

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 834 377**

51 Int. Cl.:

B32B 27/08 (2006.01)

B32B 27/32 (2006.01)

A61J 1/10 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2015 PCT/US2015/015246**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2015 E 15705765 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020 EP 3105049**

54 Título: **Película de envasado farmacéutica antiarrastre**

30 Prioridad:

11.02.2014 US 201414178005

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

17.06.2021

73 Titular/es:

**BEMIS COMPANY, INC (100.0%)
One Neenah Center, Fourth Floor, 134 E.
Wisconsin Street
Neenah, WI 54956, US**

72 Inventor/es:

**RIIS, JENNIFER;
LIU, YUAN;
MCMILLAN, LYNDSEY;
OSBORN, CHRIS y
JAIN, RISHABH**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 834 377 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

Película de envasado farmacéutica antiarrastre

Solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 14/178.005, presentada el 11 de febrero de 2014, titulada ANTI-SCALPING TRANSDERMAL PATCH PACKAGING FILM, que es una solicitud que se incorpora por la presente en la presente memoria por referencia en la medida que no entre en conflicto con la presente divulgación.

Campo

10 La presente solicitud se refiere, en general, a envasado adecuado para envasar un artículo para la recogida o administración de una sustancia fisiológicamente activa tal como parches de suministro transdérmico de fármacos.

Antecedentes técnicos

15 Los productos farmacéuticos, tales como los fármacos fentanilo y nicotina, se administran a menudo mediante el uso de parches transdérmicos que se aplican a la piel de un paciente para permitir el suministro del fármaco a lo largo del tiempo por absorción. Antes de la aplicación de un parche que contiene fármaco, el parche se envasa en una bolsa que está diseñada para abrirla para permitir el acceso al parche por parte del paciente o el cuidador para su aplicación a la piel de un paciente. El envasado adecuado para parches transdérmicos debe contener el parche y su fármaco dentro del envase mientras protege el parche de la contaminación y los efectos nocivos del ambiente externo. Por tanto, artículos, tales como una bolsa, pueden alojar un parche transdérmico para proteger el parche y sus contenidos de fármaco del contacto o exposición a materiales indeseados tales como microbios, insectos, aire, humedad, luz solar, etc. El recipiente se sella típicamente, por ejemplo, mediante un sellamiento térmico para proporcionar una barrera hermética.

25 Los materiales usados en la construcción de envasado de parches transdérmicos y, especialmente, la capa superficial interior en contacto con el parche, deben resistir la migración de los productos químicos entre el parche y los materiales del envase. Dicha migración del fármaco o los componentes del parche desde el parche a la estructura de envase se denomina "arrastre". Un material común empleado para capas superficiales interiores de envases para parches transdérmicos que evita el arrastre es poliacrilonitrilo que a menudo se vende con la marca registrada Barex® por Ineos AG. Aunque Barex® tiene excelentes propiedades antiarrastre, es muy caro, tienen malas propiedades de rasgado que hacen que la abertura de la bolsa sea difícil y tienen disponibilidad limitada, lo que crea un riesgo en la cadena de suministro a causa de su fabricación en solamente un único reactor de producción. Otros polímeros usados en el envasado de parches transdérmicos como capa de contacto superficial incluyen poliéster. El poliéster tiene la desventaja de ser menos resistente al arrastre de determinados productos químicos que lo deseado y sus propiedades de rasgado son también inferiores a lo deseado. Por consiguiente, hay una necesidad de un material de envasado más rentable para contener artículos para recoger o administrar una sustancia fisiológicamente activa tal como parches transdérmicos de suministro de fármacos.

35 El documento US 2009/208685 A1 divulga una película de envasado y un método para disminuir el arrastre de compuestos cíclicos polares.

El documento US 2006/198973 A1 divulga un método para envasado de alimentos, que emplea una capa de copolímero de cicloolefina de contacto con los alimentos que conserva el aroma.

40 El documento WO 98/27925 A1 divulga un recipiente de medicamentos para almacenar un medicamento líquido, tal como insulina, comprendiendo el recipiente una parte final distal y una proximal y una pared, siendo al menos dos partes opuestas de la pared de un material polimérico.

El documento US 2011/158564 describe un envase monodosis para sistemas terapéuticos transdérmicos o formas farmacéuticas de tipo película y lámina.

45 El documento US 2006/000734 divulga un envase de preparación adhesivo que contiene una preparación adhesiva y una película de envasado que encierra dicha preparación.

Breve compendio

La presente invención se refiere a un producto farmacéutico envasado y un método para envasar un producto farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a 7.

50 Esta divulgación, entre otras cosas, se refiere a películas para envasar productos que contienen un agente activo farmacéutico. Las películas resisten la migración de productos químicos, tales como agentes activos farmacológicos o excipientes, entre el producto y la película. Por tanto, las películas son películas antiarrastre. En un producto envasado, la capa antiarrastre puede estar en contacto con el agente activo farmacéutico. Como se usa en la presente memoria, "en contacto con el agente activo farmacéutico", en el contexto de una capa de una película, significa que,

- en condiciones de almacenamiento típicas, alguna parte del agente activo entrará en contacto con la capa. El agente activo puede estar en contacto directo con la capa que entra en contacto con el producto o puede estar en contacto indirecto con la capa. El contacto indirecto entre el agente activo y la capa que entra en contacto con el producto puede producirse, por ejemplo, debido a volatilización del agente activo o un vehículo del agente activo dentro del envase,
- 5 que provoca que el agente activo, que no está almacenado en contacto directo con la capa que entra en contacto con el producto, entre en contacto con la capa. Sin embargo, incluso si el agente activo no está en contacto con la capa sellante, puede ser deseable que la capa sellante sea antiarrastre para proporcionar garantías de que, si un agente activo queda accidentalmente expuesto a la capa sellante, la capa sellante no arrastrará sustancialmente el agente activo.
- 10 Las capas que entran en contacto con el producto de las películas descritas en la presente memoria incluyen al menos un 90 % en peso de un copolímero de etileno y norborneno que tiene una temperatura de transición vítrea en un intervalo de 50 °C a 138 °C. Se descubrió que las capas que tienen dichas propiedades resisten la migración de la nicotina y el fentanilo. Estos resultados fueron inesperados, porque los copolímeros de etileno y norborneno, como el polietileno, son poliolefinas, y porque el polietileno ha demostrado previamente tener malas propiedades antiarrastre.
- 15 Los polímeros se comparan típicamente basándose en su clasificación polimérica. Por consiguiente, como se determinó que el polietileno es una mala elección para una película o capa antiarrastre, se esperaría que otras poliolefinas fueran malas elecciones también. Estas expectativas se reforzaron por el hecho de que los copolímeros de olefina cíclicos (COC), tales como copolímeros de etileno y norborneno, funcionan de forma similar al polietileno de baja densidad lineal con respecto al d-limoneno. Véase, por ejemplo, 2005 PLACE Conference, 27-29 de
- 20 septiembre, Las Vegas, Nevada, presentación titulada "TOPAS® Cyclic Olefin Copolymers in Food Packaging - High Aroma Barrier Combined with Low Extractables", presentada por Randy Jester, lámina 10, disponible en <http://www.slideshare.net/TopasAdvancedPolymers/aroma-barrier-web>, que afirma que "el arrastre del d-limoneno por COC es similar al de LLDPE, lo que indica que la solubilidad del d-limoneno en COC es similar al de LLDPE". Es decir, se determinó que los COC y el polietileno de baja densidad lineal tienen mal funcionamiento antiarrastre con respecto
- 25 al d-limoneno.
- Después de las propiedades antiarrastre inesperadamente buenas de los COC como se describe en la presente memoria con respecto a la nicotina y el fentanilo, se evaluaron las propiedades antiarrastre de COC con respecto a otros agentes farmacéuticos activos para identificar si los COC pueden ser útiles como películas o capas antiarrastre para estos otros agentes activos y para intentar identificar si pueden usarse determinados parámetros para predecir
- 30 si los COC serían capas antiarrastre eficaces.
- Sin la pretensión de limitarse a teoría alguna, ahora se cree que una combinación del parámetro de solubilidad de Hansen (HSP) del agente activo farmacéutico y una película o capa que comprende el copolímero de etileno y norborneno y la temperatura de transición vítrea de la película o capa puede usarse para predecir si una película de copolímero de etileno y norborneno tendrá propiedades antiarrastre adecuadas para un agente activo farmacéutico
- 35 dado.
- En la presente invención, el agente activo farmacéutico tiene un HSP para la película o capa de 0,5 o mayor y el copolímero de etileno y norborneno tiene una temperatura de transición vítrea de 50 °C o mayor. El HSP es preferiblemente 0,6 o mayor, tal como 0,7 o mayor, 0,8 o mayor, 0,9 o mayor, o 1 o mayor. Preferiblemente, la temperatura de transición vítrea es 55 °C o mayor, tal como 60 °C o mayor, o 65 °C o mayor. En la presente invención,
- 40 la temperatura de transición vítrea es 110 °C o menor.
- En la presente invención, el agente activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en fentanilo, nicotina, lidocaína, estradiol, clonidina, etinil estradiol, oxibutinina, buprenorfina, granisetón, metilfenidato y escopolamina.
- En algunas realizaciones, se proporciona una película de envasado flexible, multicapa, adecuada para envasar un artículo para recoger o administrar una sustancia fisiológicamente activa tal como parches transdérmicos de suministro
- 45 de fármacos, tiras delgadas disolubles orales y casetes de ensayo desechables de microfluidos, que tiene:
- (a) una capa de contacto con el artículo que tiene al menos un 90 % en peso de un copolímero de norborneno y etileno y una temperatura de transición vítrea de 65 a 110 °C;
- (b) una capa voluminosa de poliolefina;
- (c) una primera capa adhesiva intermedia;
- 50 (d) una capa de barrera para el oxígeno que tiene una tasa de transmisión de oxígeno de menos de 0,01 cm³/0,0645 metros² (100 pulgadas²)/24 horas a 1 atmósfera y 23 °C;
- (e) una segunda capa adhesiva intermedia; y
- (f) una capa protectora exterior que comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en poliéster amorfo, poliamida, poliolefina, nailon, polipropileno o copolímeros o mezclas de los mismos;

en la que dicha película multicapa tiene las siguientes propiedades: una WVTR de menos de 0,01 g/0,0645 metros² (100 pulgadas²) por 24 horas a temperatura ambiente (TA) (23 °C) y 1 atmósfera; y un grosor de 0,254 mm (10 mil) o menos.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La siguiente descripción detallada de realizaciones específicas de la presente divulgación puede entenderse mejor cuando se lea junto con los dibujos adjuntos, donde estructuras similares se indican con número de referencia similares y en que:

la figura 1 es una vista en sección transversal esquemática de una película multicapa de acuerdo con realizaciones presentadas en la presente memoria; y

- 10 la figura 2 es una vista esquemática de un producto farmacéutico envasado de acuerdo con realizaciones presentadas en la presente memoria.

