

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 651**

51 Int. Cl.:

A61K 31/15 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2011 PCT/EP2011/074236**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12089811**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2011 E 11805542 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2658532**

54 Título: **Sistema de administración transdérmica con película de soporte expandible**

30 Prioridad:

29.12.2010 DE 102010064358

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

02.07.2020

73 Titular/es:

**ACINO AG (100.0%)
Am Windfeld 35
83714 Miesbach, DE**

72 Inventor/es:

**SALMAN, NOUHA;
SCHURAD, BJÖRN;
SCHNEIDER, LORENA y
BECKERT, THOMAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 770 651 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

Sistema de administración transdérmica con película de soporte expandible

5 [0001] La presente invención se refiere a un sistema de administración transdérmica almacenable a largo plazo y, en particular, a un sistema de administración transdérmica con una inclusión eficaz del o de los principios activos en la matriz del sistema incluso durante periodos de almacenamiento más largos.

[0002] Los sistemas de administración transdérmica (acrónimo TDS del inglés Transdermal Delivery System) sirven para administrar medicamentos a través de la piel de un paciente a su circulación sanguínea. Generalmente, comprenden un depósito para el principio activo, una capa de soporte impermeable al principio activo así como una película protectora que se retira antes aplicar el sistema.

10 [0003] En principio, se pueden distinguir dos tipos diferentes de sistemas, concretamente los llamados sistemas matriciales, en los que el principio activo está contenido en una matriz polimérica que por lo general está hecha de un polímero autoadhesivo sensible a la presión, y los llamados sistemas reservorio, que consisten en un depósito líquido, semisólido o sólido que contiene el principio activo y una membrana que regula la liberación del principio activo.

15 [0004] Los sistemas matriciales contienen el principio activo o la formulación del principio activo en una capa polimérica no líquida formada, por ejemplo, como una capa adhesiva. En la cara alejada de la piel, la matriz que contiene el principio activo está provista de una capa de soporte, mientras que en la cara orientada hacia la piel una película protectora protege la matriz de la suciedad, por lo que se evita una salida incontrolada del principio activo durante el almacenamiento del TDS.

20 [0005] En la solicitud de patente DE 36 29 304 A1 se describe un sistema terapéutico con depósito de principio activo, en donde junto a una matriz de tipo reservorio están contenidos uno o más depósitos de principio activo con una concentración de principio activo más alta que en la matriz de tipo reservorio. Durante el almacenamiento, el principio activo se acumula en la matriz de tipo reservorio de modo que también los principios activos volátiles o térmicamente inestables puedan introducirse en el sistema sin carga térmica por deposición como depósito. Además
25 de una capa protectora desprendible, el sistema también puede tener una capa de soporte provista de una capa adhesiva.

[0006] En los sistemas de administración transdérmica, la entrada del principio activo en la piel de un paciente ocurre por la difusión de los principios activos a lo largo del gradiente de concentración del principio activo que existe entre la matriz del TDS y la región de la piel penetrada por el sistema vascular. Aparte de la superficie de contacto
30 de la matriz en la piel del paciente, el nivel de principio activo en sangre alcanzable con un sistema de administración transdérmica se determina esencialmente por la concentración del principio activo en la matriz. Dado que la liberación regulada por difusión del principio activo desde un TDS conduce a una reducción en la concentración del principio activo en la matriz, la concentración inicial del principio activo en la matriz tiene que seleccionarse para que sea proporcionalmente alta. Con el fin de prevenir el peligro asociado de contaminación involuntaria de personas u objetos que entren en contacto con el TDS, la matriz en el caso de un TDS suele estar
35 dispuesta entre una capa de soporte impermeable al principio activo y una película protectora desprendible también impermeable al principio activo.

[0007] Además, los sistemas terapéuticos transdérmicos pueden estar provistos de una capa de cubierta conocida como esparadrapo, en particular si la matriz polimérica que contiene el principio activo no es adhesiva o no lo
40 suficiente para permitir una colocación segura del TDS en la piel y/o para impedir el desprendimiento prematuro del TDS. Un esparadrapo es un material en forma de película que está provisto de una capa adhesiva sin principios activos, y generalmente está configurado impermeable al principio activo o está provisto de una capa de soporte impermeable al principio activo. El esparadrapo se coloca en la cara del TDS alejada de la piel a través del laminado de matriz que contiene el principio activo y de capa de soporte impermeable al principio activo, y este laminado sobresale en dirección lateral, de modo que el borde adhesivo expandible puede servir para la fijación a la piel.
45 Después de separar la película protectora, el TDS se fija a la piel de un paciente con la capa adhesiva de la capa de cubierta que no está cubierta por la matriz. Los apósitos terapéuticos transdérmicos con borde adhesivo y su método de fabricación se han descrito, por ejemplo, en la patente EP 577 622.

