



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 271 923**

(51) Int. Cl.:

B65D 81/26 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05006350 .2**

(86) Fecha de presentación : **23.04.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1586512**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

(54) Título: **Sistema de envasado para sistemas de aporte transdérmico de fármacos.**

(30) Prioridad: **23.04.2001 US 285976 P**

(73) Titular/es: **NOVEN PHARMACEUTICALS, Inc.**
11960 S.W. 144th Street
Miami, Florida 33186, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

(72) Inventor/es: **Kanios, P. David;**
Johnson Paul;
Mantelle A. Juan y
Li, Chenshen

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 271 923 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 envasado para sistemas de aporte transdérmico de fármacos.

5 **1. Campo de la invención**

La presente invención se refiere a estabilizar un fármaco en un producto envasado. Más específicamente, la presente invención se refiere a un sistema de envasado para la prevención de la degradación de productos farmacéuticos, particularmente dispositivos de aporte de fármacos de liberación controlada tales como sistemas transdérmicos.

10 **2. Descripción de la técnica relacionada**

El uso de sistemas de aporte transdérmico de fármacos o “parches” como un medio para administrar tópicamente un fármaco es bien conocido. Tales sistemas disuelven o dispersan el fármaco en una composición portadora, tal 15 como una composición adhesiva polímera y/o piezosensible, a partir de la cual se aporta el fármaco. Estos sistemas de aporte transdérmico de fármaco típicamente se fijan adhesivamente a la piel o la mucosa de un usuario y el fármaco se difunde a una velocidad controlada desde un depósito o capa de polímero hacia la piel o la mucosa y se absorbe en la sangre. Tales sistemas transdérmicos se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N° 4. 814.168, 4.994.267, 5.474.783, 5.656.286, 5.958.446 y 6.024.976.

20 El sistema de envasado típico para un sistema transdérmico implica encerrarlo dentro de un material de envasado que se sella para formar un recipiente, tal como un saco sellado, en el cual el sistema puede permanecer durante largos períodos de tiempo antes de su retirada y uso. Deben considerarse varios factores para asegurar la estabilidad frente al almacenamiento de un sistema transdérmico envasado.

25 Sistemas transdérmicos convencionales que incorporan formas sólidas o cristalinas de fármacos requieren que tales fármacos se disuelvan en la composición adhesiva polímera y/o piezosensible para aportar una cantidad terapéuticamente eficaz.

30 La capacidad de un sistema transdérmico para aportar una cantidad terapéuticamente eficaz a lo largo de la duración de uso pretendida requiere por lo tanto que el agente activo permanezca en forma no cristalina o disuelta en la composición portadora antes del uso.

35 La capacidad de un sistema transdérmico para aportar una cantidad terapéuticamente eficaz a lo largo de la duración pretendida de su uso requiere además que el fármaco permanezca estable en su forma activa (es decir, no se degrade, convierta, descomponga o similares). La actividad terapéutica de muchos fármacos está asociada con su configuración molecular absoluta. Muchos fármacos existen como diferentes formas estructurales que tienen la capacidad de girar el plano de luz polarizada en el plano (son “quirales”). Al describir tales fármacos, los prefijos D y L o R y S se usan 40 para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el signo de rotación de luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrógiro. No existe correlación entre la nomenclatura para la estereoquímica absoluta y para la rotación de un enantiómero. Así, el ácido D-láctico es el mismo que el ácido (-)-láctico y el ácido L-láctico es (+). Para una estructura química dada, estos compuestos quirales existen como un par de enantiómeros (llamados estereoisómeros) que son idénticos excepto que son imágenes especulares no 45 superponibles entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se llama una mezcla enantiómera o racémica.

50 Prevenir la degradación del fármaco puede ser crítico ya que 50 de los 100 fármacos principales en todo el mundo exhiben quiralidad. Véanse, por ejemplo, S.C. Stinson, Chemical & Engineering News, American Chemical Society, Washington, DC, Vol. 76 (21 de septiembre de 1998) pg. 83 y “Chiral Drugs”, S.C. Stinson, Chemical & Engineering News, American Chemical Society, Washington, DC, (9 de octubre de 1995). Un ejemplo que hace al caso es proporcionado por la forma L del agente de bloqueo beta-adrenérgico propanolol, que se sabe que es 100 veces más potente que el enantiómero D. Por otra parte, ciertos isómeros pueden realmente ser perjudiciales en vez de simplemente inactivos o inertes. Por ejemplo, se sugiere que el enantiómero D de la talidomida es un sedante seguro y eficaz cuando 55 se prescribe para el control de las náuseas matutinas durante el embarazo, mientras que se cree que el correspondiente enantiómero L es un potente teratógeno.

60 De acuerdo con esto, cualquier material de envasado usado para envolver un sistema transdérmico no debe absorber, reaccionar con o afectar adversamente de otro modo al fármaco u otros excipientes o componentes usados en el sistema transdérmico. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 5.008.110 describe que ciertos materiales poliolefínicos usados para dispositivos transdérmicos tienden a absorber disolventes y/o potenciadores lipófilos, lo que puede disminuir significativamente la solubilidad del fármaco en la composición portadora, así como causar un fallo físico del material de envasado. La Patente de EE.UU. N° 4.943.435 describe que la nicotina afectará adversamente a muchos materiales componentes de sistemas transdérmicos comunes, tales como aditivos, membranas, soportes y revestimientos de liberación. Se ha descubierto adicionalmente que el metilfenidato, un fármaco quiral que existe como cuatro enantiómeros de los cuales solo uno se sabe actualmente que sea farmacodinámicamente activo de forma significativa, es inestable en presencia de ciertos tipos de materiales de envasado usados para sistemas transdérmicos.

