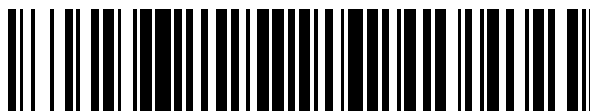


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 243**

51 Int. Cl.:

A61L 15/34 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2015** **PCT/EP2015/000579**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015** **WO15139830**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2015** **E 15712526 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 3119444**

54 Título: **Sobreapósito con compatibilidad mejorada y un tiempo de adherencia largo, y procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

19.03.2014 EP 14160657

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

16.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

RITZDORF, GERHARD;
HILLE, THOMAS;
BOTZEM, PETRA;
WAUER, GABRIEL y
FUHRMANN, MARLENE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 748 243 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

Sobreapósito con compatibilidad mejorada y un tiempo de adherencia largo, y procedimiento para su producción

La presente invención se refiere a productos medicinales que se aplican sobre la piel y se fijan mediante un sobreapósito. Éstos pueden ser sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) que, además de la parte que contiene principio activo, contienen adicionalmente un sobreapósito exento de principio activo, que presenta una estructura especial, pero también productos para el diagnóstico o cánulas, que se fijan a través de un vendaje. Como es sabido, TTS son medicamentos en forma de apósito que se pegan sobre la piel y deben desprender al menos un principio activo durante el tiempo de aplicación total. Es evidente que estos productos medicinales se deben pegar convenientemente, ya que, de lo contrario, no se puede efectuar una emisión de principio activo en la piel, el producto para el diagnóstico no trabaja de manera fiable o la cánula se desliza. Simultáneamente se deben evitar irritaciones de la piel, es decir, la adherencia propia de los TTS, del producto para el diagnóstico o del apósito de fijación de la cánula debe ser solo tan elevada como sea indispensable.

Como es sabido, se entiende por adherencia la unión de dos superficies mediante un pegamento, que une entre sí las superficies debido a adhesión y cohesión. En este caso, el pegamento debe humectar las respectivas superficies. En consecuencia, para la buena adherencia es significativo no solo el pegamento, sino también las características de las superficies. Diferentes personas, especialmente con edad creciente, tienen ahora pieles con diferentes superficies, reaccionando los tipos de piel individuales de manera más o menos sensible. A pesar de que esta demanda es conocida por el mundo técnico, aún no existen productos medicinales que satisfagan esta cuestión.

Los apósitos de poliacrilatos se pueden utilizar durante un tiempo de uso hasta al menos 7 días son conocidos, por ejemplo, por el documento US 2009/0130190 A1. Por regla general, en especial en el caso de tiempo de uso largo, tales apósitos conducen a dolores notables para la piel afectada al retirarlos, y aumentan los residuos visibles en la piel. A esto se añade la utilización común de pesos por superficie de más de 80 g/m² con el inconveniente de contenidos en monómeros residuales más elevados en el apósito total. Por lo tanto, esto se debe a que, en el caso de sobreapósitos, que son diseñados para al menos 7 días, frecuentemente se utilizan pegamentos de poliacrilato ácidos (los monómeros presentan funciones ácido libres) sin adiciones de aceites neutros y, por lo tanto, forman una unión con la piel muy fuerte.

El documento WO 2009/009649 describe un sistema terapéutico transdérmico constituido por un compartimento central y un sobreapósito exento de principio activo, que fija el compartimento central y sobresale por todas partes. El sobreapósito está constituido por un reverso permeable a vapor de agua y una capa de polímero adhesiva. La capa de polímero adhesiva comprende, a modo de ejemplo, poliisobutileno, copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno o copolímeros en bloque de estireno-butadieno-estireno.

En el caso de pegamentos de silicona que contienen principio activo, como capas de contacto con la piel se utilizan frecuentemente pegamentos de silicona resistentes a amina. Frecuentemente, éstos presentan el inconveniente de presentar una unión más reducida debido a su resistencia a amina, ya que todos los grupos silanol terminales están "protegidos" con grupos metilo. Por lo tanto, con los pegamentos de silicona comunes se puede obtener con frecuencia muy difícilmente una duración de uso de al menos 7 días o superior. Adicionalmente, los pegamentos de polisiloxano resistentes a amina presentan valores de permeabilidad al vapor de agua más reducidos que los que se dan en versiones de pegamento de polisiloxano no resistentes a amina, de modo que el efecto de oclusión en éstos es inferior. En el caso de utilización de un sobreapósito que se adhiere al menos 7 días en la piel con buena compatibilidad se puede compensar este inconveniente. Como otro aspecto, en apósitos de silicona que contienen principio activo se utiliza frecuentemente una lámina siliconizada por un lado a modo de capa de soporte (por ejemplo lámina de PET de 19 o 23 µm siliconizada por un lado). En este caso se produce el efecto negativo de que ésta presenta restos de silicona también en el lado no siliconizado, ya que los rodillos se enrollan en sí, de modo que el lado no siliconizado entra en contacto con el lado siliconizado. Por lo tanto, la adherencia frente a la capa de pegamento de silicona que contiene principio activo es buena, pero menor frente a un sobreapósito basado en pegamentos de acrilato. Por lo tanto, esto puede conducir a desprendimientos prematuros (o bien mala adherencia) entre sobreapósito y matriz que contiene principio activo con una capa separadora constituida por lámina siliconizada por un lado (o bien capa de soporte). Con un sobreapósito basado en pegamentos de silicona no resistentes a amina, exento de principio activo, se puede compensar este inconveniente.