[0008] Se ha demostrado que el principio activo de la matriz puede salirse a través de las zonas del borde y llegar al entorno. Además, las matrices utilizadas para algunos principios activos tienen propiedades de flujo en frío, por lo que las matrices comienzan a fluir incluso sin carga mecánica o térmica especial y, después de algún tiempo, se extienden a regiones fuera de sus zonas de borde originales y, por lo tanto, también a regiones fuera de la región cubierta por la capa de soporte impermeable al principio activo. En ambos casos, esto origina un riesgo considerable de contaminación para terceros, tanto al administrar como al llevar dicho TDS.

[0009] Para resolver los problemas que surgen al utilizar matrices con propiedades de flujo en frío, en la solicitud de patente EP 1 062 926 A1 se propone un apósito autoadhesivo plano en el que un núcleo adhesivo de un adhesivo fluido está rodeado por un anillo adhesivo con fluidez reducida que impide que el adhesivo de la capa interna fluya hacia fuera mecánicamente.

[0010] En el contexto de la presente invención, se denomina "matriz fluida en frío" a una matriz que tiene una fluidez extremadamente lenta a temperatura ambiente. En particular, una "matriz fluida en frío" es una matriz que como tal tiene una fluidez que es perceptible a simple vista solo después de almacenarse a 25°C durante al menos 6 meses.

[0011] Los principios activos que se salen de las regiones del borde de la matriz o debido a que la matriz fluya hacia fuera a través de las regiones de la matriz que llegan hasta la capa de soporte, pueden además llegar a la capa de cubierta y acumularse allí. A una temperatura de almacenamiento de 25°C, más del 5% del compuesto activo puede haber pasado de la matriz a la capa externa después de 17 meses y más del 8% después de 30 meses. Aparte del riesgo asociado de contaminación, el contenido del principio activo utilizable disminuye por la pérdida asociada del principio activo en la matriz con el paso del tiempo, de modo que, después de un almacenamiento prolongado del TDS, la constancia requerida del contenido del principio activo en la matriz y, en consecuencia, los niveles del principio activo en sangre deseados ya no se pueden alcanzar.

[0012] Por ello, es deseable diseñar un sistema de administración transdérmica de modo que se prevenga la salida de la matriz así como de los principios activos contenidos en su interior desde una región limitada por una capa de soporte impermeable al principio activo, tanto durante el almacenamiento como durante el uso.

[0013] En el contexto de la presente invención, "sistema de administración transdérmica estable durante su almacenamiento" significa que, al observar el sistema de administración transdérmica listo para usar después de un almacenamiento de 6 meses a 25°C, no se puede percibir ningún flujo frío a simple vista, y/o que el contenido de principio activo de la matriz que contiene principio activo del sistema de administración transdérmica listo para usar ha disminuido menos del 5%, preferiblemente menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% después de 17 meses a una temperatura de almacenamiento de 25°C, y/o que el contenido de principio activo de la matriz que contiene principio activo del sistema de administración transdérmica listo para usar ha disminuido menos del 8%, preferiblemente menos del 5% y lo más preferiblemente menos del 2% después de 30 meses a una temperatura de almacenamiento de 25°C.

[0014] La invención se define en las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones dependientes se refieren a formas de realización preferidas.

[0015] Los sistemas de administración transdérmica según la invención con una limitación de salida de la matriz y/o del principio activo desde la región cubierta por una capa de soporte impermeable al principio activo tienen una matriz que contiene principio activo dispuesta entre una capa de soporte impermeable al principio activo y una película protectora desprendible, en donde la capa de soporte está diseñada de tal manera que solapa los bordes de la matriz.

[0016] Por solapamiento o expansión de la capa de soporte debe entenderse, en el marco de esa memoria, que la extensión lateral de la capa de soporte en la dirección x e y, es decir, la extensión que discurre aproximadamente paralela a la piel después de la aplicación del TDS, es siempre mayor que la extensión de la matriz en la dirección x e y. En consecuencia, la dirección vertical z discurre en la dirección del espesor del apósito aproximadamente perpendicular a la superficie de la piel. El solapamiento es preferiblemente uniforme, es decir, tiene aproximadamente el mismo valor en todos los bordes de la matriz.

[0017] El cubrimiento de los bordes de la matriz por la capa de soporte impermeable al principio activo logrado mediante el solapamiento previene eficazmente un contacto involuntario del borde de la matriz, por ejemplo, por

otros componentes del sistema de administración transdérmica, por ejemplo, por una capa de cubierta como la descrita anteriormente, por el embalaje del TDS o por personas. Con la ayuda del solapamiento, también se puede impedir eficazmente que las matrices fluidas en frío fluyan más allá del borde de la capa de soporte.

5 [0018] Los sistemas de administración transdérmica con una limitación de salida de la matriz y/o del principio activo desde la región cubierta por una capa de soporte impermeable al principio activo tienen una expansión de los bordes de la capa de soporte más allá de los bordes de la matriz que corresponde, al menos, a la distancia entre la capa de soporte y la película protectora desprendible en el borde de la matriz. Esto permite una eversión de las regiones de la capa de soporte expandibles de modo que cubran completamente los bordes laterales de la matriz hacia fuera, y se pueda prevenir aún más eficazmente una contaminación involuntaria del entorno de la matriz y, por lo tanto, de las personas durante el manejo del sistema.

