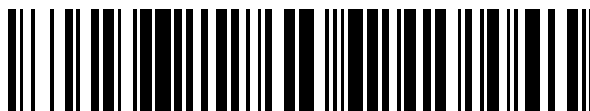


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 623**

51 Int. Cl.:

**B32B 7/12** (2006.01)  
**B32B 15/08** (2006.01)  
**B32B 15/082** (2006.01)  
**B32B 15/085** (2006.01)  
**B32B 15/20** (2006.01)  
**B32B 27/08** (2006.01)  
**B32B 27/30** (2006.01)  
**B32B 27/32** (2006.01)  
**B32B 27/36** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2016 PCT/EP2016/082876**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017 WO17114922**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2016 E 16819959 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 3397476**

54 Título: **Un método para proporcionar una película resistente a sustancias químicas**

30 Prioridad:

**29.12.2015 EP 15202962**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.02.2020**

73 Titular/es:

**DANAPAK FLEXIBLES A/S (100.0%)  
Strudsbergsvej 3  
4200 Slagelse, DK**

72 Inventor/es:

**CHRISTENSEN, LARS;  
JOHANSEN, PETER y  
FOGTMANN, TORBEN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 743 623 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

Un método para proporcionar una película resistente a sustancias químicas

5 La presente invención se refiere a un método para proporcionar una película extremadamente resistente a sustancias químicas mediante el cual una capa de unión y una capa de contacto se coextruyen con una capa base, tal como una lámina metálica, así como a películas y laminados obtenidos por el método y a usos de las películas y laminados para envolver sustancias químicas agresivas tales como nicotina, fentanilo, lidocaína y rivastigmina.

### Antecedentes de la invención

10 En la industria farmacéutica, las sustancias, incluidas las sustancias altamente agresivas como la nicotina, el fentanilo, la rivastigmina y la lidocaína, se envasan como comprimidos en inhaladores, parches, etc., lo que da lugar a unos requisitos especiales para el envasado, el laminado o la película para el sellado esas sustancias con el fin de garantizar que no se produzca ninguna degradación adversa.

15 Un ejemplo común es el problema relacionado con el envasado de la nicotina, en particular como parches de nicotina, ya que la nicotina es altamente agresiva hacia su entorno y muy volátil. Estas propiedades son problemáticas para la seguridad del consumidor y la durabilidad del producto si no se abordan, porque es importante que la cantidad de nicotina, por ejemplo, en un comprimido, un chicle o un parche sea estable y cumpla con las especificaciones del producto. Además, es importante evitar reacciones adversas entre el envase y la sustancia farmacéutica. Adicionalmente, desde una perspectiva comercial, un tiempo de almacenamiento largo y estable es muy deseable. Por lo tanto, los requisitos químicos de un envase, una película o un laminado son generalmente:

- Resistencia frente a sustancias altamente agresivas como la nicotina.
- 20 • Propiedades inertes para asegurar que los compuestos químicos no migran desde el entorno exterior de, por ejemplo, un laminado, a través del laminado entrando en contacto con una sustancia sellada;
- Asegurar lo más posible que el envase sea a prueba de niños para aumentar la seguridad de los compuestos potencialmente peligrosos.

25 Un polímero conocido que cumple los requisitos de resistencia química extrema a sustancias químicas y propiedades inertes es una película a base de poliactilonitrilo (PAN), que se comercializa, por ejemplo como resinas bajo la marca comercial Barex®, que es fabricada, entre otras, por la empresa Ineos. Barex® se emplea ampliamente y está aprobada para aplicaciones en fármacos y alimentos, y se usa porque es una buena barrera contra oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono en comparación con otros polímeros comunes, y porque tiene una resistencia química excelente frente a diferentes grupos funcionales tales como hidrocarburos, cetonas, ésteres, alcoholes, bases y ácidos y/o productos farmacéuticos como la nicotina. Además, la resina de Barex® extruida es termoestable y, por lo tanto, se puede soldar a una temperatura de aproximadamente 160-220°C, lo que hace posible su uso en envases flexibles. Sin embargo, Barex® se vende a un precio alto debido a las dificultades en la producción y la posterior extrusión en una película, lo que da lugar a una pérdida elevada de material. Además, la resistencia al agua y al oxígeno de Barex® no es satisfactoria para todos los fines.

35 Otra solución se puede encontrar en el documento WO 00/44559 que describe un material para envasar productos que contienen nicotina (por ejemplo, parches, comprimidos, pastillas, aerosol nasal), en donde el material comprende un polímero basado en dicarboxinato de dimetil-2,6-naftaleno y/o monómeros de ácido 2,6-naftaleno dicarboxílico. Además, se describe que una película polimérica se combina con otros materiales de barrera en un laminado para mejorar aún más las características de barrera del laminado. El material preferido para un laminado es el aluminio debido a sus buenas propiedades de barrera para el oxígeno y el agua.

40 Además de las propiedades de barrera, en particular para productos farmacéuticos, es importante que la concentración de las sustancias sea estable y fiable, lo que también plantea unos requisitos de los envases y los laminados en términos de capacidad de ser inertes y permeabilidad.

45 Por lo tanto, dado el incremento comercial y la demanda de envases, existe una necesidad inmediata de encontrar soluciones para el envasado, en particular de sustancias altamente agresivas y productos farmacéuticos, que cumplan todos los requisitos y sigan siendo económicos.

### Compendio de la invención

50 Con estos antecedentes, un objeto de la presente invención es proporcionar soluciones que satisfagan una o varias de las necesidades descritas anteriormente, es decir, entre otras, proporcionar impermeabilidad y propiedades inertes a un envase. Además, es un objeto proporcionar un laminado que se pueda soldar a temperaturas adecuadas para la fabricación de envueltas flexibles, tales como para uso en la preparación de envases para parches. Otro objeto es proporcionar métodos y productos que sean rentables sin comprometer la calidad de los productos.

Por consiguiente, en un primer aspecto, esto se consigue mediante un método para proporcionar una película, com-

prendiendo dicho método las etapas de:

- i) proporcionar una capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno;
- ii) coextruir una capa que comprende una capa de unión y una capa de contacto para proporcionar una capa de coextrusión;
- 5      iii) recubrir con la capa de coextrusión la capa base;

iv) permitir que la capa de coextrusión que recubre la capa base se adhiera para proporcionar una película resistente a una sustancia química agresiva, siendo la sustancia química agresiva nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, en donde la película comprende la capa de unión y la capa de contacto formadas como una capa de coextrusión que recubre la capa base, en donde la capa de unión comprende al menos una capa y en donde la capa de contacto comprende un polímero que tiene un valor RED basado en el parámetro de solubilidad de Hansen (HSP) frente a una sustancia química agresiva, a saber, nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, de > 0,8, más preferiblemente un valor RED en el intervalo de 0,8 a 10, incluso más preferiblemente de 0,8 a 5, y lo más preferiblemente entre 1 a 2, y además en donde el polímero es una poliamida.

Se ha encontrado sorprendentemente que cuando se coextruyen la capa de unión y la capa de contacto de acuerdo con la invención, las capas respectivas pueden ser más delgadas a la vez que se conserva la solidez mecánica y química general de la película final y los laminados y envueltas producidos con la película. La coextrusión también da como resultado una mejor adherencia de las diversas capas dando lugar a resultado una película homogénea en la que las capas no se separan.

Aunque anteriormente se creía que los polímeros utilizables debían ser hidrófobos (con el fin de repeler el agua procedente del entorno), los presentes inventores han encontrado que al proporcionar la película de acuerdo con la invención en donde la capa de coextrusión comprende una capa de unión y una capa de contacto, y en donde la capa de contacto comprende un polímero que tiene un valor de diferencia de energía relativa (RED) en el intervalo de 0,8 a 10 con respecto a la sustancia agresiva, se obtiene sorprendentemente el efecto deseado de que el laminado sea inerte frente a compuestos agresivos, tales como la nicotina, rivastigmina y lidocaína, a la vez que se proporciona una barrera frente a factores externos como el agua/humedad y el oxígeno.

Un polímero candidato para uso como capa de contacto en la presente invención se selecciona calculando el valor RED, que generalmente se usa para predecir la solubilidad de un polímero en un disolvente particular, o la compatibilidad de dos polímeros en una mezcla. En la presente invención se han calculado los valores RED para varios sistemas de polímero/disolvente, en donde el polímero es el polímero que forma la capa de contacto, y el disolvente es una sustancia química agresiva tal como nicotina, rivastigmina, fentanilo y lidocaína, etc.

El valor RED para el polímero y la sustancia química agresiva se calcula utilizando la teoría de los Parámetros de solubilidad de Hansen (HSP), que se describe en C.M. Hansen: "Hansen Solubility Parameters, A User's Handbook", CRC Press, Boca Raton, 1999.

