

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 044**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2001 PCT/EP2001/02449**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2001 WO01068060**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2001 E 01936058 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 1263417**

54 Título: **Sistemas matriciales terapéuticos transdérmicos sobresaturados estabilizados**

30 Prioridad:

16.03.2000 DE 10012908

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

27.06.2018

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

MÜLLER, WALTER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 674 044 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

Sistemas matriciales terapéuticos transdérmicos sobresaturados estabilizados

5 La invención se refiere a sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) de tipo matricial con una matriz que contiene principios activos a base de polímeros hidrófobos. La invención se refiere en espacial a TTS del tipo mencionado que se sobresaturan al menos temporalmente con principios activos y en los que se adoptan medidas para evitar la recristalización de un principio activo sólido a temperatura ambiente. La invención se refiere además a un procedimiento para la fabricación de sistemas terapéuticos transdérmicos de este tipo.

10 Los sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) son formas farmacéuticas relativamente nuevas que mientras tanto se han ido estableciendo por completo en diferentes campos de aplicación. Sus ventajas generales consisten en evitar el así llamado efecto "First-Pass" y en mantener niveles plasmáticos terapéuticamente razonables durante un período de hasta 7 días. Sin embargo, las posibilidades de uso de los sistemas transdérmicos con frecuencia son limitadas por el hecho de que resultan principalmente idóneos para la administración de fármacos muy potentes, que ejercen su efecto incluso en dosis pequeñas. Esto se debe a las propiedades de barrera del Stratum Corneum de la piel que limitan o impiden la absorción de los fármacos a través de la piel.

15 Por este motivo se han realizado esfuerzos considerables para eludir este obstáculo al menos en parte. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante el empleo de potenciadores de permeación (también llamados potenciadores de penetración) que debilitan el efecto de barrera de la piel. Además se puede lograr un flujo de principio activo suficiente a través de la piel por medio de un transporte activo del principio activo mediante corriente eléctrica. Otra medida por medio de la cual se puede fomentar la absorción de principios activos a través de la piel consiste en pretender una actividad termodinámica lo más alta posible en el sistema terapéutico transdérmico.

20 Los potenciadores de permeación son sustancias que influyen en el Stratum Corneum de manera que se reduzca la resistencia a la difusión y se aumente así la cantidad de principio activo que se puede administrar a través de la piel. Como potenciadores de permeación se puede emplear una pluralidad de sustancias, por ejemplo ácidos grasos, alcoholes grasos, dimetilsulfóxido, glicéridos parciales y propilenglicol.

25 Los sistemas transdérmicos que permiten un transporte activo de principios activos se conocen como los así llamados sistemas de electroforesis o de iontoforesis. Estos sistemas se han empleado hasta ahora sobre todo para la administración transdérmica de fármacos de acción tópica. Sin embargo, existen nuevos esfuerzos que se centran en reducir estos sistemas para el uso práctico a un tamaño mínimo de modo que también se puedan emplear para las aplicaciones de fármacos de acción sistémica.

30 Con excepción de los sistemas de electroforesis o de iontoforesis descritos, la administración de fármacos de sistemas terapéuticos transdérmicos se basa siempre en el principio de la difusión pasiva del principio activo de un parche en y a través del Stratum Corneum de la piel con posterior resorción sistémica del principio activo.

35 La tercera posibilidad antes mencionada para mejorar la absorción del principio activo a través de la piel consiste en diseñar la actividad termodinámica del principio activo en el sistema terapéutico transdérmico lo más alta posible. De esta forma se puede incrementar el flujo de principio activo. Una actividad termodinámica muy alta se consigue si la concentración del principio activo disuelto en los componentes que contienen principio activo del TSS corresponde a la concentración de saturación del respectivo principio activo. Los TTS de estas características presentan además una buena estabilidad de almacenamiento.

40 Otro incremento de la actividad termodinámica del principio activo se puede provocar aumentando la concentración del principio activo por encima de su concentración de saturación. No obstante, la ventaja de la mayor actividad termodinámica va acompañada por el inconveniente de una inestabilidad física de estos TTS, es decir, la estabilidad de almacenamiento de estos sistemas sobresaturados se reduce.