Por lo tanto, era tarea de la presente invención la puesta a disposición de un sobreapósito exento de principio activo, que no presentara, o presentara solo en medida mucho menor los inconvenientes del estado de la técnica.

Esta tarea se soluciona mediante productos medicinales con un compartimento central y un sobreapósito exento de principio activo, que sobresale por todos lados del compartimento central, ya que mediante esta construcción se satisfacen frecuentemente los requisitos de procedimientos de producción estandarizados, ya que la parte esencial se puede elaborar a partir de cargas grandes, mientras que las variantes que son necesarias mediante los diferentes tipos de piel se posibilitan mediante diferentes sobreapósitos. Para la parte adherente en contacto con la piel directo

se utilizan pegamentos de silicona con permeabilidad al vapor de agua elevada y efecto de oclusión más reducido, vinculado a la misma. El pegamento de silicona puede contener además aceites de silicona como fijador.

Como capa posterior 11 se puede utilizar un tejido elastico, permeable a vapor de agua, para dar una cierta flexibilidad al apósito. Ésta es preferentemente de tejido de poliéster y se puede presentar teñida correspondientemente de diversas maneras para una mejor diferenciación de los tipos de apósito. Preferentemente se emplea un tejido de poliéster elástico extensible bidireccionalmente en sentido de urdimbre y trama, en especial un tejido de tereftalato de polietileno. La elasticidad de este tejido asciende a $\geq 35\%$, preferentemente $\geq 45\%$, en especial aproximadamente 50% en sentido longitudinal y $\geq 25\%$, preferentemente $\geq 35\%$ en sentido transversal, medida según la norma DIN 61632. El peso por superficie asciende a $\geq 100 \text{ g/m}^2$, preferentemente $\geq 120 \text{ g/m}^2$, en especial aproximadamente 130 g/m^2 . La Karl Otto Braun GmbH & Co. KG (KOB) es un fabricante de tales tejidos.

Otro componente de la invención es la utilización de pesos de revestimiento lo más reducidos posible.

La variante de pegamento de silicona muestra la ventaja de que, en este caso, no está presente absolutamente ningún monómero residual.

Este sobreapósito sirve preferentemente para la fijación de apósitos matriz que contienen principio activo, constituidos por una capa de pegamento que contiene principio activo, en la que se aplican como pegamentos pegamentos de polisiloxano, pegamentos de poliácrlato o pegamentos de poliisobutileno resistentes a amina. Esta capa de pegamento está en contacto directo con la piel. Como capa separadora del sobreapósito exento de principio activo se aplica una capa de bloqueo de lámina de PET, que está siliconizada en sistemas de pegamento de silicona en la mayor parte de los casos. El sobreapósito se aplica con borde solapante, de modo que el borde solapante exento de principio activo del sobreapósito garantiza una fijación durante un tiempo de uso de al menos 7 días.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un producto medicinal según la reivindicación 1.

La composición de la capa 2 se selecciona dependiendo de los requerimientos del tipo de piel especial del paciente, de modo que el producto medicinal se puede utilizar durante un tiempo de fijación de al menos 7 días (tiempo de duración sin desprendimiento completo del apósito de al menos 7 días sobre piel humana intacta), y en este caso se cumplen los requisitos de una buena compatibilidad con la piel.

Preferentemente se trata de un sistema terapéutico transdérmico (TTS), donde el compartimento 3 está constituido por

c) al menos una capa polimérica adhesiva que contiene principio activo (5), que tiene contacto directo con la piel tras desprendimiento de la capa protectora retirable (6), y

d) una capa separadora (4) que cubre la capa 5, preferentemente de poliéster.

En el caso del producto medicinal según la invención se puede tratar también de un producto para el diagnóstico, en el que está localizado un dispositivo de diagnóstico en el compartimento 3; o se puede tratar de un apósito de fijación de cánula, en el que la cánula está localizada en el compartimento 3. Por el documento US 2011/144470 A1 son conocidos dispositivos de diagnóstico que se pegan sobre la piel. Los sistemas de fijación para la sujeción de cánulas sobre la piel se describen, a modo de ejemplo, en el documento WO 87/07164 A1.

Los TTS preferentes son formas farmacológicas a aplicar sobre la piel con la apariencia de apósitos tradicionales, que contienen medicamentos a desprender sobre la piel. Un TTS puede contener uno o varios medicamentos, que se desprenden en tasa predeterminada de manera continua durante un intervalo de tiempo establecido en un lugar de aplicación determinado ("Heilmann, Klaus: Therapeutische Systeme Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung", 4ª edición, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1984, página 26).