El sistema HSP entre el polímero y la sustancia química agresiva se describe mediante parámetros establecidos en un sistema de coordenadas tridimensional:

- $\delta_D$  para la energía de cohesión de la dispersión
- $\delta_P$  para la energía de cohesión dipolar
- $\delta_H$  para la energía de cohesión de enlaces de hidrógeno

La distancia HSP,  $R_a$ , entre el polímero y la sustancia química agresiva se proporciona por:

$$R_a^2 = 4(\Delta \delta_D)^2 + \Delta \delta_P^2 + \Delta \delta_H^2$$

El  $\Delta$  indica la diferencia en el parámetro dado para la sustancia agresiva y el polímero.

La relación entre la distancia HSP,  $R_a$  y RED se proporciona como:

$$RED = R_a/R_0$$

en donde  $R_0$  es el radio de la interacción, que determina el radio de la esfera en el espacio de Hansen, y el centro son los tres parámetros de Hansen. Todos los valores se calculan o determinan con datos empíricos y el experto en la materia sabe cómo calcular los valores.

El valor RED obtenido indica si es probable o no que el polímero se disuelva en la sustancia química agresiva:

RED < 1 el polímero y la sustancia química agresiva se disolverán

## ES 2 743 623 T3

RED = 1 el polímero y la sustancia química agresiva se disolverán parcialmente

RED > 1 el polímero y la sustancia química agresiva no se disolverán

El valor RED resultante se usa para proporcionar una indicación de la probabilidad de disolución o no.

5 Todos los valores se pueden calcular utilizando el programa informático Hansen Solubility Parameter in Practice (HSPiP), disponible comercialmente en <http://hansen-solubility.com>.

10 Los polímeros de la capa de contacto de acuerdo con la invención resultaron tener sorprendentemente un valor RED en el intervalo de 0,8 y más alto, preferiblemente, de 0,8 a 10 y más preferiblemente de 0,8 a 5 y lo más preferido de 1 a 2. Es muy inesperado que los polímeros que en teoría están en el intervalo de soluble a insoluble con una sustancia agresiva que se van a envasar, cumplan los requisitos establecidos para películas de acuerdo con la invención, tal y como se confirma en los ejemplos proporcionados en este documento.

La capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno, se selecciona a partir del grupo que consiste en una lámina metálica, preferiblemente una lámina de aluminio, un polímero, tal como un polímero preparado a base de poliamida, poli(cloruro de vinilideno), poliésteres recubiertos con óxido de silicio o aluminio y/o polímeros fluorados.

15 De acuerdo con la invención, la resistencia al agua y/o al oxígeno preferiblemente incluye materiales que tienen una tasa de transmisión de oxígeno (OTR) igual o inferior a  $1 \text{ cm}^3/\text{m}^2/24 \text{ h/bar}$  según la norma ASTM D3985 a  $23^\circ\text{C}$  y 0% de HR y/o una tasa de transmisión de vapor de agua (o humedad) (WVTR) igual o inferior a  $1 \text{ g}/\text{m}^2/24 \text{ h}$  según la norma ASTM F1249 a  $38^\circ\text{C}$  y 90% de HR, preferiblemente tanto la WVTR como la OTR están por debajo de  $0,01 \text{ g}/\text{m}^2/24 \text{ h}$  o  $0,01 \text{ cm}^3/\text{m}^2/24 \text{ h/bar}$  respectivamente.

20 De acuerdo con la invención, la capa base de la película se selecciona para proporcionar una serie de propiedades a la película y a un laminado y un envase que comprende la película. La capa base puede proporcionar las propiedades de barrera y soporte deseadas al laminado final. Además, la capa base puede ser en una realización una capa base impermeable al gas y al agua, más preferiblemente una capa base resistente al agua y/o al oxígeno.

En realizaciones en las que la capa de contacto es higroscópica, la capa base se prepara preferiblemente con una lámina metálica, preferiblemente de aluminio.

25 El aluminio tiene un precio competitivo, es una barrera mejor para todos los gases y la humedad y además, de forma similar a otros materiales de tipo metálico, el aluminio tiene buenas propiedades de plegado, es decir, no se despliega una vez plegado, refleja el calor radiante y otorga un atractivo decorativo a los laminados y los envases.

30 De acuerdo con la invención, la capa de unión se selecciona para proporcionar suficiente adhesión entre la capa base y la capa de coextrusión. La capa de unión puede proporcionar resistencia al fundido y sostener el recubrimiento de coextrusión de la capa de unión y la capa de contacto. Se prefiere que el perfil de fusión de los polímeros de la capa de unión y los polímeros de la capa de contacto estén en el mismo intervalo para proporcionar películas óptimas que no se separen. Preferiblemente, ambas capas comprenden polímeros que se funden a la temperatura operativa del procedimiento de la invención y aún más preferido es que los perfiles de fusión (es decir, los puntos de fusión) deben diferir en menos de  $30^\circ\text{C}$ , preferiblemente en  $0\text{-}15^\circ\text{C}$ , tal como  $5\text{-}15^\circ\text{C}$ .

35 En una realización, la capa de unión está formada por 1, 2, 3, 4 o 5 capas. De esta manera, las propiedades de la película y los laminados y envases resultantes se pueden mejorar para adaptarlas a las propiedades químicas y físicas específicas de la capa de contacto y/o de la capa base.

En una realización adicional, todas las capas se coextruyen con la capa de contacto para un procesamiento simplificado y para asegurar la homogeneidad de las capas.

40 En una realización adicional, la capa de unión está constituida por una capa en donde la capa está formada por un copolímero preparado a base de un material seleccionado a partir de un copolímero de etileno y ácido acrílico, etileno y ácido metacrílico y un terpolímero que comprende etileno, éster acrílico y un tercer polímero, en donde ese tercer polímero es preferiblemente un metacrilato de glicidilo, y más preferiblemente un anhídrido maleico. Más preferiblemente, la capa de unión tiene un perfil de fusión similar al de la capa de contacto.

45 De acuerdo con la invención, la capa de contacto debe ser químicamente resistente a la sustancia agresiva y al excipiente si está presente para ser envasado. Además, debe mostrar una absorción extremadamente baja de las sustancias agresivas que migran a través de la película o el laminado. El grado de absorción para una sustancia dada suele venir dictado por el fabricante de la sustancia, pero a menudo los valores aceptados se encuentran en el intervalo de 0 a 1% (p/p). Para algunos productos, es aceptable hasta un 10% (p/p), normalmente para productos con un bajo contenido en API (ingrediente farmacéutico activo) inicial. La absorción se calcula como el peso del API en el envase en relación con el peso inicial del API en el producto comercial.

50 Por lo tanto, en el contexto de la presente invención, una película resistente a sustancias químicas agresivas significa que no más del 1% de la cantidad original de API que se envasa (o, a veces, no más del 10%) migra al material del envase después de 24 semanas. Normalmente, el grado de absorción se completa después de 12 semanas o

menos.

La capa de contacto comprende una poliamida (PA).

5 En una realización adicional, la capa de unión y la capa de contacto comprenden el mismo polímero, tal como un copolímero de olefina cíclica (COC), una poliamida (PA) o un alcohol etilenvinílico (EVOH), siendo particularmente preferido este último.

Los valores de HSP y RED calculados utilizando <http://hansen-solubility.com>, mencionados anteriormente dieron como resultado los siguientes valores para los polímeros preferidos de acuerdo con la invención, empleando lidocaína/rivastigmina como disolvente (API):

Tabla 1: valores de HSP y RED para polímeros preferidos de acuerdo con la invención

Polímero	D	P	H	Valor RED (chi)
Lidocaína/Rivastigmina	18,1	8,2	6,1	-
PA 66	16	11	24	1,72
COC	18	3	2	1,32
EVOH	20,5	10,5	12,3	1,12

10 Las pruebas han mostrado que la resistencia de los laminados en los que la película está recubierta con poliamida (PA) muestra resultados inesperadamente superiores a los de los laminados recubiertos/laminados con Barex®.

15 La PA se ha utilizado generalmente en laminados debido a las propiedades mecánicas superiores como la resistencia al desgarro o como barrera. Es inesperado que se pueda usar la PA como una capa de contacto y/o capa de coextrusión (es decir, una capa de unión y de contacto) para proporcionar una película resistente a las sustancias químicas, debido a la naturaleza hidrófila de la PA.

20 Debido a la naturaleza hidrófila de la PA, en una realización preferida, la película obtenida de acuerdo con la invención se puede envasar herméticamente en una barrera contra la humedad, en particular si se tiene que almacenar. La película o el laminado de acuerdo con la invención se puede envasar inmediatamente después de la fabricación de la película o el laminado resistente a sustancias químicas y se debe mantener envasado de forma segura hasta su uso posterior, por ejemplo, en una línea de envasado.

