



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 320 550**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04726478 .3**

(96) Fecha de presentación : **08.04.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1615628**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

(54) Título: **Parches de principio activo medicinal de aspecto discreto sobre la piel.**

(30) Prioridad: **17.04.2003 DE 103 17 692**

(73) Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2009

(72) Inventor/es: **Bracht, Stefan**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2009

(74) Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

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).

ES 2 320 550 T3

DESCRIPCIÓN

Parches de principio activo medicinal de aspecto discreto sobre la piel.

5 La presente invención se refiere a parches de principio activo medicinal, particularmente sistemas terapéuticos transdérmicos, con una matriz de construcción monocapa o multicapa que contiene principio activo y una capa superior asociada a dicha matriz, caracterizándose estos parches de principio activo por la mejora de su aspecto sobre la piel. La invención comprende asimismo procedimientos que permiten la fabricación de este tipo de parches de principio activo.

10 Muchos de los principios activos o excipientes que entran en consideración en la fabricación de parches de principio activo presentan una tendencia a la coloración durante el almacenamiento, p. ej. al amarillamiento. Durante el tiempo de aplicación también puede tener lugar este tipo de alteraciones perjudiciales. Es conocida p. ej. la progresiva coloración amarilla que tiene lugar en los parches de nicotina.

15 Las mencionadas alteraciones se basan principalmente en procesos oxidantes de descomposición que progresan particularmente en contacto con el oxígeno del aire y la humedad durante el almacenamiento o durante el periodo de aplicación del parche de principio activo sobre la piel, y a los que puede favorecer la acción de la luz. Los productos particularmente afectados por dichos procesos son los principios activos farmacéuticos, antioxidantes, diversos 20 potenciadores (es decir, sustancias que fomentan o aceleran la absorción transdérmica de principio activo), así como componentes del adhesivo presente en el parche de principio activo sensibles a la oxidación, p. ej. resinas adhesivas.

25 El grado de descomposición de los ingredientes no tiene que repercutir necesariamente de forma negativa sobre la calidad farmacéutica de los productos cuando, p. ej. los productos de descomposición formados representan solamente fracciones de tanto por ciento en peso del compuesto de partida, y cuando dichos productos de descomposición son inocuos desde el punto de vista de la toxicidad. Por tanto, a menudo se producen perjuicios de tipo cosmético en el producto a causa de la coloración, sin que tenga lugar previamente un perjuicio en la calidad farmacéutica. Los usuarios o los pacientes suelen asociar estas alteraciones perjudiciales del aspecto de los parches de principio activo, particularmente en caso de los medicamentos, a un estado defectuoso o de deterioro que les produce inseguridad. Estas 30 alteraciones son frecuentemente coloraciones amarillas, pardas o rojas como las que caracterizan a las descomposiciones químicas. Bastan pequeñas alteraciones del color para que los usuarios o los pacientes las interpreten como señales de un empeoramiento de la calidad del medicamento.

35 La problemática de las coloraciones se presenta particularmente cuando el producto recién fabricado es incoloro o blanco a la vista y las mencionadas coloraciones aparecen después de un cierto tiempo de almacenamiento o durante el tiempo de aplicación del parche sobre la piel. Los usuarios perciben esto de un modo todavía más crítico o potencialmente peligroso que una coloración inicial del producto que durante el almacenamiento solamente se intensifica.

40 En el sector de los parches de principio activo medicinales, los parches transparentes e incoloros representan el caso ideal desde un punto de vista cosmético ya que, una vez aplicados sobre la piel del usuario, tanto el usuario como otras personas los encuentran discretos. Los usuarios de parches medicinales prefieren por regla general este tipo de parches no llamativos para reducir el riesgo de que otras personas no se percaten de la necesidad de tratamiento del usuario y, en último extremo, de la enfermedad que provoca dicho tratamiento.

45 Los parches de principio activo transparentes y translúcidos son ya conocidos de los documentos WO 01/78678, WO 02/34200 y US-6,361,790.