- Se sabe además que factores ambientales comunes tales como la presencia de agua (en forma líquida o de vapor), aire y luz pueden afectar adversamente a la estabilidad de algunos fármacos. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 5.077.104. Tales factores ambientales pueden afectar además a la solubilidad del fármaco en la composición portadora, lo que a su vez puede influir significativamente en la vida útil del sistema transdérmico. Por ejemplo, 5 la presencia de humedad tiende a promover el crecimiento o la formación de cristales en muchos fármacos durante el almacenamiento de un sistema transdérmico. Puesto que solo el fármaco solubilizado está disponible para ser aportado fuera de un sistema transdérmico, cualquier material de envasado usado para envolver un sistema transdérmico debe proporcionar el control frente a tales factores ambientales.
- 10 En la fabricación de un sistema transdérmico envasado, el interior del envase sellado puede, y a menudo lo hace, contener humedad atrapada. El origen de tal humedad puede incluir cantidades accidentales en los componentes del sistema transdérmico o exposición ambiental presente cuando el sistema transdérmico se envasaba en primer lugar. Para prevenir o controlar la cantidad de humedad dentro de tal envase sellado, se han empleado diversos métodos. Estos métodos incluyen el secado de las materias primas, el secado adicional del sistema transdérmico o el almacenamiento 15 en una atmósfera desecante antes de envasar, envasado al vacío o envasado en una cámara seca.
- 20 Sin embargo, la capacidad para prevenir o eliminar la humedad dentro del envase sellado, especialmente durante largos períodos de almacenamiento, depende además de la permeabilidad a la humedad de los materiales de envasado. Como resultado, se requieren típicamente materiales de envasado producidos de múltiples capas, muchas incorporando 25 papeles metalizados, para proporcionar una barrera ambiental. Tales requisitos de envasado a menudo dan como resultado costes superiores para los materiales y la producción, y requieren una producción controlada para alcanzar un nivel uniforme y deseado de impermeabilidad a la humedad. Tales envases pueden ser difíciles de abrir sin la ayuda de medios mecánicos tales como tijeras y, incluso los mejores, todavía pueden ser permeables a la humedad en alguna extensión.
- 25 Aunque el control cuidadoso de las condiciones de fabricación y los materiales de envasado puede reducir la presencia de humedad dentro de un saco sellado que contiene un sistema transdérmico, a menudo todavía se requiere el uso adicional de un desecante.
- 30 El uso de un desecante en productos de envasado se conoce generalmente en la industria del envasado. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 5.322.161 describe un envase para envasar materiales sensibles a la humedad. En la Patente '161, el desecante está presente en un saco para desecante. El desecante puede ser tamices moleculares y geles de sílice. El envase de la Patente '161 también incluye capas de selladura térmica para sellar el envase.
- 35 Los materiales desecantes también se han usado junto con productos farmacéuticos. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. Nº 5.698.217 describe un método para inhibir la precipitación de un fármaco en un sistema transdérmico que forma un hidrato sólido en presencia de vapor de agua. La Patente '217 logra esto poniendo un material desecante sellado dentro del mismo envase para productos que contiene el sistema transdérmico. El material desecante está 40 envuelto además dentro de su propio envase. De acuerdo con esto, se requiere un envase que contiene desecante para cada sistema transdérmico individual. Además, tales tanto envase para desecante como materiales desecantes deben seleccionarse cuidadosamente para asegurar la idoneidad y la compatibilidad (es decir, controlar el problema de la contaminación) con el fármaco y otros componentes del sistema transdérmico con los que están en estrecha proximidad o contacto.
- 45 La Patente de EE.UU. Nº 5.114.003, correspondiente al preámbulo de la reivindicación 1, describe un recipiente o envase para proteger materiales sensibles a la humedad caracterizado por unir un bote de desecante sellado al interior del recipiente o envase. El desecante sellado se pincha a continuación justo antes de insertar el material higroscópico en el recipiente y sellar el recipiente con una tapa.
- 50 La Patente de EE.UU. Nº 6.050.400 describe un sistema de envasado para substancias farmacéuticas sensibles a la humedad que comprende un recipiente interno permeable a la humedad envuelto dentro de un recipiente externo menos permeable a la humedad y que contiene un desecante. La Patente '400 no muestra el uso de un saco para sistemas transdérmicos que sea permeable a vapor de humedad mientras que al mismo tiempo cumpla los requisitos 55 para un envasado resistente a los niños
- 60 Nada de la técnica relacionada muestra un sistema de envasado económico para sistemas de aporte transdérmico de fármacos que incorpore dentro de un recipiente el uso de un desecante y un saco permeable a la humedad para mantener el sistema transdérmico que es inerte al fármaco y otros componentes transdérmicos, para evitar las reacciones del degradación del fármaco que pueden ser provocadas por la contaminación de ciertos materiales de envasado y humedad, mientras que también proporciona un envoltorio resistente a los niños para el sistema transdérmico. Además, nada de la técnica anterior muestra la importancia de controlar los materiales de envasado y la humedad para prevenir reacciones de degradación de fármacos quirales o un enantiómero o enantiómeros farmacéuticamente activos de los mismos en sistemas transdérmicos.
- 65 La presente invención se dirige a estabilizar un fármaco, particularmente un fármaco quiral o el enantiómero o los enantiómeros farmacéuticamente activos del mismo, en una composición portadora de un sistema transdérmico antes de que los sistemas se usen, proporcionando un sistema de envasado de productos para prevenir o controlar reacciones

de degradación que pueden resultar de contaminación por ciertos materiales de envasado y humedad, mientras que al mismo tiempo proporciona un envoltorio resistente a los niños para el sistema transdérmico.

Sumario de la invención

5 Por lo tanto, un objetivo de esta invención es proporcionar un sistema de envasado económico para un sistema de aporte transdérmico de fármacos que mejore la protección frente a la contaminación, tal como la cristalización o degradación, del fármaco, y frente a otros factores ambientales, durante el almacenamiento antes de su uso.

10 Por lo tanto, otro objetivo de esta invención es proporcionar un sistema de envasado para un sistema transdérmico que no absorba, reaccione con o afecte adversamente de otro modo significativamente al fármaco u otros excipientes o componentes usados en el sistema transdérmico durante el almacenamiento del sistema antes de su uso.

15 Además, un objetivo de esta invención es proporcionar un sistema de envasado que proporcione las características físicas para cumplir los requisitos para un envasado resistente a los niños.

20 Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar un sistema de envasado para un sistema transdérmico que mejore la estabilidad de fármacos quirales y enantiómeros farmacéuticamente activos de los mismos contenidos en un sistema transdérmico durante su almacenamiento antes de su uso.

25 Otro objetivo más de esta invención es proporcionar un método para elaborar un sistema de envasado para materiales que permita la inspección visual de su contenido.

30 Los objetivos precedentes y otros se alcanzan con esta invención proporcionando un saco para un sistema transdérmico que sea inerte a los componentes del sistema transdérmico, permeable al vapor de agua para permitir la retirada de humedad de dentro del saco, según se define en la reivindicación 1. El sistema transdérmico en saco está contenido además dentro de un envase externo substancialmente impermeable al vapor de agua que contiene un material desecante. El fármaco incorporado en el sistema transdérmico sigue siendo substancialmente soluble y estable en la composición portadora del sistema transdérmico libre de contaminación del desecante o humedad mientras que el sistema está almacenado en el envase externo antes de su uso.

Breve descripción de los dibujos

35 La Fig. 1 es una ilustración en sección transversal del saco en la modalidad de una estructura biestratificada.

40 La Fig. 2 es una vista en sección transversal de un envase para productos que comprende sacos que contienen sistemas transdérmicos, sacos que están en la modalidad de una estructura biestratificada, y un desecante.

Descripción detallada de la invención

45 El término “tópico” o “tópicamente” se usa aquí en su significado convencional haciendo referencia la contacto directo con una zona o área superficial anatómicos en un mamífero, incluyendo la piel, los dientes, las uñas y la mucosa.

50 El término “mucosa”, según se usa aquí, significa cualquier membrana o superficie anatómica húmeda de un mamífero tal como las superficies oral, bucal, vaginal, rectal, nasal u oftálmica.

55 El término “transdérmico”, según se usa aquí, significa el paso hacia y/o a través de la piel o la mucosa para el aporte localizado o sistémico de un agente activo.

60 Según se usa aquí, “terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de fármaco que es suficiente para alcanzar el efecto o resultado local o sistémico deseado, tal como para prevenir, curar, diagnosticar, mitigar o tratar una enfermedad o un estado, cuando se aplica tópicamente a lo largo de la duración del uso pretendido. Las cantidades necesarias se conocen en la literatura o pueden determinarse mediante métodos conocidos en la técnica, pero típicamente varían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20.000 mg y preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg por adulto humano o mamífero de aproximadamente 75 kg de peso corporal por 24 horas.