25 El COC se ha reconocido previamente como adecuado para el recubrimiento por extrusión y para la producción de laminados termosellables. Sin el deseo de estar limitado por ninguna teoría, se cree que esto se debe a la tensión a la que se somete al polímero durante un proceso de extrusión. La tensión provoca un calentamiento y una fusión irregulares dentro del COC, lo que hace que la película o el laminado final sea inaceptable desde un punto de vista visual para el uso en diversas industrias de envasado. Por lo tanto, es muy sorprendente que los inventores de la presente invención hayan logrado proporcionar una capa de coextrusión que comprende COC como capa de contacto para sellar sustancias agresivas. Los inventores han descubierto que se obtiene un procesamiento mejorado del COC cuando el COC se coextruye con una capa de unión que tiene una temperatura de transición vítrea mayor o igual a la de un polímero COC, tal como un terpolímero de etileno, éster acrílico y anhídrido maleico. En otra realización de la invención, la capa de unión tiene un punto de fusión que difiere del de COC en 30°C o menos, preferiblemente en 0-15°C, tal como 5-15°C.

En una realización adicional, el punto de fusión de la capa de unión es al menos el mismo que el del COC, preferiblemente de 5 a 30°C más elevado, más preferiblemente de 15 a 30°C más elevado que el del COC.

35 Para obtener una capa de coextrusión satisfactoria, es importante que el polímero que constituye una capa de contacto y un copolímero que constituye una capa de unión sean compatibles con respecto a las características de fusión de los polímeros y el copolímero. Como efecto de haber podido procesar un laminado resistente a las sustancias químicas con una capa de coextrusión laminada con una capa base, se pueden obtener laminados delgados, y generalmente se logra una capacidad mejorada del procedimiento durante la fabricación de los laminados o las envueltas.

40 Por consiguiente, en una realización, la capa de unión o una pluralidad de capas que constituyen la capa de unión, tiene una carga en el intervalo de 7 a 20 g/m<sup>2</sup> y/o la capa de contacto tiene una carga en el intervalo de 4 a 20 g/m<sup>2</sup> y la carga del laminado no es superior a 40 g/m<sup>2</sup>.

En términos de la invención, carga significa la cantidad de polímero que queda en la capa cuando la película se ha secado.

45 En una realización particular, la capa de contacto de la capa de coextrusión se produce a partir de una mezcla de al menos dos polímeros. El uso de mezclas puede ser un medio para reducir los costos y para adaptar las propiedades

físicas y químicas del proceso de coextrusión, tales como reducir o aumentar la temperatura de fusión para cumplir con el perfil de la o las capas de unión y la polaridad de la mezcla para mejorar las propiedades de adhesión de las capas y, por lo tanto, la robustez del producto final.

5 En una realización preferida, la capa de contacto consiste en un tipo de polímero. Los experimentos mostraban que el uso de un tipo de polímero daba como resultado una resistencia mejorada de la película y del laminado frente a la sustancia química que se va a envasar.

10 De acuerdo con una realización, en cualquiera de las mezclas o las capas homogéneas, al menos uno o todos los polímeros que forman la capa de contacto de la capa de coextrusión es un copolímero de olefina cíclica, una poli-amida o un alcohol etilvinílico. Cada uno de los polímeros está disponible comercialmente, por ejemplo, bajo los nombres comerciales EVAL® C109B vendido por Kuraray, Selar PA 3426 R vendido por Dupont®, 6013M-07 vendido por Topas®.

En una realización, la poliamida constituye al menos el 50% p/p de la mezcla, preferiblemente al menos el 60% p/p, más preferiblemente al menos el 80% p/p, lo más preferiblemente al menos el 95% p/p.

15 La adhesión de la etapa iv) se produce preferiblemente instantáneamente, por ejemplo, enfriando el material coextruido en cilindros de enfriamiento durante el proceso de laminación.

De acuerdo con la invención, una película resistente a sustancias químicas tiene diversas aplicaciones. En una realización de la invención, la película se usa para envolver una composición que comprende una sustancia química seleccionada a partir de nicotina, fentanilo, lidocaína y rivastigmina.

20 En una realización particular de la invención, en la que la composición se proporciona como un parche, la cantidad de la sustancia química agresiva que permanece el día 0 después del almacenamiento durante al menos 7 días a 40°C, es un máximo de +/-10% en comparación con un parche de Barex® como índice 100.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una película resistente a las sustancias químicas agresivas, comprendiendo dicha película al menos una capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno, y una capa de coextrusión, en donde la capa de coextrusión comprende una capa de unión y una capa de contacto y, por lo tanto, la capa de unión comprende al menos una capa y en donde la capa de contacto comprende un polímero que tiene un valor RED de > 0,8, más preferido un valor RED en el intervalo de 0,8 a 10, aún más preferido de 0,8 a 5, y lo más preferido de 1 a 2. Las películas de acuerdo con la invención son resistentes a sustancias químicas agresivas, a saber, nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina.

30 La expresión "película resistente a sustancias químicas agresivas" significa una película que cuando está en contacto con una sustancia agresiva no permite que más del 10%, tal como el 5% p/p o el 1,5% p/p basado en el contenido nominal de la sustancia química agresiva, migre al material del envase.

En una realización, la capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno, se selecciona a partir del grupo que consiste en una lámina metálica, preferiblemente una lámina de aluminio, polímeros, poliamida, poli(cloruro de vinilideno), poliésteres recubiertos con óxido de silicio y/o polímeros fluorados.

35 En una realización adicional, la capa de unión está constituida por una capa y en donde la capa es un copolímero preparado a base de un material seleccionado a partir de un copolímero de etileno y ácido acrílico, etileno y ácido metacrílico y un terpolímero que comprende etileno, éster acrílico y un tercer polímero, en donde ese tercer polímero es preferiblemente un metacrilato de glicidilo, y más preferiblemente un anhídrido maleico.

En una realización particular, la capa de contacto es una poliamida.

40 En una realización más, la capa de unión y la capa de contacto son del mismo material.

45 En una realización adicional, la película es termosellable. Una película o un laminado termosellable es un laminado que es capaz de sellarse a sí mismo durante el sellado térmico sin crear ninguna deformación de la película o el laminado, lo cual no se desea en absoluto, especialmente, durante la envoltura final del producto. La deformación no es deseable en relación la garantía del control de calidad, en donde se debe indicar y explicar cualquier deformación, lo cual es muy laborioso. Además, la legislación en muchos países es muy estricta. Por lo tanto, una película y/o laminados con alguna deformación no están permitidos para el envasado de ingredientes activos.

En todavía otro aspecto, la invención se refiere a un laminado para envasar nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, comprendiendo dicho laminado al menos

- una primera capa exterior producida con un material resistente al desgaste mecánico;
- 50 • una película resistente a sustancias químicas agresivas como las descritas anteriormente, que comprende una capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno y una capa de coextrusión, comprendiendo dicha capa de coextrusión una capa de unión en la que el lado de la capa base de la película se orienta hacia la

primera capa exterior.

5 En una realización, la primera capa exterior se puede producir con un material seleccionado a partir de, pero no limitado a, papel, láminas a base de polietileno o poliamida, láminas a base de orto-ftalaldehído o láminas a base de poliéster, o combinaciones. Es preferible que la primera capa exterior sea una combinación de materiales cuando se usan láminas a base de poliéster.

En una realización, la primera capa exterior y la película se laminan para proporcionar el envase en una sola pieza. Al laminar la primera capa exterior de la película se obtiene un laminado fuerte, que se envuelve fácilmente, y se garantiza que las partes individuales del laminado no se separen.

10 En otra realización, el laminado comprende además una segunda capa exterior que se orienta hacia el lado exterior de la primera capa exterior, preferiblemente la segunda capa exterior es una capa de papel. La capa de papel se suele imprimir con el nombre, el color y/o el logotipo del producto y del fabricante del producto. También se contempla que la primera capa exterior esté impresa.

15 También se contempla que se pueda aplicar un agente adhesivo entre las capas exteriores segunda y primera. La capa adhesiva puede ser igual o diferente a la capa de unión. Adhesivos adecuados adicionales son adhesivos aprobados para uso en productos de envasado para uso humano y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Un adhesivo adecuado se puede seleccionar, pero no se limita a, adhesivos a base de poliuretano, adhesivos a base de epoxi o adhesivos a base de acrílico.

20 El laminado de la presente invención debe ser inerte e impermeable frente a la sustancia química agresiva que se envuelve con el laminado. Por lo tanto, en una realización de la invención, un máximo del 10%, preferiblemente un máximo de un 5%, incluso más preferiblemente un máximo de un 1,5%, lo más preferiblemente un máximo de un 0,5% de la sustancia química agresiva migra al laminado el día 0 después de 12 semanas de almacenamiento a 40°C.