50 Cuando no es conveniente una presentación transparente de un parche de principio activo desde un punto de vista cosmético, p. ej. debido a las coloraciones que tienen los ingredientes o a las coloraciones que aparecen durante el periodo de almacenamiento, puede dotarse al parche de una capa superior opaca. Esta capa superior opaca cubre las variaciones de color de la vista del usuario durante el tiempo de aplicación.

55 El inconveniente es que el parche o el STT dotados de una capa superior opaca en el lugar de aplicación, es decir sobre la piel del paciente, destacan mucho más que los parches transparentes o incoloros. Una solución conocida en la técnica y frecuentemente utilizada consiste en pintar de color carne la capa superior opaca. No obstante esto provoca otro problema, porque es muy difícil encontrar un tono de color piel apropiado para un gran número de usuarios con distintas tonalidades de piel que sea aceptable desde el punto de vista cosmético. Lo que es totalmente imposible es determinar un tono opaco de color de piel, uniforme para todos los tipos de piel de la población mundial, que sirva como tono de color para una capa superior opaca. El problema podría solucionarse fabricando parches de principio activo idénticos con capas superiores de distintos colores de acuerdo con los distintos tonos de color de piel de la población mundial. Sin embargo, esto ni siquiera entra en consideración debido a la complejidad de la logística de fabricación y distribución, así como por motivos de coste. Por todo lo expuesto, uno de los objetivos de la invención era la puesta a punto de parches de principio activo que, a pesar de las coloraciones existentes o las que aparecen con el tiempo, garantizasen un aspecto discreto del parche, particularmente cuando el parche se encuentra en el lugar de aplicación. A tal fin hay que intentar encontrar una solución común que sea válida para los más variados tonos de color de piel de la población mundial. Otro objetivo de la invención era indicar procedimientos que permitan la obtención de semejantes parches de principio activo.

ES 2 320 550 T3

Estos objetivos se consiguen mediante parches de principio activo medicinal según la reivindicación 1 y mediante procedimientos de fabricación según la reivindicación 11, así como mediante las formas de ejecución descritas en las sub-reivindicaciones.

5 Por lo tanto, las desventajas antes mencionadas no se presentan, o lo hacen de forma atenuada, en los parches de principio activo medicinal del concepto principal de la reivindicación 1 cuando el parche de principio activo es transparente o al menos translúcido y cuando el parche, estando aplicado sobre la piel de una primera persona, presenta en un lugar de la piel cubierto por el parche un valor colorimétrico de intensidad luminosa L_1 , que no es inferior al 50% ni superior al 200% de un valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 , siendo L_2 el valor de la intensidad luminosa de la zona de la piel, de la misma persona, alrededor del parche aplicado, y cuando lo mismo es válido en relación con la piel de una segunda persona o de cualquier persona, siempre y cuando L_2 esté para todas las personas mencionada en la zona de 5° y 100°, particularmente en la zona de 20° y 90°. Las citadas diferencias entre los valores de la intensidad luminosa L_1 , L_2 se pueden calcular mediante mediciones de muestras representativas aleatorias de personas del correspondiente tipo de piel.

15 El valor colorimétrico de la intensidad luminosa L es un parámetro de medida de color que se utiliza en la técnica junto con otros parámetros para la caracterización unívoca de los colores. El valor colorimétrico de intensidad luminosa se expresa en grados y puede determinarse mediante colorímetros. Los valores de la intensidad luminosa del color indicados en la presente memoria se calcularon con ayuda de un “colorímetro de tres zonas CP-320” de la empresa Techkon GmbH (DE-61462 Königstein).

25 Sorprendentemente se ha encontrado que los parches de principio activo de las características de la invención anteriormente mencionadas no presentan un aspecto llamativo en el lugar de aplicación, es decir, sobre la piel, y que este tipo de parches de principio activo no presentan un aspecto llamativo sobre los más diversos tipos de color de piel de la población mundial. Por ejemplo, un parche de principio activo según la invención destaca lo mismo sobre una piel clara caucásica que sobre una piel oscura negroide. Por este motivo, según una forma de realización preferida, un parche de principio activo según la invención se caracteriza porque el valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 de la mencionada primera persona medido en el lugar de la piel no cubierto por el parche es el valor colorimétrico de intensidad luminosa de una persona de piel caucásica de color claro, y porque el valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 de la mencionada segunda persona es el valor colorimétrico de una persona de piel negroide de color oscuro, o viceversa.