La capa de pegamento que contiene principio activo del TTS está constituida por una matriz de silicona con un polímero básico, y en caso dado los demás aditivos. Son polímeros apropiados siliconas, caucho, homo-, copolímeros o polímeros en bloque sintéticos similares a caucho, poliácrlatos y sus copolímeros y ésteres de colofonia hidrogenada. En principio entran en consideración todos los polímeros que se emplean en la producción de pegamentos y son inofensivos desde el punto de vista fisiológico. Por ejemplo, son apropiados aquellos que están constituidos como copolímeros en bloques a base de estireno y 1,3-dienos, poliisobutilenos o polímeros y copolímeros de acrlato y/o metacrlato. De los copolímeros en bloques a base de estireno y 1,3-dienos se emplean, por ejemplo, copolímeros en bloques lineales de estireno-isopreno-estireno.

Como polímeros a base de acrilato se emplean, a modo de ejemplo, copolímeros de acrilato a partir de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo y ácido acrílico, con, o bien sin ésteres de quelato de titanio. Como ésteres de colofonia hidrogenada se emplean preferentemente sus ésteres de metilo y glicerina.

- 5 El tipo de plastificantes y adhesivos posibles como aditivos depende del polímero empleado. Las sustancias inofensivas fisiológicamente que entran en consideración son conocidas. La adherencia propia de la capa adhesiva debe asegurar el contacto duradero con la piel. Ésta se puede aplicar en procedimiento de termofusión, como disolución o como pegamento en dispersión sobre la capa posterior.

Como principios activos se emplean sustancias que provocan una acción local o sistémica sin o con rectificadores de resorción sobre la piel.

- 10 Son sustancias con acción local, por ejemplo, antitranspirantes, fungicidas, bactericidas y bacteriostáticos.

Son sustancias con acción sistémica, a modo de ejemplo, antibióticos, hormonas, antipiréticos, antidiabéticos, dilatadores coronarios, glicósidos eficaces para prevenir enfermedades cardíacas, espasmolíticos, antihipertónicos, psicofármacos, remedios para la migraña, corticoides, analgésicos, anticonceptivos, antirreumáticos, anticolinérgicos, simpatolíticos, simpatomiméticos, vasodilatadores, anticoagulantes y antiarrítmicos.

- 15 Aditivos posibles dependientes del polímero relacionado y el principio activo son plastificantes, agentes adhesivos, estabilizadores, sustancias soporte, aditivos reguladores de la difusión y la penetración, o cargas. Las sustancias inofensivas desde el punto de vista fisiológico que entran en consideración son conocidas.

- 20 La capa 2 puede contener 0 a 5 % (g/g) de un aceite neutro, referido al peso anhidro de esta capa, como compatibilizador. La capa 2 puede contener también 0,5 a 5 % (g/g) de dexpanthenol, referido al peso anhidro de esta capa.

La capa 2 comprende un polímero de polisiloxano no resistente a amina, en el que, tras la policondensación de la proporción de resina y de los grupos poldimetilsiloxanol, los grupos silanol restantes aún libres no se "protegeron" con grupos metilo, al que se añadieron 0 a 4 % (g/g) de aceite de silicona, referido al peso anhidro de esta capa.

- 25 El TTS preferente presenta en especial las citadas capas una vez respectivamente, y está constituido de modo preferente por las citadas capas. Ambas capas adhesivas citadas pueden ser iguales o diferentes respecto a su composición polimérica y/o grosor. De modo preferente, la capa polimérica adhesiva a aplicar sobre la piel está provista adicionalmente de una capa protectora, en el caso de acrilato y pegamentos de poliisobutileno, por ejemplo, a partir de papel siliconizado o lámina siliconizada (por ejemplo lámina PET). En pegamentos de silicona se aplica una capa protectora de PET revestida con polímero fluorado. Los apósitos individuales están envasados de manera habitual, por ejemplo en una bolsa termosoldada en sus cuatro lados de poliacrilonitrilo, lámina de aluminio y papel.

- 30 La capa de polímero 2 adhesiva y compatible con la piel, que está en contacto con la piel, contiene polisiloxanos no resistentes a amina. De modo especialmente preferente, esta capa está constituida por un polisiloxano no resistente a amina, que puede contener cantidades reducidas de aceite de silicona para el aumento de la fijación.

- 35 Es una característica especial del sobreapósito según la invención que la capa de polímero 2 adhesiva y compatible con la piel, que está en contacto con la piel, pueda contener y también contenga, en una forma de realización preferente, polisiloxanos no resistentes a amina con o sin aceite de silicona para el aumento de la fijación.

- 40 La capa separadora impermeable (4) entre capa que contiene principio activo y sobreapósito puede estar constituida por diversos polímeros. En este caso son preferentes poliésteres, y de éstos en especial tereftalato de polietileno. La capa 4 se aplica tan pronto se deba separar una unidad que desprende principio activo de la unidad de sobreapósito exenta de principio activo.