45 La influencia negativa sobre la estabilidad de almacenamiento se puede atribuir a que los principios activos, que a temperatura ambiente se encuentran en estado sólido, tienden en los TTS sobresaturados a la recristalización. A causa del crecimiento de cristales o a la formación de cristales baja la concentración del principio activo disuelto, lo que da lugar a una reducción de la actividad termodinámica del principio activo y a la disminución de la tasa de administración del principio activo. Por esta razón tampoco es posible fabricar TTS sobresaturados con principio activo parcialmente no disuelto, dado que en estos casos, y como consecuencia del crecimiento de cristales, la concentración del principio activo disuelto ya corresponde después de poco tiempo a la concentración de saturación.

50 Existen, sin embargo, fórmulas TTS especiales en las que el estado de sobresaturación sólo se produce después de la administración del TTS sobre la piel, de manera que la estabilidad de almacenamiento antes de la administración no resulte afectada. Estos sistemas alcanzan el estado de sobresaturación por el hecho de que un solubilizante contenido en el parche también pasa del sistema a la piel o por el hecho de que la absorción de humedad de la piel reduce la solubilidad de saturación del principio activo en el TTS. La ventaja de estos sistemas es su estabilidad de almacenamiento en relación con la recristalización. No obstante, también en estos casos se tiene que evitar que el principio activo recristalice rápidamente en mayor medida durante el tiempo de administración del TTS. Esto daría lugar a que durante el tiempo de administración previsto no se pueda conseguir una administración suficiente del principio activo.

De la forma más sencilla estos TTS, que durante el tiempo de administración adquieren un estado sobresaturado, se pueden fabricar a base de polisiloxanos. Los polisiloxanos tienen para la mayoría de los principios activos sólo una solubilidad reducida. Para poder cargar las matrices de polisiloxanos de estos TTS con cantidades suficientes de principio activo disuelto es necesario que se añadan disolventes a los polisiloxanos. Se utilizan preferiblemente disolventes que sólo se pueden mezclar de forma limitada con los polisiloxanos y que se encuentran en la matriz dispersados en forma de pequeñas gotas. De este modo se puede evitar en gran medida un menoscabo de las propiedades físicas de la matriz de principio activo. Las gotitas de disolvente dispersadas antes mencionadas contienen además la parte fundamental del principio activo farmacéutico, por lo que se puede considerar como microdepósito para el principio activo.

Como disolventes apropiados y fisiológicamente inocuos se consideran, por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butanodieno, dipropilenglicol, tetrahidrofurfurilalcohol y dimetilenglicomonooetiléter. Estos disolventes también son resorbidos a través de la piel, con lo que se reduce el contenido de disolvente en la matriz TTS que contiene principio activo. Al mismo tiempo el agua transmitida por la piel se concentra en las gotitas de disolvente, dado que los polisiloxanos sólo pueden absorber una cantidad muy limitada de agua, debido a sus características extremadamente hidrófobas. Los dos mecanismos dan lugar a una sobresaturación del sistema (TTS) con principio activo, junto con un mayor flujo de principio activo a través de la piel. No obstante, hay que tener en cuenta que este estado sobresaturado se tiene que estabilizar a través de un espacio de tiempo prolongado de la duración de la administración.

La estabilización del estado sobresaturado durante el período de administración resulta especialmente importante por la razón de haber comprobado sorprendentemente que en caso de TTS sobresaturados con fórmulas de matriz hidrófobas la recristalización del principio activo no sólo se puede producir en la propia matriz, sino también en una fina película de humedad que se puede generar durante el período de administración entre el lado que administra el principio activo del TTS y la superficie de piel situada por debajo.

Dado que el principio activo no es absorbido por la piel de forma tan rápida como lo libera el TTS, esta película de humedad también está sobresaturada de principio activo. Como consecuencia, el principio activo se puede recristalizar durante el período de administración, al menos en parte, en la zona de esta película de humedad, con lo que el estado de sobresaturación se neutraliza y la actividad termodinámica del principio activo se reduce. Esto significa que la actividad termodinámica del principio activo disminuye en la película de humedad situada directamente por encima de la piel frente a las condiciones reinantes en la matriz.

Como consecuencia se reduce la absorción de principio activo del TTS a través de la piel y las ventajas teóricas de una matriz sobresaturada de principio activo se pierden. En las capas polímeras de la propia matriz la tendencia a la recristalización es en comparación débil, lo que se debe a los coeficientes de difusión reducidos y al efecto inhibitorio general de los polímeros sobre la formación de simientes de cristalización.