Los dibujos esquemáticos no están necesariamente a escala. Números similares usados en las figuras se refieren a componentes similares. Sin embargo, se entenderá que el uso de un número para referirse a un componente en una figura dada no pretende limitar el componente en otra figura etiquetada con el mismo número. Además, el uso de diferentes números para referirse a componentes no pretende indicar que los diferentes componentes numerados no puedan ser iguales o similares a otros componentes numerados.

- 15

Descripción detallada

Definiciones y nomenclatura

- 20 Al analizar mezclas poliméricas, películas de plástico y envasado, se usan diversos acrónimos en la presente memoria y se enumeran a continuación. Además, al hacer referencia a mezclas de polímeros se usarán dos puntos (:) para indicar que los componentes a la izquierda y la derecha de los dos puntos están mezclados. Al hacer referencia a la estructura de película, se usará una barra oblicua "/" para indicar que los componentes a la izquierda y la derecha de la barra oblicua están en diferentes capas y la posición relativa de componentes en las capas puede indicarse así mediante el uso de la barra oblicua para indicar los límites de las capas de la película. Los acrónimos y términos empleados en la presente memoria incluyen:

- 25

APET - tereftalato de poliéster amorfo

OPET- tereftalato de poliéster orientado de forma biaxial

COC - un copolímero de olefina cíclico tal como copolímero de etileno y norborneno

PE - polietileno (homopolímero y/o copolímero de etileno de una parte principal de etileno con una o más α -olefinas)

- 30 LDPE - polietileno de baja densidad

LLDPE - polietileno de baja densidad lineal

mLLDPE - polietileno de baja densidad lineal catalizado con metaloceno

C₂ - monómero de etileno

C₄ - monómero de buteno-1

- 35 C₆ - monómero de hexeno-1

C₈ - monómero de octeno-1

C₁₀ - monómero de deceno-1

C₂C_x - un copolímero sustancialmente lineal de etileno y una α -olefina donde "x" indica el número de átomos de carbono en el comonómero.

- 40 VA - acetato de vinilo

EVA - copolímero de etileno con acetato de vinilo

EVOH - un copolímero saponificado o hidrolizado de etileno y acetato de vinilo

EAA - copolímero de etileno con ácido acrílico

- 45 EMA - ionómero de copolímero de etileno y ácido metacrílico - un copolímero de etileno-ácido metacrilato cuyos grupos ácidos se han neutralizado parcial o completamente para formar una sal, preferiblemente una sal de cinc o sodio

PVDC - poli(cloruro de vinilideno) (también incluye copolímeros de cloruro de vinilideno, especialmente con cloruro de vinilo)

5 El término "material nanocompuesto" significará una mezcla que incluye un polímero, o copolímero que tiene dispersada en el mismo una pluralidad de placas individuales obtenidas de una arcilla modificada exfoliada y que tiene propiedades de barrera para el oxígeno.

10 La expresión "capa adhesiva" o "capa de conexión" se refiere a una capa o material colocado sobre una o más capas para promover la adhesión de esa capa a otra superficie. Preferiblemente, las capas adhesivas se sitúan entre dos capas de una película multicapa para mantener las dos capas en posición relativa entre sí y evitar delaminación indeseable. En algunas realizaciones puede usarse una capa de conexión que se diseña para que tenga ineficacia cohesiva o delaminación de una o ambas capas adyacentes tras la aplicación de una fuerza manual adecuada para proporcionar un elemento de abertura para un envase hecho de la película. Salvo que se indique de otro modo, una capa adhesiva puede tener cualquier composición adecuada que proporcione un nivel deseado de adhesión con la una o más superficies en contacto con el material de la capa adhesiva. Opcionalmente, una capa adhesiva colocada entre una primera capa y una segunda capa en una película multicapa puede comprender componentes de tanto la primera capa como la segunda capa para promover la adhesión simultánea de la capa adhesiva a tanto la primera capa como la segunda capa a lados opuestos de la capa adhesiva.

15 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique de otro modo, las expresiones "capa de sellamiento", "capa selladora", "capa de sellamiento térmico" y "capa sellante" se refieren a una capa de o capas de película implicadas en el sellamiento de la película: consigo misma; a otra capa de película de la misma película u otra película; y/o a otro artículo que no sea una película, por ejemplo, una bandeja. En general, la capa sellante es una capa superficial, es decir, una capa exterior o interior de cualquier grosor adecuado, que proporciona el sellamiento de la película consigo misma o a otra capa. Con respecto a envases que tienen solamente sellamientos de tipo aleta, en oposición a los sellamientos de tipo solapa, la expresión "capa sellante" en general se refiere a la capa de película superficial interior de un envase. La capa interior frecuentemente puede servir también como capa de contacto con el artículo en el envasado de artículos.

20 "Polioléfina" se usa en la presente memoria ampliamente para incluir polímero tales como polietileno, copolímeros de etileno-alfa olefina (EAO), polipropileno, polibuteno, copolímeros de etileno que tienen una cantidad mayoritaria en peso de etileno polimerizado con una cantidad menor de un comonomero tal como acetato de vinilo, y otras resinas poliméricas que entran dentro de la clasificación de la familia de "olefina". Las poliolefinas pueden fabricarse por una diversidad de procesos bien conocidos en la técnica, incluyendo procesos discontinuos y continuos usando reactores únicos, escalonados o secuenciales, procesos en suspensión, solución y lecho fluido y uno o más catalizadores incluyendo, por ejemplo, sistemas heterogéneos y homogéneos y catalizadores de Ziegler, Phillips, metaloceno, un solo sitio y de geometría restringida para producir polímeros que tienen combinaciones diferentes de propiedades. Dichos polímeros pueden estar altamente ramificados o ser sustancialmente lineales y la ramificación, la dispersidad y el peso molecular promedio pueden variar dependiendo de los parámetros y procesos elegidos para su fabricación de acuerdo con los contenidos de las técnicas de polímeros.

30 "Polietileno" es el nombre para un polímero cuya estructura básica se caracteriza por la cadena $-(CH_2-CH_2-)_n$. Un homopolímero de polietileno en general se describe como un sólido que tiene una fase parcialmente amorfa y una fase parcialmente cristalina con una densidad entre 0,915 y 0,970 g/cm³. Se sabe que la cristalinidad relativa del polietileno afecta a sus propiedades físicas. La fase amorfa confiere flexibilidad y alta resistencia a impactos mientras que la fase cristalina confiere una alta temperatura de reblandecimiento y rigidez.

35 El polietileno sin sustituir se denomina en general homopolímero de alta densidad y tiene una cristalinidad de un 70 a un 90 por ciento con una densidad entre aproximadamente 0,96 y 0,97 g/cm³. Los polietilenos más comercialmente utilizados no son homopolímeros sin sustituir, sino que en su lugar tienen grupos alquilo C₂-C₈ fijados a la cadena básica. Estos polietilenos sustituidos también se conocen como polietilenos de cadena ramificada. Además, los polietilenos disponibles en el mercado frecuentemente incluyen otros grupos sustituyentes producidos por copolimerización. La ramificación con grupos alquilo en general reduce la cristalinidad, la densidad y el punto de fusión. La densidad del polietileno se reconoce como muy conectado a la cristalinidad. Las propiedades físicas de los polietilenos disponibles en el mercado también se ven afectadas por el peso molecular promedio y la distribución de peso molecular, la longitud de ramificación y el tipo de sustituyentes.

40 Los expertos en la materia en general se refieren a varias categorías amplias de polímeros y copolímeros como "polietileno". La colocación de un polímero particular en una de estas categorías de "polietileno" se basa frecuentemente en la densidad del "polietileno" y a menudo por referencia adicional al proceso por el que se generó ya que el proceso a menudo determina el grado de ramificación, cristalinidad y densidad. En general, la nomenclatura usada no es específica para un compuesto, sino que se refiere, en su lugar, a una gama de composiciones. Esta gama a menudo incluye tanto homopolímero como copolímeros.

55 Por ejemplo, polietileno "de alta densidad" (HDPE) normalmente se usa en la técnica para hacer referencia tanto a (a) homopolímeros de densidades entre aproximadamente 0,960 y 0,970 g/cm³ como a (b) copolímeros de etileno y una α -olefina (habitualmente 1-buteno o 1-hexeno) que tienen densidades entre 0,940 y 0,958 g/cm³. HDPE incluye

polímeros preparados con catalizadores de tipo Ziegler o Phillips y también se dice que incluye "polietilenos" de alto peso molecular. En contraste con HDPE, cuya cadena polimérica tiene alguna ramificación, son "polietilenos de peso molecular ultraalto" que son polímeros especializados esencialmente sin ramificar que tienen un peso molecular mucho más alto que HDPE de alto peso molecular.

5 A partir de ahora en la presente memoria, se usará el término "polietileno" (salvo que se indique de otro modo) para hacer referencia a homopolímeros de etileno, así como a copolímeros de etileno con α -olefinas y el término se usará independientemente de la presencia o ausencia de grupos de ramificación sustituyentes. Otra amplia agrupación de polietileno es " polietileno de baja densidad de alta presión" (LDPE). LDPE se usa para denominar homopolímeros ramificados que tienen densidades entre 0,915 y 0,930 g/cm³. Los LDPE típicamente contienen ramificaciones largas desde la cadena general (a menudo denominada "cadena principal") con sustituyentes alquilo de 2 a 8 átomos de carbono.

10 Polietileno de baja densidad lineal (LLDPE) son copolímeros de etileno con α -olefinas que tienen densidades de 0,915 a 0,940 g/cm³. La α -olefina utilizada se habitualmente 1-buteno, 1-hexeno o 1-octeno y habitualmente se emplean catalizadores de tipo Ziegler (aunque también se usan catalizadores de Phillips para producir LLDPE que tienen densidades en el extremo superior del intervalo, y también se emplean metalloceno y otros tipos de catalizadores para producir otras variaciones bien conocidas de LLDPE). Un LLDPE producido con un catalizador de metalloceno o de geometría restringida a menudo se denomina "mLLDPE".

15 Los copolímeros de etileno y α -olefina son copolímeros que tienen un etileno como componente principal copolimerizado con una o más α -olefinas tales como octeno-1, hexeno- o buteno-1 como componente minoritario. Los EAO incluyen polímeros conocidos como LLDPE, VLDPE, ULDPE y plastómeros y pueden prepararse usando una variedad de procesos y catalizadores que incluyen catalizadores de metalloceno, de un solo sitio y de geometría restringida, así como catalizadores de Ziegler-Natta y Phillips.

20 El polietileno de muy baja densidad (VLDPE) que también se denomina "polietileno de densidad ultrabaja" (ULDPE) comprende copolímeros de etileno con α -olefinas, habitualmente 1-buteno, 1-hexeno o 1-octeno y se reconocen por los expertos en la materia por tener un alto grado de linealidad de estructura con corta ramificación en lugar de las ramificaciones laterales largas características de LDPE. Sin embargo, Los VLDPE tienen densidades menores que los LDPE. Las densidades de los VLDPE se reconocen por expertos en la materia por variar entre 0,860 y 0,915 g/cm³. A veces, los VLDPE que tienen una densidad menor de 0,900 g/cm³ se denominan "plastómeros".