- 45 A modo de ejemplo, los poliacrilatos son polímeros convenientemente adherentes. Sobre la piel se adhieren de modo especialmente conveniente aquellos poliacrilatos que se produjeron mediante empleo de ácido acrílico libre. No obstante, éstos conducen a irritaciones de la piel y a dolores notables al despegarlos. En ensayos de uso se utilizaron poliacrilatos sin ácido acrílico libre para identificar un tiempo de uso con compatibilidad con la piel simultáneamente buena. Estos ensayos eran exitosos en el ámbito del factor 2². Por lo tanto, preferentemente se pueden utilizar polímeros con índices de ácido de < 1.

En principio, las mismas explicaciones se consideran también para polisiloxanos, no presentándose monómeros ácidos en estos polímeros debido a su diferente estructura química. Por lo tanto, éstos se adhieren de manera

segura solo durante un tiempo de al menos 7 días si no se producen con pegamentos de polisiloxano resistentes a amina "PSA estándar", para presentar estructuras suficientemente hidrófilas con afinidad de unión con la piel elevada.

5 Se ha mostrado que un TTS con un sobreapósito exento de principio activo según la invención presenta una tendencia significativamente más reducida a la cristalización del principio activo/de los principios activos en la capa de polímero adhesiva que contiene principio activo 5. Además, éste tiende al flujo frío en medida mucho menor. Esto conduce a que el TTS permanezca pegado en la superficie del envase con menor frecuencia y, por lo tanto, se pueda retirar más fácilmente de la bolsa con borde de sellado.

10 Por lo tanto, la invención se refiere también al empleo de un sobreapósito exento de principio activo para la inhibición de la cristalización del principio activo/de los principios activos en la capa de polímero que contiene principio activo 5 de un TTS y al empleo de un sobreapósito exento de principio activo para la reducción del flujo frío en un TTS.

La invención se refiere también a procedimientos para la producción del producto medicinal según la invención conforme a la reivindicación 7.

15 El W.E. Robert Skin Type Classification System se propuso recientemente para posibilitar una clasificación del tipo de piel, por ejemplo en tratamientos cosméticos (véase, por ejemplo, Roberts, J. Drugs Dermatol. 2008 May; 7(5): 452 - 456 y Robert, Dermatol. Clin. 2009 Oct; 27(4): 529 - 533). En este caso se trata de un sistema de cuatro partes, que no solo determina las propiedades del tipo de piel, sino que también proporciona informaciones para el pronóstico de las reacciones de la piel.

20 La invención se refiere también a un kit de piezas según la reivindicación 8.

Con esta forma de realización preferente, el usuario recibe un "kit" que le permite combinar el compartimento 3 que llena capas fabricadas y estrictamente farmacéuticas en un procedimiento estandarizado con un sobreapósito apropiado, para que el producto medicinal se pueda utilizar según los requisitos de un tiempo de fijación de al menos 7 días, y se cumpla en este caso el requisito de una buena compatibilidad con la piel.

25 La invención se refiere además a un kit de piezas según la reivindicación 10.

También con este kit, el usuario recibe un "kit" que le permite combinar el compartimento 3 que llena capas fabricadas y estrictamente farmacéuticas en un procedimiento estandarizado con un sobreapósito apropiado, para que el producto medicinal se pueda utilizar según los requisitos de un tiempo de fijación de al menos 7 días, y se cumpla en este caso el requisito de una buena compatibilidad con la piel.

30 La invención se refiere finalmente al empleo de un kit de piezas descrito anteriormente según una de las reivindicaciones 8 a 11.

El compartimento 3 es adhesivo y tiene contacto con la piel directo tras extracción de la capa protectora retirable (6), en el que un sobreapósito laminado sobre un soporte intermedio, exento de principio activo, se pega sobre un compartimento 3 tras extracción del soporte intermedio.

35 Las siguientes formas especialmente preferentes de realización de la presente invención, los dibujos y los ejemplos de realización sirven para la explicación más detallada de la invención, sin que ésta se limite a los mismos. Cada combinación de características (individuales) razonable para el especialista, independientemente de que se cite en la descripción, los ejemplos o reivindicaciones, está incluida más bien en la presente invención.

En el dibujo muestra:

40 la Fig. 1 un corte a través del producto medicinal según la invención.

la Fig. 2 un corte a través del TTS preferente según la invención.

En la Fig. 1 y 2, los grosores de capas se representan desmesurados por motivos de claridad. En la Fig. 1 se representa el compartimento adhesivo central (3) esquemáticamente con una sección transversal rectangular. La verdadera sección transversal puede diferir de ésta.

Como se puede observar en la Fig. 1, el compartimento 3 descansa sobre la capa protectora retirable (6) y se cubre por el sobreapósito formado por la capa posterior permeable al vapor de agua (1) y la capa de polímero adhesiva exenta de principio activo (2). Se puede identificar que el compartimento 3 es sobrepasado por todos los lados por la capa posterior 1 y la capa de polímero 2.