[0019] Los sistemas de administración transdérmica según la invención tienen una expansión de los bordes de la capa de soporte más allá de los bordes de la matriz cuyo valor se selecciona del intervalo de dos a diez veces la distancia entre la capa de soporte y la película protectora desprendible en el borde de la matriz, preferiblemente del intervalo de dos a cinco veces, y con particular preferencia del intervalo de dos a tres veces.

15 [0020] La región del borde de la capa de soporte, que está en contacto con la película protectora desprendible también denominada en el lenguaje técnico *releaseliner*, está diseñada de forma adhesiva. Por ello, con la conservación del TDS se impide eficazmente la entrada de aire en las regiones del borde de la matriz, por lo que puede prevenirse la descomposición de los principios activos contenidos en la matriz y, en particular, de los principios activos sensibles al oxígeno, y puede mejorarse la estabilidad a largo plazo del apósito.

20 [0021] Las formas de realización preferidas de dichos sistemas de administración transdérmica tienen además una capa de cubierta que cubre completamente la capa de soporte y está unida de forma adhesiva a la película protectora desprendible fuera de los bordes de la capa de soporte. Un TDS diseñado de esta forma permite una aplicación sencilla en la piel, y reduce además el riesgo de contacto con la matriz durante la aplicación. La capa de cubierta permite además una colocación independiente del TDS en la piel de una persona o animal en amplios ámbitos de las propiedades adhesivas de la matriz. En el caso de matrices muy fluidas, también se puede restringir el flujo frío, en donde la capa de soporte existente expandible evita que el principio activo pase de la matriz a la capa adhesiva sin principio activo de la capa de cubierta.

30 [0022] En las formas de realización provistas de una capa de soporte, la expansión de la capa de cubierta más allá de los bordes de la capa de soporte corresponde al menos a tres veces la distancia entre la capa de cubierta y la película protectora desprendible en el borde de la matriz.

[0023] Las formas de realización ventajosas de los sistemas de administración transdérmica descritos anteriormente tienen además un contorno de borde de la matriz que linda con los bordes de la matriz y está cubierto por la capa de soporte impermeable al principio activo. El contorno de borde de la matriz actúa como un soporte de borde que estabiliza la matriz y evita el flujo de los bordes de la matriz, en particular en el caso de matrices muy fluidas en frío.

35 [0024] Se deducen otras características de la invención de la siguiente descripción de ejemplos de realización junto con las reivindicaciones y las figuras. Debe observarse que la invención no se limita a las formas de realización de los ejemplos de realización, sino que está determinada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. En particular, las características individuales en formas de realización según la invención se pueden materializar en otro número y combinación diferente que en los ejemplos mencionados a continuación. En la siguiente explicación de algunos ejemplos de realización de la invención, se hace referencia a las figuras adjuntas, de las cuales

Figura 1a muestra una representación esquemática de una sección transversal a través de un sistema de administración transdérmica con una limitación de salida de la matriz y/o del principio activo desde la región cubierta por una capa de soporte impermeable al principio activo,

45 Figura 1b muestra, en una representación esquemática, el sistema de administración de la Figura 1a en una vista en planta,

Figura 2 muestra dos modificaciones de la forma de realización de un sistema de administración transdérmica ilustrada en la Figura 1,

Figura 3 ilustra diferentes configuraciones de un sistema de administración transdérmica y

Figura 4 muestra una representación esquemática de una sección transversal a través de un sistema de administración transdérmica con una limitación de salida de la matriz y/o del principio activo desde la región cubierta por una capa de soporte impermeable al principio activo según otra forma de realización.

5 [0025] En las figuras, los elementos que desempeñan sustancialmente las mismas funciones técnicas tienen los mismos números de referencia. Las configuraciones diferentes de estos elementos tienen números de referencia similares.

[0026] La Figura 1a muestra una sección transversal esquemática a través de un sistema de administración transdérmica 10. En la representación esquemática de la Figura 1b, este sistema se muestra en una vista en planta. El sistema 10 tiene una matriz 1 que contiene un principio activo y que está cubierta, en la cara prevista para el contacto con la piel, por una película protectora 3 desprendible y, en la otra cara, por una capa de soporte 2 impermeable al principio activo. Las superficies laterales de la matriz 1 dispuestas entre la capa de soporte 2 y la capa protectora desprendible 3 limitan la extensión de la matriz 1 en dirección x e y, y se denominan bordes de la matriz. La capa de soporte 2 sobresale de los bordes de la matriz en dirección x e y en la forma de realización ilustrada entorno a una distancia d. Esta expansión, también denominada solapamiento, puede ser constante en todas las regiones de los bordes de la matriz, sin embargo también puede asumir diferentes valores en diferentes regiones de los bordes de la matriz. En la forma de realización mostrada en las Figuras 1a y 1b, tanto la matriz como la capa de soporte son ovaladas y el solapamiento d es constante en todas las regiones. Por supuesto, también son posibles otras formas, en principio, para los sistemas de administración como, por ejemplo, formas redondas, cuadradas o rectangulares, eventualmente con esquinas redondeadas, o cualquier otra forma adecuada.