25 Los polietilenos pueden usarse en solitario, en mezclas y/o con copolímeros tanto en películas monocapa como en las multicapa para aplicaciones de envasado.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "modificado" se refiere a un derivado químico, por ejemplo, uno que tiene cualquier forma de funcionalidad anhídrido, tal como anhídrido de ácido maleico, ácido crotonico, ácido citracónico, ácido itacónico, ácido fumárico, etc., sea injertado en un polímero, copolimerizado con un polímero o funcionalmente asociado de otra manera con uno o más polímeros, y también es inclusivo de derivados de dichas funcionalidades, tales como ácidos, ésteres y sales metálicas derivadas de los mismos. Otro ejemplo de una modificación común es poliolefinas modificadas con acrilato.

35 Como se usa en la presente memoria, los términos que identifican polímeros, tales como, por ejemplo, "poliamida" o "polipropileno", son inclusivos de solamente polímeros que comprenden unidades repetitivas derivadas de monómeros que se sabe que polimerizan para formar un polímero del tipo nombrado, pero también son inclusivos de comonómeros, así como tanto de polímeros sin modificar como modificados preparados, por ejemplo, por derivatización de un polímero después de su polimerización para añadir grupos funcionales o restos a lo largo de la cadena polimérica. Además, los términos que identifican polímeros también son inclusivos de "mezclas" de dichos polímeros. Por tanto, las expresiones "polímero de poliamida" y "polímero de nailon" pueden referirse a un homopolímero que contiene poliamida, un copolímero que contiene poliamida o mezclas de los mismos.

40 El término "poliamida" significa un polímero de alto peso molecular que tiene enlaces amida ($-\text{CONH}-$)_n que se producen a lo largo de la cadena molecular, e incluye resinas de "nailon" que son polímeros bien conocidos que tienen una multitud de usos, incluyendo utilidad como películas de envasado, sacos y bolsas. Véase, por ejemplo, Modern Plastics Encyclopedia, 88 Vol. 64, n.º 10A, pág. 34-37 y 554-555 (McGraw-Hill, Inc., 1987) que se incorpora por la presente por referencia. Las poliamidas se seleccionan preferiblemente de compuestos de nailon aprobados para su uso en la producción de artículos destinados para su uso en procesamiento, manipulación y envasado de alimentos o fármacos.

45 El término "nailon", como se usa en la presente memoria, se refiere más específicamente a poliamidas sintéticas, alifáticas o aromáticas, en forma cristalina, semicristalina o amorfa, caracterizadas por la presencia del grupo amida -CONH-. Se pretende que haga referencia tanto a poliamidas como a copoliamidas.

50 Por tanto, los términos "poliamida" o "nailon" abarcan tanto polímeros que comprenden unidades repetitivas derivadas de monómeros, tales como caprolactama, que polimerizan para formar una poliamida, así como copolímeros derivados de la copolimerización de caprolactama con un comonómero que, cuando se polimerizan en solitario, no provocan la formación de una poliamida. Preferiblemente, los polímeros se seleccionan de composiciones aprobadas como

seguras para producir artículos destinados a su uso en el procesamiento, manipulación y envasado de alimentos o fármacos, tales como resinas de nailon aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration provista en 21 CFR §177.1500 ("Nylon resins"), que se incorpora en la presente memoria por referencia. Ejemplos de estas resinas poliméricas de nailon para su uso en envasado y procesamiento de alimentos o fármacos incluyen: nailon 66, nailon 610, nailon 66/610, nailon 6/66, nailon 11, nailon 6, nailon 66T, nailon 612, nailon 12, nailon 6/12, nailon 6/69, nailon 46, nailon 6-3-T, nailon MXD-6, nailon MXDI, nailon 12T y nailon 61/6T divulgados en 21 CFR §177.1500. Ejemplos de dichas poliamidas incluyen homopolímeros y copolímeros de nailon tales como los seleccionados del grupo que consiste en nailon 4,6 (poli(tetrametileno adipamida)), nailon 6 (poli(caprolactama)), nailon 6,6 (poli(hexametileno adipamida)), nailon 6,9 (poli(hexametileno nonanodiamida)), nailon 6,10 (poli(hexametileno sebacamida)), nailon 6,12 (poli(hexametileno dodecanodiamida)), nailon 6/12 (poli(caprolactama-cododecanodiamida)), nailon 6,6/6 (poli(hexametileno adipamida-co-caprolactama)), nailon 66/610 (por ejemplo, fabricado por la condensación de mezclas de sales de nailon 66 y sales de nailon 610), resinas de nailon 6/69 (por ejemplo, fabricadas por la condensación de épsilon-caprolactama, hexametilendiamina y ácido azelaico), nailon 11 (poliundecanolactama), nailon 12 (polilauril-lactama) y copolímeros o mezclas de los mismos.

En el uso de la expresión "copolímero de nailon amorfo", el término "amorfo", como se usa en la presente memoria, indica una ausencia de disposición tridimensional regular de moléculas o subunidades de moléculas que se extienden sobre distancias que son grandes con respecto a las dimensiones atómicas. Sin embargo, la regularidad de la estructura puede existir a una escala local. Véase, "Amorfo Polymers," Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2.^a Ed., pág. 789-842 (J. Wiley & Sons, Inc. 1985). En particular, la expresión "copolímero de nailon amorfo" se refiere a un material reconocido por los expertos en la materia de calorimetría diferencial de barrido (DSC) por ausencia de punto de fusión medible (menos de 0,5 cal/g) o ausencia de calor de fusión medido por DSC usando ASTM 3417-83. El copolímero de nailon amorfo puede fabricarse por la condensación de hexametilendiamina, ácido tereftálico y ácido isoftálico de acuerdo con procesos conocidos. Los nailones amorfos también incluyen los nailones amorfos preparados a partir de reacciones de polimerización por condensación de diaminas con ácidos dicarboxílicos. Por ejemplo, una diamina alifática se combina con un ácido dicarboxílico aromático, o una diamina aromática se combina con un ácido dicarboxílico alifático para dar nailones amorfos adecuados.

Como se usa en la presente memoria, "EVOH" se refiere a copolímero de etileno y alcohol vinílico. EVOH se conoce de otro modo como copolímero de etileno y acetato de vinilo saponificado o hidrolizado, y se refiere a un copolímero de alcohol vinílico que tiene un comonomero de etileno. EVOH se prepara por la hidrólisis (o saponificación) de un copolímero de etileno-acetato de vinilo. El grado de hidrólisis es preferiblemente de aproximadamente un 50 a un 100 por ciento molar, más preferiblemente, de aproximadamente un 85 a un 100 por ciento molar, y muy preferiblemente al menos un 97 %. Se bien sabido que para que sea una barrera para el oxígeno altamente eficaz, la hidrólisis-saponificación debe ser casi completa, es decir, al grado de al menos un 97 %. EVOH está disponible en el mercado en forma de resina con diversos porcentajes de etileno y hay una relación directa entre el contenido de etileno y el punto de fusión. Por ejemplo, EVOH que tiene un punto de fusión de aproximadamente 175 °C o inferior es característico de materiales de EVOH que tienen un contenido de etileno de aproximadamente un 38 % molar o mayor. EVOH que tiene un contenido de etileno de un 38 % molar tiene un punto de fusión de aproximadamente 175 °C. Con un contenido creciente de etileno, se reduce el punto de fusión. Además, los polímeros de EVOH que tienen porcentajes molares crecientes de etileno tienen mayores permeabilidades a los gases. Un punto de fusión de aproximadamente 158 °C corresponde a un contenido de etileno de un 48 % molar. También pueden emplearse copolímeros de EVOH que tienen contenidos de etileno menores o mayores. Se espera que la procesabilidad y orientación se faciliten a contenidos mayores; sin embargo, las permeabilidades a los gases, particularmente con respecto al oxígeno, pueden llegar a ser indeseablemente altas para determinadas aplicaciones de envasado que son sensibles al crecimiento microbiano en presencia de oxígeno. A la inversa, contenidos menores pueden tener menores permeabilidades a los gases, pero la procesabilidad y orientación pueden ser más difíciles.

Como se usa en la presente memoria, el término "poliéster" se refiere a homopolímeros y copolímeros sintéticos que tienen enlaces éster entre unidades monoméricas que pueden formarse por métodos de polimerización por condensación. Los polímeros de este tipo son preferiblemente poliésteres aromáticos y más preferiblemente, homopolímeros y copolímeros de poli(tereftalato de etileno), poli(isoftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno), poli(naftalato de etileno) y mezclas de los mismos. Los poliésteres aromáticos adecuados pueden tener una viscosidad intrínseca entre 0,60 y 1,0, preferiblemente entre 0,60 y 0,80.

Las expresiones "capa de sellamiento térmico" o "capa sellante" se usan indistintamente para hacer referencia a una capa que se puede sellar térmicamente, es decir, puede unirse por fusión por un medio de calentamiento indirecto convencional que genera calor suficiente sobre al menos una superficie de contacto de la película para su conducción a la superficie de contacto de la película contigua y la formación de una interfase de unión entre ellas sin pérdida de la integridad de la película. La interfase de unión entre capas internas contiguas preferiblemente tiene suficiente resistencia física para resistir el proceso de envasado y la posterior manipulación. De forma ventajosa, la interfase de unión preferiblemente es suficientemente estable térmicamente para evitar la filtración de gas o líquido a través de la misma cuando se expone a temperaturas ambientales superiores o inferiores, por ejemplo, durante una o más de las siguientes: operaciones de envasado, almacenamiento, manipulación y transporte. Los sellamientos térmicos pueden diseñarse para cumplir diferentes condiciones de uso esperado y se conocen en la técnica diversas formulaciones de sellamiento térmico y pueden emplearse con la presente invención. Preferiblemente, la capa de contacto con el artículo o de sellamiento térmico se puede sellar térmicamente consigo misma, pero se puede sellar a otros objetos, películas

o capas, por ejemplo, a una bandeja cuando se usa como película de cubierta, o a una capa externa en un sellamiento de solapa o en determinadas realizaciones de sobreenvoltura de bandejas.

5 Como se usa en la presente memoria, las formas singulares "un/o" "una" y "el/la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, una referencia a una "superficie inferior estructurada" incluye ejemplos que tienen dos o más de dichas "superficies inferiores estructuradas" salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "o" se emplea en general en su sentido que incluye "y/o", salvo que el contenido indique claramente otra cosa. El término "y/o" significa uno o todos los elementos enumerados o una combinación de dos o más cualesquiera de los elementos enumerados. El uso de "y/o" en determinados casos en la presente memoria no implica que el uso de "o" en otros casos no signifique "y/o".