Por esta razón la presente invención tenía por objeto estabilizar el estado sobresaturado en los TTS de tipo matricial, que se basan en polímeros hidrófobos como fórmulas de matriz y que existen al menos durante una parte del período de administración en estado sobresaturado, de manera que éste se mantenga también durante un tiempo prolongado de la duración de la administración. El problema consistía especialmente en evitar que el principio activo estuviera expuesto a una recristalización después de su liberación del TTS y antes de su absorción a través de la piel.

Sorprendentemente se ha podido comprobar ahora que en caso de TTS matriciales sobresaturados de principio activo y basados en polímeros hidrófobos con las características indicadas en el preámbulo de la reivindicación 1, una estabilización del estado sobresaturado se consigue durante el período de administración por el hecho de que al/a los polímero/s básico/s hidrófobo/s de la matriz de principio activo se añade un polímero de poliácrlato o/y por el hecho de que la capa de matriz que contiene los polímeros hidrófobos se dota de una capa autoadhesiva en contacto con la piel a base de poliácrlatos.

A través de las medidas propuestas en la reivindicación 1 se evita o suprime la formación de la película de humedad mencionada y se reduce o elimina el riesgo de una recristalización del principio activo en la zona entre el lado que administra el principio activo del TTS y la piel. De este modo la actividad termodinámica del principio activo mantiene en un TTS como éste durante más tiempo un alto nivel (por lo que estos TTS se definen como "estabilizados").

La consecuencia es a su vez que el TTS puede administrar el principio activo o los principios activos durante un período prolongado en dosis terapéuticas y que de esta manera el tiempo de administración del TTS, durante el cual se han de alcanzar tasas de administración suficientes, se prolonga. Con los TTS estabilizados propuestos con la invención se puede conseguir especialmente que la administración de principio activo se mantenga en gran medida constante durante el período de administración. Esto se ha demostrado por medio de estudios de permeación con los ejemplos 1 a 3; los resultados se representan en las figuras 1 a 3.

El resultado es además otras ventajas como, por ejemplo, una aplicación mejor y más sencilla como consecuencia de una duración más larga de la administración, una mayor seguridad terapéutica gracias a la estabilización del comportamiento de administración así como un aprovechamiento más eficiente del principio activo. Gracias a la mejor administración del principio activo, se crea con la invención además la posibilidad de extender el espectro de empleo de sistemas transdérmicos basados en la difusión pasiva. La invención permite igualmente la fabricación de sistemas transdérmicos que, debido a las altas tasas de administración de principio activo alcanzables, pueden presentar una superficie más pequeña, lo que a su vez supone una ventaja en la fabricación y aplicación.

La presente invención se puede emplear en TTS de tipo matricial (TTS de matriz) cuya matriz se fabrica a base de polímeros hidrófobos. El efecto estabilizante logrado mediante el empleo adicional de poliacrilatos se nota en principio en todas las matrices hidrófobas sobresaturadas de principio activo.

5 La invención resulta especialmente ventajosa en los TTS que sólo después de la aplicación a la piel alcanzan, como consecuencia de la absorción de humedad o la salida de disolventes, un estado sobresaturado respecto al principio activo.

La estructura de los TTS según la invención presenta, además de la matriz que contiene principio activo ya mencionada, una capa posterior permeable al principio activo y una capa de protección que se puede desprender y que se debe retirar antes de la aplicación.

10 La invención se refiere a TTS que disponen de matrices de principio activo de varias capas, no siendo en este caso necesario que todas las capas de esta matriz sean adhesivas. Los sistemas según la invención pueden contener además, en casos especiales, una membrana de control especial que debido a su grosor y/o composición limite la administración de principio activo hacia arriba.

15 Como polímeros hidrófobos, que representan los polímeros básicos para la matriz de principio activo, se emplean en los TTS según la invención preferiblemente polisiloxanos, con preferencia polisiloxanos autoadhesivos o poliisobutileno, poliisopreno o un copolímero de bloque de estiroil-dieno-estiroil o mezclas de estos polímeros hidrófobos. Entre los polisiloxanos se prefieren especialmente los polisiloxanos aminorresistentes.

20 Según la invención los TTS estabilizados contienen un poliacrilato que se añade a la capa de matriz hidrófoba, y una capa adicional que entra en contacto con la piel, que se dispone sobre la capa de matriz hidrófoba y que se fabrica a base de adhesivos de poliacrilato.

