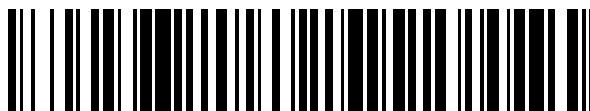


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 000**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2008 PCT/CH2008/000010**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2008 WO08083508**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2008 E 08700515 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2120896**

54 Título: **Apósito con efecto medicinal**

30 Prioridad:

11.01.2007 CH 332007
31.05.2007 CH 8712007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2017

73 Titular/es:

DROSSAPHARM AG (100.0%)
Birsweg 1
4144 Arlesheim, CH

72 Inventor/es:

IMBODEN, ROGER y
LUTZ, JÜRG

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 638 000 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

Apósito con efecto medicinal.

5 La presente invención se refiere a un apósito con efecto medicinal para administrar a la piel principios activos farmacéuticos líquidos a temperatura ambiente, en particular para administrar el principio activo antiflogístico etofenamato.

10 Los apósitos médicos para administrar principios activos farmacéuticos a la piel son conocidos de por sí. Estos apósitos están constituidos, generalmente, por una capa superior, una capa de soporte que contiene el principio activo farmacéutico y una capa de protección pelable (del alemán "abziehbar"). No obstante, la fabricación de dichos apósitos es complicada, dado que la capa de soporte que se encuentra en contacto con la piel debe garantizar la transferencia óptima del principio activo a la piel y simultáneamente adherirse menos fijamente a la piel que a la capa superior, para que el apósito pueda retirarse con facilidad y totalmente de la piel.

15 A este respecto, la capa de soporte debe contener una concentración lo más elevada posible de principio activo, para que este puede administrarse desde el apósito a lo largo de un periodo de tiempo comparativamente prolongado en una concentración con efecto farmacéutico. Esto es difícil de lograr para principios activos líquidos a temperatura ambiente, dado que los principios activos líquidos deben incorporarse en la capa de soporte de forma estable y ser compatibles con el material de la capa de soporte. Además, el principio activo debe administrarse desde el material de soporte a una velocidad suficiente durante un periodo de tiempo prolongado. A este respecto, no solo desempeña un papel importante el tipo del material de soporte, sino también la estructura química del principio activo.

20 Por el documento US 6.316.022 se conoce un apósito con efecto medicinal en el que la capa de soporte que contiene el principio activo consiste en un compuesto de poliacrilato y el principio activo está disuelto en la capa de soporte. El documento US 5 830 505 describe un apósito con efecto medicinal en el que como material de soporte se utiliza copolímero de acrilato, en el que está disuelto el principio activo. El documento US 2001/053383 se refiere a un apósito con efecto medicinal en el que la capa de soporte consiste en una mezcla de poliacrilato/polisiloxano y el principio activo está disuelto en la matriz. El documento US 2006/263419 se refiere a un apósito con efecto medicinal en el que la capa de soporte contiene, por ejemplo, polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo o un copolímero de etileno y acetato de vinilo y el principio activo como partículas sólidas. El documento WO 2006/064576 describe un apósito en el que la capa de soporte presenta una mezcla que consiste en un caucho sintético no adhesivo, una resina adhesiva y una parafina líquida. El documento US 4.623.346 describe un apósito análogo, en el que la capa de soporte consiste en varios componentes, seleccionados a partir de un polímero sintético, un coadyuvante de la fluidez y una resina adhesiva.

40 Se ha descubierto ahora que el principio activo antiflogístico, en general poco soluble, etofenamato puede incorporarse, sorprendentemente, en forma pura y finamente uniformemente distribuida en una matriz de silicona autoadhesiva de una manera estable y que forma una dispersión finamente distribuida en la misma, de modo que se obtiene una matriz con propiedades adhesivas muy buenas, que suministra el principio activo a lo largo de un periodo prolongado en una concentración eficaz y que según la invención puede utilizarse como capa de soporte.

45 La presente invención se define en las reivindicaciones. La presente invención se refiere a un apósito médico para administrar el principio activo antiflogístico etofenamato a la piel, presentando este apósito una estructura que consiste en la capa superior (a), la capa de soporte (c), la capa de protección (d) pelable y, dado el caso, una capa intermedia (b), caracterizado por que:

- 50
- la capa superior (a) consiste en un material inerte;
 - la capa de soporte (c) consiste en un polisiloxano autoadhesivo como material de soporte que se ha obtenido mediante la condensación de un dimetilpolisiloxano que contiene unos grupos silanol con una resina de silicato soluble en disolventes orgánicos y la posterior reacción de los grupos silanol remanentes
- 55
- con un compuesto de trimetilsililo reactivo; y
 - este polisiloxano autoadhesivo contiene opcionalmente aditivos conocidos de por sí para modificar las propiedades adhesivas, y opcionalmente aditivos para reducir la viscosidad del polisiloxano autoadhesivo, y en el que el principio activo antiflogístico se incorpora en forma de una dispersión opcionalmente con
- 60
- con un agente promotor de la permeación a través de la piel;
 - la fuerza adhesiva de la capa de soporte (c) se encuentra en el intervalo comprendido entre 0,8 N/25 mm y 1,4 N/25 mm;
- 65
- la capa de soporte (c) contiene el principio activo etofenamato en una concentración en el intervalo comprendido entre el 1,0% en peso y el 25,0% en peso, calculada con respecto al peso total de la capa

de soporte (c);

- la capa de soporte (c) contiene el principio activo presente en forma dispersada con un tamaño de gotita promedio en el intervalo comprendido entre 0,1 μm y 500 μm ;
- la capa de soporte (c) se adhiere directamente a la capa superior (a), u opcionalmente está unida a la misma a través de la capa intermedia (b); y
- la capa de protección (d) pelable consiste en un material inerte se adhiere a la capa de soporte (c) y puede ser fácilmente pelado de la misma.