[0027] La matriz de un sistema de administración transdérmica tiene normalmente un espesor en el intervalo de 30 a 500 μm de modo que, solo mediante la expansión de la capa de soporte 2, impermeable al principio activo, más allá de los bordes de la matriz 1, se forma una protección eficaz frente a un contacto involuntario con los bordes de la matriz por una persona o por materiales de embalaje.

25 [0028] En la Figura 2a se representa una forma de realización modificada del sistema de administración transdérmica ilustrado en la Figura 1. Normalmente se utilizan como capas de soporte 2 las llamadas películas de soporte de poliéster con un espesor máximo de 15 μm , y preferiblemente en el intervalo de 6 a 12 μm . Dichas películas de soporte son muy flexibles y, como se muestra en la Figura 2a, pueden colocarse alrededor de los bordes de la matriz 1, es decir, alrededor de las superficies laterales de la matriz 1 que apuntan en direcciones laterales, y pueden cubrirlas. La capa de soporte se basa preferiblemente en un polímero seleccionado del grupo que consiste en poliolefinas, copolímeros de olefina, poliésteres, copoliésteres, poliamidas, copoliamidas, poliuretanos y similares. Como ejemplos de materiales adecuados pueden mencionarse poliésteres y, en particular, tereftalatos de polietileno y también policarbonatos, poliolefinas como, por ejemplo, polietilenos, polipropilenos o polibutilenos, óxidos de polietileno, poliuretanos, poliestirenos, poliamidas, poliimidias, acetatos de polivinilo, cloruros de polivinilo, cloruros de polivinilideno, copolímeros como, por ejemplo, terpolímeros de acrilonitrilo-butadieno-estireno o copolímeros de etileno-acetato de vinilo.

[0029] En la modificación 10' mostrada, la expansión de los bordes de la capa de soporte 2 más allá de los bordes de la matriz 1 corresponde a la distancia entre la capa de soporte 2 y la película protectora 3 desprendible en el borde de la matriz 1. En este caso, la capa de soporte 2 solapa los bordes de la matriz en un valor que corresponde a la altura de los bordes de la matriz, por lo que la expansión de la capa de soporte 2 cubre completamente los bordes de la matriz 1, y así previene eficazmente la salida de principio activo desde la matriz o el flujo de la matriz.

45 [0030] En la Figura 2b se muestra otra configuración 10" modificada del sistema de administración transdérmica ilustrado en la Figura 1. En comparación con la configuración 10" ilustrada en la Figura 2a, la expansión de la capa de soporte 2 más allá de los bordes de la matriz es mayor que la distancia entre la capa de soporte 2 y la película protectora 3 desprendible presente en el borde de la matriz. Por ello, la capa de soporte 2 no solo cubre los bordes de la matriz, sino que se descansa plana sobre la película protectora fuera de los bordes de la matriz.

[0031] En principio, son adecuados para la matriz todos los polímeros que se utilizan en la fabricación de sistemas transdérmicos y son fisiológicamente inocuos. Cabe mencionar, por ejemplo, caucho natural, caucho sintético, homopolímeros y copolímeros con base acrílica, acetato de polivinilo, poliisobutileno, siliconas, en particular

polidimetilsiloxano, e hidrogeles como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y polímeros de óxido de polietileno.

5 [0032] En otra modificación de esta configuración no mostrada en las figuras, al menos la superficie de la capa de soporte 2, que descansa sobre la película protectora 3 fuera de los bordes de la matriz, está provista de un recubrimiento adhesivo. Esta unión adhesiva desprendible rodea de forma segura la matriz 1 en el espacio formado entre la capa de soporte 2 y la película protectora 3 desprendible y, por lo tanto, previene no solo la salida de, por ejemplo, principios activos tóxicos o también de la propia matriz de la composición, sino que también impide la entrada de aire en la matriz, por lo que la vida útil de almacenamiento de un sistema de administración transdérmica con principios activos sensibles al aire aumenta notablemente. Esta forma de realización es particularmente
10 ventajosa para sistemas que contienen un principio activo que de ninguna manera debe llegar al medio ambiente de forma no controlada. Ejemplos de ello son, por ejemplo, los opioides fentanilo, buprenorfina, remifentanilo y sulfentanilo, que sirven como analgésicos y están sujetos a la ley de estupefacientes y deben manejarse con especial cuidado.

15 [0033] Para ello, la expansión de los bordes de la capa de soporte más allá de los bordes de la matriz tiene según la invención, en una primera forma de realización, un valor en el intervalo de dos a diez veces la distancia de la capa de soporte desde la película protectora en el borde de la matriz. En particular, al utilizar películas de soporte finas para formar la capa de soporte 2, el solapamiento de la capa de soporte preferiblemente tiene valores en el intervalo de dos a cinco veces, y con particular preferencia en el intervalo de dos a tres veces la distancia de la capa de soporte desde la película protectora en el borde de la matriz. Por supuesto, se pueden utilizar también expansiones
20 sustancialmente más grandes, en particular si el borde solapado provisto de un adhesivo también debe utilizarse para una mejor fijación del TDS a la piel.