Como se usa en la presente memoria, "tienen", "tiene", "que tiene", "incluyen", "incluye", "que incluye", "comprenden", "comprende", "que comprende" o similares se usan en su sentido inclusivo indefinido y, en general, significan "incluyen, aunque sin limitación", "incluye, aunque sin limitación" o "incluyendo, aunque sin limitación".

15 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento, circunstancia o componente descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos donde el acontecimiento, circunstancia o componente se produce y casos donde no.

20 Las palabras "preferido" y "preferiblemente" se refieren a realizaciones de la divulgación que pueden producir determinados beneficios en determinadas circunstancias. Sin embargo, también pueden preferirse otras realizaciones, en las mismas u otras circunstancias. Además, la enumeración de una o más realizaciones preferidas no implica que otras realizaciones no sean útiles, y no se pretende que excluya otras realizaciones del alcance de la tecnología innovadora.

25 Para los propósitos de la presente divulgación, las enumeraciones de intervalos numéricos por valores extremos incluyen todos los números abarcados dentro de ese intervalo (por ejemplo, de 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.). Cuando un intervalo de valores es "mayor que", "menor que", etc. un valor particular, ese valor se incluye dentro del intervalo.

30 Cualquier dirección referida en la presente memoria, tal como "superior", "inferior", "izquierda", "derecha", "más arriba", "más abajo", "por encima", "por debajo" y otras direcciones y orientaciones se describen en la presente memoria por motivos de claridad en las referencias a las figuras y no son para limitar un dispositivo o sistema real o uso de dispositivo o sistema. Muchos de los dispositivos, artículos o sistemas descritos en la presente memoria pueden usarse en varias direcciones y orientaciones.

35 Salvo que se indique expresamente de otro modo, de ninguna manera se pretende interpretar que ningún método expuesto en la presente memoria requiera que sus etapas se realicen en un orden específico. Por consiguiente, cuando una reivindicación de método realmente no mencione un orden a seguir de sus etapas o no se indique de otro modo específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas tienen que limitarse a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que se deduzca ningún orden particular. Cualquier elemento o aspecto individual o múltiple mencionado en una reivindicación cualquiera puede combinarse o permutarse con cualquier otro elemento o aspecto en cualquier otra reivindicación o reivindicaciones.

40 También se aprecia que las enumeraciones en la presente memoria se refieren a un componente que se "configura" o "adapta" para que funcione de una manera particular. A este respecto, dicho componente se "configura" o "adapta" para materializar una propiedad particular, o función de una manera particular, donde dichas enumeraciones son enumeraciones estructurales en oposición a las enumeraciones de uso pretendido. Más específicamente, las referencias en la presente memoria a la manera en que un componente se "configura" o "adapta" se refiere a un estado físico existente del componente y, por tanto, debe aceptarse como una enumeración definida de las características estructurales del componente.

45 Aunque pueden divulgarse diversos rasgos característicos, elementos o etapas de realizaciones particulares usando la frase de transición "que comprende", debe entenderse que está implícitas realizaciones alternativas, incluyendo las que pueden describirse usando las frases de transición "que consiste" o "que consiste esencialmente en". Por tanto, por ejemplo, realizaciones alternativas implícitas a una capa de contacto con el producto que comprende un copolímero de etileno y norborneno incluyen realizaciones donde la capa de contacto con el producto consiste en un copolímero de etileno y norborneno y realizaciones donde una capa de contacto con el producto consiste esencialmente en un copolímero de etileno y norborneno.

Capas de contacto con el artículo/de sellamiento térmico

55 Las películas descritas en la presente memoria tienen una capa de contacto con el producto que contiene copolímero de etileno y norborneno, que es un copolímero de olefina cíclico (COC). Los COC están disponibles en el mercado de Topas como un copolímero transparente y amorfo de etileno con norborneno preparado por polimerización con un catalizador de metaloceno. Estos COC disponibles en el mercado tienen, según se informa, alta transparencia y brillo,

excelente barrera contra la humedad y propiedades de barrera para el aroma, un punto de transición vítrea variable entre 50 y 178 °C (tal como de 65 a 178 °C), alta dureza, alta resistencia, excelente biocompatibilidad e inmovilidad y facilidad de excluir y termoformar. Los COC se han usado previamente para aplicaciones de envasado farmacéutico, médico y de alimentos, incluyendo el uso en películas de colada coextruidas para el envasado alveolado y pueden mezclarse con polietileno.

Las capas que entran en contacto con el producto de las películas descritas en la presente memoria incluyen copolímeros de etileno y norborneno que tienen una temperatura de transición vítrea (T_g) de 50-138 °C (tal como 65-138 °C), un contenido de comonomero de etileno-norborneno de un 20-40 % molar de etileno y un 30-60 % molar de norborneno, o una temperatura de transición vítrea (T_g) de 50-138 °C (tal como 65-138 °C) y un contenido de comonomero de etileno-norborneno de un 20-40 % molar de etileno y un 30-60 % molar de norborneno. En algunas realizaciones, las capas que entran en contacto con el producto de las películas descritas en la presente memoria comprenden unidades poliméricas derivadas de esencialmente comonomeros únicamente de etileno y norborneno.

En algunas realizaciones, las capas que entran en contacto con el producto de las películas descritas en la presente memoria incluyen una o más de las siguientes propiedades: una densidad (Δ) de 1,02 g/cm³; una relación volumétrica fundida (MVR) de 1,0-12,0 cm³/10 min. a 230 °C, 2,16 kg de carga, y 1,0-2,0 a 190 °C, 2,16 kg de carga (ISO 1133); un índice de fusión de 0,1 a 1,9 a 190 °C, 2,16 kg de carga (presentada como se calcula en ISO 1133 MVR usando una densidad fundida de 0,92). Las capas que entran en contacto con el producto de las películas descritas en la presente memoria también pueden incluir una o más de otras propiedades del copolímero de olefina cíclico de Topas descrito en un folleto de marzo de 2006 "Topas® Cyclic Olefin Copolymers" disponible en Topas Advanced Polymers en su sitio web, que es un folleto que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

En diversas realizaciones, la capa de contacto también puede funcionar como capa de sellamiento térmico o termosellable para facilitar la formación de envases sellados herméticamente. La capa de contacto con el artículo comprende al menos un 90 % en peso de COC de etileno y norborneno, más preferiblemente al menos un 95 % en peso y mucho más preferiblemente un 100 % en peso. Puede mezclarse con hasta un 10 % en peso, preferiblemente hasta un 5 % en peso y más preferiblemente hasta un 2,5 % en peso de polímeros compatibles tales como poliolefinas, por ejemplo, polietileno, LLDPE, copolímeros de EAO, LDPE, colorantes, auxiliares de procesamiento y similares. El uso de estos polímeros y componentes en una mezcla con el COC puede afectar de forma indeseable a las propiedades antiarrastre de esta capa y la adición de cantidades por encima de un 10 % en peso puede ser inaceptable para muchas aplicaciones de la película para envasar fármacos o artículos farmacéuticos tales como parches transdérmicos, por ejemplo, parches de nicotina o parches de fentanilo.

Las expresiones "capa de sellamiento térmico" o "capa sellante" se usan indistintamente para hacer referencia a una capa que se puede sellar térmicamente, es decir, que puede unirse por fusión por un medio de calentamiento indirecto convencional que genera calor suficiente sobre al menos una superficie de contacto de la película para su conducción a la superficie de contacto de la película contigua y la formación de una interfase de unión entre ellas sin pérdida de la integridad de la película. La interfase de unión entre las capas internas contiguas preferiblemente tiene resistencia física suficiente para resistir el proceso de envasado y la posterior manipulación. De forma ventajosa, la interfase de unión preferiblemente es suficientemente estable térmicamente para evitar la filtración de gases y líquidos a través de la misma cuando se expone a temperaturas ambientales superiores e inferiores, por ejemplo, durante una o más de las siguientes: operaciones de envasado, almacenamiento, manipulación y transporte.

Las películas y envasado descritos en la presente memoria pueden incluir una o más capas opcionales adicionales, tales como una o más capas de barrera, una capa externa que puede ser una capa externa resistente al maltrato, una o más capas intermedias y una o más capas de conexión.

Capas de barrera

Si se incluye, una capa de barrera preferiblemente funciona tanto como capa de barrera para gases como también como capa de barrera para la humedad, aunque estas funciones pueden proporcionarse por capas separadas. Una capa de barrera para gases es preferiblemente una capa de barrera para el oxígeno, y es preferiblemente una capa central ubicada entre y protegida por capas superficiales. Por ejemplo, una capa de barrera para el oxígeno puede estar en contacto con una primera capa superficial y una capa adhesiva o puede emparedarse entre dos capas de conexión y/o dos capas superficiales.

Una barrera para el oxígeno se selecciona preferiblemente para proporcionar una permeabilidad al oxígeno suficientemente disminuida para proteger el artículo envasado del deterioro o procesos oxidativos indeseables. Por ejemplo, una película puede comprender una barrera para el oxígeno que tenga una permeabilidad al oxígeno que sea suficientemente baja para evitar la oxidación de artículos y sustancias sensibles al oxígeno a envasar en la película, por ejemplo, artículos sensibles al oxígeno tales como parches transdérmicos, por ejemplo, parches de nicotina o fentanilo o muestras de recogida sensibles al oxígeno tales como sangre, que puede recogerse, por ejemplo, en un dispositivo de microcasete. Preferiblemente, una película de envasado multicapa de acuerdo con la presente invención tendrá una barrera para el oxígeno de menos de o igual a 10 cm³/0,0645 metros² (100 pulgadas²)/24 horas a 1 atmósfera y 23 °C, más preferiblemente menos de 0,016 cm³/m² por 24 horas a 1 atmósfera. Para proteger los artículos sensibles al oxígeno del deterioro por contacto con oxígeno a lo largo del tiempo, las películas de acuerdo

con la presente invención tendrán una tasa de transmisión de oxígeno (O_2TR) preferida de menos de 1, preferiblemente menos de 0,1, más preferiblemente menos de 0,01 y mucho más preferiblemente menos de 0,001 g/0,0645 metros² (100 pulgadas²) a 24 horas a temperatura ambiente (TA) (~23 °C) y 1 atmósfera (<0,001 g/m² a 24 horas a temperatura ambiente (TA) (~23 °C)) y 1 atmósfera).

- 5 Una barrera para la humedad se selecciona preferiblemente para proporcionar una permeabilidad a la humedad suficientemente disminuida para proteger el artículo envasado del deterioro indeseable. Por ejemplo, una película puede comprender una barrera para el agua que tenga una permeabilidad a la humedad que sea suficientemente baja para evitar los efectos nocivos sobre los artículos envasados tales como parches transdérmicos de fármacos u otros productos sensibles a la humedad. Una película preferida de acuerdo con diversas realizaciones tendrá una tasa de transmisión de agua o humedad (WVTR) de menos de 0,01 g/0,0645 metros² (100 pulgadas²) por 24 horas a temperatura ambiente (TA) (23 °C) y 1 atmósfera. En algunas realizaciones, una película tiene una WVTR de menos de 0,01 g/0,0645 metros² (100 pulgadas²) por 24 horas a temperatura ambiente (TA) (23 °C) y 1 atmósfera, o menos de 0,001 g/0,0645 metros² (100 pulgadas²) por 24 horas a temperatura ambiente (TA) (23 °C) y 1 atmósfera.