Se prefiere un apósito médico que presenta una estructura según la figura 2, constituido por la capa superior (a), la capa de soporte (c) y la capa de protección (d) pelable, caracterizado por que:

- la capa superior (a) consiste en un material inerte;
- la capa de soporte (c) consiste en un polisiloxano autoadhesivo, en el que el principio activo antiflogístico, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y dado el caso otros aditivos, se incorpora en forma de una dispersión, y esta capa de soporte (c) se adhiere directamente a la capa superior (a), y
- la capa de protección (d) pelable consiste en un material inerte se adhiere a la capa de soporte (c) y puede ser fácilmente pelado de la misma.

Si está presente una capa adhesiva (b) como capa intermedia entre la capa superior (a) y la capa de soporte (c), esta capa adhesiva (b) o bien no contiene ningún principio activo o bien está cargada con principio activo en diferentes cantidades y presenta una fuerza adhesiva comparativamente elevada, de tal forma que la capa adhesiva (b) se adhiere firmemente tanto a la capa superior (a) como, también, a la capa de soporte (c). A este respecto, la fuerza adhesiva de la capa adhesiva (b) es ampliamente independiente de la capa de soporte (c) que contiene el principio activo y es superior a la fuerza adhesiva de la capa de soporte (c). La fuerza adhesiva de la capa de soporte (c) es solo únicamente tan fuerte para que no impida que el apósito pueda retirarse de la piel fácil y totalmente.

Si la capa adhesiva (b) está cargada con principio activo, el principio activo está presente preferentemente en la capa adhesiva (b) en por lo menos la misma cantidad que el principio activo que está presente en la capa de soporte (c). Preferentemente la capa adhesiva (b) está cargada con el principio activo hasta el límite de saturación.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de fabricación del apósito según la figura 1, que contiene una capa adhesiva (b), caracterizado por que los componentes de la capa adhesiva (b), en estado licuado, es decir, como masa fundida caliente ("*hot melt*") sin la adición de un disolvente, o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, se aplican sobre la capa superior (a) y, a continuación, se liberan del disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan; a continuación los componentes de la capa de soporte (c) en estado licuado, es decir como masa fundida caliente sin la adición de un disolvente, o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, se aplican sobre la capa adhesiva (b) y a continuación se liberan de disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan, y sobre la capa de soporte (c) secada se aplica la capa de protección (d) pelable. A este respecto, en cada caso también la capa adhesiva (b), tal como se ha descrito anteriormente, contiene opcionalmente el principio activo.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de fabricación del apósito según la figura 2, caracterizado por que los componentes de la capa de soporte (c), en estado licuado, es decir, como masa fundida caliente sin la adición de un disolvente, o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, se aplican sobre la capa superior (a) y, a continuación, se liberan del disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan, y sobre la capa (c) secada se aplica la capa de protección (d) pelable.

En la fabricación del apósito según la invención también se puede partir de la capa de protección (d) pelable. Entonces, el procedimiento de fabricación del apósito, por ejemplo según la figura 1, se caracteriza por que los componentes de la capa de soporte (c), en estado licuado, es decir, como masa fundida caliente sin la adición de un disolvente, o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, se aplican sobre la capa de protección (d) pelable y, a continuación, se liberan del disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan; en una etapa separada los componentes de la capa adhesiva (b) en estado licuado, es decir como masa fundida caliente sin adición de un disolvente, o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, se aplican sobre la capa superior (a) y a continuación se liberan de disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan, y a continuación la capa de soporte (c) se lamina con la capa superior (a), que ya contiene la capa adhesiva (b).

Análogamente, el procedimiento de fabricación del apósito, por ejemplo según la figura 2, está caracterizado por

que los componentes de la capa de la capa de soporte (c), en estado licuado, es decir, como masa fundida caliente sin la adición de un disolvente, o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, se aplican sobre la capa de protección (d) y, a continuación, se liberan del disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan, y sobre la capa de soporte (c) secada se aplica la capa superior (a).

5 Preferentemente, la capa adhesiva (b) y la capa de soporte (c) se secan directamente después de la aplicación, siempre que contengan disolvente. No obstante, también es posible aplicar todas las capas una después de otra y secarlas solo al final.

10 Preferentemente la capa de soporte se procesa como masa fundida caliente. Para ello se mezclan de forma intensiva los componentes de la capa de soporte (c) en un estado licuado, utilizándose el principio activo sin la adición de un disolvente, o disuelto en un disolvente orgánico adecuado, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y opcionalmente otros aditivos. A este respecto, los componentes se mezclan preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre 80 °C y 190 °C, preferentemente en el intervalo de 140 °C-180 °C y en particular en el intervalo comprendido entre 160 °C y 180 °C, hasta que se haya formado la dispersión deseada del principio activo en la matriz. A continuación se deja enfriar a la temperatura de laminación, es decir, una temperatura en el intervalo de 120 °C-140 °C, preferentemente en el intervalo comprendido entre 80 °C y 120 °C y en particular a aproximadamente 100 °C, aplicándose o laminándose la dispersión a esta temperatura en forma de una masa fundida caliente sobre el sustrato deseado, y se procesa para dar la capa de soporte (c). A la temperatura de laminación, la dispersión está preferentemente exenta de disolvente o se libera, a continuación, antes o después de la laminación, del disolvente orgánico opcionalmente aún presente. Los polisiloxanos que pueden aplicarse exentos de disolvente y los polisiloxanos que se aplican preferentemente a partir de un disolvente con eliminación posterior del disolvente son conocidos de por sí.

25 La capa superior (a) está constituida preferentemente por un tejido textil elástico, que está recubierto con un material polimérico. Como materiales textiles se utilizan, por ejemplo, un tejido textil que se ha obtenido, por ejemplo, a partir de algodón y está recubierto con poli(tereftalato de etileno) (PET). El tejido textil también puede estar constituido por una fibra textil sintética, tal como, por ejemplo, PET, PVC, PUR y otros plásticos poliméricos u obtenerse en forma no tejida. Dichos materiales son conocidos de por sí y están comercialmente disponibles.