- 5 Como se puede observar en la Fig. 2, el TTS comprende una capa de polímero adhesiva que contiene principio activo (5), que descansa sobre la capa protectora retirable (6) y se cubre por el sobreapósito formado por la capa posterior permeable a vapor de agua (1) y la capa de polímero adhesiva exenta de principio activo (2). La capa separadora (4) separa en este caso la capa que contiene principio activo 5 de la capa de polímero (2) adhesiva exenta de principio activo. Se puede identificar que el laminado formado por las capas 4 y 5 se sobrepasa por todos los lados por la capa posterior 1 y la capa de polímero 2.

En formas de realización preferentes, la capa de polímero (2) convenientemente compatible con la piel, exenta de principio activo (las magnitudes de contenido porcentuales indicadas en este caso y a continuación son proporciones másicas [w/w]):

- 15 - un pegamento de polisiloxano no resistente a amina "PSA estándar" con una proporción de aceite de silicona opcional (por ejemplo aceite de silicona 12500 cST) para el aumento de la fijación de $< 4 \%$ y un peso por superficie de $< 80 \text{ g/m}^2$.

En formas de realización especialmente preferentes, la capa de polímero (2) convenientemente compatible con la piel, exenta de principio activo, comprende:

- 20 - un pegamento de polisiloxano no resistente a amina "PSA estándar" con una proporción de aceite de silicona opcional (por ejemplo aceite de silicona 12500 cST) para el aumento de la fijación de $\leq 1 \%$ y un peso por superficie de $\leq 70 \text{ g/m}^2$.

La capa separadora (4) entre unidad 5 que desprende principio activo y el sobreapósito formado a partir de las capas 1 y 2 está constituida preferentemente por tereftalato de polietileno (PET) con un grosor de 19 - 23 μm . Ésta puede estar siliconizada en el caso de utilización de pegamentos de polisiloxano en las capas 2 o 5.

25 Ejemplos de producción:

Ejemplos 1 – 5a (DoE1) con pegamento de poliacrilato + aceite neutro (no según la invención):

- 30 Producción de la masa para el sobreapósito exento de principio activo con pegamento de poliacrilato + aceite neutro: se mezcla una disolución de copolímero de acetato de vinilo-acrilato en acetato de etilo/etanol/heptano con una proporción de producto sólido de 40 - 43 % [w/w] con una disolución de aceite neutro (Miglyol), y se ajusta la proporción de producto sólido total de la disolución con etanol a 40 %.

Después se agita hasta que se produce una disolución homogénea.

Esta disolución de pegamento (masa) se utiliza para la producción del lado exento de principio activo, orientado hacia la piel (capa 2) del sobreapósito.

Revestimiento y secado de la masa sobre soporte intermedio:

- 35 la masa se lamina sobre un papel de PE siliconizado, de modo que, tras evaporación del disolvente, en el armario de secado o el canal de secado se produce una capa de pegamento con un peso por superficie de 50 - 110 g/m^2 a un máximo de 100°C.

Las composiciones empleadas de las disoluciones de pegamento para el sobreapósito por formulación ascendían en los ensayos DoE1 (Design of Experiment):

40 Tabla 1:

Ejemplo	Disolución de copolímero de acetato de vinilo-acrilato 42,1 % (por ejemplo @DURO-TAK 387-2515) [g]	Aceite neutro (@Miglyol 812) [g]	Etanol [g]	Peso de revestimiento tras el secado a aproximadamente 10 - 12 min a 60°C [g/m ²]
Ejemplo 1	181,6	1,6	11,9	81,1
Ejemplo 2	368,5	0,82	30,6	52,5

Ejemplo	Disolución de copolímero de acetato de vinilo-acrilato 42,1 % (por ejemplo @DURO-TAK 387-2515) [g]	Aceite neutro (@Miglyol 812) [g]	Etanol [g]	Peso de revestimiento tras el secado a aproximadamente 10 - 12 min a 60°C [g/m ²]
Ejemplo 3	368,5	0,82	30,6	114,4
Ejemplo 4	352,2	7,8	30,2	49
Ejemplo 5	352,2	7,8	30,2	114,1
Ejemplo 5a	181,6	0,8	11,9	75

Ejemplos 6 - 10 (DoE2) con pegamento de poliacrilato + dexpantenol (no según la invención):

- 5 Producción de la masa para el sobreapósito exento de principio activo con pegamento de poliacrilato + dexpantenol: se mezcla con dexpantenol una disolución de copolímero de acetato de vinilo-acrilato en acetato de etilo/etanol/heptano con una proporción de producto sólido de 40 - 43 % [w/w], y se ajusta la proporción de producto sólido total con etanol a 40 %.

Después se agita hasta que se produce una disolución homogénea.

Esta disolución de pegamento (masa) se utiliza para la producción del lado exento de principio activo, orientado hacia la piel (capa 2) del sobreapósito.