25 El laminado incluye un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en nicotina, rivastigmina, fentanilo y lidocaína. Estos compuestos son conocidos como compuestos/sustancias químicas agresivas y requieren un envase especializado.

Por lo tanto, la invención también contempla una sustancia química agresiva, a saber, nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, envasada en un laminado o un envase tal y como se ha explicado anteriormente, y un método para proporcionar el envase de la sustancia química, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- a) proporcionar una capa base;
- 30 b) coextruir una capa que comprende una capa de unión y una capa de contacto para proporcionar una capa de coextrusión;
- c) recubrir con la capa de coextrusión la capa base;
- d) permitir que la capa de coextrusión que recubre la capa base se adhiera para proporcionar una película resistente a las sustancias químicas que comprende la capa de unión y la capa de contacto formadas como una
- 35 capa de extrusión que recubre la capa base;
- e) proporcionar una sustancia altamente agresiva en el lado de la capa de contacto de la película; y
- f) sellar la película resistente a las sustancias químicas, preferiblemente mediante termosellado, de tal manera que proporcione un espacio interior hueco para sellar la sustancia altamente agresiva, teniendo dicho espacio hueco un lado interior y un lado exterior, en donde el lado interior de la película es la capa de contacto de la
- 40 capa de coextrusión y el lado exterior de la película es la capa base.

La sustancia altamente agresiva se selecciona a partir del grupo que consiste en nicotina, lidocaína, rivastigmina y fentanilo.

45 También se contempla que se pueda aplicar una primera capa exterior a la película; la primera capa exterior está compuesta por un material resistente al desgaste mecánico y generalmente sirve como protección frente a niños que sean capaces de romper la película sellada, el laminado o la envuelta.

Un envase debe cumplir preferiblemente las normas internacionales, tales como 16 CFR §1700.20 (para EE.UU.) e ISO 8317 (2003) correspondiente a DIN EN ISO 8317 (2004) (para Europa).

Un "envase" en el contexto de la invención se entiende que significa una película o un laminado usado para envasar una sustancia. El envase se puede usar indistintamente para una película o un laminado.

50 También se contempla que se puede aplicar una segunda capa exterior sobre la película y/o el laminado; la segunda capa exterior es generalmente una capa de papel. La capa de papel se suele imprimir con el logotipo o los colores,

etc. del proveedor del producto. La segunda capa exterior se aplica preferiblemente cuando hay una primera capa exterior.

Se contempla que la primera y/o la segunda capa exterior se laminan sobre la película antes de las etapas e) y f), por ejemplo, en una etapa combinada de coextrusión y laminación.

5 En otro aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un polímero que tiene un valor RED de > 0,8, preferiblemente que tiene un valor RED en el intervalo de 0,8 a 10, más preferiblemente de 0,8 a 5, y lo más preferido de 1 a 2, como capa de contacto, para proporcionar resistencia química a una película, en donde la película comprende una capa base que es resistente al agua y/o al oxígeno que está recubierta con una capa, opcionalmente coextruida, que comprende una capa de unión y la capa de contacto, en donde el polímero es una poliamida.

10 Las películas específicas de acuerdo con la invención comprenden, pero no se limitan a, una capa base/capa de unión/capa de contacto (las dos últimas coextruidas) de EAA/terpolímero/PA o EAA/PA.

Una película específica de acuerdo con la invención que es resistente a la nicotina comprende, pero no se limita a, una capa base/capa de unión/capa de contacto (las dos últimas coextruidas) de Al/EAA/PA.

15 En una realización adicional de la invención, en la que la película es resistente a la nicotina y la capa de contacto es PA y la capa base es aluminio, la capa de unión es preferiblemente un copolímero de etileno y ácido acrílico.

Una película específica de acuerdo con la invención resistente a la rivastigmina comprende, pero no se limita a, una capa base/capa de unión/capa de contacto (las dos últimas coextruidas) de Al/EAA/PA.

En una realización adicional de la invención, en la que la película es resistente a la rivastigmina y la capa de contacto es PA y la capa base es aluminio, la capa de unión es preferiblemente un copolímero de etileno y ácido acrílico.

20 Una película específica de acuerdo con la invención resistente a la lidocaína comprende, pero no se limita a, una capa base/capa de unión/capa de contacto (las dos últimas coextruidas) de Al/EAA/PA.

En una realización adicional de la invención, en la que la película es resistente a la lidocaína y la capa de contacto es PA y la capa base es aluminio, la capa de unión es preferiblemente un copolímero de etileno y ácido acrílico.

25 Una película específica de acuerdo con la invención resistente al fentanilo comprende, pero no se limita a, una capa base/capa de unión/capa de contacto (las dos últimas coextruidas) de Al/EAA/PA.

En una realización adicional de la invención, en la que la película es resistente al fentanilo y la capa de contacto es PA y la capa base es aluminio, la capa de unión es preferiblemente un copolímero de etileno y ácido acrílico.

30 Se ha mostrado sorprendentemente que las películas proporcionadas a partir de polímeros que tienen un valor RED entre 0,8 y 10 con relación a rivastigmina, lidocaína y/o nicotina y coextruidas como se ha estipulado anteriormente, tienen una resistencia superior frente a dichas sustancias químicas.

### Figuras

La Figura 1 es una sección transversal de una realización de una película resistente a sustancias químicas de acuerdo con la invención.

35 La Figura 2 es una sección transversal de otra realización de una película resistente a sustancias químicas de acuerdo con la invención.

La Figura 3 es una sección transversal de un laminado de acuerdo con la invención.

40 La Figura 4 muestra los resultados de un estudio de la absorción de rivastigmina como API envuelta en laminados, uno de acuerdo con la invención, en comparación con un laminado disponible comercialmente con la película de polímero comercialmente disponible de Barex® después de un almacenamiento durante 2, 4, 8 y 12 semanas a 40°C.

La Figura 5 muestra la cantidad de lidocaína que queda en un parche después de 7 días a 40°C para realizaciones que no están de acuerdo con la invención y en comparación, con un laminado de Barex® disponible comercialmente.

### Descripción detallada

45 La invención se describirá ahora con mayor detalle. Cada realización específica y variación de las características se aplica igualmente a cada aspecto de la invención a menos que se indique específicamente lo contrario.

La película, el laminado y el envase de acuerdo con la presente invención están destinados a ser usados en el envasado de sustancias altamente agresivas, a saber, nicotina, rivastigmina, fentanilo o lidocaína.



El término "película" de acuerdo con la invención contempla un producto que comprende una capa base recubierta con una capa de coextrusión que comprende una capa de unión y una capa de contacto o una capa base laminada con una capa de unión y una capa de contacto.

5 El término "laminado" de acuerdo con la invención contempla la película sobre la que se lamina una capa adicional, tal como una primera capa exterior.

Un "envase" en el contexto de la invención se entiende que significa una película o un laminado usado para envasar una sustancia. El envase se puede usar indistintamente para una película o un laminado.

10 La expresión "sustancia altamente agresiva" debe entenderse como una sustancia que es muy reactiva con metales, ácidos, bases o grupos funcionales tales como cetonas, alcoholes, hidrocarburos y/o ésteres, y/o volátil pero que también migra fácilmente a través de barreras. De manera similar, la expresión "película resistente a sustancias químicas agresivas" significa una película que cuando está en contacto con una sustancia agresiva no permite que más del 1,5% p/p del contenido nominal migre al material del envase o que el 90-110% p/p de la sustancia química agresiva permanezca en el producto en comparación con Barex® como índice 100.

15 Por lo tanto, las películas, laminados o envases aplicables para envasar sustancias altamente agresivas deben tener propiedades resistentes a las sustancias químicas, pero también deben limitar la migración de la sustancia agresiva a través de la película, el laminado o el envase. La sustancia agresiva de acuerdo con la invención es también o, alternativamente, susceptible de degradarse cuando se expone a condiciones ambientales, como el oxígeno y el agua, es volátil y puede migrar o una combinación. La sustancia agresiva se selecciona a partir de nicotina, licodaina, fentanilo o rivastigmina.

20 La expresión "resistente al oxígeno y al agua", tal y como se usa en el contexto de la presente invención, contempla un material para el cual la tasa de transmisión de oxígeno (OTR) y/o la tasa de transmisión de vapor de agua (WVTR) no es superior a 1, preferiblemente no más de 0,1 como se ha indicado también anteriormente. El término WVTR también se puede denominar la tasa de transmisión de vapor y humedad (MVTR). WVTR y MVTR son equivalentes.

25 La expresión "capa resistente al desgaste mecánico", tal como se utiliza para la primera capa exterior en el contexto de la presente invención, debe ser un material adecuado para la fabricación de un envase flexible. La capa resistente al desgaste mecánico se puede elegir entre materiales tales como láminas basadas en polietileno o poliamida, láminas basadas en orto-ftalaldehído o láminas basadas en poliéster, o combinaciones.