30 La capa adhesiva (b) consiste en un polímero orgánico conocido de por sí con buenas propiedades adhesivas, preferentemente soluble en un disolvente orgánico. Materiales adhesivos adecuados son, por ejemplo, polímeros de isopreno o copolímeros de isopreno con estireno tales como estireno-isopreno-estireno (SIS), poli(acrilatos de alquilo), preparados a partir de, por ejemplo, acrilato de amilo, de butilo, de hexilo, de heptilo, de octilo, de nonilo, de 2-etilhexilo o de 2-metoxietilo o copolímeros de dichos acrilatos de alquilo con ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo o de etilo, acrilato de hidroxietilo o acrilato de hidroxipropilo. También son adecuados copolímeros de estireno-butadieno-estireno (SBS) o poliisobutilenos y copolímeros de los mismos.

35 Son particularmente adecuados para la fabricación de la capa adhesiva (b) copolímeros preparados a partir de acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, tales como, por ejemplo, de aproximadamente el 19,9% en peso de acrilato de 2-etilo y aproximadamente el 79,3% en peso de acrilato de metilo, con un peso molecular promedio en el intervalo de 350.000 a 550.000 daltons, preferentemente de aproximadamente 400.000 a 500.000 daltons, y polimerizados, por ejemplo, en presencia de azobisisobutironitrilo. Los polímeros de acrilato mencionados se utilizan preferentemente también en combinación con polímeros SBS, pudiendo optimizarse la relación por parte del experto. Así, por ejemplo, la relación en peso de polímeros de acrilato con respecto a SBS puede encontrarse en el intervalo comprendido entre 2:1 y 1:2, preferentemente en el intervalo comprendido entre 5:3 y 3:5.

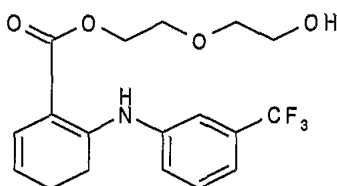
40 Se prefieren para la producción de la capa adhesiva (b) también copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros de bloque de estireno-butadieno (SB) y mezclas de estos copolímeros con una temperatura de transición vítrea (T_G) preferentemente inferior a -22 °C [$T_G < (-22 \text{ °C})$]. Estos polímeros pueden contener aditivos, tales como, por ejemplo, el éster de glicerina de colofonia hidrogenada o politerpenos. Una composición preferida contiene, por ejemplo, el 17,0% en peso de SB, el 11,3% en peso de SBS, el 70,8% en peso del éster de glicerina de colofonia y el 0,9% en peso de un antioxidante. Son disolventes preferidos para estos materiales adhesivos, por ejemplo, hidrocarburos saturados y aromáticos, tales como, por ejemplo, hexano, heptano, octano, benceno y tolueno.

45 Para la producción de la capa adhesiva (b) se disuelven los polímeros y/o copolímeros preferentemente en un disolvente adecuado. Si la capa adhesiva (b) contiene el principio activo, el principio activo se disuelve preferentemente en primer lugar en la cantidad deseada en un disolvente adecuado y se mezcla en forma disuelta con el polímero y/o copolímero de la capa adhesiva (b). La solución de la capa adhesiva (b) se aplica sobre la capa superior (a) y se elimina el disolvente. Son disolventes adecuados, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, hidrocarburos saturados y aromáticos, tales como, por ejemplo, hexano, heptano, octano, benceno y tolueno.