En el caso de los poliacrilatos empleados se trata de polímeros que, en dependencia de los monómeros usados, presentan más o menos propiedades hidrófilas. El porcentaje del polímero de poliacrilato añadido a la matriz hidrófoba es preferiblemente, como máximo, del 40 % en peso referido a toda la matriz. Un porcentaje de poliacrilato aún más alto daría lugar a que el poliacrilato determinaría en exceso las propiedades de la matriz de principio activo.

25 Para que el efecto según la invención, a saber, la reducción de la tendencia a la formación de una película de humedad y, por lo tanto, también la tendencia a la recristalización, se logre en una medida al menos suficiente, es conveniente que el porcentaje de poliacrilato sea al menos del 10 % en peso, aproximadamente, mejor aún al menos del 15 % en peso, aproximadamente, referido a la capa de matriz. El poliacrilato añadido también puede ser un poliacrilato autoadhesivo; si el poliacrilato se añade a una capa de matriz autoadhesiva, no es necesario que sea autoadhesivo.

30 En principio es suficiente que se añada al menos a una de las capas de matriz cercana a la piel, es decir, a la capa de matriz que entra en contacto con la piel (capa de contacto con la piel), un polímero de poliacrilato hidrófobo. Esto se refiere a TTS con matrices de principio activo de varias capas. El porcentaje de poliacrilato debería ser de aprox. un 10 % en peso, mejor aún de al menos aprox. un 15 % en peso referido a la capa de contacto con la piel, pero como máximo de un 40 % en peso referido a toda la matriz.

35 Además de los poliacrilatos se pueden utilizar también mezclas de poliacrilatos con otros polímeros hidrófilos que se añaden según la invención al/a los polímeros básicos hidrófobos de la matriz o que se utilizan para la fabricación de una capa de contacto con la piel adicional. Como otros polímeros hidrófilos se pueden emplear, por ejemplo, polivinilpirrolidona y copolímeros de la vinilpirrolidona con vinilacetato.

40 Aunque se utilicen, como se ha descrito antes, mezclas de poliacrilato(s) con otros polímeros hidrófilos, conviene que el porcentaje total de los polímeros hidrófilos añadidos a la matriz hidrófoba no supere un valor del 40 % en peso referido a toda la matriz.

45 El propio poliacrilato empelado según la invención puede ser un copolímero de todos los derivados acrílicos y metaacrílicos y de compuestos vinílicos apropiados. A modo de ejemplo se enumeran los siguientes monómeros: ácido acrílico, ácido metacrílico, etiléster del ácido acrílico, butil éster del ácido acrílico, octiléster del ácido acrílico, 2-etilhexylacrilato, 2-hydroxietilacrilato y vinilacetato.

50 Dado que la capa de matriz que contiene los polímeros hidrófobos se dota de una capa de contacto con la piel autoadhesiva a base de poliacrilatos conviene que el grosor de esta capa o de esta película sea claramente menor que el grosor de la/s capa/s de matriz hidrófoba/s, Conviene especialmente que el grosor de la capa mencionada no supere un valor correspondiente al 50 % del grosor de la/s capa/s de matriz hidrófoba/s, dado que en caso contrario las propiedades de la capa de contacto con la piel hidrófoba adicional, que también contiene principio activo, dominaría las características del sistema.

55 Según una forma de realización especial de la invención se prevé que la capa de contacto con la piel hidrófila autoadhesiva represente una mezcla de un poliacrilato autoadhesivo y de un polímero hidrófilo, preferiblemente de un polímero filmógeno. Como polímero hidrófilo filmógeno se puede emplear, por ejemplo, polivinilpirrolidona o un copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato.

La fabricación de TTS estabilizados según la invención se puede llevar a cabo de manera que en primer lugar se fabrique una solución que contenga los polímeros básicos hidrófobos y los polímeros de acrilatos añadidos así

como, en su caso, en un disolvente apropiado. A esta solución de polímero de matriz se añade el principio activo. En caso necesario el principio activo se puede añadir disuelto, eventualmente empleando disolventes especialmente apropiados para este principio activo. La masa de polímero matricial obtenida, que contiene el principio activo, se aplica después a una lámina adecuada y se somete a un proceso de secado o a un tratamiento térmico para eliminar los disolventes de los polímeros.