[0034] Las representaciones en sección transversal de la Figura 3 ilustran diferentes configuraciones de una segunda forma de realización de un sistema de administración transdérmica con una limitación de salida de la matriz y/o del principio activo desde la región cubierta por una capa de soporte impermeable al principio activo. A diferencia
25 de la primera forma de realización descrita anteriormente, en esta segunda forma de realización una capa de cubierta 4 cubre las regiones de la película protectora 3 fuera de la composición de capa de soporte 2 y matriz 1, por lo que la composición se encierra dentro de la capa de cubierta 4 y la película protectora 3. La capa de cubierta 4, también denominada esparadrapo, sirve para la colocación fiable de grandes superficies del TDS en la piel. Con respecto a la composición de matriz y capa de soporte, las configuraciones de las representaciones a, b y c de la
30 Figura 3 corresponden a las configuraciones respectivas de la Figura 1 o bien la Figura 2a o la Figura 2b.

[0035] En la configuración 20 presentada en la representación a de la Figura 3, la capa de soporte 2 no se coloca junto a los bordes laterales de la matriz 1. No obstante, el contacto de los bordes de la matriz a través de la capa de cubierta 4 se evita eficazmente mediante la expansión de la capa de soporte 2. Con una expansión seleccionada
35 suficientemente grande, incluso una matriz 1 fluida en frío no puede deformarse hasta tal punto que entre en contacto con la capa de cubierta 4. De forma ventajosa, se selecciona para esta forma de realización una capa de soporte con un espesor en el intervalo de 50 a 500 μm y/o un material con una rigidez que puede contrarrestar la deformación mediante la capa de cubierta.

[0036] En el caso de matrices que tienen un alto flujo en frío se prefiere, en cambio, la configuración 20' que se muestra en la representación b, en la que la capa de soporte solapante está contigua a las superficies laterales de la
40 matriz 1, y previene eficazmente que la matriz fluya hacia fuera y/o que salga principio activo de la región delimitada por la capa de soporte 2. Con el fin de afrontar eficazmente el deslizamiento de los principios activos y/o de la matriz por la superficie de la película protectora desprendible, el solapamiento de la capa de soporte 2, como se ilustra en la representación c de la Figura 3 mediante la configuración 20", se diseña preferiblemente de manera que descansa con su borde exterior plano sobre la superficie de la película protectora 3.

45 [0037] En la Figura 4 se ilustra, mediante una representación esquemática en sección transversal, una tercera forma de realización 30 de un sistema de administración transdérmica con una limitación de salida de la matriz y/o del principio activo de la región cubierta por una capa de soporte impermeable al principio activo. Esta forma de realización difiere de la configuración 20" de la segunda forma de realización según la representación c de la Figura 3 por un soporte de borde 5 que rodea los bordes de la matriz. El soporte de borde 5 estabiliza la matriz y garantiza,
50 en particular en el caso de matrices muy fluidas en frío, que la superficie de contacto de la matriz no aumente sobre la película protectora o al aplicar el TDS en la piel. Como en el ejemplo mostrado, la geometría transversal del

5 soporte de borde 5 puede ser circular, pero también puede tener secciones planas, por ejemplo, en la región adyacente a la matriz 1. Además, la geometría transversal del soporte de borde 5 se puede diseñar de tal manera que garantice un recorrido de la expansión de la capa de soporte sin pliegues desde la arista superior de los bordes de la matriz en la película protectora. Por supuesto, la tercera forma de realización 30 también se puede diseñar sin capa de cubierta 4.

[0038] Las formas de realización descritas anteriormente se pueden fabricar de diferentes formas, en donde para el experto son conocidas las etapas individuales como recubrimiento, laminación y separación. Para la fabricación de apósitos matriciales con una estructura multicapa se puede hacer referencia, por ejemplo, a la publicación EP 1 062 926.

10 [0039] Para la fabricación de sistemas transdérmicos según la segunda y tercera forma de realización, se utilizan preferentemente los métodos descritos a continuación.

15 [0040] Según un primer método, primero se aplica una plantilla a una película de soporte que más tarde forma la capa de soporte. La plantilla tiene aberturas en los puntos en los que la matriz debe disponerse en la película de soporte. Posteriormente, el material de la matriz que contiene principio activo se aplica uniformemente a la cara de la plantilla de la composición de película de soporte y plantilla, de modo que la película de soporte se recubre selectivamente con el material de la matriz a través de las aberturas de la plantilla. El recubrimiento se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos como, por ejemplo, con un revestidor dosificador. Después de la retirada posterior de la plantilla, quedan islas de material de la matriz en los puntos de la película de soporte en los que estaban anteriormente las aberturas de la plantilla.