35 La fabricación de parches de principio activo con las características del concepto principal de la reivindicación 1 y las sustancias adecuadas para la fabricación es básicamente conocida por el experto. Para la fabricación de la capa o capas matriz pueden utilizarse, p. ej. sustancias del grupo de los poliacrilatos, poli(meta)acrilatos, resinas adhesivas, derivados celulósicos, poliisobutíleno, copolímeros de bloque estireno-isopreno-estireno, copolímeros de bloque estireno-butadieno-estireno, polidimetilsiloxano, copolímeros acetato de etilenvinilo, y acetato de vinilo, añadiendo opcionalmente excipientes conocidos por el experto. Al menos una de las capas matriz contiene un principio activo, entendiéndose que se trata en particular de un medicamento, o varios principios activo de ese tipo.

40 40 Los parches de principio activo construidos según la invención a base de una matriz con una capa superior que la cubre son básicamente transparentes o cuando menos translúcidos (es decir, que la luz pasa a través de ellos), en cualquier caso no son opacos.

45 45 Por lo tanto, la capa superior también es básicamente transparente o translúcida. Como capa superior son adecuados sobre todo los materiales plásticos de tipo poliéster, p. ej. tereftalato de polietileno (PET) y tereftalato de polibutileno, pero también otros materiales plásticos compatibles con la piel elegidos a voluntad, p. ej. cloruro de polivinilo, acetato de etilenvinilo, acetato de vinilo, polietileno, polipropileno, derivados celulósicos y muchos otros.

50 50 Los parches de principio activo según la invención contienen una o varias sustancias del grupo de los colorantes y pigmentos en al menos una de sus capas. De este modo se consigue, junto con las propiedades de transparencia o translucidez del parche, enmascarar visualmente una coloración inicial del ingrediente o de los ingredientes de la matriz o una alteración de color que comienza y progresó después de fabricado el parche. Al mismo tiempo se consigue adaptar o igualar suficientemente la coloración al tono de la piel del lugar de aplicación de modo que el parche no destaque sobre los más variados tipos de color de piel. Las sustancias usadas para el enmascaramiento visual, seleccionadas preferiblemente del grupo de los colorantes y pigmentos, se encuentran preferiblemente en la capa matriz o en al menos una de las capas matriz de un parche multicapa.

60 60 Según otra forma de realización particularmente preferida el enmascaramiento visual se consigue debido a la presencia de una cantidad de al menos una sustancia, seleccionada del grupo de los colorantes y pigmentos, en la capa superior transparente o translúcida. Esto puede llevarse a cabo particularmente mediante un recubrimiento o un esmalte, que contienen al menos un colorante y/o al menos un pigmento, sobre la cara exterior de la capa superior del parche, es decir, sobre la cara más alejada de la piel. Esta variante tiene la ventaja adicional de que el tinte no puede entrar en contacto con la piel ni con la matriz que contiene el principio activo.

65 También puede resultar útil que tanto las capas matriz como la capa superior tengan colorante(s) y/o pigmento(s).

ES 2 320 550 T3

Sorprendentemente se ha comprobado que para conseguir un efecto de adaptación no es tan determinante la igualación de los colorantes o pigmentos al correspondiente tono de piel, sino que dicho efecto de adaptación está determinado principalmente por las concentraciones utilizadas de colorantes y/o pigmentos. El aspecto llamativo de un parche de principio activo está determinado básicamente por las concentraciones de los colorantes y pigmentos que contiene, debiendo considerarse además el espesor de capa del parche. Para que el parche no llame la atención de un observador no deben sobrepasarse determinadas concentraciones de los colorantes y/o pigmentos contenidos en el parche (incluyendo las de los ingredientes coloreados o teñidos, particularmente principios activos). Estas concentraciones pueden calcularse teniendo en cuenta las condiciones mencionadas en la reivindicación 1.