30 Además, el material resistente al desgaste mecánico se puede proporcionar como una película que está orientada biaxialmente para proporcionar a la película una mayor resistencia de sellado. La expresión "orientado biaxialmente" debe entenderse de modo que la película de polímero proporcionada se ha estirado en dirección tanto longitudinal como transversal durante la fabricación.

35 La expresión "lado exterior" debe entenderse en su sentido más amplio. La expresión entorno exterior se usa para definir la dirección opuesta al lado que está orientado a la sustancia altamente agresiva que se va a sellar con un laminado o un envase de la presente invención. Esto significa que la expresión entorno exterior es independiente de si las capas adicionales están recubiertas, laminadas o fijadas de otro modo a la película. Por lo tanto, la expresión se usa para especificar en qué dirección está orientado un lado de una capa.

Las diversas realizaciones de la invención se ilustrarán ahora haciendo referencia a las figuras y los ejemplos.

40 Con referencia a la figura 1, una película de la invención se describirá ahora con mayor detalle. La película resistente a sustancias químicas extremas, 1, se obtiene al proporcionar una capa base, 2. Una capa de coextrusión, 5, que comprende una capa de unión, 3, y una capa de contacto, 4, recubre un lado de la capa base, 2, de acuerdo con el método de la invención y se permite que se adhiera. La capa base, 2, y la capa de coextrusión, 5, definen la película de acuerdo con todos los aspectos de la invención. En consecuencia, la película está provista con un lado de la capa base, 2, y un lado de la capa de coextrusión 5, en donde el lado de la capa base, 2, está destinado a orientarse hacia el entorno exterior y el lado de la capa de coextrusión, 5, está destinado a orientarse hacia la sustancia altamente agresiva que se va a sellar.

45 La capa de coextrusión puede recubrir la capa de aluminio mediante un sistema de coextrusión generalmente conocido en la técnica, para proporcionar la capa de coextrusión que recubre el primer lado de la capa de aluminio. La capa de coextrusión se puede aplicar en una cantidad de 7-40 g/m<sup>3</sup>. Después de recubrir la capa de aluminio y un enfriamiento posterior, la capa de coextrusión se adhiere al lado de la capa de unión que se encuentra más lejos de la sustancia química agresiva.

50 La coextrusión se realiza preferiblemente a una temperatura de 240-330°C, más preferiblemente de 270-300°C y la velocidad de la aplicación/recubrimiento está en el intervalo de 150 a 600 m/min. El equipo adecuado para extruir y laminar películas y laminados de acuerdo con la invención se puede obtener en Bobst.

55 Cuando se usa la coextrusión, es posible obtener una capa múltiple que es más delgada que las capas multicapa

proporcionadas por técnicas de aplicación de películas de modo secuencial, sin comprometer las propiedades de resistencia a sustancias químicas extremas del primer laminado. Por lo tanto, la presente invención no solo proporciona un laminado con resistencia a sustancias químicas extremas, y un envase que comprende el mismo, sino que al mismo tiempo el procedimiento de fabricación es más rentable, ya que se debe usar menos polímero, que forma la capa de contacto.

Otra realización de una película en la que la capa de unión comprende dos capas, se ilustra en la figura 2. La película resistente a sustancias químicas extremas, 1, se obtiene al proporcionar una capa base, 2. La capa de coextrusión, 5, comprende una capa de unión, 3, que comprende una primera capa, 3a, y una segunda capa, 3b, y una capa de contacto 4. La capa de coextrusión recubre un lado de la capa base, 2, de acuerdo con el método de la invención y se deja secar.

En la realización ilustrada, la capa de unión, 3, comprende dos capas. Estas capas pueden estar compuestas por EAA como la primera capa, 3a, y polietileno (PE) como la segunda capa, 3b, en donde la primera capa de EAA se orienta hacia la capa base y la segunda capa de PE se orienta hacia la capa de contacto, 4.

La película resistente a sustancias químicas extremas de acuerdo con la invención está diseñada para ser utilizada como un componente de un envase adecuado para sellar una sustancia altamente agresiva. La película puede constituir el propio envase.

Para mejorar aún más la resistencia al desgaste mecánico de la película, se puede laminar una primera capa exterior en el lado de la capa base de la película o simplemente envolver alrededor de la película para proporcionar un laminado. Por lo tanto, en la figura 3 se ilustra una sección transversal de una realización de un laminado de acuerdo con la invención, 12, que comprende una primera capa exterior, 21, una capa base, 22, y una capa de coextrusión, 25. La primera capa exterior, 21 y el lado de la capa base, 22, se pueden laminar juntos antes, durante o después de que la capa de coextrusión 25 se aplique/recubra la capa base.

La primera capa exterior, 21, es una capa resistente al desgaste mecánico que añade propiedades de seguridad a la envuelta, asegurando que la envuelta no se abra involuntariamente. Por lo tanto, la capa exterior también se puede ver como una capa a prueba de niños, lo que significa que la capa está hecha de un material y se puede sellar de tal manera que es difícil que los niños la abran. Además, la capa exterior puede estar provista de una segunda capa exterior, 20.

La segunda capa exterior, 20, es generalmente una capa de papel, en donde la capa de papel está orientada hacia el entorno exterior; el lado orientado hacia el exterior de la segunda capa puede estar impreso como si se desea. La segunda capa exterior, tal como la capa de papel, se añade para mejorar la rigidez del envase además de proporcionar una plataforma para la impresión.

Además, dentro del concepto inventivo de la presente invención se encuentra la aplicación de un agente adhesivo entre la primera capa exterior y la capa base y/o entre la primera capa exterior y la segunda capa exterior. El envase obtenido se puede ensamblar entonces de tal manera que las distintas capas no se separen durante la manipulación, la impresión y/o el envasado de la sustancia que se va a envasar.

Después de la producción, la película, el laminado o el envase se pueden almacenar como rollos listos para el uso en una laminación adicional o en el envasado de la sustancia agresiva que se va a envasar.

Durante el uso, el envase está sellado alrededor de la sustancia que se va a envasar, de modo que la capa de contacto de la capa de coextrusión esté orientada hacia el lado interior y la sustancia, y la capa base, la primera capa exterior o la segunda capa exterior, según corresponda, estén orientadas hacia el lado exterior, con el fin de crear un interior hueco para contener la sustancia, tal como la sustancia agresiva.

El sellado del envase se logra de tal manera que la capa de contacto de la capa de coextrusión se orienta hacia la sustancia agresiva, de modo que la parte restante del envase está protegida por la capa de contacto de la capa de coextrusión. De esta manera, la sustancia agresiva está incluida por el lado interno del envase y, por lo tanto, solo tendrá contacto directo con la capa de contacto de la capa de coextrusión.

En general, el orden en el que se aplican las diferentes capas del envase de acuerdo con la invención sobre la capa base, es flexible. Por lo tanto, la primera capa exterior se puede aplicar antes de la capa de coextrusión y al revés. El orden depende de qué línea de producción es adecuada en una situación específica.

En general, el procedimiento de laminación para laminar la capa de papel o resistente al desgaste mecánico entre sí o con la capa base, es un procedimiento rutinario para el experto en la materia.

De acuerdo con todos los aspectos de la invención, la capa base se puede seleccionar a partir de, pero sin limitación, una lámina metálica, preferiblemente una lámina de aluminio, un polímero, tal como un polímero producido a partir de poliamida, poli(cloruro de vinilideno), poliésteres recubiertos con óxido de silicio o aluminio, y/o polímeros fluorados, tal como una lámina de aluminio comercial de, por ejemplo, películas de PET recubiertas con Hidro o AlOx que se pueden obtener a partir de, por ejemplo, Toray Films Europe, o películas de PET recubiertas con SiOx que se

pueden obtener a partir de, por ejemplo, Celplast bajo el nombre comercial de Ceramis.

De acuerdo con todos los aspectos de la invención, la capa de unión puede estar formada por un material seleccionado a partir de, pero no limitado a, un copolímero producido con un material seleccionado a partir de un copolímero de etileno y ácido acrílico, etileno y ácido metacrílico y un terpolímero que comprende etileno, éster acrílico y un tercer polímero, en donde ese tercer polímero es preferiblemente un metacrilato de glicidilo, y más preferiblemente un anhídrido maleico, tal como el producto comercial Lotader® 3410 vendido por Arkema o Nucrel® 0609HSA vendido por Dupont®.

De acuerdo con todos los aspectos de la invención, la capa de contacto puede estar formada por un material seleccionado a partir de una poliamida, o mezclas de una poliamida, un copolímero de olefina cíclica o un alcohol etilenvinílico como los productos comerciales EVAL® C109B vendido por Kuraray, Selar PA 3426. R vendido por Dupont® o COC 6013M-07, COC 8007F-600 o 9506F500 vendidos por Topas® o EVOH que se puede obtener en Nippon Gohsei con el nombre comercial Soarnel.