En la fabricación de TTS estabilizados según la invención, caracterizados por una capa de contacto con la piel hidrófila autoadhesiva a base de poliacrilatos, la capa de matriz hidrófoba que contiene principio activo y la capa de contacto con la piel hidrófila se fabrican en procesos de recubrimiento separados. A continuación las distintas capas se laminan unas sobre otras, con lo que se obtiene el sistema completo.

Durante la fabricación el principio activo ya se puede cargar en la capa de contacto con la piel, siendo también posible fabricar dicha capa sin principio activo. En este último caso el principio activo llega a la capa de contacto con la piel por difusión desde la capa de matriz hidrófoba después de la fabricación del laminado.

La invención se explica a continuación a la vista de ejemplos:

Ejemplo 1

TTS con Estradiol

Ejemplo 1a:

TTS sin capa de contacto con la piel hidrófila

(Ejemplo comparativo 1)

1,0 g de hemihidrato de Estradiol se disuelven en 22,75 g de 1,3-butanodiol y la solución se espesa mediante adición de 0,7 g de hidroxipropilcelulosa. A la solución se añaden 60 g de una solución de un adhesivo de polisiloxano aminorresistente (BIO-PSA 4301; Dow-Corning; contenido de sustancia sólida: 70 % en peso), y la solución de principio activo se dispersa mediante agitación en la solución del adhesivo.

A continuación la masa se dispone con una raqueta Erichson en una lámina adhesiva (Scotchpak 1022; 3M) con un espesor de 200 μm y se seca a 40 °C durante 20 min. Resulta una película matricial con un peso de recubrimiento de 120 g/m^2 . La película matricial seca se cubre con una capa posterior del TTS (Scotchpak 1220; 3M).

Ejemplo 1b:

TTS con capa de contacto con la piel hidrófila

1,0 g de hemihidrato de Estradiol se disuelven en 20,0 g de 1,3-butanodiol y a continuación se añaden agitando 20,0 g de una solución de Kollidon 90F (Kollidon 90F es una polivinilpirrolidona; BASF) con un contenido de sustancia sólida del 25 % en peso. Después se añaden 145 g de una solución de un adhesivo de poliacrilato (Durotak 387-2287; National Starch & Chemical; contenido de sustancia sólida; 51 % en peso) y la mezcla se homogeneiza mediante agitación. La masa se dispone con una raqueta Erichson en una lámina adhesiva (Scotchpak 1022; 3M) con un espesor de 50 μm y se seca a 40 °C durante 15 min.

La película seca tiene un peso de recubrimiento de 16 g/m^2 .

De la capa de matriz hidrófoba fabricada según 1a se retira la lámina adhesiva y la capa de matriz se lamina sobre la capa de contacto con la piel. Del laminado completo se estampan los TTS terminados.

Los resultados de un estudio de permeación comparable entre muestras sin capa de contacto con la piel (1a) y muestras con capa de contacto con la piel hidrófila (1b) se representan en la figura 1.

Ejemplo 2:

Sistema transdérmico (TTS) con Estradiol

Ejemplo 2a:

TTS sin capa de contacto con la piel hidrófila

(Ejemplo comparativo 2)

5,0 g de hemihidrato de Estradiol se disuelven en 38,5 g de dipropilenglicol. A esta solución se añaden 124 g de una solución de un adhesivo de polisiloxano (BIO-PSA 4301; Dow-Corning; contenido de sustancia sólida: 70 % en peso), y la solución de principio activo se dispersa mediante agitación en la solución del adhesivo.

A continuación la masa se dispone con una raqueta Erichson en una lámina adhesiva apropiada (Scotchpak 1022; 3M) y el disolvente del adhesivo se elimina mediante secado a 45 °C durante 20 minutos. La película seca con un peso de recubrimiento de 80 g/m^2 con una lámina adecuada (por ejemplo Scotchpak 1220; 3M).

Ejemplo 1b:

TTS con capa de contacto con la piel hidrófila

5 1,0 g de hemihidrato de Estradiol se disuelven en 10,0 g de dipropilenglicol y a continuación se añaden agitando 20,0 g de una solución de Kollidon 90F (Kollidon 90F es una polivinilpirrolidona) con un contenido de sustancia sólida del 25 % en peso.