A concentraciones bajas de ingredientes coloreados o teñidos en la matriz, los colorantes o pigmentos que son notablemente diferentes del tono de color de la piel situada bajo el parche en el lugar de aplicación aún pueden actuar de un modo ópticamente no destacable. Lo mismo es válido cuando el parche presenta un espesor de capa bajo. Debido a la concentración baja y/o el espesor de capa bajo se dispone de un margen de juego para la concentración o posibilidades de variación correspondientes para el espesor de capa, con lo que se dan las condiciones para un enmascaramiento óptico de coloraciones de ingredientes de parches de principio activo mediante mezcla de colorantes y/o pigmentos.

Según una forma de realización particularmente preferida se puede conseguir otra mejora del aspecto de los parches de principio activo aplicados sobre la piel dotando de características de reflexión reducidas a la superficie de la capa superior más alejada de la piel. Esto puede realizarse por métodos físicos o aplicando una capa o recubrimiento antirreflectante. Una capa o recubrimiento de estas características contiene preferentemente un mateante óptico o una combinación de al menos dos mateantes. Esta capa antirreflectante puede contener asimismo colorantes y/o pigmentos para enmascarar los ingredientes del parche del modo descrito anteriormente.

Además, mediante el mateado puede eliminarse o atenuarse la causa del aspecto llamativo de un parche de principio activo, la cual se basa en los reflejos luminosos. Estos reflejos luminosos se dan con frecuencia en los parches de principio activo que están dotados de una capa superior transparente de estructura lisa. Las características de reflexión de estos materiales de capas superiores se diferencian mucho de las características de reflexión de la piel humana, por lo que este tipo de parches sobre la piel llama considerablemente la atención.

Los parches de principio activo de la invención son particularmente útiles cuando al menos una capa de la matriz presenta uno o varios ingredientes coloreados. Puede tratarse especialmente de una sustancia o de sustancias que son incoloras en el estado inicial y tienden a colorearse o se colorean durante el almacenamiento o durante el tiempo de aplicación. Son particularmente preferidos los parches de principio activo que contienen como ingrediente o ingredientes coloreados o tendentes a la coloración uno o varios principios activos farmacéuticos, siendo particularmente preferida la nicotina.

En el caso de los parches de principio activo mencionados se trata preferiblemente de sistemas terapéuticos transdérmicos. Éstos se caracterizan por la transferencia uniforme de medicamentos a través de la piel durante un tiempo determinado. La estructura y la fabricación de este tipo de sistemas son básicamente conocidas por el experto.

La invención abarca también procedimientos para la fabricación de los parches de principio activo anteriormente descritos. Estos procedimientos presentan las etapas:

- 45 a) Fabricación de un sistema que comprende una matriz monocapa o multicapa que contiene principio activo y una capa superior asociada a ella, estando fabricada la matriz mediante utilización de polímeros de matriz, principios activos y excipientes, y mezclándose en la matriz y/o en la capa superior una o varias sustancias seleccionadas del grupo de los colorantes y pigmentos;
- 50 b) Fabricación de al menos otro sistema según la etapa (a), que se diferencia por la concentración de los colorantes y/o pigmentos y/o por el tipo de los colorantes y/o pigmentos utilizados;
- 55 c) Fabricación de segmentos superficiales o recortes por troquelado de los sistemas obtenidos en las etapas (a) y (b);
- d) Fabricación o preparación de cartas cromáticas, que presentan valores colorimétricos de intensidad lumínosa L_2 en la zona de 5° y 100°, particularmente en la zona de 20° y 900;
- 60 e) Colocación o pegado de los segmentos o sistemas obtenidos en la etapa (b) sobre las cartas cromáticas mencionadas en (c);
- f) Medición de los valores colorimétricos de intensidad luminosa L_1 de los sistemas que se encuentran sobre las cartas cromáticas y determinación de la diferencia entre L_2 y L_1 en cada uno de los casos;
- 65 g) Selección de los sistemas cuyo valor colorimétrico de intensidad luminosa L_1 no es inferior a 50% ni superior a más del 200A del valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 .