- 15 Una capa de barrera puede comprender cualquier material adecuado. Una capa de barrera para el oxígeno puede comprender EVOH, poli(cloruro de vinilideno), poliamida, poliéster, poli(carbonato de alquileo), poli(acrilonitrilo), material nanocompuesto, una película metalizada tal como vapor de aluminio depositado sobre una poliolefina, etc., como saben los expertos en la materia. Las capas de barrera para la humedad adecuadas incluyen lámina de aluminio, PVDC o poliolefinas tales como LDPE o LLDPE. Es deseable que el grosor de la capa de barrera se seleccione para proporcionar la combinación deseada de las propiedades de funcionamiento buscada, por ejemplo, con respecto a la permeabilidad al oxígeno y la resistencia a delaminación, y propiedades de barrera para el agua. Los grosores adecuados en películas multicapa son menos de un 15 %, por ejemplo, de un 3 a un 13 % del grosor de la película total y preferiblemente menos de aproximadamente un 10 % del grosor total de la película multicapa. Pueden emplearse grosores mayores, sin embargo, los polímeros de barrero para el oxígeno tienden a ser relativamente caros y, por lo tanto, se espera que se usen resinas menos costosas en otras capas para conferir propiedades deseables una vez se ha usado el grosor adecuado para conseguir la propiedad de barrera para gases deseada para la combinación de capas de película. Por ejemplo, el grosor de la capa central de barrera para el oxígeno puede ser ventajosamente menor de 0,45 mil (10,16 micrómetros) y mayor de aproximadamente 0,05 mil (1,27 micrómetros), incluyendo 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,40 o 0,45 mil (2,54, 5,08, 6,35, 7,62, 10,16, 11,43 µm) de grosor.

- 25 Una capa de barrera para el oxígeno de una película puede comprender lámina de aluminio, o EVOH, aunque también pueden usarse capas de barrera para el oxígeno que comprenden copolímero de poli(cloruro de vinilideno)-cloruro de vinilo (PVDC o VDC-VC) o copolímero de cloruro de vinilideno-metilacrilato (VDC-MA), así como mezclas de los mismos. Un material de barrera de EVOH adecuado es un 44 % molar de resina de EVOH E151B vendida por Eval Company of America, con el nombre comercial Evai@LC-E151B. Otro ejemplo de un EVOH que puede ser aceptable puede adquirirse de Nippon Gohsei con el nombre comercial Soarnol@ AT (44 % molar de etileno EVOH).

- 30 Para envasar artículos sensibles al oxígeno tales como parches de fármacos, una permeabilidad al oxígeno (O_2) de menos de aproximadamente 310 cm³/m² durante un periodo de 24 horas a 1 atmósfera, 0 % de humedad relativa y 23 °C, y preferiblemente menos de 75 cm³/m², más preferiblemente menos de 20 cm³/m². El grosor de la capa central puede variarse y puede ser beneficiosamente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,60 mil (1,3-15,2 micrómetros).

- 35 Puede proporcionarse una capa voluminosa para proporcionar funcionalidad adicional, tal como dureza o capacidad de termosellado o para mejorar la mecanizabilidad, costes, flexibilidad, propiedades de barrera, etc. Las capas voluminosas preferidas comprenden una o más poliolefinas tales como polietileno, copolímeros de etileno-alfa olefina (EAO), polipropileno, polibuteno, copolímeros de etileno que tienen una cantidad mayoritaria en peso de etileno polimerizado con una cantidad menor de un comonomero tal como acetato de vinilo, y otras resinas poliméricas que están dentro de la clasificación de la familia de "olefina". La capa voluminosa puede ser de cualquier grosor adecuado de 0,1 a 7 mil (2,54 a 177,8 µm) o puede incluso omitirse para su uso en determinadas aplicaciones, pero está presente preferiblemente para mejorar especialmente las propiedades de dureza/flexibilidad y la estabilidad térmica.

Capa externa resistente al maltrato

- 40 Las películas descritas en la presente memoria pueden incluir una capa externa. Como puede observar el usuario/consumidor, tanto en las realizaciones monocapa como en las multicapa, la superficie exterior de la película preferiblemente tiene propiedades ópticas deseables y puede tener preferiblemente un alto brillo. Además, preferiblemente resistente el contacto con objetos afilados y proporciona resistencia a la abrasión, y por estas razones a menudo se denomina capa resistente al maltrato. Esta capa exterior resistente al maltrato puede usarse también o no como capa termosellable. Como capa superficial exterior de la película, esta capa muy a menudo también es la capa exterior de cualquier envase, saco, bolsa u otro recipiente hecho de la película innovadora y, por lo tanto, está sometida a manipulación y maltrato, por ejemplo, por el equipo durante el envasado, y por roce con otros envases y los contenedores de transporte y estantes de almacenamiento durante el transporte y el almacenamiento. Este contacto provoca fuerzas abrasivas, tensiones y presiones que pueden erosionar la película causando defectos a la impresión, características ópticas disminuidas o incluso perforaciones o roturas en la integridad del envase. Por lo tanto, la capa superficial exterior típicamente se hace de materiales elegidos por ser resistentes a las fuerzas abrasivas

y punzantes y otras tensiones y maltrato que el envasado puede encontrar durante el uso. La capa superficial exterior debe ser fácil de mecanizar (es decir, fácil de alimentar a través de y manipularse por las máquinas, por ejemplo, para transportar, envasar, imprimir o como parte del proceso de fabricación de la película o saco). La dureza, flexibilidad, resistencia a roturas por flexión, coeficiente, resistencia a la tracción, coeficiente de fricción, capacidad de impresión y propiedades ópticas adecuadas también se diseñan frecuentemente en las capas exteriores mediante una elección adecuada de materiales. Esta capa también puede elegirse para que tenga características adecuadas para crear sellamientos térmicos que puedan calentarse resistentes a quemaduras a través, por ejemplo, por sellantes por impulsos o puede usarse como superficie de termosellado en determinadas realizaciones de envase, por ejemplo, usando sellamientos solapantes. La capa exterior puede ser fuerte para conferirle resistencia a su abertura por menores, por ejemplo, evitando que el envase lo abra un niño mordiendo. Una capa exterior a prueba de niños preferida comprende película de poliéster, preferiblemente tereftalato de poliéster, preferiblemente de al menos 0,9 mil (22,86 μm) de grosor. Las capas superficiales exteriores adecuadas pueden comprender: papel, poliéster orientado, poliéster amorfo, poliamida, poliolefina, nailon colado u orientado, polipropileno, o copolímeros, o mezclas de los mismos. Las películas orientadas de esta capa o cualquier otra puede orientarse de manera uniaxial o biaxial. El grosor de la capa exterior es típicamente de 0,5 a 2,0 mil (12,7 a 50,8 μm). Capas más delgadas pueden ser menos eficaces para resistencia al maltrato, sin embargo, capas más gruesas, aunque más caras, pueden usarse ventajosamente para producir películas que tienen propiedades únicas de resistencia a perforaciones y/o resistencia al maltrato muy deseables.

Capas intermedias

Una capa intermedia es cualquier capa entre la capa exterior y la capa interior y puede incluir capas de barrera para el oxígeno, capas de conexión o capas que tienen atributos funcionales útiles para la estructura de la película o sus usos pretendidos. Las capas intermedias pueden usarse para mejorar, conferir o modificar de otro modo una multitud de características: por ejemplo, capacidad de impresión para estructuras impresas de retención, mecanizabilidad, propiedades de tracción, flexibilidad, dureza, coeficiente, delaminación diseñada, peculiaridades de fácil abertura, propiedades de rasgado, resistencia, elongación, ópticas, barrera para la humedad, barrera para el oxígeno u otros gases, selección o barrera para la radiación, por ejemplo, para longitudes de onda ultravioleta, etc. Las capas intermedias adecuadas pueden incluir: adhesivos, polímeros adhesivos, papel, poliéster orientado, poliéster amorfo, poliamida, poliolefina, nailon, polipropileno o copolímeros, o mezclas de los mismos. Las poliolefinas adecuadas pueden incluir: polietileno, copolímeros de etileno-alfa olefina (EAO), polipropileno, polibuteno, copolímeros de etileno que tienen una cantidad mayoritaria en peso de etileno polimerizado con una cantidad menor de un comonomero tal como acetato de vinilo, y otras resinas poliméricas que están dentro de la clasificación de la familia de "olefina", LDPE, HDPE, LLDPE, EAO, ionómero, EMA, EAA, poliolefinas modificadas, por ejemplo, polímeros de etileno injertados con anhídrido, etc.

Capas de conexión

Además de la capa exterior, la capa interior y la capa intermedia, tal como una capa de barrera, una película de envasado multicapa puede comprender además una o más capas adhesivas, también conocidas en la técnica como "capas de conexión", que pueden seleccionarse para promover la adherencia de las capas adyacentes a otra en una película multicapa y evitar la delaminación indeseable. Una capa multifuncional se formula preferiblemente para ayudar en la adherencia de una capa a otra capa sin la necesidad de usar diferentes adhesivos en virtud de la compatibilidad de los materiales en esa capa con la primera y segunda capas. En algunas realizaciones, las capas adhesivas comprenden materiales encontrados tanto en la primera como en la segunda capa. La capa adhesiva puede ser adecuadamente de menos de un 10 % y preferiblemente entre un 2 % y un 10 % del grosor global de la película multicapa. Las resinas adhesivas a menudo son más caras que otros polímeros, de modo que el grosor de la capa de conexión se mantiene normalmente en un mínimo coherente con el efecto deseado. En una realización, una película multicapa comprende una estructura multicapa que comprende una primera capa adhesiva situada entre y en contacto directo con la capa exterior y una capa central de barrera para el oxígeno; y preferiblemente y opcionalmente tiene una segunda capa de conexión entre y en contacto directo con la misma capa central de barrera para el oxígeno y la capa interior para producir una película de cinco capas. Las capas adhesivas pueden incluir modificaciones, por ejemplo, polímeros modificados con anhídrido, por ejemplo, poliolefinas tales como polietilenos o copolímeros de etileno tales como EVA y también pueden ser imprimaciones o resinas adhesivas especializadas.

Las películas multicapa pueden comprender cualquier número adecuado de capas de conexión o adhesivas de cualquier composición adecuada. Se formulan diversas capas adhesivas y se sitúan para proporcionar un nivel deseado de adhesivo entre capas específicas de la película de acuerdo con la composición de las capas puestas en contacto por las capas de conexión.