Después se añaden 164 g de una solución de un adhesivo de poliacrilato (Durotak 387-2287; National Starch & Chemical; contenido de sustancia sólida; 51 % en peso) y la mezcla se homogeneiza mediante agitación. La masa se dispone con una racleta Erichson en una lámina adhesiva (Scotchpak 1022; 3M) con un espesor de 50 μm y se seca a 40 °C durante 15 min. La película seca tiene un peso de recubrimiento de 15 g/m^2 .

10 De la capa de matriz hidrófoba fabricada según 2a se retira la lámina de protección adhesiva y la capa de matriz se lamina sobre la capa de contacto con la piel.

Del laminado completo se estampan los TTS terminados.

Los resultados de un estudio de permeación comparable entre muestras sin capa de contacto con la piel (2a) y muestras con capa de contacto con la piel hidrófila (2b) se representan en la figura 2.

15 Estudios de permeación con los sistemas fabricados según los ejemplos 1 y 2.

Los resultados de las mediciones comparativas se representan en las figuras 1 y 2. Se realizaron empleando células de difusión Franz y epidermis humana. Cada punto es el promedio de 3 mediciones independientes.

20 La evolución temporal de la permeación principal de las figuras 1 y 2 permite reconocer claramente que en los TTS según la invención se consigue durante un período de tiempo de al menos 72 h una tasa de administración constante y, por lo tanto, una estabilización, mientras que en los ejemplos comparativos ya se observa después de 32 h una evidente suavización del perfil de permeación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Sistema terapéutico transdérmico de tipo matricial con una capa posterior permeable al principio activo, una capa de protección desprendible y una matriz que contiene principio activo a base de polímeros hidrófobos, teniendo el principio activo un punto de fusión por encima de la temperatura ambiente y alcanzando el sistema sólo después de la aplicación sobre la piel un estado supersaturado respecto al principio activo, caracterizado por que la matriz que contiene principio activo es una matriz de una o varias capas a base de polisiloxanos y contiene un aditivo de al menos un disolvente apropiado para el principio activo que sólo se puede mezclar de manera limitada con los polisiloxanos y que existe en la matriz dispersado en forma de pequeñas gotas, y por que la mencionada matriz que
- 10 contiene principio activo está provista de una capa de contacto con la piel autoadhesiva a base de poliacrilatos hidrófilos que contiene principio activo.
- 15 2. Sistema terapéuticos transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado por que en el caso de los polisiloxanos se trata de polisiloxanos aminorresistentes.
3. Sistema terapéuticos transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado por que en el caso de los polisiloxanos se trata de polisiloxanos autoadhesivos.
- 20 4. Sistema terapéutico transdérmico de tipo matricial según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la capa de contacto con la piel se compone de una mezcla de un poliacrilato autoadhesivo y de un polímero hidrófilo, preferiblemente de un polímero hidrófobo filmógeno.
- 25 5. Sistema terapéutico transdérmico de tipo matricial según la reivindicación 4, caracterizado por que el polímero hidrófilo filmógeno es una polivinilpirrolidona o un copolímero de vinilpirrolidona y vinilacetato.
6. Procedimiento para la fabricación de un sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 5 que presenta los siguientes pasos:
- 30 a) fabricación de una solución o dispersión que contiene un polisiloxano como polímero básico hidrófobo y un principio activo así como al menos un disolvente apropiado para el principio activo que sólo se puede mezclar de manera limitada con el polisiloxano y que existe en la matriz dispersado en forma de pequeñas gotas;
- b) disposición de esta masa que contiene polímero y principio activo en una fina capa sobre una lámina adhesiva y a continuación secado;
- 35 c) fabricación de una segunda capa, la capa de contacto con la piel, mediante recubrimiento y posterior secado de una masa de recubrimiento que contiene un polímero de acrilato, en su caso el principio activo y, en su caso, adicionalmente un polímero hidrófilo filmógeno o un polímero hidrófobo mezclado con un polímero de acrilato y, en su caso, adicionalmente con un polímero hidrófilo filmógeno;
- d) desprendimiento de la lámina adhesiva de la capa de matriz obtenida en el paso b);
- 40 e) laminado de la capa de matriz obtenida en el paso b) sobre la capa de contacto con la piel obtenida en el paso c);
- f) estampado de los distintos sistemas terapéuticos transdérmicos.