ES 2 320 550 T3

La enseñanza de la invención permite fabricar parches de principio activo que, a pesar de tener un contenido de ingredientes coloreados o que se colorean, son difíciles de distinguir por un observador y no llaman la atención aplicados sobre la piel, independientemente de si el parche está fijado a la piel de una persona de piel clara u oscura.

5 La invención se detalla mediante estos ejemplos.

Ejemplos

10 1. *Fabricación de capas superiores con diferentes concentraciones de pigmento*

Se fabricaron masas de recubrimiento a base de etilcelulosa y diferentes porciones de una mezcla de pigmentos (ver tabla 1) y se aplicaron mediante una rasqueta sobre una hoja de PET de 15 µm de espesor (peso por unidad de superficie 7 - 10 g/m²).

15

TABLA 1

20

Nº	Etilcelulosa [% en peso]	Mezcla de pigmentos [% en peso]
1	99,75	0,25
2	99,5	0,5
3	99,0	1,0
4	98,0	2,0
5	96,0	4,0

Mezcla de pigmentos

40 50,0% en peso de pigmento Naturell BB polvo

50,0% en peso de pigmento Naturell polvo

45 (Cosnaderm Chemische Rohstoffe GmbH, D-68526 Laden-burg)

Como ejemplos de control se utilizaron:

50 (6) Hoja de PET aluminada y compatible con nicotina (opaca)

(7) Hoja de PET, 15 µm, transparente.

(8) Scotchpak 1006.

55

2. *Fabricación de parches cutáneos*

Utilizando las capas superiores mencionadas en 1, se fabricaron parches cutáneos. Para ello se aplicó Durotak® 2052 (National Starch & Chemical B.V.) con un peso por unidad de superficie de 80 g/m² y se cubrió en cada caso 60 con una de las capas superiores mencionadas en 1. A continuación se cortaron por troquelado parches individuales de 1 cm² de tamaño.

65

3. *Fabricación de cartas cromáticas correspondientes a los colores de la piel humana*

Con ayuda del programa "PowerPoint" (Microsoft) y una impresora en color (HP-C LaserJet 4500; Hewlett-Packard) se confeccionaron ocho cartas cromáticas que representan los diferentes tonos de color de piel de la población mundial.

ES 2 320 550 T3

Los tonos de color de las cartas cromáticas están caracterizados en “PowerPoint” del modo siguiente por los seis parámetros tono de color, rojo, verde, azul, saturación, intensidad y pueden reproducirse por medio de estos parámetros:

5

TABLA 2

Carta cromática nº	Tono de color	Rojo	Verde	Azul	Saturación	Intensidad
A	16	255	215	191	255	223
B	21	50	25	0	255	25
C	21	80	40	0	255	40
D	21	255	236	217	255	236
E	21	197	137	77	130	137
F	21	72	36	0	255	36
G	21	117	78	39	128	78
H	25	255	226	183	255	219

30

Las cartas cromáticas nº A - H se midieron con un “colorímetro de tres zonas CP-320” de la empresa Techkon GmbH (DE-61462 Königstein). En este procedimiento se calculan los valores (en grados) correspondientes a la intensidad luminosa L, el eje rojo-verde a y el eje amarillo-azul b. Se realizaron 10 mediciones por carta cromática y se calcularon los valores promedio. Los valores promedio se exponen en la siguiente tabla 3.

35

TABLA 3

Tabla nº	Valor L (L_2)	Valor a	Valor b
A	82,464	10,986	13,634
B	21,791	-3,203	8,877
C	25,776	5,905	14,758
D	88,086	4,945	9,572
E	50,596	10,893	36,304
F	25,811	3,747	12,968
G	32,562	5,519	21,015
H	83,228	6,712	24,95
Valor promedio*	51,289	5,688	17,758

*Se trata en cada caso del valor promedio obtenido de los valores de las 8 cartas cromáticas

65

ES 2 320 550 T3

Como puede verse, el valor colorimétrico de intensidad luminosa L presenta, las mayores variaciones mientras que el valor a presenta solo pequeñas diferencias.

La gama de colores de piel, para la que puede aplicarse ventajosamente el principio de la presente invención abarca 5 según el sistema "L,a,b" arriba descrito particularmente la zona de "5,8,60" a "100,4,0".