65 El término “sistema”, según se usa aquí, pretende significar ampliamente un dispositivo de aporte transdérmico de fármacos aplicado tópicamente a un mamífero con los propósitos de proporcionar algún efecto beneficioso o terapéutico, e incluye todos los dispositivos tipo parche denominados comúnmente en la técnica dispositivos de depósito, matriz, matriz adhesiva, en línea, de membrana y multiestratificados, dispositivos ionotforéticos y vendajes y compresas medicados. Detalles y ejemplos adicionales de sistemas transdérmicos se describen generalmente en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.994.267, 5.006.108, 5.446.070, 5.474.787, 5.,656.286, 5.719.197 y concedidas a Noven Pharmaceuticals, Inc.

70 El término “composición portadora”, según se usa aquí, se refiere a cualquier material no acuoso conocido en la técnica como adecuado para la administración de aporte transdérmico de fármacos, e incluye cualquier material polí-

- mero en el que pueda solubilizarse un fármaco, solo o en combinación o mezclado con los otros aditivos y excipientes, incluyendo disolventes, potenciadores de la penetración, diluyentes, estabilizantes, cargas, arcillas, agentes tamponadores, biocidas, humectantes, antiirritantes, antioxidantes, conservantes, agentes plastificantes, agentes de reticulación, agentes saboreantes, colorantes, pigmentos y similares. Independientemente del tipo del sistema transdérmico usado
- 5 para poner en práctica la invención, la composición portadora está preferiblemente substancialmente libre de agua (es decir, la composición contiene menos de aproximadamente 10% en peso de agua, preferiblemente menos de aproximadamente 5% en peso y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 3% en peso de agua basado en el peso total de la composición antes de su aplicación tópica).
- 10 El término “solubilizado” pretende significar que en la composición portadora existe una dispersión o disolución íntima del agente activo a nivel cristalino, molecular o iónico. Como tal, se considera aquí que el agente activo está en forma “no cristalizada” cuando está en las composiciones de la presente invención.
- 15 Según se usa aquí, el término “degradación” se refiere a cualquier cambio de un fármaco en un sistema transdérmico que pueda producirse durante el almacenamiento dando como resultado (a) un subproducto no deseado, por ejemplo mediante hidrólisis u oxidación del fármaco, o una forma no deseable, tal como cristales, o (b) pérdida del fármaco, por ejemplo a través de absorción en otros materiales dentro del sistema transdérmico o el saco, o evaporación.
- 20 Según se usa aquí, un “envase para productos” se define ampliamente para referirse a un envase sellado substancialmente impermeable a vapor de agua que define un espacio para contener y rodear un sistema transdérmico sellado en saco y un material desecante dentro del envase para productos. El término “substancialmente impermeable a vapor de agua” significa que el envase para productos tiene una velocidad de transmisión de vapor de agua no mayor que aproximadamente 0,0002 g/día/6,25 cm² (pulgadacuadrada) a 40°C/75% de humedad relativa (HR). Por lo tanto, para una vida útil típica de dos años, el envase para productos no debe permitir que más de aproximadamente 1 g de
- 25 humedad pase a su través a 25°C/60% de HR.
- Según se usa aquí, el término “saco” se define ampliamente para referirse a cualquier material de envasado que contenga o cubra un sistema transdérmico y esté sellado al menos en una cara. Un saco puede comprender dos láminas o estratificados del material de envasado de esta invención que se han unido a lo largo de sus bordes. También puede comprender una sola lámina o estratificado que se ha plegado y sellado en todo lo largo de sus bordes, o en todo lo largo de los bordes no plegados. Puede comprender además una bolsa o receptáculo que está sellado a lo largo de uno o más bordes. El perímetro del saco puede ser de cualquier diseño, conformación o forma, irregular o uniforme. Se prefieren conformaciones uniformes tales como cuadrados, rectángulos, círculos y óvalos para facilitar los procedimientos de selladura y fabricación. La selladura puede efectuarse mediante calor, ultrasonidos, láser o adhesivo y similares. El material de envasado preferido es autosellante (es decir, capaz de formar una unión estable entre dos superficies enfrentadas del mismo material sin el uso de un adhesivo).
- 30 Para alcanzar eficazmente las características de resistencia mecánica que han de llamarse “resistencia a los niños” (es decir impide substancialmente la capacidad de un niño para abrir un recipiente con sus manos según se determina de acuerdo con los procedimientos indicados en the Requirements for the Special Packaging of Household Substances con cambios citados en the *Federal Register*, Vol. 60, Nº 140, pp. 37710-3744, 1995), se prefiere una estructura biestratificada para el saco. Aunque podría emplearse una sola película o lámina, requeriría un grosor correspondiente que podría afectar a las otras propiedades deseadas tales como penetración al vapor de humedad y capacidad de autosellado así como costes de envasado incrementados.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- El material de envasado preferido para usar como capa 11 principal del saco es un polímero termoplástico que no absorbe, reacciona con o afecta adversamente de otro modo al fármaco u otros excipientes o componentes usados en el sistema transdérmico. Un material termoplástico particularmente preferido es un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado con caucho de nitrilo. Tales materiales se describen, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. 3.426.102 y son vendidos comercialmente bajo la marca comercial Barex® por BP Chemicals, Inc., Cleveland, Ohio. Están disponibles diversas composiciones de materiales de resinas Barex®, por ejemplo, Barex® 210, 2218 (que tiene un contenido de caucho modificado superior que 210) y 214. Un material especialmente preferido es Barex® 210.
- En la práctica de las modalidades preferidas de la invención, el grosor de la capa 11 primaria es de aproximadamente 0,0127 mm (0,5 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,0635 mm (2,5 milésimas de pulgada), más preferiblemente de aproximadamente 0,01905 (0,75 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,0381 mm (1,5 milésimas de pulgada) y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,0254 mm (1,0 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,0381 mm (1,5 milésimas de pulgada). Aunque pueden emplearse anchuras más delgadas y más gruesas, la capa 11 interna no debe ser tan delgada que comprometa sus propiedades de penetración y estabilización, ni tan gruesa que afecte adversamente a sus propiedades de autosellado y envasado.
- La capa 12 secundaria puede ser una lámina o estratificado que comprende papeles metalizados, polietilenos, poliésteres, resinas de acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, poliuretanos, poli(cloruro de vinilo), género tejido y no tejido, tela y papeles. En la práctica de las modalidades preferidas de la invención, el grosor de la capa 12 secundaria es de aproximadamente 0,00508 mm (0,2 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,0762 mm (3,0 milésimas de pulgada), más preferiblemente de aproximadamente 0,00508 mm (0,2 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,0381 mm (1,5 milésimas de pulgada) y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,0127 mm (0,5 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,0254 mm (1,0 milésimas de pulgada). Aunque pueden emplearse

anchuras más delgadas y más gruesas, la capa 12 secundaria no debe ser tan delgada que comprometa sus propiedades de penetración y resistencia al desgarro del saco, ni tan gruesa que afecte adversamente a la selladura a la capa 11 primaria o las propiedades de envasado del saco.