20 [0041] En una etapa posterior, la película de soporte provista de islas de material de la matriz se lamina sobre toda la superficie con una película protectora desprendible, de modo que la película protectora cubra todas las islas de matriz con el solapamiento necesario. Como película protectora se utiliza preferiblemente una película de revestimiento desprendible, que está siliconada al menos en la superficie que entra en contacto con la matriz. En un siguiente paso, la película de soporte se troquela de tal manera que surgen islas de la capa de soporte, cada una de las cuales cubre una isla de matriz con un solapamiento como se ha descrito anteriormente. Estas islas de matriz cubiertas de esta manera con una capa de soporte se denominan a continuación núcleos de TDS. Después de retirar la parte de la película de soporte troquelada que no sirve como capa de soporte, la película de revestimiento desprendible cubierta con los núcleos de TDS se lamina con una película de esparadrapo adhesiva. En este caso, la película de esparadrapo cubre los núcleos de TDS y se coloca entre ellos en la superficie de la película protectora. A continuación, los sistemas de administración transdérmica individuales se troquelan desde la composición de la película. Además de las etapas descritas, el método también puede tener, por supuesto, otras etapas que son necesarias para la fabricación de un TDS específico, por ejemplo, una etapa para secar la matriz aplicada.

35 [0042] En la fabricación de sistemas de administración transdérmica según la primera forma de realización, se omite la etapa de aplicación de la película de esparadrapo. Además, si se utilizan matrices que no sean autoadhesivas o si la capa de soporte también debe utilizarse para fijar el TDS a la piel, la película de soporte se puede recubrir con una capa adhesiva antes de aplicar el material de la matriz. En este caso, la aplicación de la capa adhesiva puede estamparse, por ejemplo, utilizando una plantilla o un dispositivo de impresión serigráfica.

40 [0043] Para fabricar sistemas de administración transdérmica según la tercera forma de realización, los soportes de borde 5 se colocan alrededor de las islas de matriz antes de la aplicación de la película de revestimiento desprendible.

45 [0044] En un segundo método de fabricación, el material de la matriz se aplica primero a una película portadora a la que se adhiere el material de la matriz, pero que puede retirarse de la capa de la matriz en el transcurso posterior del método. Como película portadora se utiliza preferiblemente una película recubierta, por ejemplo, una película de revestimiento desprendible. En una etapa posterior, el recubrimiento de la matriz se lamina con una película protectora desprendible que tiene una mayor adherencia al material de la matriz que la película portadora. Materiales adecuados para la película protectora y la película portadora son, por ejemplo, poliéster, polipropileno, cloruro de polivinilo, aluminio y papel, en donde al menos una cara de la película protectora o película portadora tiene un recubrimiento de sílicona, recubrimiento de polietileno, recubrimiento de fluorosilicona o recubrimiento de politetrafluoroetileno. En etapas posteriores, la composición parcial de la capa de película portadora y de recubrimiento de la matriz se troquela para formar los núcleos de matriz, y se retira el esqueleto de troquelado, es

- decir, la parte de la composición parcial de la capa de película portadora y de recubrimiento de la matriz que no comprende los núcleos de matriz. Finalmente, los restos de película portadora que quedan en los núcleos de matriz se eliminan, por ejemplo, con la ayuda de un sifón, antes de que la película protectora desprendible provista de los núcleos de matriz se lamine con una película de soporte. En una etapa posterior, la película de soporte se troquele de tal manera que se forman núcleos de TDS como se han descrito anteriormente con una capa de soporte solapante sobre la película protectora. Después de quitar el esqueleto de troquelado de la película de soporte, la película protectora ahora recubierta con los núcleos de TDS se lamina con una película de esparadrapo adhesiva como en el primer método descrito anteriormente, y a continuación los sistemas de administración transdérmica se separan mediante troquelado.
- 5
- 10 [0045] Mediante la invención es posible proporcionar un sistema terapéutico transdérmico que permita la inclusión eficaz del o de los principios activos en la matriz del sistema, así como la matriz misma, incluso durante periodos de almacenamiento más largos.
- [0046] En particular, mediante la invención es posible utilizar una matriz fluida en frío para proporcionar un sistema terapéutico transdérmico sin que ello afecte negativamente la vida útil de almacenamiento del sistema listo para usar. La ventaja de usar una matriz fluida en frío es, a menudo, la adherencia de buena a muy buena de la matriz. Por consiguiente, en una forma de realización, la invención se refiere al uso de una matriz fluida en frío para fabricar un sistema terapéutico transdérmico que es estable durante su almacenamiento y también tiene propiedades adhesivas de buenas a muy buenas.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Sistema de administración transdérmica que tiene:

5 una matriz (1) que contiene un principio activo fluida en frío, en donde los polímeros que forman la matriz que contiene un principio activo fluida en frío se seleccionan de: caucho natural, caucho sintético, homopolímeros con base acrílica, acetato de polivinilo, poliisobutileno, siliconas, hidrogeles y polímeros de óxido de polietileno, una capa de soporte (2) impermeable al principio activo y una película protectora (3) desprendible,

en donde la matriz (1) está dispuesta entre la capa de soporte (2) y la película protectora (3), y la capa de soporte (2) está diseñada para solapar los bordes de la matriz (1), y

10 en donde la expansión de la capa de soporte (2) más allá de los bordes de la matriz (1) es mayor que la distancia entre la capa de soporte (2) y la película protectora (3) desprendible presente en el borde de la matriz (1),

en donde la expansión de los bordes de la capa de soporte (2) más allá de los bordes de la matriz (1) tiene un valor que se selecciona del intervalo de dos a diez veces la distancia de la capa de soporte (2) desde la película protectora (3) en el borde de la matriz (1), preferiblemente del intervalo de dos a cinco veces, y con particular preferencia del intervalo de dos a tres veces, y

15 en donde al menos la superficie de la capa de soporte (2) que descansa sobre la película protectora (3) está provista de un recubrimiento adhesivo.