4. Determinación de la diferencia de valores de intensidad luminosa

10 Los recortes por troquelado de parche cutáneo descritos en 2. se pegaron sobre las cartas cromáticas descritas en 3. A continuación se determinaron mediante el procedimiento de medida descrito en 3 los valores colorimétricos de intensidad luminosa L_1 de los parches pegados. A partir de los valores L_1 obtenidos se calculó en cada caso la diferencia respecto al valor de intensidad luminosa L_2 del correspondiente sustrato (es decir de las cartas cromáticas).
15 Las diferencias porcentuales entre los valores colorimétricos de intensidad luminosa L_1 de los tipos de parches (nº 1 a 5 y controles nº 6 a 8) pegados a las cartas cromáticas A a H por una parte y los valores de intensidad luminosa L_2 de las correspondientes cartas cromáticas A a H se exponen en la tabla 4.

De la tabla se desprende que la hoja transparente de PET (7) presenta en todas las cartas cromáticas las menores variaciones de intensidad luminosa (control positivo). Por el contrario, en los ejemplos de control (6) y (8) se observan 20 las desviaciones mayores.

5. Valoración visual

25 Al saber que la percepción del color por las personas puede variar respecto a los datos obtenidos por colorimetría se realizó una valoración visual con observadores de los parches de ensayo pegados a las tablas cromáticas A a H, incluyendo los ejemplos comparativos 6 a 8.

Para ello se pegó un número específico (p. ej., 10) de cada uno de los parches de ensayo (1 a 8) sobre cartas 30 cromáticas A a H. Estas cartas se presentaron a un grupo de personas para su observación en condiciones estándar (iluminación, distancia de observación, tiempo de observación).

El número de parches no percibidos por los observadores sirve, tras la valoración estadística de los datos, como medida de la discreción óptica o bien de la eficacia del enmascaramiento óptico de un parche.

35 En la figura 1 están representados los distintos parches de ensayo del 1 al 8 en forma de diagrama en columnas ordenadas según su discrepancia visual (ordenada). El parche nº 1 y el parche de control nº 7 no se apreciaban, o apenas se apreciaban, en la mayoría de las cartas cromáticas.

40

TABLA 4

45

Hoja PET opaca 15 μ , alum.

15 μ m transp. (nº 7)

15 μ m transp. (nº 7)		L		
50	A	2,733	A	1,42
	B	13,735	B	273
	C	3,236	C	215
55	D	5,244	D	7,89
	E	1,435	E	60,3
	F	12,254	F	215
60	G	1,388	G	150
	H	5,022	H	2,65

65

ES 2 320 550 T3

Scotchpak 1006 (n° 8)

	L
A	2,903
B	267,078
C	210,289
D	9,157
E	58,254
F	209,79
G	144,61
H	4,059

0,25% Pigmento (n° 1)

	L
A	6,5
B	25,5
C	12,6
D	8,13
E	6,35
F	17,8
G	7,07
H	7,51

0,50% Pigmento (n° 2)

	L
A	6,978
B	22,133
C	7,294
D	5,325
E	4,577
F	17,144
G	4,53
H	3,189

1,00% Pigmento (n° 3)

	L
A	9,94
B	7,81
C	1,51
D	10,6
E	6,4
F	10,8
G	3,19
H	10,2

2,00% Pigmento (n° 4)

	L
A	14,387
B	1,647
C	4,058
D	8,295
E	33,528
F	1,794
G	2,709
H	13,731

4,00% Pigmento (n° 5)