De acuerdo con todos los aspectos de la invención, la primera capa exterior puede estar formada por un material seleccionado a partir de papel, láminas basadas en polietileno o poliamida, láminas basadas en orto-ftalaldehído o láminas basadas en poliéster, o combinaciones, tal como el producto comercial F-PAP vendido por Flexpet.

La invención se ilustrará ahora con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

#### Cálculo de RED

La determinación de los valores de HSP y el radio de interacción para la nicotina, rivastigmina, fentanilo y lidocaína requiere que la solubilidad del fármaco se evalúe frente al menos 16 disolventes que tienen un intervalo de propiedades de enlace polar y de hidrógeno. La metodología para determinar los valores de HSP, el radio de interacción y los valores RED se describe en C.M. Hansen: "Hansen Solubility Parameters, A User's Handbook", CRC Press, 2007, segunda edición y ejemplificada en el documento EP 2 895 531.

Los disolventes típicos utilizados para determinar el HSP pueden ser, pero no se limitan a, los disolventes presentes en la tabla 2.

Tabla 2: Disolventes típicos utilizados para determinar el HSP de un polímero o una sustancia de interés.

<b>Disolventes típicos utilizados en la determinación del HSP de rivastigmina, lidocaína, fentanilo y nicotina</b>	
Nombre químico	Designación comercial o nombre alternativo
Acetonitrilo	Acetonitrilo
Éter de etilenglicol n-butilo	CELLOSOLVE™ Butil glicol éter
Éter dibutílico	Éter dibutílico
Dimetil formamida	Dimetil formamida
Dimetilsulfóxido	Dimetilsulfóxido
Metanol	Alcohol metílico
2-Butanona	Metil etil cetona
4-Metil-2-pentanona	Metil isobutil cetona
Acetato de n-butilo	Acetato de n-butilo
n-Heptano	n-Heptano
1-Propanol	Alcohol n-propílico
o-Diclorobenceno	1,2-Diclorobenceno
Tetrahidrofurano	Tetrahidrofurano
Tolueno	Metilbenceno
Carbonato de propileno	Carbonato de propileno
Agua	Agua

Para evaluar la solubilidad de la rivastigmina, lidocaína, fentanilo y nicotina en los disolventes, se realiza una medición experimental. La solubilidad se evalúa basándose en la observación visual de 0,5 g de la sustancia química en un vial con 5 cm<sup>3</sup> de disolvente a temperatura ambiente. El vial se tapa con una tapa recubierta de polietileno y se

etiqueta con el disolvente cargado. Los viales se colocan en un agitador de viales a velocidad baja a temperatura ambiente. Después de 24 horas, las muestras se sacan del agitador de viales y se dejan reposar durante 30 minutos antes de que se valoren visualmente. La valoración se realiza al otorgar a cada disolvente una puntuación en donde 0 es insoluble y 1 es soluble. Las valoraciones numéricas se introducen después en el programa informático HSPiP para obtener el HSP (parámetros de solubilidad de Hansen). Los valores de R (radio) para el compuesto de relevancia, p. ej., nicotina, rivastigmina, fentanilo y/o lidocaína se insertan y se genera un informe. El informe realiza un listado de los parámetros finales y los valores de R calculados para nicotina, rivastigmina, fentanilo y/o lidocaína. El informe también realiza un listado de los disolventes utilizados en la evaluación, sus valores de HSP (tomados de una base de datos), la valoración de las observaciones visuales y sus valores RED con un polímero específico de interés.

Ejemplo 1: rendimiento de un laminado de acuerdo con la invención en comparación con un laminado usado comercialmente

Se realizó un estudio para evaluar el rendimiento de cuatro laminados, uno (laminado 1) de acuerdo con la presente invención, en comparación con un producto laminado disponible comercialmente que comprende Barex® como la capa de contacto.

Las envueltas de acuerdo con la invención se compararon con el rendimiento de un laminado Barex® que se emplea actualmente en el campo.

La prueba es una prueba de resistencia, en la que se evalúa la migración de rivastigmina a los laminados.

Tabla 3: La composición de las 6 envueltas era la siguiente, el laminado 1 es un laminado de acuerdo con la invención

	Capa de adhesivo/polímero Capa de coextrusión	Capa base	Primera capa exterior	Segunda capa exterior
Laminado Barex® usado comercialmente (técnica anterior)	Adhesivo/película de Barex®	Al	PET	Papel
Laminado 1	Capa de unión: Bipolímero de etileno y ácido acrílico (Nucrel 0609 HAS) Capa de contacto: PA (Selar PA 3426R)	Al	PET	
Laminado 2	Capa de unión: Terpolímero de etileno, éster acrílico y anhídrido maleico (Lotader 3410) Capa de contacto: 60% de EVOH (EVAL C109B) y 40% de PE	Al	PET	
Laminado 3	Capa de unión y de contacto: película de EvOH (EVAL C109B)	Al	PET	
Laminado 4	Capa de unión: Terpolímero de etileno, éster acrílico y anhídrido maleico (Lotader 3410) Capa de contacto: 100% de EVOH (EVAL C109B)	Al	PE	PET
Laminado 5	Capa de unión: terpolímero de etileno, éster acrílico y anhídrido maleico (Lotader 3410) Capa de contacto: COC	Al	PE	PET

\* Entre las capas de la película de papel/PET, PET/Al y Al/EVOH se aplicó un adhesivo.

El laminado 1 se obtuvo de acuerdo con el método de la invención. Para los laminados 1, 2, 4 y 5 se recubrió con una capa de coextrusión la capa base y en el laminado 3 la capa de unión y de contacto combinadas se laminó sobre la capa base. Para las capas de coextrusión, la carga de las capas de unión era de 4-18 g/m<sup>2</sup> y la carga de la capa de contacto era de 8-12 g/m<sup>2</sup>.

Los laminados resultantes se envolvieron alrededor de un parche que contenía rivastigmina como API y la migración del API al material del envase/envuelta se midió después de 2, 4, 8 y 12 semanas a 40°C. El API en la envuelta se midió extrayendo el envase y analizando la cantidad de API dentro del mismo usando espectrometría de masas.

Los parches de rivastigmina sometidos a ensayo eran parches disponibles comercialmente que originalmente contenían 9,5 mg de API/parche.

Los resultados se muestran en la figura 4 que ilustra la migración resultante de rivastigmina (peso de API extraído del laminado) en el laminado en porcentaje del contenido de los parches originales de 9,5 mg.

5 Las columnas se indican con 1, 2, 3 y 4 respectivamente, en el orden en que se muestran de izquierda a derecha en la figura 4. Por lo tanto, la columna 1 (más hacia la izquierda) para cada polímero de la capa de contacto utilizado, muestra los resultados de los 6 laminados después de dos semanas. La columna 2 muestra los resultados de los 6 laminados después de cuatro semanas. La columna 3 muestra los resultados de los 6 laminados después de 8 semanas, y la columna 4 muestra los resultados de los 6 laminados después de 12 semanas.

El laminado Barex® es una referencia conocida por su aplicabilidad en la técnica y se realizó una comparación para evaluar las propiedades de los laminados de acuerdo con la presente invención.

10 A partir de la figura queda claro que los resultados para los laminados obtenidos mediante la coextrusión de EVOH, PA o COC, así como la laminación de EVOH, proporcionan un laminado resistente a las sustancias químicas, mejorado en comparación con el laminado Barex® utilizado comercialmente, lo que significa que se produce menos migración.

15 Además, se preparó y se sometió a ensayo una capa de contacto, ilustrada como laminado 2, de una mezcla de EVOH y PE. Aunque las propiedades de esa mezcla con rivastigmina como API daban lugar a una migración más alta del API que con Barex®, la tasa aún está por debajo del límite exigido en la industria y, por lo tanto, ilustra que las mezclas tal y como se proporcionan en el laminado 2 también son alternativas utilizables frente al Barex®. Sorprendentemente, sin embargo, la capa de unión/contacto preparada con 100% de EVOH era muy superior a la mezcla.

20 Además, se preparó y se sometió a ensayo una capa de contacto, ilustrada como laminado 3, una película de EVOH laminada con aluminio. Sorprendentemente, se mostró que el uso de EVOH en forma de una película laminada con aluminio proporcionaba un laminado resistente a las sustancias químicas.

Ejemplo 2 - prueba de estabilidad de una sustancia química envuelta en laminados

25 De forma similar a la prueba descrita en el ejemplo 1, los laminados se prepararon como se describe en la tabla 4 a continuación. Se envolvió en la bolsa un parche de lidocaína que contenía 40 mg de lidocaína, se envasó y se almacenó a 40°C durante siete días.