- 10 Revestimiento y secado de la masa sobre soporte intermedio:

la masa se lamina sobre un papel de PE siliconizado, de modo que, tras evaporación del disolvente, en el armario de secado o el canal de secado se produce una capa de pegamento con un peso por superficie de 50 - 110 g/m² a un máximo de 100°C.

- 15 Las composiciones empleadas de las disoluciones de pegamento para el sobreapósito por formulación ascendían en los ensayos DoE2 (Design of Experiment) (Ejemplos 6-10):

Tabla 2:

Ejemplo	Disolución de copolímero de acetato de vinilo-acrilato 42,1 % (por ejemplo @DURO-TAK 387-2515) [g]	Dexpantenol [g]	Etanol [g]	Peso de revestimiento tras el secado a aproximadamente 10 - 12 min a 60°C [g/m ²]
Ejemplo 6	180,4	2,1	12,5	80,7
Ejemplo 7	368,8	0,8	20,5	47,8
Ejemplo 8	368,8	0,8	20,5	119,2
Ejemplo 9	352,9	7,9	30,2	50,6
Ejemplo 10	352,9	7,9	30,2	113,5

Ejemplos 11 - 15 (DoE3) y 16 - 20 (DoE4) con pegamento de siloxano no resistente a amina + aceite de silicona:

- 20 Producción de la masa para el apósito exento de principio activo con pegamento de polisiloxano no resistente a amina + aceite de silicona:

- 25 se mezcla con aceite de silicona una disolución de pegamento de polisiloxano no resistente a amina en heptano (alternativamente acetato de etilo) con una proporción de producto sólido de 50 - 70 % [w/w], en caso dado se diluye con n-heptano (o bien con acetato de etilo en el caso de pegamentos de polisiloxano disueltos en acetato de etilo, no resistentes a amina) a 60 - 70 %, y después se agita hasta que se produce una disolución homogénea.

Esta disolución de pegamento (masa) se utiliza para la producción del lado exento de principio activo, orientado hacia la piel (capa 2) del sobreapósito.

Revestimiento y secado de la masa sobre soporte intermedio:

la masa se lamina sobre una lámina de PET revestida con polímero fluorado (capa protectora, o bien soporte intermedio), de modo que, tras evaporación del disolvente, en el armario de secado o el canal de secado se produce una capa de pegamento con un peso por superficie de 50 - 80 g/m² a un máximo de 100°C.

Las composiciones empleadas de las disoluciones de pegamento para el sobreapósito por formulación ascendían en los ensayos DoE3 (Design of Experiment):

Tabla 3:

Ejemplo	Disolución de pegamento de polisiloxano no resistente a amina 60 % (por ejemplo @BIO-PSA 7-4501) [g]	Aceite de silicona [g]	n-heptano [g]	Peso de revestimiento tras el secado a aproximadamente 10 min a 50°C [g/m ²]
Ejemplo 11	323,1	1,0	0,6	54,4
Ejemplo 12	323,1	1,0	0,6	85,9
Ejemplo 13	310,9	7,9	5,2	51,9
Ejemplo 14	310,9	7,9	5,2	81,6
Ejemplo 15	160,5	1,0	0,7	65,9

Las composiciones de disoluciones de pegamento empleadas para el sobreapósito por formulación ascendían en los ensayos DoE4 (Design of Experiment):

Tabla 4:

Ejemplo	Disolución de pegamento de polisiloxano no resistente a amina 61 % (por ejemplo @BIO-PSA 7-4601) [g] (contenido en producto sólido divergente eventualmente)	Aceite de silicona [g]	n-heptano [g]	Peso de revestimiento tras el secado a aproximadamente 10 min a 50°C [g/m ²] (viscosidad de la masa de revestimiento en dPas)
Ejemplo 16	311,5	1,0	3,0	59,5
Ejemplo 17	311,5	1,0	3,0	85,6
Ejemplo 18	306,4	7,9	10,2	59,2
Ejemplo 19	306,4	7,9	10,2	84,2
Ejemplo 20	167,4	1,0	3,4	72,6
Ejemplo 21	160,5 (60 %)	0,7	0,7	69 (5 dPas)
Ejemplo 22	160,5 (65 %)	0,7	0,7	70 (8 dPas)
Ejemplo 23	160,5 (67 %)	0,7	0,7	70 (9,5 dPas)
Ejemplo 24	160,5 (69 %)	0,7	0,7	70 (15 dPas)

La superficie de pegamento desecada se cubre elásticamente con una capa posterior permeable a vapor de agua 1, por ejemplo tejido de poliéster. A modo de ejemplo, éste es un tejido de tereftalato de polietileno extensible en sentido de urdimbre y trama, elastico bidireccionalmente, cuya elasticidad asciende aproximadamente a 50 % en sentido longitudinal, ≥ 35 % en sentido transversal (medido según la norma DIN 61632), y cuyo peso por superficie asciende aproximadamente a 130 g/m² (fabricante: Karl Otto Braun GmbH & Co. KG (KOB)).