	L
A	9,29
B	54,5
C	19,2
D	21,6
E	4,53
F	28,4
G	17,9
H	20

60

65

ES 2 320 550 T3

REIVINDICACIONES

1. Parche de principio activo medicinal que presenta una matriz de construcción monocapa o multicapa y una capa superior asociada a dicha matriz, en el que al menos una capa de la matriz contiene principio activo, y en donde el parche de principio activo está **caracterizado** por,
- contener al menos una capa de la matriz uno o varios ingredientes que presentan un color, o son incoloros en el estado inicial y que tienden a colorearse o se colorean durante el almacenamiento o durante el tiempo de aplicación,
 - ser transparente o al menos translúcido,
 - contener al menos una de las citadas capas una o varias sustancias seleccionadas del grupo de los colorantes y pigmentos,
 - presentar el parche en el estado de aplicación sobre un lugar de la piel de una primera persona cubierto por el parche un valor colorimétrico de intensidad luminosa L_1 , que no es inferior al 50% ni superior al 200% de un valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 , siendo L_2 el valor de la intensidad luminosa en la zona de la piel que rodea al parche aplicado de la misma persona, y
 - por ser esto mismo válido en relación con la piel de una segunda persona o de cualquier persona, siempre y cuando L_2 se encuentre para todas las personas mencionadas en la zona de 5° y 100°, particularmente en la zona de 20° y 90°.
2. Parche de principio activo según la reivindicación 1, **caracterizado** por ser el valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 de la citada primera persona el valor colorimétrico de intensidad luminosa de una persona caucásica de piel de color claro, y por ser el valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 de la citada segunda persona el valor colorimétrico de intensidad luminosa de una persona negra de piel de color oscuro, o viceversa.
3. Parche de principio activo según las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** por contener la capa matriz o al menos una de las capas matriz, una o varias de las citadas sustancias seleccionadas del grupo de los colorantes y pigmentos.
4. Parche de principio activo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por estar revestida la capa superior del parche en la cara más alejada de la piel con un recubrimiento que contiene colorante(s) y/o pigmento(s), en particular con un esmalte.
5. Parche de principio activo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque al menos la superficie de la capa superior más alejada de la piel tiene características de reflexión reducidas.
6. Parche de principio activo según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la reducción de las características de reflexión se consigue por métodos físicos.
7. Parche de principio activo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por la colocación de una capa antirreflectante sobre la cara de la capa superior más alejada de la piel, contenido dicha capa antirreflectante preferiblemente un mateante óptico o una combinación de al menos dos mateantes ópticos.
8. Parche de principio activo según la reivindicación 7, **caracterizado** por contener la capa antirreflectante adicionalmente al menos una sustancia seleccionada del grupo de los colorantes y pigmentos.
9. Parche según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por ser el citado ingrediente, que es incoloro en el estado inicial y que tiende a colorearse o se colorea durante el almacenamiento o durante el tiempo de aplicación un principio activo farmacéutico, especialmente nicotina.
10. Parche de principio activo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por ser un sistema terapéutico transdérmico.
11. Procedimiento para la fabricación de un parche de principio activo según una de las reivindicaciones anteriores, en donde el procedimiento presenta las etapas siguientes:
- a) Fabricación de un sistema que comprende una matriz monocapa o multicapa que contiene principio activo y una capa superior asociada a ella, en donde la matriz se fabrica utilizando polímeros de matriz, principios activos y excipientes y se incorporan a la matriz y/o a la capa superior una o varias sustancias seleccionadas del grupo de los colorantes y pigmentos;
 - b) Fabricación de al menos otro sistema según la etapa a), en donde dicho sistema es diferente en relación con la concentración de los colorantes y/o pigmentos y/o en relación con el tipo de colorantes y/o pigmentos utilizados;

ES 2 320 550 T3

- c) Fabricación de segmentos planos o recortes de troquelado de los sistemas obtenidos en las etapas (a) y (b);
- d) Fabricación o puesta a punto de cartas cromáticas, que presentan valores colorimétricos de intensidad lumínosa L_2 en la zona de 5° y de 100°, particularmente en la zona de 20° y de 90°;
- 5 e) Colocación o pegado de los segmentos o sistemas obtenidos en la etapa (b) sobre las cartas cromáticas mencionadas de la etapa (c);
- 10 f) Medición de los valores colorimétricos de intensidad luminosa L_1 de los sistemas que se encuentran sobre las cartas cromáticas y determinación de la diferencia entre L_2 y L_1 en cada caso;
- g) Selección de los sistemas cuyo valor colorimétrico de intensidad luminosa L_1 no es inferior al 50% ni superior al 200% del valor colorimétrico de intensidad luminosa L_2 .

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 320 550 T3

FIG 1