Tabla 4: Envases para la prueba de estabilidad de lidocaína.

Laminado de Barex usado comercialmente Barex® (técnica anterior)	COC coex. igual que el laminado 5 del ejemplo 1	EVOH coex. igual que el laminado 4 del ejemplo 1
--	---	--

30 La estabilidad del API es importante para garantizar que la dosis indicada en el envase sea correcta. Un valor del 90% - 110% de la dosis original después de una semana cuando se almacena a 40°C usando Barex® como índice 100, se considera aceptable. La Figura 5 ilustra los resultados de la prueba en donde el eje y indica la disminución de peso de los dos laminados, utilizando Barex como índice 100.

Como se puede observar en la figura 5, ambos laminados tienen un valor inferior al del producto comparativo de Barex® como índice 100, pero con un valor dentro de los límites aceptables. El valor inferior en % de los laminados indica que ha desaparecido más lidocaína del parche.

35

**REIVINDICACIONES**

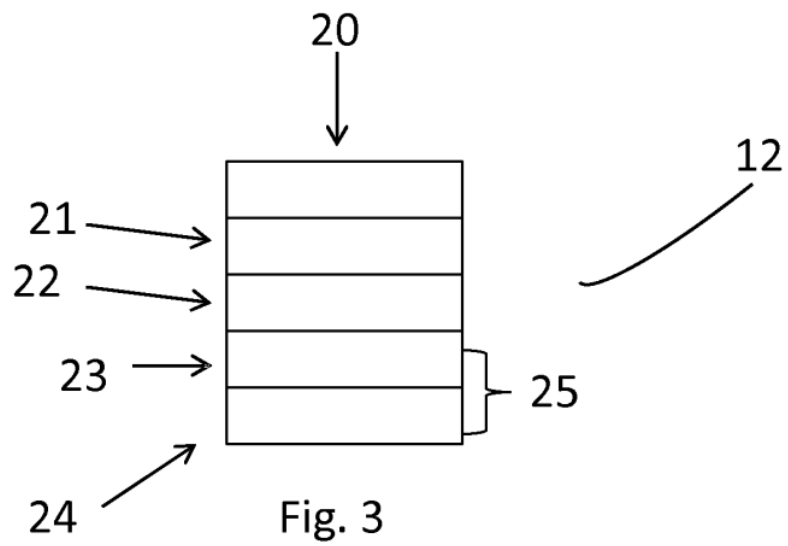
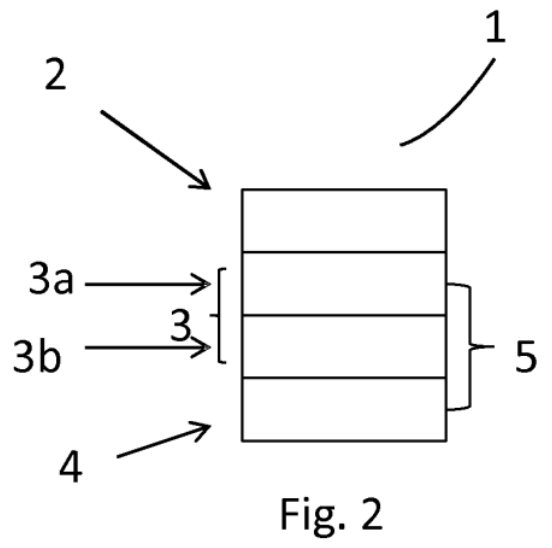
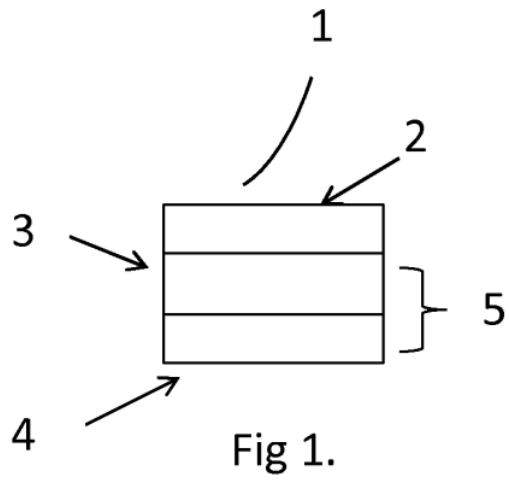
1. Un método para proporcionar una película, comprendiendo dicho método las etapas de:
  - i) proporcionar una capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno;
  - 5 ii) coextruir una capa que comprende una capa de unión y una capa de contacto para proporcionar una capa de coextrusión;
  - iii) recubrir con la capa de coextrusión la capa base;
  - iv) permitir que la capa de coextrusión que recubre la capa base se adhiera para proporcionar una película resistente a una sustancia química agresiva, siendo la sustancia química agresiva nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, en donde la película comprende la capa de unión y la capa de contacto formadas como una capa
    - 10 de coextrusión que recubre la capa base, en donde la capa de unión comprende al menos una capa; y

en donde la capa de contacto comprende un polímero que tiene un valor RED basado en el parámetro de solubilidad de Hansen (HSP) frente a una sustancia química agresiva, a saber, nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, de > 0,8, más preferiblemente un valor RED en el intervalo de 0,8 a 10, incluso más preferiblemente de 0,8 a 5, y lo más preferiblemente de 1 a 2;

  - 15 y además en donde el polímero es una poliamida.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que la capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno, se selecciona a partir del grupo que consiste en una lámina metálica, preferiblemente una lámina de aluminio, un polímero, tal como un polímero compuesto por poliamida, poli(cloruro de vinilideno), poliésteres recubiertos con óxido de silicio o aluminio y/o polímeros fluorados.
- 20 3. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la capa de unión está compuesta por 1, 2, 3, 4 o 5 capas.
4. Un método según la reivindicación 3, en el que todas las capas de la capa de unión se coextruyen con la capa de contacto.
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la capa de unión está constituida por una capa y en donde la capa es un copolímero compuesto por un material seleccionado a partir de un copolímero de etileno y ácido acrílico, etileno y ácido metacrílico y un terpolímero que comprende etileno, éster acrílico y un tercer polímero, en donde ese tercer polímero es preferiblemente un metacrilato de glicidilo, y más preferiblemente un anhídrido maleico.
- 25 6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa de unión comprende al menos dos capas, y en donde la primera capa comprende un copolímero de acuerdo con la reivindicación 5 y la al menos segunda o más capas comprende un material seleccionado a partir de EEA, PE, EMA, EAA o una combinación.
7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la capa de unión o la pluralidad de capas que constituyen la capa de unión, tiene una carga en el intervalo de 7 a 20 g/m<sup>2</sup> y/o la capa de contacto tiene una carga en el intervalo de 4 a 20 g/m<sup>2</sup> y la carga de la película no supera los 40 g/m<sup>2</sup>.
- 30 8. Una película resistente a una sustancia química agresiva, siendo la sustancia química agresiva nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, en donde la película comprende al menos una capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno, y una capa de coextrusión, en donde la capa de coextrusión comprende una capa de unión y una capa de contacto, y en donde la capa de unión comprende al menos una capa y en donde la capa de contacto comprende un polímero que tiene un valor RED basado en el parámetro de solubilidad de Hansen (HSP) frente a una sustancia química agresiva, a saber, nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina de > 0,8, más preferiblemente un valor RED en el intervalo de 0,8 a 10, incluso más preferiblemente de 0,8 a 5, y lo más preferiblemente de 1 a 2, en donde el polímero es una poliamida.
- 35 9. Una película según la reivindicación 8, en la que la capa base, que es resistente al agua y/o al oxígeno, se selecciona a partir del grupo que consiste en una lámina metálica, preferiblemente una lámina de aluminio, polímeros, tales como poliamida, poli(cloruro de vinilideno), poliésteres recubiertos con óxido de silicio o de aluminio y/o polímeros fluorados; y/o la capa de unión está constituida por una capa y en donde la capa está compuesta por un copolímero, comprendiendo dicho copolímero un material seleccionado a partir de un copolímero de etileno y ácido acrílico, etileno y ácido metacrílico y un tercer polímero, en donde ese tercer polímero está compuesto preferiblemente por un material seleccionado a partir de metacrilato de glicidilo, y más preferiblemente anhídrido maleico.
- 40 10. Una película según las reivindicaciones 8 o 9, en la que la capa de unión o la pluralidad de capas que constituyen la capa de unión, tiene una carga en el intervalo de 7 a 20 g/m<sup>2</sup> y/o la capa de contacto tiene una carga en el intervalo de 4 a 20 g/m<sup>2</sup> y la carga de la película no supera los 40 g/m<sup>2</sup>.
- 50