Por ejemplo, las capas adhesivas en contacto con una capa que comprende un poliéster, tal como PET, preferiblemente comprende una mezcla adecuada de poliolefinas con otros polímeros adhesivos. Un componente preferido de una capa adhesiva en contacto con una capa de poliéster PET es EMAC SP 1330 (que tiene, según se informa: una densidad de 0,948 g/cm^3 ; índice de fusión de 2,0 g/10 min. ; un punto de fusión de 93 $^{\circ}\text{C}$; punto de reblandecimiento de 49 $^{\circ}\text{C}$; y un contenido de metilacrilato (MA) de un 22 %).

Las capas interior, exterior, intermedia o de conexión pueden formarse de cualquier material termoplástico adecuado, por ejemplo, poliamidas, poliestirenos, copolímeros estirénicos, por ejemplo, copolímero de estireno-butadieno, poliolefinas y, en particular, miembros de la familia de polietileno tales como LLDPE, VLDPE, HOPE, LDPE, copolímero de etileno y éster vinílico o copolímero de etileno y alquilacrilato, polipropilenos, copolímeros de etileno-propileno, ionómeros, polibutilenos, polímeros de alfa-olefina, poliésteres, poliuretanos, poli(acrilamidas), polímeros modificados con anhídrido, polímeros modificados con acrilato, polímeros de poli(ácido láctico) o diversas mezclas de dos o más de estos materiales.

En otra realización, las capas exterior, interior y/o una o más intermedias pueden comprender o consistir esencialmente en una composición de mezcla de nailon. Preferiblemente, la composición de mezcla de nailon comprende al menos un nailon amorfo tal como copolímero de nailon 6I/6T, en combinación con al menos un homopolímero o copolímero de nailon semicristalino tal como nailon 6/12, 6/69, 6/66, MXD6, 6, 11 o 12.

En otra realización de la invención, una o más de las capas exterior, interior y/o una o más intermedias comprenden al menos un polímero de poliéster. Los polímeros de poliéster preferidos comprenden poliésteres aromáticos y más preferiblemente son homopolímeros o copolímeros de poli(tereftalato de etileno) (PET), poli (naftalato de etileno) y mezclas de los mismos. Los poliésteres adecuados pueden tener una viscosidad intrínseca de aproximadamente 0,60 a aproximadamente 1,2, preferiblemente entre 0,60 y 0,80. El poliéster puede ser una resina de poliéster alifático, pero es preferiblemente una resina de poliéster aromático. Por ejemplo, los materiales de poliéster pueden derivarse de compuestos de ácido dicarboxílico, incluyendo ácido tereftálico y ácido isoftálico como ejemplos preferidos, y también dímeros de ácidos alifáticos insaturados. Ejemplos de un componente diol como otro componente para sintetizar el poliéster pueden incluir: polialquilenglicoles, tales como etilenglicol, propilenglicol, tetrametilenglicol, neopentilglicol, hexametilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol y glicol de óxido de politetrametileno; 1,4-ciclohexano-dimetanol y 2-alquil-1,3-propanodiol. Más específicamente, ejemplos de ácidos dicarboxílicos que constituyen la resina de poliéster pueden incluir: ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido ftálico, ácido 5-t-butilisoftálico, ácido naftalenodicarboxílico, ácido dicarboxílico de éter difenílico, ácido ciclohexanodicarboxílico, ácido adípico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido azelaico, ácido sebáico y ácidos diméricos que comprenden dímeros de ácidos grasos insaturados. Estos ácidos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más especies. Ejemplos de dioles que constituyen la resina de poliéster pueden incluir: etilenglicol, propilenglicol, tetrametilenglicol, neopentilglicol, hexametilenglicol, dietilenglicol, polialquilenglicol, 1,4-ciclohexano-dimetanol, 1,4-butanodiol y 2-alquil-1,3-propanodiol. Estos dioles pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más especies.

Las composiciones de poliéster que comprenden una resina de poliéster aromático que comprende un componente de ácido dicarboxílico aromático pueden preferirse en algunos aspectos, incluyendo, por ejemplo, poliésteres entre ácido tereftálico (como ácido dicarboxílico) y dioles que tienen como mucho 10 átomos de carbono, tal como tereftalato de polietileno y tereftalato de polibutileno. Ejemplos particularmente preferidos de los mismos pueden incluir: copoliésteres obtenidos reemplazando una parte, preferiblemente como mucho un 30 % molar, más preferiblemente como mucho un 15 % molar, del ácido tereftálico con otro ácido dicarboxílico, tal como ácido isoftálico; copoliésteres obtenidos reemplazando una parte del componente diol tal como etilenglicol con otro diol, tal como 1,4-ciclohexano-dimetanol (por ejemplo, "Voridian 9921", fabricado por Voridian division of Eastman Chemical Co.); y copolímeros de poliéster-poliéter que comprenden el poliéster como componente predominante (por ejemplo, poliéster-éter entre un componente de ácido dicarboxílico que comprenden principalmente ácido tereftálico o/y su derivado éster y un componente diol que comprende principalmente tetrametilenglicol y glicol de óxido de tetrametileno, preferiblemente que contienen el residuo de glicol de óxido de politetrametileno en una proporción de un 10-15 % en peso). También es posible usar dos o más resinas de poliéster diferentes en mezcla. Ejemplos de poliésteres preferidos están disponibles con las marcas registradas Voridian 9663, Voridian 9921 y EAST AR® Copolyester 6763, todos de Eastman Chemical Company, Kingsport, Tenn., EE. UU.

Aditivos opcionales para las capas

Pueden incluirse diversos aditivos en los polímeros utilizados en una o más de las capas exterior, interior e intermedia o de conexión del envasado que comprende las mismas. Por ejemplo, una capa puede recubrirse con un polvo antiobstrucción. Además, pueden añadirse antioxidantes, aditivos antiobstrucción, plastificantes poliméricos, ácido, aceptores de humedad o gas (tal como oxígeno), agentes de deslizamiento, colorantes, tintes, pigmentos, agentes organolépticos convencionales a una o más capas de película de la película o pueden estar carentes de dichos ingredientes añadidos. Si la capa exterior se trata con corona, preferiblemente no se usará agente de deslizamiento, pero contendrá o se recubrirá con un polvo o agente antiobstrucción tal como sílice o almidón. Los auxiliares de procesamiento se usan típicamente en cantidades de menos de un 10 %, menos de un 7 % y preferiblemente menos de un 5 % del peso de la capa. Un auxiliar de procesamiento preferido para su uso en la capa externa de la película incluye uno o más de fluoroelastómeros, estearamidas, erucamidas y silicatos.

Las películas preferidas también pueden proporcionar una combinación beneficiosa de una o más o todas las propiedades, incluyendo baja turbidez, alto brillo, buena mecanizabilidad, buena resistencia mecánica y buenas propiedades de barrera, incluyendo altas barreras para permeabilidad al oxígeno y el agua. Las propiedades de barrera adecuadas pueden tener valores de WVTR de menos de o igual a 0,03 g/0,0645 m² (100 pulgadas²)/24 horas a 1 atmósfera y TA; y/o valores de O₂TR de menos de o igual a 10 cm³/0,0645 m² (100 pulgadas²)/ 24 horas a 1 atmósfera y TA. Los valores de propiedades de barrera preferidos son WVTR=<0,001 g/0,0645 m² (100 pulgadas²)/24 horas a 1

atmósfera y TA, y/o valores de O₂TR de menos de o igual a 0,001 cm³/0,0645 m² (100 pulgadas²)/24 horas a 1 atmósfera y TA.

Métodos de fabricación

5 La película monocapa o multicapa innovadora puede prepararse por procesos convencionales. Estos procesos para producir películas flexibles pueden incluir, por ejemplo, procesos de película colada o soplada.

10 En algunas realizaciones, los polímeros definidos en la presente memoria están "sin modificar" por ningún injerto o copolimerización intencionada con restos modificadores tales como dienos, restos de caucho o ácidos acrílicos. Sin embargo, los polímeros pueden contener productos químicos o aditivos en pequeñas cantidades (típicamente por debajo de un 1 % en peso basado en el peso del polímero) que está presentes como subproductos del proceso de fabricación del polímero o añadidas de otro modo por los fabricantes de polímeros incluyendo, por ejemplo, residuos de catalizador, antioxidantes, estabilizantes, materiales antiobstrucción y similares. En algunas realizaciones, los polímeros se "modifican" o "derivatizan" por injerto o copolimerización con restos modificadores. Para los propósitos de la presente divulgación, dichos polímeros modificados o derivatizados se consideran un subconjunto del polímero que se modifica. Por ejemplo, un polietileno modificado o derivatizado se considera un polietileno.

15 Los polímeros Exact y Escorene son las denominaciones comerciales de polímeros disponibles en Exxon Chemical Company of Houston, Tex., EE. UU. Los polímeros Afinity y Attane son las denominaciones comerciales de polímeros disponibles en Dow Chemical Company of Midland, Mich., EE. UU. Surlyn y Elvax son las denominaciones comerciales de polímeros disponibles en Dupont, EE. UU.

20 También se contempla láminas metálicas y películas metalizadas. Una o más propiedades funcionales pueden aportarlas una o más capas, incluyendo niveles deseados de capacidad de termosellado, propiedades ópticas, por ejemplo, transparencia, brillo, turbidez, resistencia a la abrasión, coeficiente de fricción, resistencia a la tracción, resistencia a roturas por flexión, resistencia a perforaciones, resistencia a la abrasión, capacidad de impresión, coloración resistente, flexibilidad, estabilidad dimensional, propiedades de barrera para los gases tales como oxígeno, o para la humedad, resistencia a luz de espectro amplio o estrecho incluyendo, por ejemplo, uv, etc. Los materiales preferidos para su uso como paredes de recipientes, películas de bolsas, tapas, incluyen nailones, poliésteres, polímeros poliestirénicos y poliolefina, por ejemplo, homopolímeros o copolímeros de etileno o propileno, o mezclas de los mismos en cualquier número de capas, particularmente, aunque sin limitación, de una a nueve o 14 capas o más. Las poliolefinas preferidas incluyen homopolímeros o copolímeros de etileno y pueden incluir polímeros de densidad baja, media, alta y ultrabaja o ultraalta. Son ejemplos polietileno de alta densidad (HDPE), copolímeros de etileno alfa-olefina (EAO) preferiblemente que utilizan comonomero de buteno-1, hexeno-1 u octeno-1 con una parte de comonomero de etileno predominante) y que incluyen, por ejemplo, polietileno de baja densidad lineal (LLDPE), polietileno de muy baja densidad (VLDPE), plastómeros, elastómeros, polietileno de baja densidad (LDPE), copolímeros de etileno y grupos polares tales como acetato de vinilo o etilacrilato, por ejemplo, copolímero de etileno y acetato de vinilo (EVA) o etileno y metilacrilato (EMA) o etileno y ácido acrílico (EAA), polímeros modificados con grupo funcional incluyendo, por ejemplo, EAO modificados con anhídrido. Los homopolímeros y copolímeros de propileno, incluyendo polipropileno y copolímero de propileno y etileno son útiles. Las estructuras de desvío de gases o paredes de recipientes también pueden incluir una lámina metálica y pueden ser un laminado de lámina metálica con lámina metálica y una resina polimérica tal como nailon. También puede ser un laminado de lámina metálica con una capa externa de tereftalato de polietileno, una capa central de lámina metálica y una capa interna de polietileno. En esta disposición, la capa de tereftalato de polietileno sirve como capa protectora para la lámina, y la capa de polietileno facilita el sellado. La lámina es una excelente barrera para materiales, organismos, oxígeno, humedad y luz.