5 Materiales particularmente preferidos para usar como capa 12 secundaria tienen una temperatura de fusión superior que la capa primaria para proporcionar una estructura termosellable, y además son translúcidos (es decir, imparten transparencia visual) de modo que no se pierde la capacidad para observar e inspeccionar el contenido del saco. El material de la capa 12 secundaria preferido es un poliéster. Poliésteres particularmente preferidos son los vendidos comercialmente bajo la marca comercial Mylar® y Melinex® por E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, 10 Delaware, e incluyen películas de poliéster Mylar® S, Melinex® S y Melinex® 800.

La capa 12 secundaria puede fijarse a la capa 11 primaria mediante cualquier técnica conocida en la especialidad. Se prefiere la ligazón por medio de fusión térmica o un adhesivo, particularmente un adhesivo piezosensible. El uso de un adhesivo se prefiere para alcanzar mayores propiedades de resistencia al desgarro que son deseables para crear 15 un envasado resistente/a prueba de niños.

Un adhesivo es un adhesivo piezosensible dentro del significado del término según se usa aquí si tiene las propiedades de un adhesivo piezosensible de por sí o funciona como un adhesivo piezosensible mezclado con aumentadores de la pegajosidad, plastificantes, agentes de reticulación u otros aditivos.

20 Los adhesivos piezosensibles incluyen todos los polímeros naturales y sintéticos atóxicos conocidos o adecuados para usar en sistemas transdérmicos incluyendo adhesivos de fusión en caliente e injertados basados en disolventes, y pueden usarse solos o en combinaciones, mezclas o mixturas. Ejemplos de adhesivos adecuados incluyen poliacrilatos, polisiloxanos, siliconas, cauchos, gomas, poliisobutilenos, polí(éteres vinílicos), poliuretanos, copolímeros 25 de bloques de estireno, polímeros de estireno/butadieno, copolímeros amidados de bloques de poliéter, copolímeros de etileno/acetato de vinilo y adhesivos basados en acetato de vinilo. Polisiloxanos adecuados incluyen los disponibles comercialmente y vendidos bajo la marca comercial BIO-PSA® por Dow Corning Corporation, Midland, Michigan.

30 Los adhesivos piezosensibles particularmente útiles para poner en práctica esta invención incluyen poliacrilatos de uno o más monómeros de ácidos acrílicos u otros monómeros copolimerizables. Adhesivos de poliacrilato también incluyen polímeros y acrilatos y/o metacrilatos de alquilo y/o monómeros secundarios copolimerizables, o monómeros con grupos funcionales. El término "poliacrilato" pretende usarse intercambiablemente con el término acrílico, acrilato y poliacrílico, según se usa aquí y se conoce en la especialidad. Adhesivos acrílicos piezosensibles adecuados 35 están disponibles comercialmente e incluyen los vendidos bajo la marca comercial DURO-TAK® por National Starch and Chemical Company, Bridgewater, New Jersey y GELVA® Multipolymer Solution por Solutia, Inc., St. Louis, Missouri.

40 En la práctica de las modalidades preferidas del saco, el adhesivo se aplica a la capa 12 secundaria y se seca hasta un grosor que preferiblemente no debe superar aproximadamente 0,0254 mm (1 milésima de pulgada) y está preferiblemente en un intervalo de 0,00762 mm (0,3 milésimas de pulgada) a aproximadamente 0,01905 mm (0,75 milésimas de pulgada), antes de sellar por presión la capa 12 secundaria revestida con adhesivo a la capa 11 primaria.

45 Cualquiera que sea el material o la estructura que se use para formar un saco que no absorba, reaccione con o afecte adversamente de otro modo significativamente al fármaco u otros excipientes o componentes usados en el sistema transdérmico, aunque al mismo tiempo cumpla los requisitos para un envasado resistente a los niños, también debe ser permeable al vapor de humedad para permitir su retirada mediante un desecante externo. Preferiblemente, el saco es preferentemente permeable al vapor de humedad sobre componentes no acuosos o fármaco del sistema transdérmico. El término "preferentemente permeable al vapor de humedad" significa que el saco tiene una velocidad 50 de transmisión de vapor de agua no mayor que aproximadamente 2,5 g/h/metro² a 40°C/95% de RH según se determina de acuerdo con the American Society of Testing and Materials (ASTM) para la transmisión de vapor de agua, ASTM E-96-95.

55 Para proporcionar protección de la luz para los fármacos, que pueden además estar sometidos a degradación por la luz, puede ser deseable usar una forma modificada del material de la capa 12 secundaria. Por ejemplo, el material puede teñirse para proporcionar una barrera parcial que afecte solo a ciertas longitudes de onda de luz, o ser substancialmente opaco como en una película de poliéster metalizada.

60 En referencia a la Fig. 1, muestra una vista en sección transversal de una modalidad preferida del saco 9 que contiene el sistema 10 transdérmico de acuerdo con la presente invención. La capa 11 primaria que comprende un copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado con caucho de nitrilo se fija a la capa 12 secundaria que comprende un poliéster por medio del adhesivo 13. El estratificado en la forma del saco 9 puede sellarse en los bordes, por ejemplo mediante calor.

65 La presente invención se dirige generalmente a un sistema de envasado mejorado para sistemas transdérmicos que contienen metilfenidato. El metilfenidato existe como cuatro enantiómeros que son el enantiómero (2R:2'R)-(+)-treo, el enantiómero (2S:2'S)-(-)-treo, el enantiómero (2R:2'S)-(+)-eritro y el enantiómero (2S:2'R)-(-)-eritro, pero solo se sabe actualmente que el d-treo-metilfenidato sea significativamente activo. Un enantiómero "activo" se refiere al

isómero de un fármaco quiral que exhibe mayor actividad farmacodinámica que sus enantiómeros homólogos. Los principales degradantes incluyen ácido ritalínico y los enantiómeros eritro (tanto d:l como l:d). El término “degradante”, según se usa aquí, se refiere a cualquier impureza, metabolito, no metabolito, enantiómero y similares que exhiba una actividad farmacodinámica nula o significativamente inferior para un propósito terapéutico o efecto beneficioso 5 meritorio particular que la molécula del fármaco u otro enantiómero de la misma.

En presencia de humedad, se observó que el metilfenidato forma ácido ritalínico mediante hidrólisis. Se encontró además que la exposición a humedad da como resultado la formación de los enantiómeros eritro. Aunque sin querer limitarse a una teoría científica particular, se cree que tal reacción de degradación implica la formación de enolatos 10 como productos intermedios de reacción, que a continuación sufren autooxidación o racemización. En composiciones portadoras no acuosas que proporcionan ambientes poco polares o no polares, el agua facilita la formación de enolatos disminuyendo la energía de activación de la reacción de degradación global. De acuerdo con esto, otros fármacos que 15 contienen grupos funcionales cetona, aldehído, éster o bencilo, tales como la noretindrona, el acetato de noretindrona y el estradiol, y también forman enolatos serían beneficios mediante la prevención de la contaminación por humedad en sistemas transdérmicos.