60 También pueden aplicarse numerosos polímeros adecuados para la producción de la capa adhesiva (b) en

- estado licuado, sin la adición de un disolvente, como masa fundida caliente. Dichos polímeros o copolímeros que pueden utilizarse para la producción de la capa adhesiva (b) son conocidos y pueden obtenerse comercialmente. Se pueden obtener tejidos recubiertos, por ejemplo, como Scotchpak® de la empresa 3M. Por ejemplo, la capa superior se recubre en una primera etapa con aproximadamente 40 g/m² de SBS (como capa adhesiva). El Scotchpak se utiliza preferentemente como capa de protección (por ejemplo, Scotchpak 1022 de la empresa 3M). No es esencial según la invención el que la capa adhesiva (b) se aplique sobre la capa superior (a) a partir de un disolvente o exenta de disolvente. Preferentemente, el apósito según la invención no contiene ninguna capa adhesiva (b).
- La capa de soporte (c) está constituida según la invención por un polisiloxano autoadhesivo. Los polisiloxanos autoadhesivos son conocidos de por sí y se fabrican y se comercializan, por ejemplo, por la empresa Dow Corning con la denominación comercial BIO-PSA® Amine-Compatible Silicone Adhesives con diferentes composiciones. Dichos polímeros de silicona se pueden utilizar según la invención. Dichos polímeros de silicona pueden contener adicionalmente, para la optimización de las propiedades adhesivas, aditivos conocidos de por sí para la modificación de las propiedades adhesivas, tales como, por ejemplo compuestos de colofonia, tales como, por ejemplo, colofonia deshidrogenada o hidrogenada, éster de glicerina de colofonia, resinas de terpeno, resinas de politerpeno a partir de alfa o beta-pineno, o siliconas o polisiloxanos de baja viscosidad que presentan grupos silanol terminales, o polidimetilsiloxanos tales como, por ejemplo, dimeticonol.
- Los polisiloxanos autoadhesivos que son adecuados para la preparación de la capa de soporte (c) sin adición de un disolvente como masa fundida caliente están disponibles comercialmente, por ejemplo los conocidos como BIO-PSA® 7-4560 Silicone Adhesive de la empresa Dow Corning. Dichos compuestos de siloxano se conocen, por ejemplo, con el número CAS 68440-70-0 y el número CAS 63148-62-9 y sus mezclas, por ejemplo compuestos con el número CAS 68440-70-0 en una concentración de por lo menos el 60% en peso con compuestos con el número CAS 63148-62-9 en una concentración del 10,0 al 30,0% en peso.
- Los polisiloxanos autoadhesivos que son adecuados para la preparación de la capa de soporte (c) sin adición de un disolvente están disponibles comercialmente, por ejemplo como BIO-PSA® 7-4603 o BIO-PSA® 7-4201 de la empresa Dow Corning. Los polisiloxanos adecuados para la preparación de la capa de soporte (c) pueden seleccionarse con facilidad por parte del experto.
- Los polisiloxanos autoadhesivos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mediante condensación de un dimetilpolisiloxano que contiene grupos silanol con una resina de silicato soluble en disolventes orgánicos y la posterior reacción de los grupos silanol remanentes con un compuesto de trimetilsililo reactivo. Dichos polisiloxanos son solubles en disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, hidrocarburos saturados y aromáticos, tales como, por ejemplo, hexano, heptano, octano, benceno y tolueno.
- Una forma de realización preferida consiste en que el polisiloxano autoadhesivo de la capa de soporte (c) contiene un compuesto o una mezcla de compuestos que reduce la viscosidad del polisiloxano autoadhesivo que contiene el principio activo sin influir negativamente en el resto de las propiedades del polisiloxano autoadhesivo. Dichos compuestos son preferentemente glicerina y/o compuestos de éster de un ácido graso de cadena media con un alcohol monohidroxílico o polihidroxílico. Los compuestos de éster de un ácido graso de cadena media con un alcohol monohidroxílico preferidos son, por ejemplo, ésteres de alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico o alcohol isobutílico con un ácido graso (C₁₀-C₁₆), preferentemente con ácidos grasos (C₁₂-C₁₆) de cadena media, preferentemente con ácido láurico, ácido mirístico o ácido palmítico, tal como, por ejemplo, miristato de isopropilo. Los compuestos de éster de ácidos grasos de cadena media con alcoholes polihidroxílicos son, por ejemplo, mono-, di- o triésteres de glicerina con ácidos grasos (C₁₀-C₁₆) de cadena media, preferentemente mono-, di- o triésteres de glicerina con ácidos grasos (C₁₂-C₁₆) de cadena media, así como, también, aceites naturales, preferentemente aceite de oliva o aceite de ricino. Como compuestos que reducen de forma análoga la viscosidad del polisiloxano autoadhesivo que contiene el principio activo también pueden utilizarse parafina líquida, polisorbatos (es decir, compuestos de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán), tales como, por ejemplo, Tween®60 (monoestearato de polioxietilensorbitán) o Tween®80 (monooleato de polioxietilensorbitán), polietilenglicoles, tales como, por ejemplo, polietilenglicol 400, propilenglicol y polipropilenglicoles, ésteres de ácidos polivalentes con alcoholes tales como citrato de trietilo y mezclas de estos compuestos. Los polisiloxanos autoadhesivos utilizados según la invención contienen preferentemente aproximadamente el 2-15% en peso, preferentemente aproximadamente el 5-10% en peso de estos compuestos, con respecto al peso total de la capa de soporte (c). Los compuestos mencionados pueden actuar, opcionalmente, también como aceleradores de la permeación.
- La capa de soporte (c) que contiene el principio activo, así como también la capa adhesiva (c) que contiene opcionalmente el principio activo, contienen el principio activo opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel. La presencia de un agente promotor de la permeación a través de la piel, no obstante, no es crítica. El principio activo puede mezclarse adicionalmente también con otros principios activos y puede contener adicionalmente, por ejemplo, estabilizantes y sustancias aromáticas.

Se prefiere el etofenamato, que corresponde a la fórmula química:



5 Etofenamato

es decir, 2-(2-hidroxietoxi)-etil-(α,α,α -trifluoro-m-tolil)-antranilato (Etofenamato).

10 La capa de soporte (c) contiene el principio activo, preferentemente etofenamato, preferentemente en una concentración en el intervalo comprendido entre aproximadamente el 1,0% en peso y aproximadamente el 25,0% en peso, preferentemente entre el 2,0% en peso y el 20% en peso, y preferentemente entre el 2,5% en peso y el 15% en peso, preferentemente en una concentración comprendida entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 10% en peso, calculada con respecto al peso total de la capa de soporte.

15 Un procedimiento de preparación de la dispersión que se puede utilizar como capa de soporte (c) que contiene por lo menos un polisiloxano autoadhesivo, así como el principio activo, preferentemente etofenamato, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y opcionalmente otros aditivos, está caracterizado por que el polisiloxano autoadhesivo que forma la capa de soporte (c) con el principio activo, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y opcionalmente otros aditivos, se calienta a una temperatura en el intervalo comprendido entre 80 °C y 200 °C, preferentemente en el intervalo
20 comprendido entre 140 °C y 190 °C y en particular en el intervalo de 160 °C-190 °C con agitación intensiva, hasta que se haya formado la dispersión deseada. Esta dispersión puede procesarse posteriormente en el intervalo de temperatura indicado, pero preferentemente en el intervalo comprendido entre 120 °C y 140 °C, preferentemente en el intervalo comprendido entre 80 °C y 120 °C y en particular a aproximadamente 100 °C, exenta de
25 disolvente y aplicarse como una capa fina en la cantidad deseada al sustrato previsto.