En algunas realizaciones, una película de envasado como se describe en la presente memoria puede utilizar una capa de barrera para gases tal como lámina de aluminio, copolímeros de poli(cloruro de vinilideno) tales como saran, o copolímeros de etileno y alcohol vinílico que proporcionan altas barreras para permeabilidad a gases.

45 En algunas realizaciones, una película de envasado como se describe en la presente memoria puede utilizar una capa de barrera para la humedad, tal como lámina de aluminio, copolímeros de poli(cloruro de vinilideno) tal como saran, o materiales de poliolefina tales como LDPE que impiden la penetración de vapor de humedad.

50 Los adhesivos útiles en la presente invención incluyen adhesivos permanentes, adhesivos poliméricos modificados y resinas poliméricas normalmente disponibles en muchas fuentes comerciales. Se contempla que pueden emplearse polímeros modificados con acrílico y anhídrido, así como muchos adhesivos que pueden seleccionarse dependiendo de otras selecciones de material para otras capas funcionales tales como la una o más capas de barrera para el oxígeno y/o la humedad, así como la capa exterior resistente al maltrato o protectora, así como la capa de COC requerida.

55 Pueden incorporarse aditivos y auxiliares de procesamiento; colorantes naturales y sintéticos, pigmentos y tintes; rellenos tales como carbonato de calcio o negro de carbono, agentes antimicrobianos en o recubiertos sobre una o más de las películas multicapa de la presente invención.

Grosor de película

Preferiblemente, la película de envasado tiene un grosor total de menos de aproximadamente 10 mil (254 μm), más preferiblemente la película tiene un grosor total de aproximadamente 1,0 a 10 mil (25-250 micrómetros (μm)). Ventajosamente, muchas realizaciones pueden tener un grosor de aproximadamente 1 a 5 mil (25,4 a 127 μm), siendo determinadas realizaciones típicas de aproximadamente 2 a 3,5 mil (50,8 a 88,9 μm). Por ejemplo, las películas multicapa completas o cualquier capa individual de una película multicapa puede tener cualquier grosor adecuado, incluyendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mil (25,4, 50,8, 76,2, 101,6, 127, 152,4, 177,8, 203,2, 228,6 o 254 μm), o cualquier incremento de 0,1 o 0,01 mil (2,54 o 0,254 μm) entremedias. Aunque pueden fabricarse películas adecuadas para envasar parches de fármacos tan gruesos como de 4 mil (101,6 micrómetros) o mayores, o tan delgadas como de 1 mil (25,4 micrómetros) o menos, se espera que las películas más comunes sean entre aproximadamente 2-4 mil (51-102 micrómetros). Especialmente preferidas para su uso como películas para envasado de parches transdérmicos son las películas donde la película multicapa tiene un grosor entre aproximadamente 2 y 3 mil (50,8-76,2 micrómetros). Dichas películas pueden tener buena resistencia al maltrato y mecanizabilidad.

Los contenidos típicos para diversas realizaciones de recipiente innovador pueden incluir, por ejemplo, parches transdérmicos, tiras delgadas de material soluble para administración oral, así como artículos para recoger o administrar una sustancia fisiológicamente activa, por ejemplo, un casete de microdifusión.

Un ejemplo de resina de LDPE disponible en el mercado adecuada para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación, resina de LDPE Equistar 216-000. Un ejemplo de resina de EAA disponible en el mercado para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación Dupont 3990-L, que la provee Dupont de Nemours. Un ejemplo de resina de ionómero disponible en el mercado para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación Dupont 1652-1 Surlyn, que la provee Dupont de Nemour. Un ejemplo de resina de EAA disponible en el mercado para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación Dupont 3990-L, que la provee Dupont de Nemours.

La capa de mLLDPE usada en los ejemplos fue una mezcla de un 80 % de LDPE que comprende un 20 % de mLLDPE.

Un ejemplo de resina de LDPE disponible en el mercado para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación Dow 4012 LDPE que la provee Dow Chemical Co. of Midland, Michigan, EE. UU.

Un ejemplo de resina de mLLDPE disponible en el mercado para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación resina de mLLDPE Exxon Exact 3040, que la provee Exxon.

Un ejemplo de resina de COC disponible en el mercado para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación Topas 8007F-400, que la provee Topas Advanced Polymers.

Los recipientes, por ejemplo, una bolsa puede incluir además un auxiliar de rasgado o iniciador de rasgado tal como una muesca. Ejemplos de auxiliares de rasgado o iniciadores de rasgado tales como muescas, ranuras, perforaciones, partes con asperezas superficiales, etc., se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 4.778.058; 3.608.815; 4.834.245; 4.903.841; 5.613.779; 5.988.489; 6.102.571; 6.106.448; 6.541.086; 7.470.062; y 7.481.581. Dichos iniciadores de rasgado pueden usarse en uno o más bordes de la bolsa o envase innovador.

Ventajosamente, el iniciador de rasgado puede usarse con ranurado, por ejemplo, ranurado mecánico o láser de una o más capas, preferiblemente la otra capa de resistencia al maltrato, para crear una línea que dirija el rasgado que facilite la abertura. Las películas de la técnica anterior usadas para envasar parches transdérmicos que utilizan poliacrilonitrilo como capa superficial de contacto con el parche (capa sellante) tiene propiedades de rasgado indeseablemente malas, siendo muy susceptible de delaminación tras los intentos de abrir por rasgado incluso con ranurado. Para estos envases típicamente deben usarse tijeras o un cuchillo para abrirlos. De manera beneficiosa, la presente invención tiene excelentes propiedades de rasgado y, cuando se usa con una línea de ranurado, puede abrirse manualmente de una manera limpia, sin delaminación sin el uso de tijeras u otra herramienta de corte. Este rasgo de facilidad de abertura de la presente invención puede acoplarse con la tecnología de envasado a prueba de niños, tal como la descrita en la solicitud de patente en trámite número PCTIUS2013/022101, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad, para proporcionar un envase a prueba de niños que simultáneamente sea fácil de abrir por un adulto.

Relación entre el producto farmacéutico activo y la capa que entra en contacto con el producto

Como se indica anteriormente, se propone en la presente memoria que tanto la temperatura de transición vítrea de la capa que comprende copolímero de etileno y norborneno como el parámetro de solubilidad de Hansen (HSP) del agente farmacológico activo a almacenar en contacto (directo o indirecto) con la capa que entra en contacto con el producto que comprende copolímero de etileno y norborneno pueden ser factores al determinar si la capa que entra en contacto con el producto puede servir como capa antiarrastre eficaz.

Basándonos en experimentos descritos en la presente memoria, ahora creemos que el HSP proporciona una indicación termodinámica de si el agente activo migrará en la capa que entra en contacto con el producto, favoreciendo mayores HSP cantidades menores de migración. También creemos ahora que la temperatura de transición vítrea

proporciona una indicación cinética de la tasa a la que migrará el agente activo en la capa que entra en contacto con el producto, tendiendo mayores temperaturas de transición vítrea a producir cinéticas más lentas y, por tanto, mejores propiedades antiarrastre.

5 En la presente invención, el agente activo farmacéutico tiene un HSP para la película o capa de 0,5 o mayor y el copolímero de etileno y norborneno tiene una temperatura de transición vítrea de 50 °C o mayor. El HSP es preferiblemente 0,6 o mayor, tal como 0,7 o mayor, 0,8 o mayor, 0,9 o mayor, o 1 o mayor. Preferiblemente la temperatura de transición vítrea es de 55 °C o mayor, tal como de 60 °C o mayor, o de 65 °C o mayor, o de 75 °C o mayor. En la presente invención, la temperatura de transición vítrea es de 110 °C o menor. En la presente invención, la temperatura de transición vítrea de la capa que entra en contacto con el producto está en un intervalo de 50 °C a 10 110 °C, tal como en un intervalo de 65 °C a 110 °C, o similares.

El HSP de un agente activo farmacéutico para una capa que comprende un copolímero de etileno y norborneno como se describe en la presente memoria puede determinarse como se describe en Hansen, C. M., Hansen Solubility Parameters a User's Handbook 2.^a Ed., CRC Press, Boca Raton, 2007. De acuerdo con Hansen, la energía de cohesión total (E) de un líquido se define como la energía requerida para convertir un líquido en un gas. Esta puede medirse experimentalmente por el calor de vaporización. Hansen describió la energía de cohesión total compuesta de tres fuerzas intermoleculares principales: las fuerzas de dispersión atómica (E_D), las interacciones entre dipolos permanentes moleculares (E_P) e interacciones de unión de hidrógeno moleculares (E_H). Cuando la energía de cohesión se divide por el volumen molar (V) la densidad de energía cohesiva total del líquida se da por:

$$E/V = E_D/V + E_P/V + E_H/V. \quad (1)$$

20 El parámetro de solubilidad (δ) del líquido está relacionado con la densidad de energía cohesiva por:

$$\delta = (E/V)^{1/2}. \quad (2)$$

donde δ es el parámetro de solubilidad de Hildebrand. Los tres componentes de solubilidad de Hansen de un líquido, por tanto, se dan por:

$$\delta^2 = \delta_D^2 + \delta_P^2 + \delta_H^2. \quad (3)$$

25 Estos tres parámetros se han tabulado para miles de disolventes y pueden usarse para describir interacciones de polímero-disolvente (véase, por ejemplo, Hansen, 2007).

Existen parámetros de solubilidad para polímeros sólidos, así como disolventes líquidos (véase, por ejemplo, Hansen, 2007). Las interacciones de polímero-disolvente se determinan comparando los parámetros de solubilidad de Hansen del polímero con los de un disolvente o mezcla de disolventes, definidas por el término R_a como

$$30 \quad R_a^2 = 4(\delta_{D2} - \delta_{D1})^2 + (\delta_{P2} - \delta_{P1})^2 + (\delta_{H2} - \delta_{H1})^2 \quad (4)$$

donde los subíndices 1 y 2 se refieren al disolvente o mezcla de disolventes y el polímero respectivamente. R_a es la distancia en el espacio tridimensional entre los parámetros de solubilidad de Hansen de un polímero y el de un disolvente. Un "buen" disolvente para un polímero particular tiene un pequeño valor de R_a . Esto significa que los parámetros de solubilidad del polímero y el disolvente coinciden estrechamente y el disolvente disolverá rápidamente el polímero. R_a aumentará según los parámetros de solubilidad de Hansen de un disolvente vayan siendo más distintos de los del polímero.