2. Sistema de administración transdérmica según la reivindicación 1 que tiene además una capa de cubierta (4), en donde la capa de cubierta cubre completamente la capa de soporte (2) y está unida de forma adhesiva a la película protectora (3) desprendible fuera de los bordes de la capa de soporte (2).

3. Sistema de administración transdérmica según la reivindicación 2 en el que la capa de cubierta (4) está configurada de forma adhesiva.

4. Sistema de administración transdérmica según una de las reivindicaciones 2 o 3 en el que la expansión de la capa de cubierta (4) más allá de los bordes de la capa de soporte (2) es al menos tres veces la distancia entre la capa de cubierta y la película protectora (3) desprendible en el borde de la matriz (1).

5. Sistema de administración transdérmica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene además un contorno de borde de la matriz (5) que linda con los bordes de la matriz y está cubierto por la capa de soporte (2) impermeable al principio activo.

6. Sistema de administración transdérmica según una de las reivindicaciones anteriores en el que los principios activos contenidos en la matriz que contiene el principio activo se seleccionan de: fentanilo y/o buprenorfina y/o remifentanilo y/o sufentanilo.

7. Método para fabricar un sistema de administración transdérmica que tiene: una matriz (1) que contiene un principio activo fluida en frío, en donde los polímeros que forman la matriz que contiene un principio activo fluida en frío se seleccionan de: caucho natural, caucho sintético, homopolímeros con base de acrílico, acetato de polivinilo, poliisobutileno, siliconas, hidrogeles y polímeros de óxido de polietileno, una capa de soporte (2) impermeable al principio activo y una película protectora (3) desprendible, que comprende etapas para proporcionar al menos la superficie de la capa de soporte (2) proporcionada para descansar sobre la película protectora (3) con un recubrimiento adhesivo, para formar la capa de soporte (2) impermeable al principio activo de modo que la capa de soporte (2) solape los bordes de la matriz (1) que contiene el principio activo en el sistema de administración transdérmica listo para usar, y de modo que la expansión de la capa de soporte (2) más allá de los bordes de la matriz (1) sea mayor que la distancia entre la capa de soporte (2) y la película protectora (3) desprendible presente en el borde de la matriz (1), en donde la expansión de los bordes de la capa de soporte (2) más allá de los bordes de la matriz (1) tiene un valor que se selecciona del intervalo de dos a diez veces la distancia de la capa de soporte (2) desde la película protectora (3) en el borde de la matriz (1), preferiblemente del intervalo de dos a cinco veces, y particularmente preferible del intervalo de dos a tres veces.

8. Método según la reivindicación 7 que comprende además una etapa para seleccionar el principio activo de: fentanilo y/o buprenorfina y/o remifentanilo y/o sufentanilo.