A partir de los laminados producidos de este modo, constituidos por soporte intermedio, capa de polímero desecada 2 y capa posterior 1, ahora se recortan sobreapósitos de tamaño apropiado para pegar éstos, por ejemplo en el caso de aplicación en combinación con una capa 5 que desprende principio activo, sobre la capa soporte 4. El punzonado del laminado de sobreapósito se efectúa de modo que se atraviesan todas las capas excepto el soporte intermedio. El tamaño del sobreapósito en comparación con la unidad que desprende principio activo, incluyendo la capa de separación, determina decisivamente en este caso el tamaño de la zona marginal solapante, que posibilita la fijación en contacto directo con la piel. La anchura de la zona marginal solapante no debía ascender a menos de 0,4 cm para garantizar una fijación suficiente durante 7 días.

Ensayos de almacenamiento

Para la producción de un TTS para los ensayos de almacenamiento se cubrió una matriz de copolímero de acetato de vinilo-acrilato de 16 cm² de tamaño y de 0,1 mm de grosor, que contenía 3,2 mg de hemihidrato de estradiol y 11,2 mg de noretisterol, con un sobreapósito que sobresalía por todos los lados constituido por pegamento de acrilato y tejido de PES elástico bidireccionalmente. Los apósitos producidos de este modo se envasaron en bolsas con borde de sellado Surllyn, o bien PET/AL/PAN (Barex).

Los apósitos envasados se almacenaron entonces durante 1,5, 3, 4,5 o 6 meses a 40 °C y humedad del aire normal, o bien a 40°C y humedad del aire elevada. A continuación se extrajeron éstos de las bolsas con borde de sellado. En este caso se valoró la adherencia con el material de la bolsa y el flujo frío. Además se analizaron los apósitos microscópicamente para verificar la presencia de cristales.

5 Resultados y discusión

Tabla 5:

	40 °C	40 °C	40 °C y humedad elevada	40 °C y humedad elevada
	Bolsa de Surlyn	Bolsa de barex	Bolsa de Surlyn	Bolsa de barex
0 Mon.	sin cristales identificables	sin cristales identificables	sin cristales identificables	sin cristales identificables
1,5 Mon. (n=3)	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables
3 Mon. (n=3)	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables
4,5 Mon. (n=3)	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables
6 Mon. (n=6)	fácilmente retirable; en una de las 6 bolsas era visible 1 cristal circular	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables	fácilmente retirable; sin cristales identificables

Conclusión

1. A través del sobreapósito se puede detener el flujo frío con éxito.
2. La cristalización de los principios activos se puede impedir sensiblemente a través del sobreapósito. Después de 6 meses a 40°C y humedad del aire normal se encontró un cristal solo en un caso después de 6 meses. En apósitos que se almacenaron a 40°C y humedad del aire elevada no se pudo identificar ningún cristal en absoluto.

REIVINDICACIONES

1. Producto medicinal constituido por un compartimento central (3) y un sobreapósito exento de principio activo constituido por
 - a) una capa posterior permeable a vapor de agua (1), y
 - 5 b) una capa de polímero adhesiva exenta de principio activo (2),siendo el compartimento 3 adhesivo, y tendiendo éste contacto directo con la piel tras desprendimiento de la capa de protección retirable (6),
caracterizado por que el sobreapósito fija el compartimento central (3) y sobresale por todos los lados, y por que la
10 capa de polímero exenta de principio activo (2) comprende polímeros de siloxano no resistentes a amina, en el que, tras la policondensación de la proporción de resina y de los grupos polidimetilsiloxanol, los grupos silanol restantes aún libres no se "protegieron" con grupos metilo.
2. Producto medicinal según la reivindicación 1, caracterizado por que se trata de un sistema terapéutico transdérmico (TTS), donde el compartimento 3 está constituido por
 - a) al menos una capa polimérica adhesiva que contiene principio activo (5), que tiene contacto directo con la piel tras
15 desprendimiento de la capa protectora retirable (6), y
 - b) una capa separadora (4) que cubre la capa (5), preferentemente de poliéster.
3. Producto medicinal según la reivindicación 1, caracterizado por que se trata de un producto para diagnóstico, y el dispositivo de diagnóstico está localizado en el compartimento (3).
4. Producto medicinal según la reivindicación 1, caracterizado por que se trata de un apósito de fijación de cánula, y
20 la cánula está localizada en el compartimento (3).
5. Producto medicinal según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la capa (2) contiene 0 a 4 % (w/w) de aceite de silicona, referido al peso anhidro de esta capa.
6. Producto medicinal según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la capa posterior (1) comprende un tejido elástico permeable para vapor de agua, preferentemente un tejido de poliéster.
- 25 7. Procedimiento para la producción de un producto medicinal según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que
 - el compartimento (3) se produce de modo conocido en sí, y su superficie adhesiva del lado de la piel se cubre con una capa de protección (6) retirable que sobresale por todos los lados en al menos 4 mm,
 - 30 - el tipo de piel del paciente se clasifica, a modo de ejemplo, según W. E. Roberts, y con ayuda de esta clasificación, a partir de polisiloxanos no resistentes a amina, significativamente permeable al vapor de agua, en los que, tras la policondensación de la proporción de resina y de los grupos polidimetilsiloxanol, los grupos silanol restantes aún libres no se "protegieron" con grupos metilo, se seleccionaron aquellos polímeros, y en caso dado a partir de los aditivos reivindicados en las reivindicaciones precedentes se seleccionaron aquellos aditivos que son necesarios para que el producto medicinal se pueda utilizar durante un tiempo de fijación de al menos 7 días, y en este caso se
35 cumplan los requisitos de una buena compatibilidad con la piel,
 - a partir de ello se produce una masa de revestimiento, y ésta se reviste con un soporte intermedio y se seca,
 - la capa posterior (1) se lamina sobre el laminado obtenido de este modo, constituido por capa (2) y soporte intermedio, y a partir de ello se recorta un sobreapósito de tal tamaño, que sobresale del compartimento (3) por todos los lados en al menos 4 mm, y
 - 40 - el sobreapósito obtenido de este modo se pega finalmente, tras extracción del soporte intermedio, se pega sobre el lado del compartimento (3) opuesto a la superficie adhesiva del lado de la piel, de modo que éste sobresale del compartimento por todos los lados en al menos 4 mm.