Aunque las modalidades particularmente preferidas de la presente invención se dirigen generalmente a sistemas transdérmicos que contienen metilfenidato, particularmente en forma de base libre, los materiales de envasado útiles 20 en la presente invención son útiles para sistemas que contienen cualquier fármaco que sea incompatible (inestable) con materiales de envasado usados comúnmente como los descritos en los ejemplos aquí (tales como polietileno o polipropileno). Tales fármacos incluyen fármacos quirales, por ejemplo ceftriaxona, talidomida, propranolol, ibuprofeno, 25 ketoprofeno, naproxeno, peroxetina, finasterida, sertralina, paclitaxel, terfenadina, verapamil, enalapril, lisinopril, ifosamida, metildopa, indacrinona, bupivacaína, loxiglumida, amlodipina, piridinio, levosimendán, ondansestrón, salmeterol, ketorolac, doxazosina, cisaprida, albuterol, oxibutinina, inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina 30 tales como fluoxetina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, formoterol, triptanos tales como sumatriptano, doxazosina, zolpidem, sibutramina, atorvastatina, nadolol, abacavir, citalopram, nifedipina, glitazonas tales como troglitazona, proglitazona y rosiglitazona, clorazepato, lorazepam, oxazepam, temazepam, omeprazol, levofloxacina, captoril y diltiazem.

30 Debe entenderse que aunque la descripción de las presentes modalidades ejemplares se dirige principalmente a sistemas transdérmicos que contienen metilfenidato, particularmente en forma de base libre, la presente invención también abarca cualquier fármaco que forme cristales o degradantes en presencia de humedad.

El término “fármaco”, según se usa aquí, pretende tener el significado más amplio posible y usarse intercambiablemente con agente activo, producto farmacéutico, medicamento y cualquier substancia destinada a proporcionar 35 un efecto beneficioso incluyendo una substancia terapéutica, profiláctica, farmacológica o fisiológica, preparaciones cosméticas y de cuidado personal y mezclas de las mismas. Más específicamente, cualquier substancia que sea capaz de producir una respuesta farmacológica, localizada o sistémica, independientemente de si es de naturaleza terapéutica, 40 diagnóstica, cosmética o profiláctica, está dentro de lo contemplado por la invención. Debe apuntarse que los fármacos podrían usarse individualmente o en combinaciones y mezclas. Aunque no existe limitación sobre el tipo de agente activo que puede usarse en esta invención, se prefieren los fármacos que son sólidos a temperatura ambiente.

45 Los agentes activos contenidos en la composición portadora pueden estar en diferentes formas dependiendo de las características de solubilidad y liberación deseadas, por ejemplo como moléculas neutras, componentes de complejos moleculares y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o bases libres o sales cuaternarias de los mismos. También pueden emplearse derivados simples de los fármacos, tales como éteres, ésteres, amidas y similares farmacéuticamente 50 aceptables que tienen características de retención y liberación deseables pero que se metabolizan fácilmente a pH corporal, y enzimas, formas proactivas, profármacos y similares.

55 El envase para productos de la invención debe aislar y proteger su contenido de los factores ambientales del entorno, tales como vapor de agua, aire y luz, que pueden afectarlo adversamente. Materiales adecuados para usar como el envase para productos son bien conocidos en la especialidad e incluyen polietilenos, poliésteres, polipropilenos, poliuretanos, poliolefina, polí(alcohol vinílico), poli(cloruro de vinilo), polivinilideno, poliamida, resinas de acetato de vinilo, BAREX®, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, películas depositadas con vapor metálico o láminas de las mismas, láminas o películas de caucho, láminas o películas de resina sintética expandidas, géneros no tejidos, papeles metalizados y papeles. Tales materiales pueden usarse individualmente, en combinación, como estratificados (sellados en frío, termosellados o revestidos por inmersión o plantilla con adhesivos naturales o sintéticos) o como coextrusiones, con tal de que imparten las propiedades de penetración y 60 barrera deseadas con respecto al ambiente circundante.

65 El envase para productos puede configurarse de cualquier manera y puede ser flexible o rígido. Puede comprender dos láminas unidas a lo largo de sus bordes. También puede comprender una sola lámina o estratificado que se ha plegado y sellado totalmente a lo largo de sus bordes o a lo largo de todos los bordes no plegados. Puede comprender además una bolsa o receptáculo que se sella a lo largo de uno o más bordes. Alternativamente, el envase para productos puede moldearse o formarse en la conformación de un recipiente abierto, tal como un tubo o una caja, y sellarse alrededor de la periferia con una cubierta o tapa hecha de una segunda lámina de material de envasado. La cubierta o tapa puede estar hecha de un material de envasado igual o diferente, y puede ser resellable. Cuando se usa una

lámina de material de envasado para la cubierta, se prefiere un estratificado con papel metalizado, papel o nailon para crear una superficie adecuada para imprimir información del producto y proporcionar suficiente impermeabilidad a la humedad. La selladura puede efectuarse mediante cualquier método adecuado tal como por medio de presión para cierres de tapa convencionales, o mediante láser, calor, ultrasonidos, adhesivo y similares.

5 En una modalidad preferida, el envase para productos es substancialmente rígido y comprende una lámina 18 de base de 1,1684 mm (46 milésimas de pulgada) de polipropileno formada en la conformación de un tubo abierto. El polipropileno, que es un material relativamente económico, puede usarse individualmente como una lámina, es fácil de moldear o formar en la conformación deseada y es reciclable. Una lámina 16 de cubierta de estratificación coextensiva de 0,127 mm (5 milésimas de pulgada) de polietileno/papel metalizado/nailon se sella térmicamente a continuación a la abertura del tubo. Una tapa reutilizable hecha de un material de envasado adecuado, tal como poliéster o polipropileno, puede usarse además para continuar manteniendo los sistemas transdérmicos en saco en un ambiente desecante después de la retirada de la lámina 16 de cubierta hasta que se expulse el suministro de los sistemas.

10 15 El tamaño del recipiente debe ser suficiente para alojar al menos un suministro de un mes de sistemas transdérmicos en saco (es decir, aproximadamente 30) y hasta un suministro de tres meses. Un envase para productos que tenga una superficie específica de aproximadamente 226,0 cm² (35 pulgadas²) se prefiere para alojar tal contenido junto con el material desecante.

20 25 30 El tipo de material desecante que puede usarse dependerá de la naturaleza de los componentes del dispositivo transdérmico y puede ser determinado por un experto en la especialidad a través de experimentación habitual. Materiales adecuados para usar como desecantes incluyen óxidos de aluminio, calcio, titanio, circonio, silicio, torio, magnesio y bario, alúmina, hidratos de alúmina, tamices moleculares naturales y sintéticos, gel de sílice, sílice precipitada, arcillas, percloratos, zeolita, gomas naturales, sulfato magnésico o cálcico, cloruro de calcio, litio o cobalto y carbonato cálcico. Aunque pueden usarse materiales desecantes selectivos para la humedad tales como tamices moleculares, se prefiere el uso de un saco que evite o controle substancialmente la penetración del fármaco o cualesquiera componentes u otros excipientes no acuosos de alta presión de vapor, tales como glicoles, o fármaco. También puede añadirse al material desecante un colorante indicador para proporcionar verificación de la cantidad de humedad absorbida durante el almacenamiento del envase para productos, la idoneidad o la compatibilidad del material desecante con un sistema transdérmico particular.