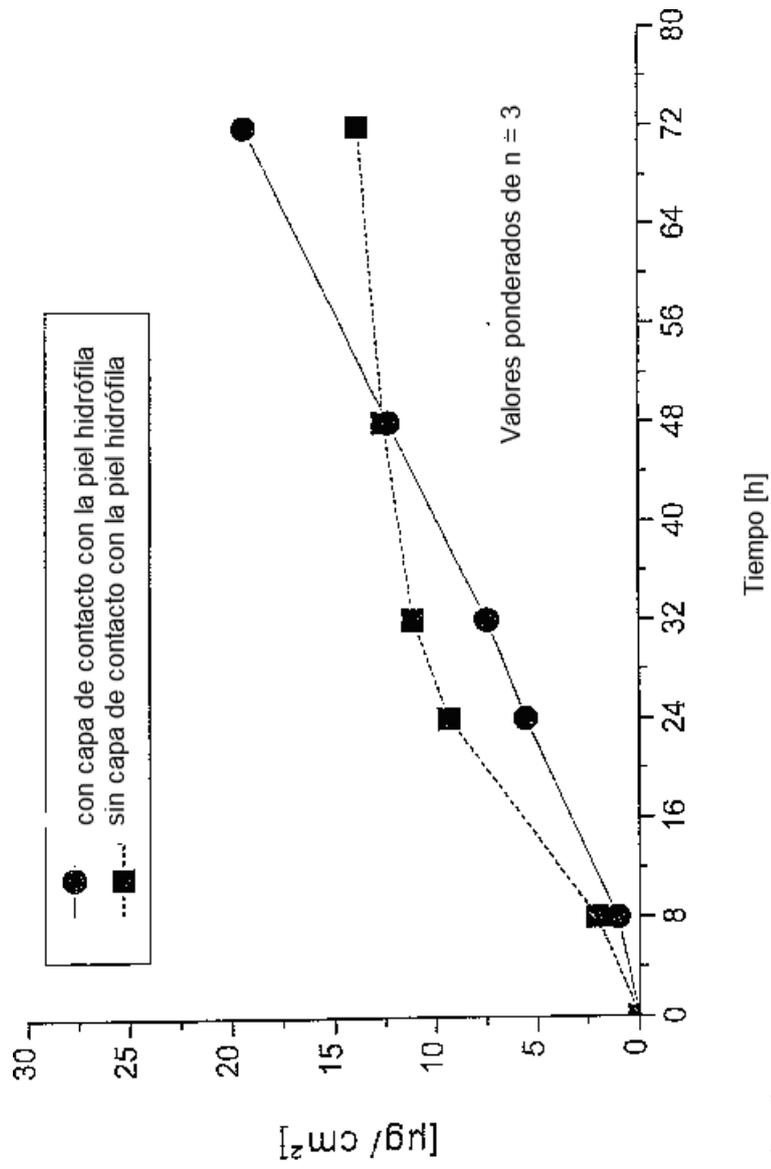


FIG. 1

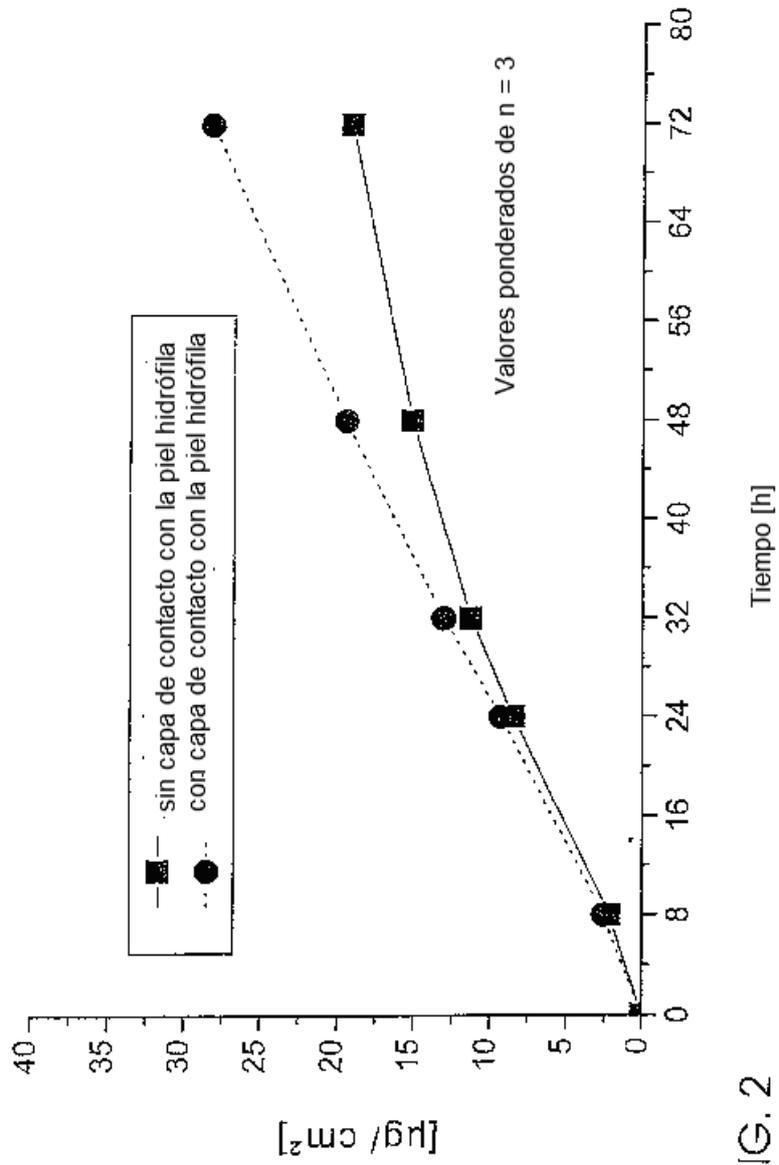