Otro procedimiento de fabricación de la dispersión que se puede utilizar como capa de soporte (c) que contiene por lo menos un polisiloxano autoadhesivo, así como el principio activo, preferentemente etofenamato, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y opcionalmente otros aditivos, está
30 caracterizado por que el polisiloxano autoadhesivo que forma la capa de soporte (c) con el principio activo, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y opcionalmente otros aditivos, se calienta en presencia de un disolvente a temperatura aumentada, preferentemente en el intervalo comprendido entre 40 °C y 90 °C, preferentemente en la región del punto de ebullición del disolvente, con agitación intensiva, hasta que se haya formado la dispersión deseada. Preferentemente se añade el disolvente necesario para que la
35 dispersión obtenida pueda procesarse a temperatura ambiente para proporcionar un apósito, es decir, para que la dispersión obtenida se pueda aplicar a temperatura ambiente al sustrato previsto como una capa fina en la cantidad deseada.

40 Como alternativa, es posible eliminar el disolvente de la dispersión formada [para la formación de la capa de soporte (c)] ampliamente o totalmente y procesar posteriormente de esta forma la dispersión formada a temperatura aumentada ampliamente o totalmente exenta de disolvente y aplicarla al sustrato previsto como una capa fina en la cantidad deseada.

45 Como disolvente se utiliza preferentemente un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de propilo, hidrocarburos saturados y/o aromáticos, tales como, por ejemplo, hexano, heptano, octano, benceno y tolueno. El disolvente se elimina por evaporación preferentemente a una temperatura en el intervalo comprendido entre 50 °C y 90 °C, en función del punto de ebullición del disolvente, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 60 °C a 70 °C, durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a 60 minutos, o bien a partir de la dispersión obtenida o bien a partir de la capa aplicada en el apósito.

50 La capa de soporte (c) contiene el principio activo en una distribución muy dispersada con un tamaño de gotita promedio en el intervalo comprendido entre 0,1 μm y 500 μm , preferentemente de 1,0 μm a 100 μm . La carga de la superficie para la capa adhesiva (b) y la capa de soporte (c) se encuentra en cada caso en el intervalo comprendido entre 30 g/m^2 y 300 g/m^2 , preferentemente en el intervalo comprendido entre 40 g/m^2 y 200 g/m^2 y
55 en particular en el intervalo comprendido entre aproximadamente 40 g/m^2 y 100 g/m^2 .

La fuerza adhesiva de la capa adhesiva (b) se encuentra preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,8

N/25 mm y 2,0 N/25 mm, preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,9 N/25 mm y 1,7 N/25 mm. La fuerza adhesiva de la capa de soporte (c) se encuentra preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,8 N/25 mm y 1,4 N/25 mm;

5 Los compuestos que promueven la permeación a través de la piel (potenciadores de la permeación (*permeations-enhancer*)) son aditivos que promueven la administración del principio activo en la piel, o que este
10 atraviese el estrato córneo. Dichos compuestos son conocidos de por sí, así como también para su utilización en dichos apósitos. Preferentemente son sustancias de origen natural, tales como aceites y grasas naturales, o ácidos grasos y alcoholes grasos superiores y ésteres de los mismos, así como glicerina y mezclas de estos compuestos. La relación en peso de principio activo: potenciador de la permeación se encuentra preferentemente en el intervalo comprendido entre 98:2 y 2:8, preferentemente en el intervalo comprendido entre 9:1 y 3:7, siendo preferentemente aproximadamente 1:2.

15 Los aceites y las grasas naturales son, en particular, mono-, di- y triglicéridos, que representan ésteres de glicéridos con ácidos grasos saturados y/o insaturados; por ejemplo ésteres de ácidos grasos con preferentemente 4 a 22 átomos de carbono. Dichos ácidos grasos son, preferentemente, ácido butírico, caproico, cáprico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, palmitoleico, oleico, ricinoleico, linoleico, linolénico, araquidónico. Dichos ácidos grasos con preferentemente 4 a 22 átomos de carbono también pueden utilizarse solos como aceleradores.

20 Por alcoholes se entiende los alcoholes y alcoholes grasos correspondientes con 4 a 22 átomos de carbono, preferentemente alcohol n-, iso-, sec-butílico; alcohol n-, iso-, terc-amílico; alcohol n-hexílico, alcohol ciclohexílico; alcohol octílico, alcohol caprílico (octanol-2), alcohol n-decílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico.

25 También son adecuados ésteres de ácidos grasos sintéticos de los ácidos grasos mencionados con alcoholes inferiores o superiores, tales como, por ejemplo, estearato de etilo, éster cetílico de ácido palmítico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo o mezclas de estos compuestos. Se prefiere el miristato de isopropilo.

30 Aceites naturales son también, por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de avellana, aceite de jojoba y aceite de germen de trigo.

35 La capa de protección (d) pelable consiste en un material inerte, que está adherido a la capa de soporte (c) y puede ser fácilmente pelado de la misma. Dichos materiales se conocen en forma de láminas finas y están disponibles comercialmente, por ejemplo de la empresa 3M con la marca Scotchpak®. Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1

40 A 5,0 partes de etofenamato puro se añaden 5,0 partes de acetato de etilo puro en un matraz redondo de vidrio y se mezclan intensivamente sobre una placa con agitación magnética. Después se disuelven 85 partes de un polisiloxano autoadhesivo en acetato de etilo (BIO-PSA® 7-4603, o respectivamente BIO-PSA® 7-4560 de la empresa Dow Corning) y se agita intensivamente durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Dado el caso se añaden a la mezcla 10 partes de miristato de isopropilo (IPM). A partir de la mezcla obtenida se produce con un
45 aparato de recubrimiento un laminado con un peso por unidad de superficie de 100 g/m², 75 g/m² y 40g/m² [= capa de soporte (c) sobre la capa (d) pelable], que se seca en una cabina de secado a una temperatura de 60 °C durante 60 minutos hasta que se haya eliminado todo el disolvente. Después del secado, el laminado obtenido se lamina con una capa superior (a) que consiste en un tejido de PET que está provista de una capa adhesiva (b) (Duro-Tak® 87-6173 de la empresa National Starch), presentando la capa adhesiva un peso por unidad de
50 superficie de 40 g/m². De una forma análoga se produjeron los ejemplos adicionales de la tabla 1.