35 40 45 La cantidad de desecante que puede usarse dependerá de varios factores incluyendo la permeabilidad a la humedad de los tipos de materiales usados al elaborar el saco y el envase para productos, la capacidad de absorción de humedad del material desecante particular y la vida útil pretendida del sistema transdérmico. La cantidad mínima que ha de usarse es la cantidad que absorberá eficazmente vapor de agua dentro del envase para productos a lo largo de la vida útil pretendida del sistema transdérmico, típicamente dos años, y alcanzará un nivel aceptable de pérdida de fármaco a partir de cristalización o degradación para aportar todavía una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco. El desecante debe ser capaz de absorber de al menos aproximadamente 1,5 gramos a aproximadamente 5 gramos de humedad a lo largo del período de almacenamiento y uso pretendido del envase para productos. La cantidad de material desecante necesaria para evitar tal contaminación por humedad puede ser determinada por un experto en la especialidad a través de experimentación habitual.

45 En una modalidad preferida del sistema de envasado que comprende sistemas transdérmicos que contienen metilfenidato en sacos termosellados de estratificados de Barex®/adhesivo/poliéster envueltos dentro de un envase para productos de polipropileno, el material desecante preferido es gel de sílice en una cantidad de aproximadamente 4-5 gramos.

50 55 El material desecante adecuado puede incorporarse al envase para productos de cualquier manera, incluyendo una pastilla comprimida, o encerrarse dentro de un contenedor tal como una cápsula, un saquito o un recipiente. Cualquier material que sea permeable al vapor de agua y no reaccione con o afecte adversamente a (por ejemplo, mediante percolación o absorción) componentes del sistema transdérmico u otros materiales usados para elaborar el saco y el envase para productos es adecuado para formar el contenedor de desecante. Tales materiales incluyen polietileno, poli(terefalato de etileno), polipropileno, papel revestido y no revestido y materiales en láminas y estratificados perforados. Un material preferido para el contenedor de desecante es una poliolefina no tejida.

60 El sistema de envasado puede prepararse cargando el contenido del envase para productos (es decir, la bolsa y el desecante) por medio de cualquier procedimiento de operación de fabricación y selladura adecuado o convencional. La referencia a la Fig. 2 muestra una vista en sección transversal del envase 14 para productos de acuerdo con una modalidad preferida de la presente invención, que comprende múltiples bolsas 9 de la Fig. 1, desecante 15, lámina 18 de base, lámina 16 de cobertura y tapa 17 reutilizable.

Ejemplos

65 El siguiente procedimiento es ilustrativo de cómo preparar generalmente un sistema transdérmico, y describe particularmente los sistemas transdérmicos usados para probar sacos de diversos materiales de envasado descritos en los ejemplos.

ES 2 271 923 T3

Un sistema transdérmico que contiene metilfenidato en forma de base libre y comprendido por un racemato de aproximadamente 50% de cada uno de d-treo-metilfenidato y l-treo-metilfenidato en una composición portadora de adhesivo piezosensible se preparó combinando 6,0 partes de base de metilfenidato junto con 4,5 partes de etilcelulosa (Ethocel® 20, Dow Chemical Corp., Midland, Michigan) en 22,75 partes de acetato de etilo. A continuación, 8,6 partes de un adhesivo de poliacrilato (GMS 3067; Solutia Inc., St. Louis, Missouri) y 24,5 partes de un adhesivo de polisiloxano (BIO-PSA® 7-4302; Dow Corning Corp., Midland, Michigan) se añadieron y se mezclaron a fondo. La composición portadora se coló en húmedo a continuación a 0,51 mm (20 milésimas de pulgada), con una barra de paso húmeda, sobre un revestimiento de liberación fluorocarbonado (Scotch Pak® 1022, 3M, Minneapolis, Minnesota) y se hizo pasar a través de un horno para evaporar disolventes volátiles. La composición seca se estratificó a una película de soporte (de poliéster) (Scotch Pak® 1012, 3M, Minneapolis, Minnesota). La composición portadora tenía las concentraciones de ingredientes sobre una base en peso seco que se muestran posteriormente.

15	Ingrediente	% en Peso Seco
20	Adhesivo de Polisiloxano (BIO-PSA® 7-4302)	50
25	Adhesivo de Poliacrilato (GMS 3067)	15
30	Etilcelulosa (Ethocel® 20)	15
	Base de Metilfenidato	20
		<u>100</u>

35 Muestras de sistema transdérmico de 10 cm² se cortaron con troquel a continuación y se pusieron en sacos termosellados de 16,1 cm² (2,5 pulgadas²) comprendidos por las diversas combinaciones de materiales descritas en cada uno de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

40 Una película de 0,03175 mm (1,25 milésimas de pulgada) de Barex® 210 estratificada térmicamente a papel de aluminio de 0,00889 mm (0,35 milésimas de pulgada). El papel de aluminio se unió a continuación a papel Kraft Nº 35 usando un adhesivo (material estratificado fabricado por Richmond Technology, Redlands, California).

Ejemplo 2

45 Una película de 0,03175 mm (1,25 milésimas de pulgada) de Barex® 210 estratificada con una película de poliéster usando un adhesivo de uretano disponible comercialmente como 94035 y vendido por Lawson Mardon (Shelbyville, Kentucky).

Ejemplo 3

55 Una película de 0,03175 mm (1,25 milésimas de pulgada) de Barex® 210 estratificada con papel de aluminio usando un adhesivo, que se estratifica a continuación a una película de poliéster usando un adhesivo, que está disponible comercialmente como 90580 y es vendido por Lawson Mardon.

Ejemplo 4

Una película de 0,03175 mm (1,25 milésimas de pulgada) de Barex® 210 (proporcionada por Greenway Plastics Industries Corporation, Wayne, New Jersey).

Ejemplo 5

Igual que el Ejemplo 1.

ES 2 271 923 T3

Ejemplo 6

Una película de 0,0508 mm (2,0 milésimas de pulgada) de Scotch Pak® 1012 (una película de poliéster estratificada a una capa de termoselladura de etileno/acetato de vinilo fabricada por 3M).

5

Ejemplo 7

Una película de 0,0508 mm (2,0 milésimas de pulgada) de Scotch Pak® 1012 (una película de poliéster estratificada 10 con papel de aluminio y capa de selladura térmica de etileno/vinilo fabricada por 3M).

Ejemplo 8

15 Una película de 0,0762 mm (3 milésimas de pulgada) de una película de barrera estratificada patentada disponible comercialmente como 5488-9913 y vendida por Kappler Protective Apparel & Fabrics, Inc. (Guntersville, Alabama).

Ejemplo 9

20 Una película de 0,03175 mm (1,25 milésimas de pulgada) de Barex® 210 estratificada a una película de poliéster de 0,0598 mm (2 milésimas de pulgada) usando un adhesivo de acrilato (Duro-Tak® 87-2296 de National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, New Jersey).

25

Ejemplo 10

Igual que el Ejemplo 9, excepto que se usaba una película de poliéster de 0,02337 mm (0,92 milésimas de pulgada).