8. Kit de piezas que comprende

- un compartimento (3) provisto de una superficie adhesiva del lado de la piel con una capa de protección retirable (6), que está definido como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, y

- al menos un sobreapósito laminado sobre un soporte intermedio, exento de principio activo, a partir de

5 a) una cara posterior permeable a vapor de agua (1), y

b) una capa de polímero (2) adhesiva, no resistente a amina, significativamente permeable al vapor de agua que comprende polímeros de siloxano, en los que, tras la policondensación de la proporción de resina y de los grupos polidimetilsiloxanol, los grupos silanol restantes aún libres no se "protegieron" con grupos metilo, siendo el sobreapósito tan grande que sobresale del compartimento (3) por todos los lados.

10 9. Kit de piezas según la reivindicación 8, que comprende

- al menos dos sobreapósitos laminados sobre un soporte intermedio, definidos como en la reivindicación 8, exentos de principio activo, que se diferencian respecto a la composición de la capa (2), su tamaño y/o su forma.

10. Kit de piezas que comprende

- al menos un sobreapósito laminado sobre un soporte intermedio exento de principio activo a partir de

15 a) una cara posterior permeable a vapor de agua (1), y

b) una capa de polímero (2) adhesiva, no resistente a amina, significativamente permeable al vapor de agua que comprende polímeros de polisiloxano, en los que, tras la policondensación de la proporción de resina y de los grupos polidimetilsiloxanol, los grupos silanol restantes aún libres no se "protegieron" con grupos metilo, diferenciándose los sobreapósitos respecto a la composición de la capa (2), su tamaño y/o su forma.

20 11. Kit de piezas según una de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la(s) capa(s) (2) se define(n) como en la reivindicación 5.

12. Empleo de un kit de piezas según una de las reivindicaciones 8 a 11 en un procedimiento para la producción de un producto medicinal, constituido por un compartimento central (3) y un sobreapósito exento de principio activo a partir de

25 a) una cara posterior permeable a vapor de agua (1), y

b) una capa de polímero (2) adhesiva, no resistente a amina, significativamente permeable al vapor de agua que comprende polímeros de siloxano, en los que, tras la policondensación de la proporción de resina y de los grupos polidimetilsiloxanol, los grupos silanol restantes aún libres no se "protegieron" con grupos metilo,

30 donde el compartimento (3) es adhesivo y, tras extracción de la capa de protección retirable (6), tiene contacto directo con la piel, en el que se pega un sobreapósito laminado sobre un soporte intermedio, tras extracción del soporte intermedio, sobre un compartimento (3), y el mismo sobresale de éste por todos los lados.

13. Empleo de un sobreapósito exento de principio activo definido como en la reivindicación 1 para la inhibición de la cristalización de principio activo/de los principios activos en la capa de polímero que contiene principio activo 5 de un TTS según la reivindicación 2, o para la reducción del flujo frío en un TTS según la reivindicación 2.

Fig. 1

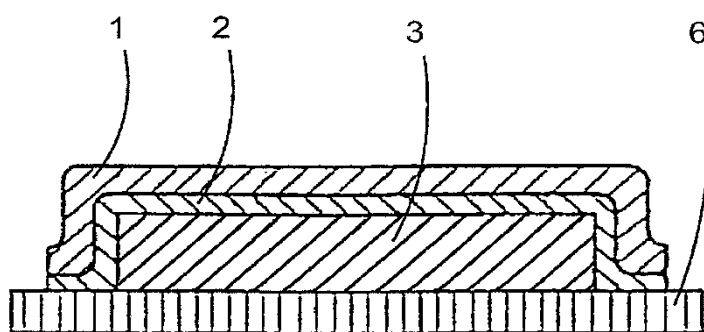


Fig. 2