Tabla 1

Etofenamato	Bio PSA 7-4603	IPM	Masa por unidad de superficie
5%	95%	-	40 g/m ²
5%	95%	-	75 g/m ²
10%	90%	-	40 g/m ²
10%	90%	-	75 g/m ²
5%	85%	10%	100 g/m ²
10%	80%	10%	100 g/m ²

55 **Ejemplo 2**

Se agitan 5,0 partes de etofenamato puro con 10 partes de isopropilmiristato (IPM) y 85 partes de un polisiloxano autoadhesivo (BIO-PSA® 4560 de la empresa Dow Corning) en un mezclador de alta velocidad de la marca

5 Becomix a una temperatura de 190 °C de forma intensiva durante 2,5 horas. La mezcla o la dispersión obtenida se deja enfriar y se procesa con un aparato de recubrimiento de la empresa Hofmann & Schwabe a una temperatura de laminación de 100 °C para dar un laminado con un peso por unidad de superficie de 100 g/m², 75 g/m² y de 40 g/m² [= capa de soporte (c) sobre la capa superior (a), que consiste en un tejido de PET], que se enfría a temperatura ambiente. A continuación el laminado obtenido se lamina con una capa de protección (d) (Scotchpack®, una película pelable recubierta con un fluoropolímero de la empresa 3M).

REIVINDICACIONES

1. Apósito médico para administrar a la piel el principio activo antiflogístico etofenamato, que es líquido a temperatura ambiente, presentando este apósito una estructura que consiste en la capa superior (a), la capa de soporte (c), la capa de protección (d) pelable y, opcionalmente, una capa intermedia (b), caracterizado por que:
- la capa superior (a) consiste en un material inerte;
 - la capa de soporte (c) consiste en un polisiloxano autoadhesivo como material de soporte, que se ha obtenido mediante la condensación de un dimetilpolisiloxano que contiene unos grupos silanol con una resina de silicato soluble en disolventes orgánicos y la posterior reacción de los grupos silanol remanentes con un compuesto de trimetilsililo reactivo; y
 - este polisiloxano autoadhesivo contiene opcionalmente unos aditivos conocidos de por sí para modificar las propiedades adhesivas, y opcionalmente unos aditivos para reducir la viscosidad del polisiloxano autoadhesivo, y en el que el principio activo antiflogístico se incorpora en forma de una dispersión, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel;
 - la fuerza adhesiva de la capa de soporte (c) se encuentra en el intervalo comprendido entre 0,8 N/25 mm y 1,4 N/25 mm;
 - la capa de soporte (c) contiene el principio activo etofenamato en una concentración en el intervalo comprendido entre el 1,0% en peso y el 25,0% en peso, calculada con respecto al peso total de la capa de soporte (c);
 - la capa de soporte (c) contiene el principio activo presente en forma dispersada con un tamaño de gotita promedio en el intervalo comprendido entre 0,1 μm y 500 μm ;
 - la capa de soporte (c) se adhiere directamente a la capa superior (a), o está opcionalmente unida a la misma mediante la capa intermedia (b); y
 - la capa de protección (d) pelable que consiste en un material inerte se adhiere a la capa de soporte (c) y es fácilmente pelable de la misma.
2. Apósito según la reivindicación 1, que presenta una estructura que consiste en la capa superior (a), la capa de soporte (c) y la capa de protección (d) pelable, caracterizado por que:
- la capa superior (a) consiste en un material inerte;
 - la capa de soporte (c) consiste en un polisiloxano autoadhesivo, en el que el principio activo antiflogístico, se incorpora en forma de una dispersión, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel, y opcionalmente con otros aditivos, y esta capa de soporte (c) se adhiere directamente a la capa superior (a), y
 - la capa de protección (d) pelable que consiste en un material inerte, se adhiere a la capa de soporte (c) y es fácilmente pelable de la misma.
3. Apósito según la reivindicación 1, caracterizado por que una capa intermedia (b) está presente entre la capa superior (a) y la capa de soporte (c), no conteniendo esta capa adhesiva (b) o bien ningún principio activo, o bien estando cargada con un principio activo en diferentes cantidades, y siendo la fuerza adhesiva de la capa adhesiva (b) superior a la fuerza adhesiva de la capa de soporte (c), en el que la fuerza adhesiva de la capa de soporte (c) es solo suficientemente fuerte para que no impida que el apósito pueda ser retirado de la piel fácil y totalmente.
4. Apósito según la reivindicación 3, caracterizado por que la capa adhesiva (b) está cargada con un principio activo, y el principio activo está presente en la capa adhesiva (b) en por lo menos la misma cantidad que el principio activo en la capa de soporte (c), estando preferentemente la capa adhesiva (b) cargada con el principio activo hasta el límite de saturación.
5. Apósito según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado por que la capa superior (a) consiste en un tejido textil elástico, que está recubierto con un material polimérico.
6. Apósito según una de las reivindicaciones 1, o 3-5, caracterizado por que la capa adhesiva (b) consiste en un polímero orgánico conocido de por sí, con buenas propiedades adhesivas, preferentemente soluble en un disolvente orgánico, preferentemente seleccionado de entre el grupo que contiene: acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, polímeros SBS, copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros de

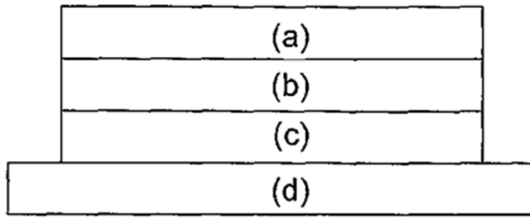
bloque de estireno-butadieno (SB) y mezclas de estos copolímeros con una temperatura de transición vítrea (T_G) preferentemente inferior a -22 °C [$T_G < (-22\text{ °C})$], y estos polímeros contienen opcionalmente unos aditivos, preferentemente el éster de glicerina de colofonia hidrogenada o politerpenos.