30

Ejemplo 11

Igual que el Ejemplo 9, excepto que se usaba una película de poliéster de 0,00508 mm (0,2 milésimas de pulgada).

35

Ejemplo 12

Una película de 0,0762 mm (3 milésimas de pulgada) de película de barrera estratificada patentada disponible 40 comercialmente como 5488-99A y vendida por Kappler Protective Apparel & Fabrics, Inc.

Ejemplo 13

Una película de poliéster de 0,0508 mm (2 milésimas de pulgada).

45

Ejemplo 14

Una película de poliéster de 0,03175 mm (1,25 milésimas de pulgada) de Barex® 210 termosellada como un saco 50 dentro de un saco termosellado de poliéster de 0,0508 mm (2 milésimas de pulgada).

Tres muestras de cada ejemplo que contenían el sistema transdérmico se pusieron a continuación en un horno a 80°C durante 4 días para acelerar el envejecimiento (es decir, simular el almacenamiento útil de aproximadamente 55 2 años). Los sistemas transdérmicos se retiraron a continuación de los sacos y se pusieron en una solución de extracción de metanol acidificado después de la retirada del revestimiento de liberación. La solución de extracción que contenía el sistema se sometió a sonicación durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se extrajeron a continuación muestras alícuotas y se examinaron mediante cromatografía líquida a alta presión para determinar y medir el porcentaje de degradantes y la pérdida de fármaco activo.

60 Se empleó el mismo procedimiento de extracción para los materiales del saco para determinar y medir la cantidad de fármaco activo (es decir, d-treo-metilfenidato) absorbida por tales materiales en mg en peso seco. Los resultados se indican en la Tabla I.

65

TABLA I

Ejemplo	% de Degradación Total	Pérdida de Fármaco (%)	Absorción de Fármaco (mg)
1*	0,1	0	0,108
2	9,7	10,1	0,440
3	25,3	23,7	0,254
4	8,6	6,2	0,265
5	15,0	14,1	0,209
6	8,3	16,9	2,979
7	8,6	19,2	3,182
8	8,5	12,1	1,692
9	8,7	7,9	0,176
10	8,7	6,6	0,107
11	8,6	6,9	0,117
12	8,7	21,4	2,217
13	8,6	4,8	0,204
14	8,7	6,2	0,147
* El Ejemplo 1 se usó como un control que se mantenía a temperatura ambiente durante 4 días.			

También se observó una pérdida de fármaco significativa en presencia de acetato de vinilo. Los ejemplos que usan el Barex® y los estratificados de película de poliéster demostraban buena estabilidad a lo largo del tiempo.

El efecto de usar un desecante para controlar la degradación provocada por la contaminación por humedad se probaba en muestras de sistemas transdérmicos (como las preparadas anteriormente) de 25 cm² puestas en sacos sellados térmicamente de 16,1 cm² (2,5 pulgadas²) comprendidos por los materiales descritos en el Ejemplo 10.

Aproximadamente 40 bolsas se pusieron en cada uno de dos desecadores impermeables a la transmisión de vapor de agua. En un desecador, el fondo estaba cubierto de gránulos de una sal desecante, sulfato cálcico. Los desecadores se pusieron a continuación en un horno a 40°C y 75% de humedad relativa durante un mes para acelerar el envejecimiento. Después de retirar los sacos de los desecadores, tres sacos se seleccionaron aleatoriamente de cada uno y los sistemas transdérmicos en los mismos se pusieron en una solución de extracción de metanol acidificado después de la retirada del revestimiento de liberación. La solución de extracción que contenía el sistema se sometió a sonificación durante 45 minutos a temperatura ambiente. A continuación, muestras alícuotas se extrajeron y se examinaron mediante cromatografía líquida de alta presión para determinar y medir el porcentaje de los degradantes principales, ácido ritalínico (RA) e isómero eritro (EI).

El mismo procedimiento de extracción también se empleó para determinar y medir la cantidad de los degradantes principales en tres muestras de un grupo de control de sacos que se mantenían refrigerados a 8°C y 2% de humedad relativa para minimizar la susceptibilidad a la degradación a temperatura ambiente. Los resultados se indican en la Tabla 2.

ES 2 271 923 T3

TABLA II

Ejemplo	% de RA	% de EI	% de Degradantes Total
No Desecado 1	2,60	2,27	4,87
No Desecado 2	2,57	2,26	4,81
No Desecado 3	2,57	2,27	4,81
Desecado 1	0,33	0,69	1,02
Desecado 2	0,34	0,67	1,01
Desecado 3	0,34	0,69	1,03
Control 1	0,34	0,32	0,66
Control 2	0,32	0,32	0,64
Control 3	0,33	0,30	0,63

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un envase para productos para prevenir la degradación de un fármaco en un sistema de aporte transdérmico, que
5 comprende:

- (a) un envase (14) externo comprendido por un material substancialmente impermeable a la humedad y confi-
gurado para contener y rodear un desecante;
- 10 (b) un desecante (15) contenido dentro de dicho envase externo; **caracterizado** por
- (c) uno o más sacos (9) internos comprendidos por un material permeable a la humedad y configurados para
contener y rodear un sistema de aporte transdérmico; y
- 15 (d) un sistema (10) de aporte transdérmico que comprende un fármaco, contenido dentro de cada uno de dichos
uno o más sacos internos,

en donde el uno o más sacos (9) internos están contenidos dentro de dicho envase (14) externo, estando el desecante
(15) contenido dentro de dicho envase (14) externo fuera de dichos uno o más sacos internos.

20 2. El envase para productos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos uno o más sacos (9) internos son
resistentes a los niños.

25 3. El envase para productos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dichos uno o más sacos (9) internos
están comprendidos por una capa (11) interna y una capa (12) externa.

4. El envase para productos de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho sistema (10) de aporte transdérmico
comprende un fármaco y otros componentes, y en el que dicha capa (11) interna está comprendida por un material
termoplástico que no reacciona con o absorbe dichos fármaco u otros componentes.

30 5. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que dicha capa (12)
externa protege al menos parcialmente dicho sistema (10) de aporte transdérmico de la luz.

35 6. El envase para productos de acuerdo con la reivindicación 3 ó 4, en el que dicha capa (11) interna comprende un
copolímero de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificado con caucho de nitrilo y dicha capa (12) externa comprende
un poliéster.

7. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que dichas capas (11,
12) interna y externa están fijadas entre sí por medios seleccionados del grupo que consiste en calor o adhesivo.

40 8. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho envase (14) ex-
terior comprende un material seleccionado del grupo que consiste en polietilenos, poliésteres, polipropilenos, poliure-
tanos, poliolefina, poli(alcohol vinílico), poli(cloruro de vinilo), polivinilideno, poliamida, resinas de acetato de vinilo,
45 copolímeros de acrilonitrilo-acrilato de metilo modificados con caucho de nitrilo, copolímeros de etileno/acetato de
vinilo, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, películas o láminas depositadas con vapor metálico, láminas o películas
de caucho, láminas o películas de resina sintética expandidas, géneros no tejidos, papeles metalizados y papeles.

9. El envase para productos de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho envase (14) externo comprende un
material termoplástico.