Figura 1a

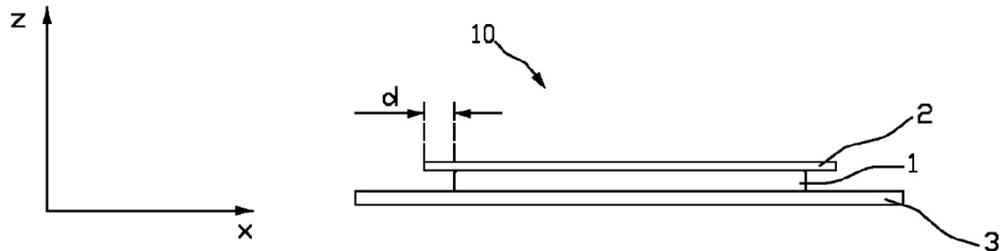


Figura 1b

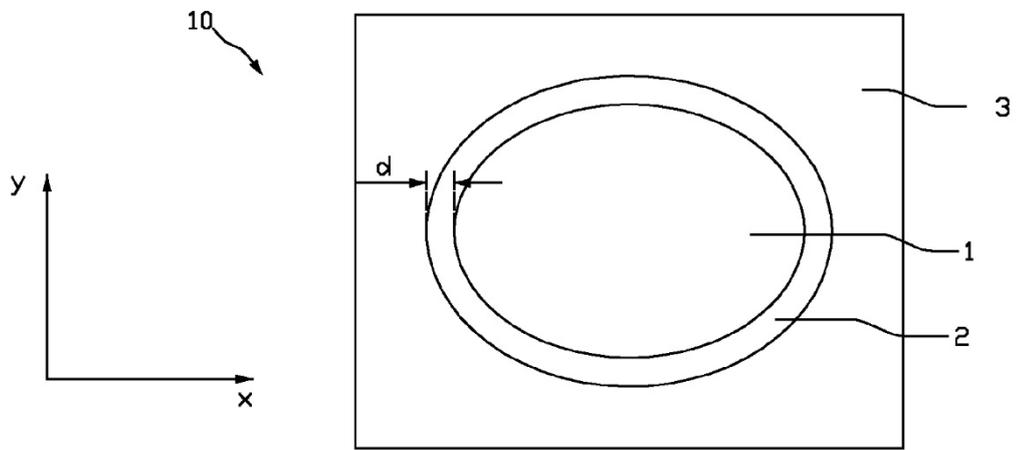


Figura 2a

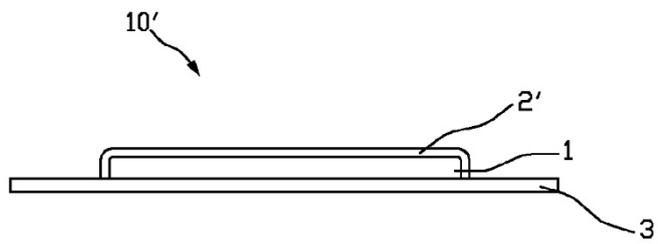


Figura 2b

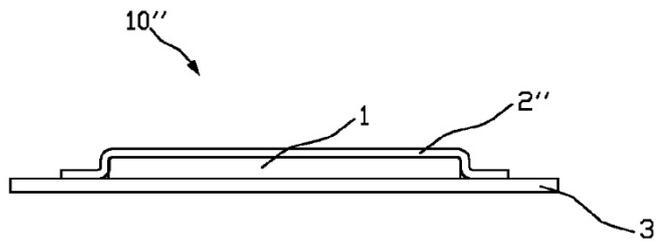


Figura 3

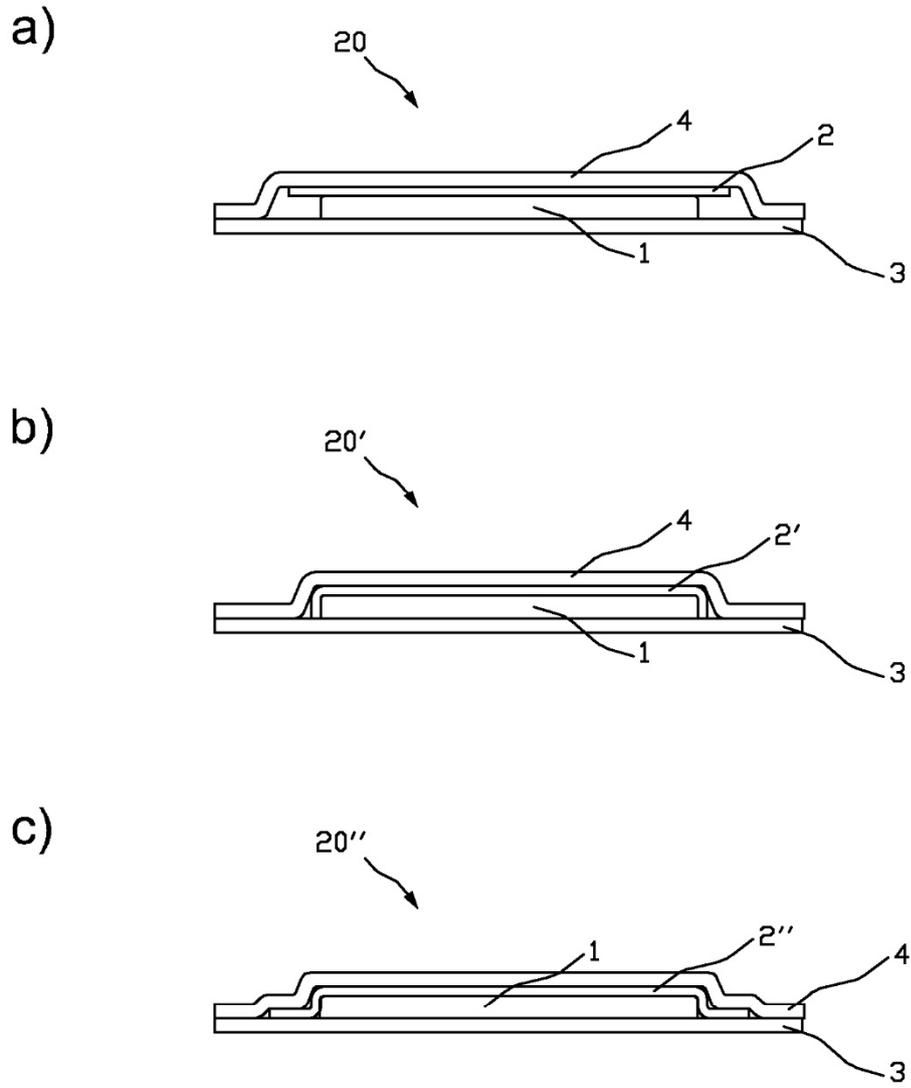


Figura 4