- 5 7. Apósito según la reivindicación 6, caracterizado por que la capa adhesiva (b) consiste principalmente en acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de metilo, preferentemente en aproximadamente el 19,9% en peso de acrilato de 2-etilhexilo y aproximadamente el 79,3% en peso de acrilato de metilo, con un peso molecular promedio en el intervalo comprendido entre 350.000 y 550.000 daltons, preferentemente entre aproximadamente 400.000 y 500.000 daltons.
- 10 8. Apósito según la reivindicación 6, caracterizado por que la capa adhesiva (b) consiste en el 17,0% en peso de SB, el 11,3% en peso de SBS, el 70,8% en peso del éster de glicerina de colofonia y el 0,9% en peso de un antioxidante.
- 15 9. Apósito según una de las reivindicaciones 1-8, caracterizado por que la capa de soporte (c) consiste en un polisiloxano autoadhesivo, que se selecciona de entre polisiloxanos autoadhesivos registrados como Dow Corning® BIO-PSA® 7-4201, Dow Corning® BIO-PSA 7-4560 y Dow Corning® BIO-PSA 7-4603.
- 20 10. Apósito según una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado por que los aditivos para modificar las propiedades adhesivas se seleccionan de entre compuestos de colofonia, preferentemente colofonia deshidrogenada o hidrogenada, éster de glicerina de colofonia, resinas de terpeno, resinas de politerpeno, de entre pineno alfa o beta, o una mezcla de estos compuestos, o de entre siliconas o polisiloxanos de baja viscosidad que presentan unos grupos silanol terminales.
- 25 11. Apósito según la reivindicación 10, caracterizado por que la capa de soporte (c) consiste en un polisiloxano autoadhesivo que puede ser utilizado sin la adición de un disolvente o puede ser aplicado al sustrato durante la fabricación del apósito.
- 30 12. Apósito según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado por que el polisiloxano autoadhesivo de la capa de soporte (c) contiene por lo menos un compuesto para reducir la viscosidad del polisiloxano autoadhesivo, que se selecciona de entre el grupo que contiene glicerina y/o un compuesto de éster de un ácido graso de cadena media con un alcohol monohidroxílico, preferentemente un éster de alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico o alcohol isopropílico con un ácido graso (C_{10} - C_{16}), preferentemente con un ácido graso (C_{12} - C_{16}) de cadena media, preferentemente con ácido láurico, ácido mirístico o ácido palmítico, preferentemente miristato de isopropilo, estando presente preferentemente aproximadamente entre el 2 y el 15% en peso, preferentemente aproximadamente entre el 5 y el 10% en peso de estos compuestos, con respecto al peso total de la capa de soporte (c).
- 35 13. Apósito según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado por que el polisiloxano autoadhesivo de la capa de soporte (c) contiene por lo menos un compuesto para reducir la viscosidad del polisiloxano autoadhesivo, que se selecciona de entre el grupo que contiene unos compuestos de éster de un ácido graso de cadena media con un alcohol polihidroxílico, preferentemente mono-, di- o triésteres de glicerina con ácidos grasos (C_{10} - C_{16}) de cadena media, preferentemente mono-, di- o triésteres de glicerina con ácidos grasos (C_{12} - C_{16}) de cadena media y/o aceites naturales, preferentemente aceite de oliva o aceite de ricino, estando presente preferentemente aproximadamente entre el 2 y el 15% en peso, preferentemente aproximadamente entre el 5 y el 10% en peso de estos compuestos, con respecto al peso total de la capa de soporte (c).
- 40 14. Apósito según una de las reivindicaciones 1-11, caracterizado por que el polisiloxano autoadhesivo de la capa de soporte (c) contiene por lo menos un compuesto para reducir la viscosidad del polisiloxano autoadhesivo, que se selecciona de entre el grupo que contiene parafina líquida, compuestos de éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitán, preferentemente monoestearato de polioxietilen-sorbitán, monooleato de polioxietilen-sorbitán, polietilenglicol, preferentemente polietilenglicol 400, propilenglicol, polipropilenglicol, ésteres de ácidos polivalentes con alcoholes, preferentemente citrato de trietilo, y mezclas de estos compuestos, estando presente preferentemente entre el 2 y el 15% en peso aproximadamente, preferentemente entre el 5 y el 10% en peso aproximadamente de estos compuestos, con respecto al peso total de la capa de soporte (c).
- 45 15. Apósito según una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado por que la capa de soporte (c) contiene por lo menos un compuesto promotor de la permeación a través de la piel, y opcionalmente unos estabilizantes y sustancias aromáticas adicionales.
- 50 16. Apósito según la reivindicación 15, caracterizado por que el compuesto promotor de la permeación a través de la piel (potenciador de la permeación (*permeations-enhancer*)) se selecciona de entre unas sustancias naturales, preferentemente de entre aceites y grasas naturales o de entre ácidos grasos y alcoholes grasos superiores y ésteres de los mismos, así como de entre glicerina y mezclas de estos compuestos, encontrándose la relación en peso de principio activo:potenciador de la permeación preferentemente en el intervalo comprendido entre 98:2 y 2:8, preferentemente en el intervalo comprendido entre 9:1 y 3:7, siendo preferentemente de 1:2
- 55 60 65

aproximadamente.