50 10. El envase para productos de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho envase (14) externo comprende
polipropileno.

11. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho desecante
55 (15) es capaz de absorber al menos 1,5 g de humedad a lo largo de un período de almacenamiento de un año.

12. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho fármaco es
un fármaco sensible a la humedad.

60 13. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicho fármaco es
un fármaco quiral.

14. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho fármaco es
metilfenidato.

65 15. El envase para productos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que dicho envase
(14) para productos comprende dos o más sacos internos, conteniendo y rodeando cada uno un sistema (10) de aporte
transdérmico.

9

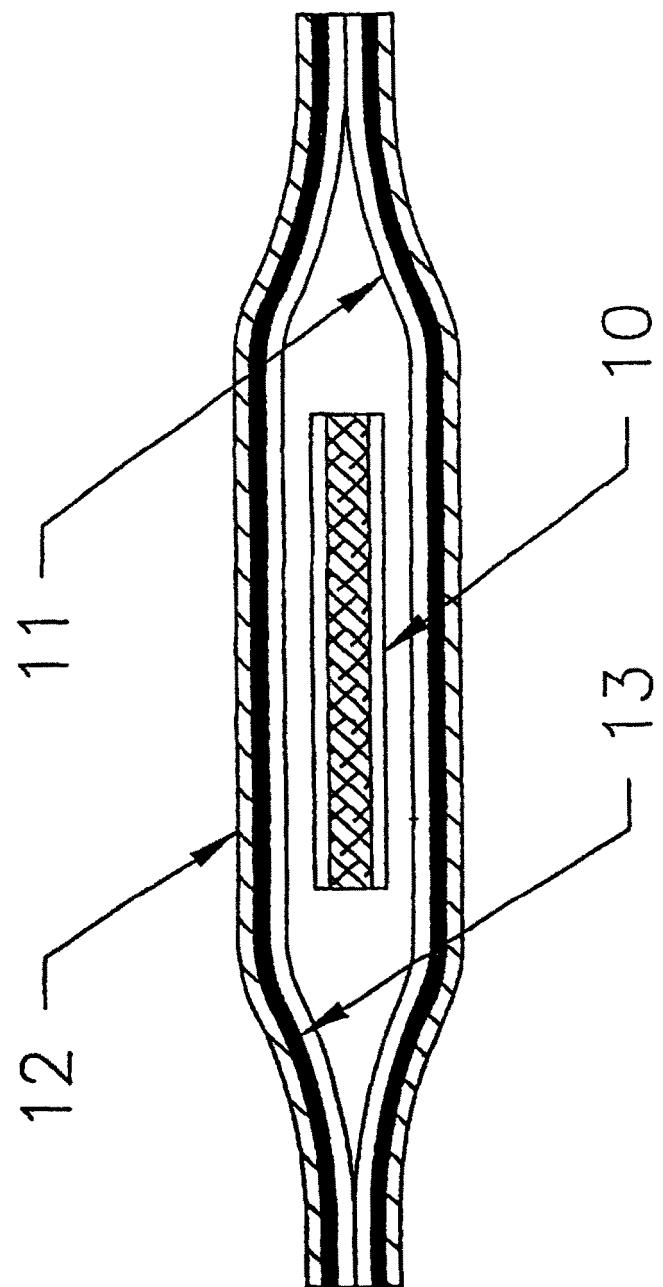


Fig. 1

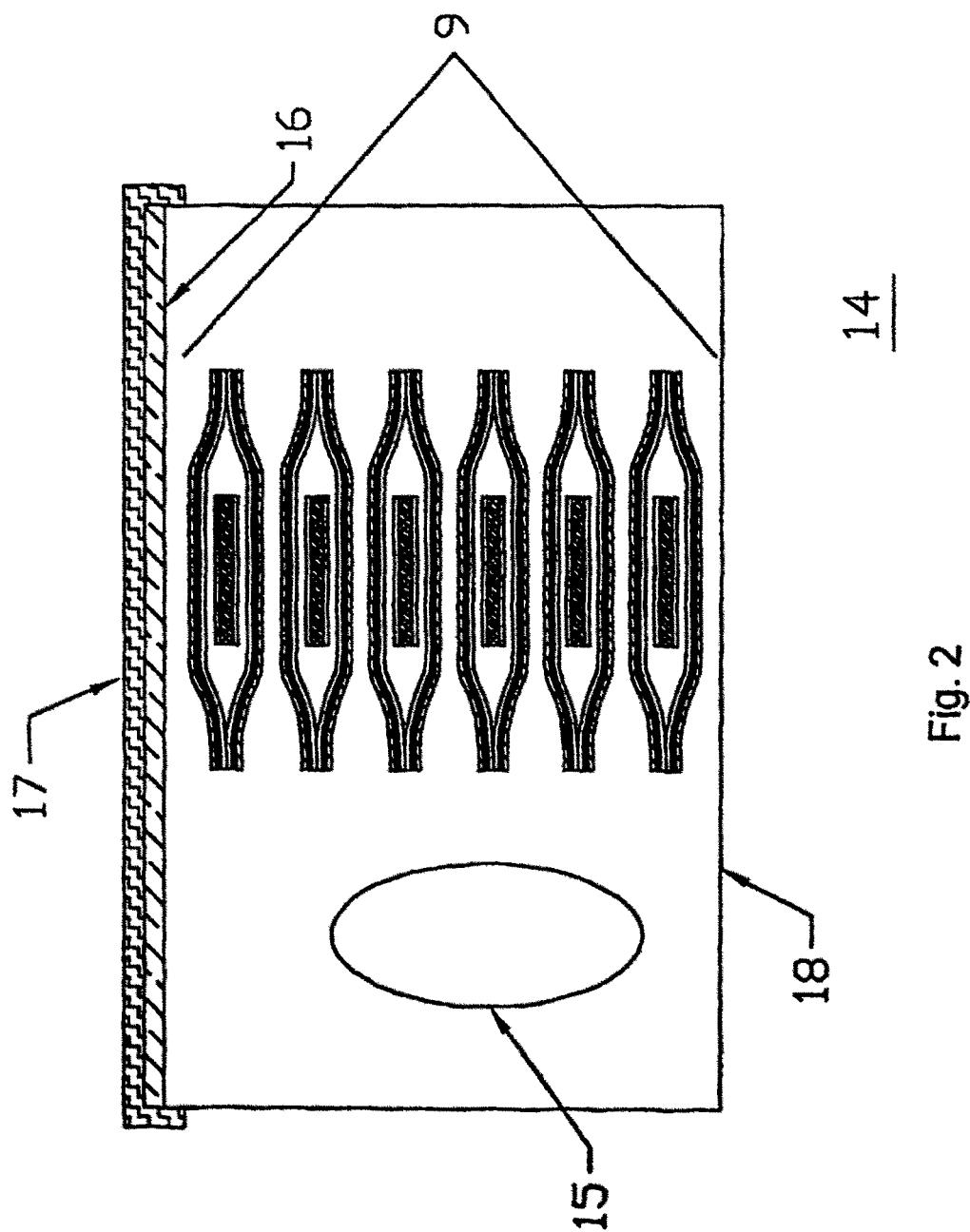


Fig. 2