11. Un laminado para envasar nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, comprendiendo dicho laminado al menos
- una primera capa exterior compuesta por un material resistente al desgaste mecánico;
  - una película resistente a una sustancia química agresiva según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el lado de la capa base de la película está orientado hacia la primera capa exterior.
- 5 12. Un laminado según la reivindicación 11, en donde el laminado comprende además una segunda capa exterior que se orienta hacia el lado exterior de la capa exterior, preferiblemente la segunda capa exterior es una capa de papel.
13. Un laminado según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en donde el laminado envuelve un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en nicotina, rivastigmina, fentanilo y lidocaína.
- 10 14. Un laminado según las reivindicaciones 11, 12 y 13, en donde el laminado es termosellable.
- 15 15. Un laminado según la reivindicación 11 a 14, en el que un máximo del 10%, preferiblemente un máximo del 5%, incluso más preferiblemente un máximo del 2% del ingrediente activo migra al laminado el día 0 después de 12 semanas de almacenamiento a 40°C.
16. Una sustancia química agresiva, a saber, nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina, envasada en un laminado termosellable, comprendiendo dicho laminado termosellable
- una primera capa exterior compuesta por un material resistente al desgaste mecánico;
  - una película resistente a una sustancia química agresiva según la reivindicación 8, en donde el lado de la capa base de la película está orientado hacia la capa exterior.
- 20 17. Uso de un polímero que tiene un valor RED basado en el parámetro de solubilidad de Hansen (HSP) frente a una sustancia química agresiva, a saber, nicotina, fentanilo, lidocaína o rivastigmina de > 0,8, preferiblemente que tiene un valor RED en el intervalo de 0,8 a 10, más preferiblemente de 0,8 a 5 y lo más preferiblemente de 1 a 2 como una capa de contacto para proporcionar resistencia química a una película, en donde la película comprende una capa base que es resistente al agua y/o al oxígeno, dicha película está recubriendo una capa, opcionalmente coextruida, que comprende una capa de unión y la capa de contacto; en donde el polímero es una poliamida.

25





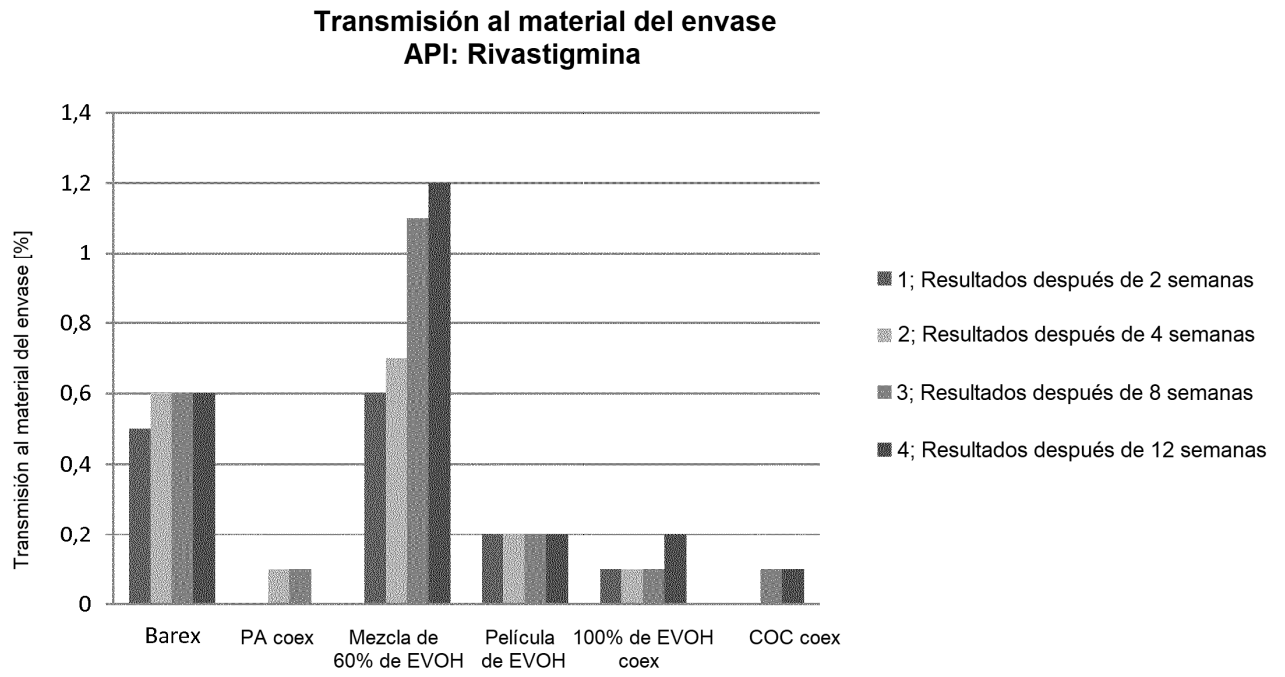


Fig. 4

## Índice de % de API restante en el parche API: Lidocaína

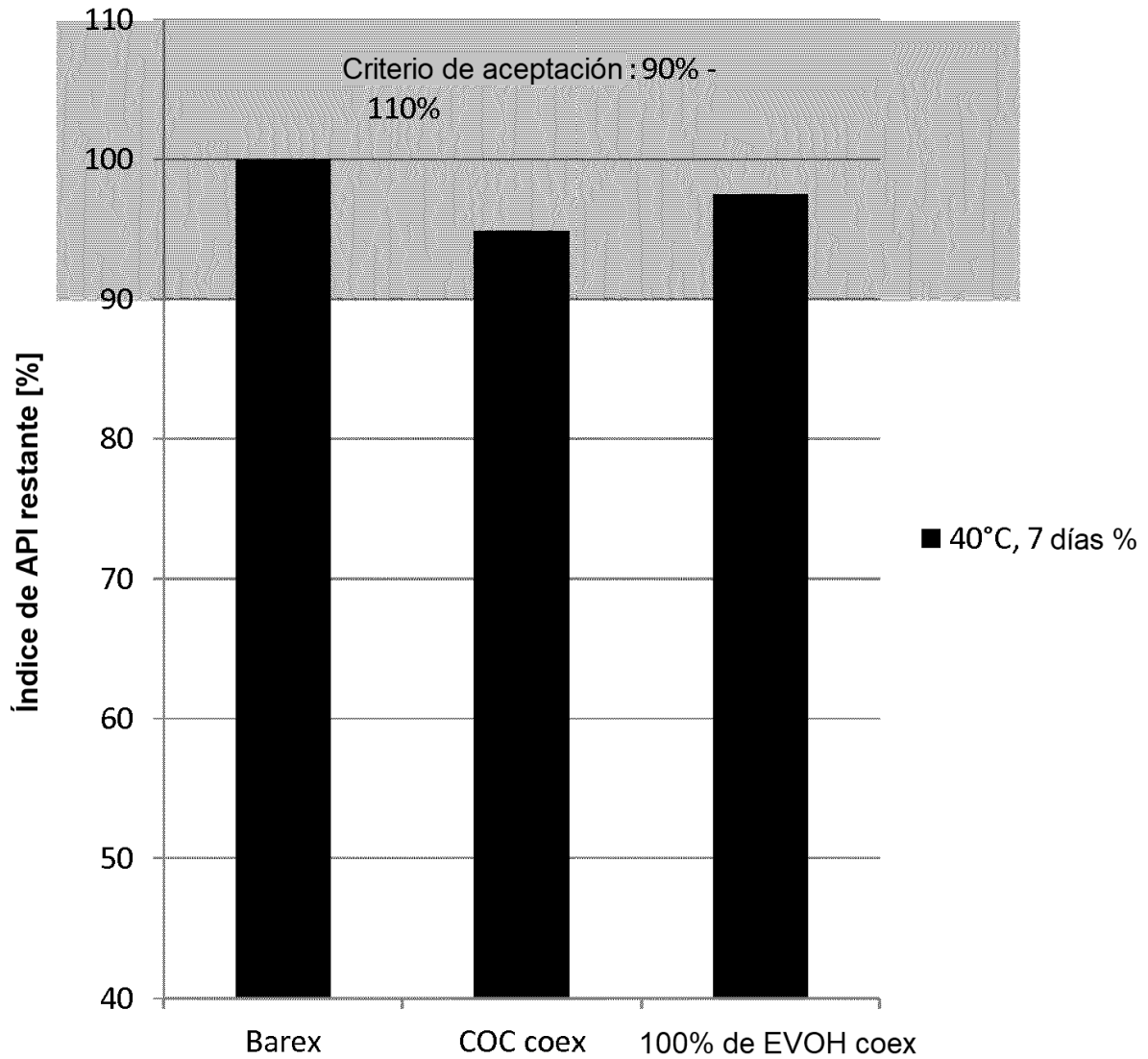


Fig. 5