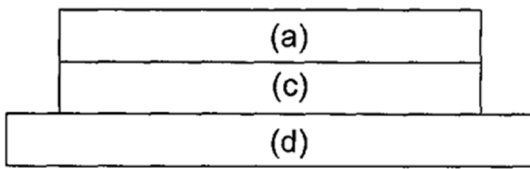
- 5 17. Apósito según una de las reivindicaciones 1-16, caracterizado por que la capa de soporte (c) contiene el principio activo etofenamato en una concentración en el intervalo comprendido entre el 2,0% en peso y el 20% en peso, y preferentemente entre el 2,5% en peso y el 15% en peso, preferentemente en una concentración comprendida entre aproximadamente el 5% en peso y aproximadamente el 10% en peso, calculada con respecto al peso total de la capa de soporte (c).
- 10 18. Apósito según una de las reivindicaciones 1-17, caracterizado por que la capa de soporte (c) contiene el principio activo en forma dispersada con un tamaño de gotita promedio en el intervalo comprendido entre 1,0 μm y 100 μm .
- 15 19. Apósito según una de las reivindicaciones 1-18, caracterizado por que la carga de la superficie para la capa de soporte (c) se encuentra en el intervalo comprendido entre 30 g/m^2 a 300 g/m^2 , preferentemente en el intervalo comprendido entre 40 g/m^2 a 200 g/m^2 , preferentemente en el intervalo comprendido entre 40 g/m^2 y 100 g/m^2 .
- 20 20. Procedimiento de preparación de la dispersión que se puede utilizar como capa de soporte (c) según una de las reivindicaciones 1-19, caracterizado por que el polisiloxano autoadhesivo que forma la capa de soporte (c) se mezcla con el principio activo, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y opcionalmente, otros aditivos a una temperatura en el intervalo comprendido entre 80 $^{\circ}\text{C}$ y 190 $^{\circ}\text{C}$, preferentemente en el intervalo comprendido entre 140 $^{\circ}\text{C}$ y 180 $^{\circ}\text{C}$, y en particular en el intervalo comprendido entre 160 $^{\circ}\text{C}$ y 180 $^{\circ}\text{C}$, hasta que se haya formado la dispersión deseada del principio activo en la matriz, y a continuación, se deja enfriar a una temperatura en el intervalo comprendido entre 120 $^{\circ}\text{C}$ y 140 $^{\circ}\text{C}$, preferentemente en el intervalo comprendido entre 80 $^{\circ}\text{C}$ y 120 $^{\circ}\text{C}$ y en particular a aproximadamente 100 $^{\circ}\text{C}$, se aplica la dispersión al sustrato deseado a esta temperatura en forma de una masa fundida caliente ("*hot melt*"), y se procesa en la capa de soporte (c), y opcionalmente se libera de los disolventes orgánicos opcionalmente aún presentes antes o después de la laminación,.
- 25 30 21. Procedimiento de preparación de la dispersión que puede utilizarse como una capa de soporte (c) según una de las reivindicaciones 1-19, caracterizado por que el polisiloxano autoadhesivo que forma la capa de soporte (c) se calienta junto con el principio activo, opcionalmente con un agente promotor de la permeación a través de la piel y opcionalmente otros aditivos, en presencia de suficiente disolvente a temperatura elevada, preferentemente en el intervalo comprendido entre 40 $^{\circ}\text{C}$ y 90 $^{\circ}\text{C}$, preferentemente en la región del punto de ebullición del disolvente, con agitación intensiva, hasta que se haya formado la dispersión deseada, y a continuación, se elimina amplia o totalmente el disolvente de la dispersión formada.
- 35 40 22. Procedimiento de fabricación del apósito según la reivindicación 1, caracterizado por que los componentes de la capa adhesiva (b) se aplican a la capa superior (a), en estado licuado o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, y a continuación, se liberan del disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan; a continuación, la dispersión de la capa de soporte (c) preparada según una de las reivindicaciones 19 o 20 se aplica a la capa adhesiva (b) y a continuación, se libera del disolvente orgánico opcionalmente presente o se seca; y a la capa de soporte (c) secada se aplica la capa de protección (d) pelable.
- 45 50 23. Procedimiento de fabricación del apósito según la reivindicación 2, caracterizado por que la dispersión de la capa de soporte (c) preparada según una de las reivindicaciones 19 o 20 se aplica a la capa superior (a) y a continuación, se libera del disolvente orgánico opcionalmente presente o se seca; y sobre la capa (c) secada se aplica la capa de protección (d) pelable.
- 55 60 24. Procedimiento de fabricación del apósito según la reivindicación 1, caracterizado por que la dispersión de la capa de soporte (c) preparada según una de las reivindicaciones 20 o 21 se aplica a la capa de protección (d) pelable y a continuación, se libera del disolvente orgánico opcionalmente presente o se seca; en una etapa separada, los componentes de la capa adhesiva (b), en estado licuado o disueltos en un disolvente orgánico adecuado, se aplican a la capa superior (a) y a continuación, se liberan del disolvente orgánico opcionalmente presente o se secan; y a continuación, la capa de soporte (c) se lamina con la capa superior (a), que ya contiene la capa adhesiva (b).
- 65 25. Procedimiento de fabricación del apósito según la reivindicación 2, caracterizado por que la dispersión de la capa de soporte (c) preparada según una de las reivindicaciones 20 o 21 se aplica a la capa de protección (d) pelable y a continuación, se libera del disolvente orgánico opcionalmente presente o se seca; y se aplica la capa superior (a) a la capa de soporte (c) secada.
26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 22-25, caracterizado por que la dispersión de la capa de soporte (c) se aplica sin disolvente a una temperatura en el intervalo comprendido entre 120 $^{\circ}\text{C}$ y 140 $^{\circ}\text{C}$, preferentemente en el intervalo comprendido entre 80 $^{\circ}\text{C}$ y 120 $^{\circ}\text{C}$, y en particular de aproximadamente 100 $^{\circ}\text{C}$.

Figura1



- (a) = Capa superior
- (b) = Capa adhesiva
- (c) = Capa de soporte
- (d) = Capa de protección pelable

Figura2



- (a) = Capa superior
- (c) = Capa de soporte
- (d) = Capa de protección pelable