FIG. 2

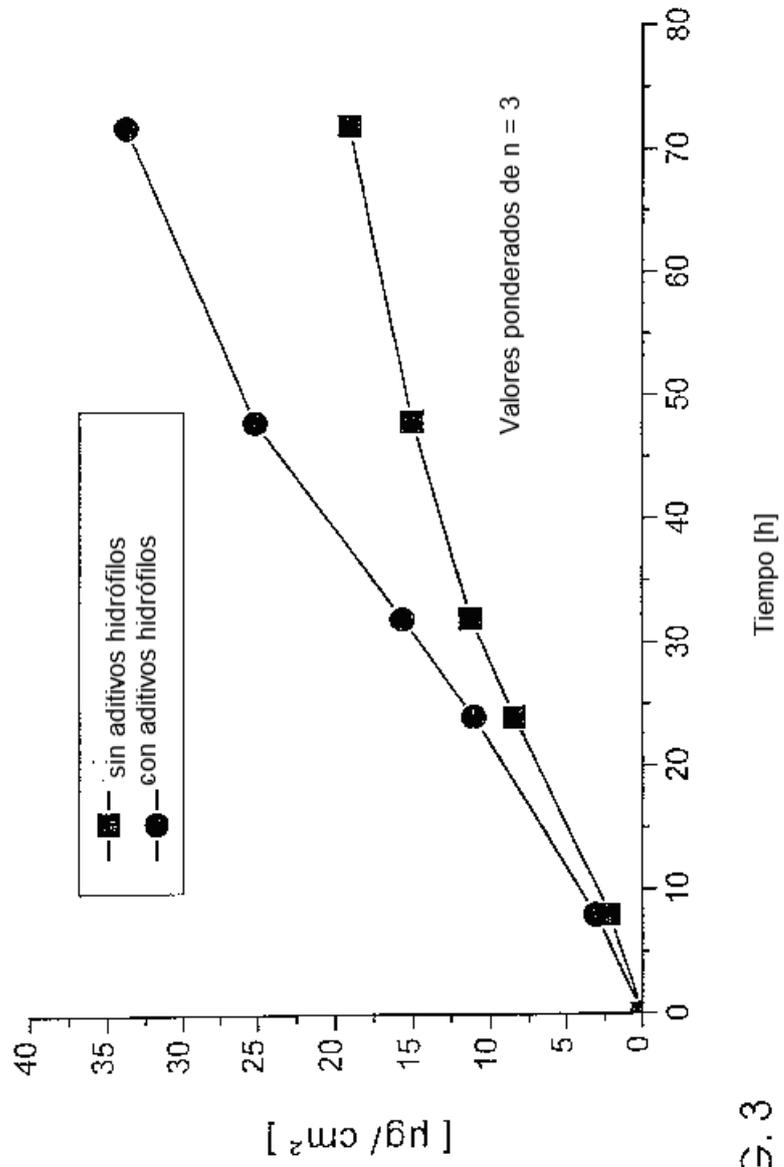


FIG. 3