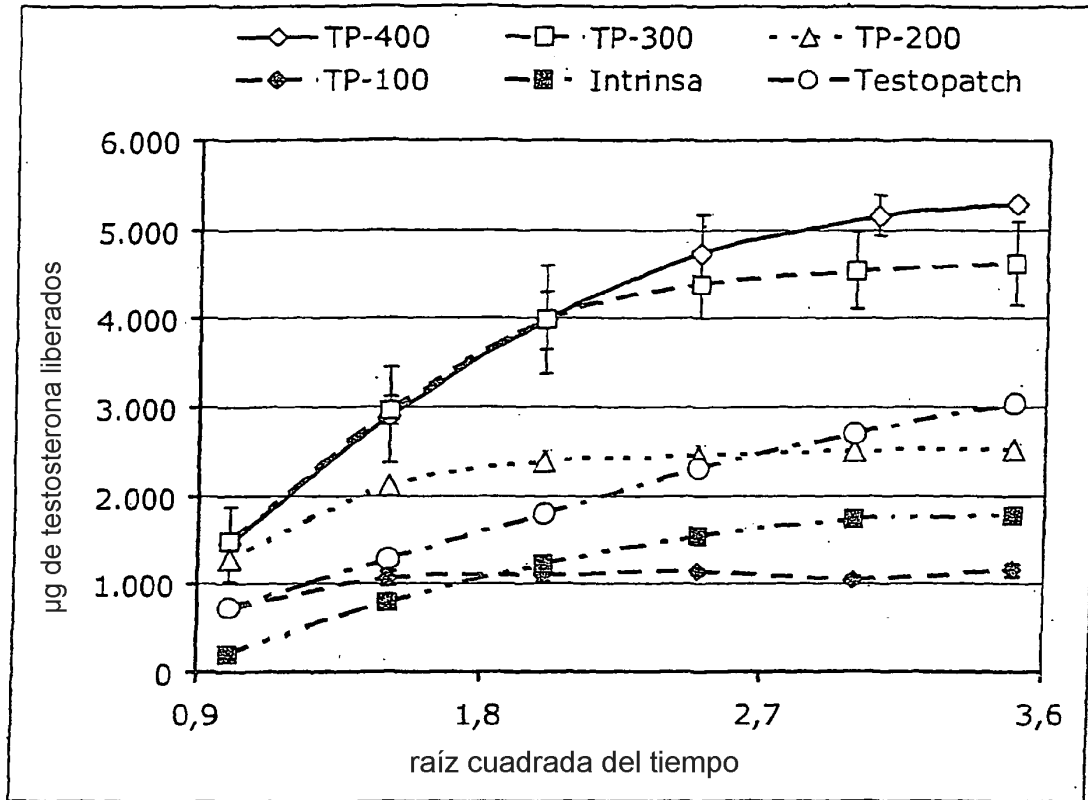


Fig. 6 Diagrama de Higuchi para la liberación de testosterona (Tst) desde TP-100 a TP-400, Intrinsa y Testopach