La solubilidad de un polímero particular no se describe técnicamente exactamente por los tres parámetros de la ecuación (3). Un buen disolvente no tiene que tener los parámetros perfectamente coincidentes con los del polímero. Hay una gama de disolventes que funcionarán disolviendo el polímero. Los parámetros de solubilidad de Hansen de un polímero se definen por δ_D , δ_P y δ_H , que son las coordenadas del centro de una esfera de solubilidad que tiene un radio (R_o). R_o define la distancia máxima desde el centro de la esfera en que puede estar un disolvente y aún disolver el polímero.

La resistencia de un disolvente para un polímero se determina comparando R_a con R_o . Una expresión denominada diferencia de energía relativa (RED) se da por:

$$45 \quad RED = R_a/R_o. \quad (5)$$

Usar los valores de RED es una manera simple de evaluar lo "bueno" que será un disolvente o agente activo para un polímero dado. Los disolventes o agentes activos que tienen un número RED mucho menor de 1 tendrán parámetros de solubilidad de Hansen cercanos a los del polímero y disolverán. Los disolventes o agentes activos que tienen números RED mucho mayores de 1 tendrán parámetros de solubilidad de Hansen alejados de los del polímero y tendrá poca o ninguna capacidad de disolver el polímero. Los disolventes o agentes activos que tienen números RED cercanos a uno estarán en el límite entre disolventes buenos y malos y disolverán parcialmente.

5 Los valores de HSP proporcionados en la presente memoria son valores de RED. Los valores de RED para un agente activo farmacéutico y una capa que comprende copolímero de etileno y norborneno pueden determinarse experimentalmente o identificando los valores de R_a en bases de datos existentes, tales como los conjuntos de datos de HSPiP disponibles en <http://hansen-solubility.com/HSPiPDatasets.html>. Para mezclas poliméricas, los valores de R_a de los diversos polímeros que forman la mezcla pueden promediarse. Si una mezcla polimérica contiene un 90 % o más de un polímero, por ejemplo, al menos un 90 % de un copolímero de etileno y norborneno, entonces, para los propósitos de la presente divulgación, el valor de R_a para la mezcla polimérica puede asumirse como el valor de R_a del polímero que compone un 90 % o más de la mezcla.

10 Para los propósitos de la presente divulgación, una composición farmacéutica se considera un " producto" farmacéutico. Preferiblemente, los valores de RED de uno o más de los excipientes para el copolímero de etileno y norborneno son de 0,5 o mayores. Más preferiblemente, los valores de RED son de 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 o mayores. Los valores de RED para los excipientes pueden obtenerse en general como se describe anteriormente con respecto a los agentes activos farmacéuticos.

15 Los excipientes que pueden incluirse en diversos tipos de productos farmacéuticos en general son conocidos por los expertos en las materias de farmacéutica y pueden proporcionarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22.^a edición, Loyd V. Allen, Jr. (editor), Pharmaceutical Press, septiembre de 2012.

20 En la presente invención, el agente activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en fentanilo, nicotina, lidocaína, estradiol, clonidina, etinil estradiol, oxibutinina, buprenorfina, granisetron, metilfenidato y escopolamina. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes activos farmacéuticos enumerados se incluyen en un parche transdérmico.

Ejemplos de algunos excipientes que pueden estar presentes en un parche transdérmico incluyen disolventes, conservantes y potenciadores de penetración. Ejemplos de algunos excipientes particulares incluyen miristato de isopropilo, lactato de etilo, lactato de laurilo, dimetilsulfóxido (DMSO), ácido cáprico, dipropilenglicol, etanol, ácido oleico, triacetina, palmitato de isopropilo, agua, tetradecano y similares.

25 Los valores de HSP (RED) de diversos agentes activos farmacéuticos y excipientes para diversos polímeros de película sellantes se enumeran a continuación en la tabla 1.

Tabla 1: Datos de HSP que comparan diversas películas sellantes

Datos de HSP	Valores de RED				
	CXB	Barex	PE	PET	EVOH
Fármacos					
Fentanilo	0,51	1,04	2,34	0,32	1,38
Nicotina	1,33	0,86	2,93	0,19	1,03
Lidocaína	1,32	0,9	2,85	0,23	1,12
Feniletilamina	1,03	1,14	21,4	0,28	1,31
Estradiol	1,62	0,97	3,12	0,46	0,93
Clonidina	2,2	0,39	4,52	0,83	0/62
Etinil estradiol	1,38	0,92	0,37	3,01	0,98
Oxibutinina	0,79	1,28	1,52	0,41	1,57
Buprenorfina	1,18	1,08	2,42	0,29	1,19
Granisetron	1,74	0,63	3,8	0,61	0,98
D limoneno	0,61	1,56	0,55	0,81	2,02
Metilfenidato	0,71	1,2	1,79	0,35	1,47
Escopolamina	1,65	0,97	3,01	0,35	0,97
Excipientes					
Miristato de isopropilo	0,83	1,63	0,41	0,91	2,14
Lactato de etilo	2,7	1,21	4,22	1,06	1,18

Datos de HSP	Valores de RED				
Lactato de laurilo	1,23	1,36	1,7	0,55	1,61
Dimetilsulfóxido	3,15	0,65	5,6	1,33	1,03
Ácido cáprico	1,47	1,37	2,01	0,61	1,57
Dipropilenglicol	3,38	1,23	1,44	5,35	1,23
Etanol	3,77	1,52	1,73	5,76	1,63
Ácido oleico	0,6	1,42	0,6	1,2	1,75
Alcohol oleílico	1,31	1,45	0,67	1,62	1,7
Triacetina	1,59	1,17	2,56	0,47	1,28
Palmitato de isopropilo	0,86	1,64	0,45	0,93	2,16
Agua	8,53	3,26	13,23	4,67	4,4
Tetradecano (C14H30)	1,02	1,84	0,92	1,25	2,51

En la tabla 1, CXB es un copolímero de etileno y norborneno de un 35 % en peso de monómeros de etileno y un 65 % en peso de monómeros de norborneno; PE es un homopolímero de polietileno; PET es poli(tereftalato de etileno); y EVOH es un copolímero de etileno y alcohol vinílico formado por un 24 a un 48 % en peso de etileno.

- 5 Como se muestra en la tabla 1, todos los fármacos (agentes activos) y excipientes enumerados tienen un HSP para CXB de más de 0,5. Todos los fármacos y excipientes enumerados, excepto para fentanilo, tienen un HSP para CXB de 0,6 o mayor. Todos los fármacos y excipientes enumerados, excepto para fentanilo, D-limoneno y ácido oleico, tienen un HSP para CXB de 0,7 o mayor. Todos los fármacos y excipientes enumerados, excepto para fentanilo, D-limoneno, ácido oleico, metilfenidato y oxibutinina tienen un HSP para CXB de 0,8 o mayor. Todos los fármacos y excipientes enumerados, excepto para fentanilo, D-limoneno, ácido oleico, metilfenidato, oxibutinina, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo, tienen un HSP para CXB de 0,9 o mayor. Los fármacos y excipientes restantes tienen HSP para CXB de 1 o mayor.

15 Un producto farmacéutico puede envasarse en una película descrita en la presente memoria de cualquier manera adecuada. En algunas realizaciones, un producto farmacéutico se envasa de manera que el agente activo farmacéutico no esté en contacto con una capa sellante de la película. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico se envasa de manera que el agente activo farmacéutico esté en contacto con la capa sellante de la película. El agente activo puede estar en contacto directo con la capa sellante o en contacto indirecto con la capa sellante.

20 En algunas realizaciones, el producto farmacéutico comprende un gel, pasta, solución o similar, donde el gel, pasta, solución, etc. contiene el ingrediente activo y está en contacto directo con la capa sellante.

25 En algunas realizaciones, el producto farmacéutico incluye un agente activo o excipiente que actúa como vehículo para el agente activo donde el agente activo o el vehículo tiene una presión de vapor suficientemente alta para provocar la volatilización del agente activo o vehículo para provocar que el agente activo entre en contacto con la capa sellante tras almacenamiento, aunque el producto se envase inicialmente de modo que el agente activo no esté en contacto directo con la capa sellante.

30 En algunas realizaciones, el producto farmacéutico incluye un parche transdérmico. Los parches transdérmicos típicamente tienen un revestimiento de liberación que cubre una matriz que comprende un agente activo farmacéutico. Por consiguiente, el agente activo farmacéutico y los excipientes de un parche transdérmico que tiene un revestimiento de liberación puede no estar en contacto directo con la capa sellante de la película en que se envasa. Sin embargo, en un borde del revestimiento de liberación, algo de la matriz puede entrar en contacto directo con la capa sellante y puede permitir que el agente activo se desvíe hacia la capa sellante. Como alternativa o además, la presión de vapor del agente activo o un excipiente transportador puede ser suficientemente alta para provocar que el agente activo entre en contacto con la capa sellante tras almacenamiento. A modo de ejemplo, la nicotina, que se incluye a menudo en parches transdérmicos, es bastante volátil y tienen una presión de vapor de 5,65 Pa a 25 °C.

35 En algunas realizaciones, el producto farmacéutico se envasa en una película descrita en la presente memoria de modo que el agente activo farmacéutico no esté en contacto con la capa sellante. Por ejemplo, el agente activo puede estar rodeado por un soporte y un revestimiento de liberación o puede estar contenido de otro modo de modo que el agente activo no esté en contacto con la capa sellante. En dichos casos, aún puede ser deseable tener una capa

sellante que sea antiarrastre si el agente activo fuera a entrar en contacto con la capa sellante. Por ejemplo, si el producto farmacéutico incluye un revestimiento de liberación configurado para evitar el contacto del agente activo con la capa sellante, el revestimiento de liberación puede desliarse o liberarse parcialmente de otro modo durante el envasado, transporte, almacenamiento o similar para exponer el agente activo a la capa sellante. Incluso si hay poco o ningún riesgo de que el agente activo pueda exponerse a la capa sellante, puede ser deseable que la capa sellante sea antiarrastre con propósitos de precaución, tranquilidad o similares.

Cuando un producto farmacéutico se envasa en una película de modo que el producto que entra en contacto con la capa sellante de la película está en contacto indirecto con un agente activo farmacéutico del producto, hay cantidades detectables del agente farmacéutico presentes en una superficie de la capa que entra en contacto con el producto o migran a la capa que entra en contacto con el producto tras almacenamiento del producto en la película de envasado. Puede emplearse cualquier técnica adecuada para determinar si un agente farmacéutico de un producto farmacéutico entra en contacto indirectamente con una capa de un envase en que se sella el producto. Es decir, si hay una cantidad detectable del agente presente en una superficie de una capa o en una capa de la película, entonces el agente farmacéutico está "en contacto" con la capa de la película para los propósitos de la presente divulgación. Ejemplos de técnicas adecuadas que pueden emplearse para determinar si un agente farmacéutico de un producto farmacéutico entra en contacto indirectamente con una capa de un envase en que se sella el producto incluyen espectroscopia Raman, cromatografía de gases, cromatografía de gases-espectrometría de masas (GCMS), cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LCMS), cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y similares.

Para determinar si un agente activo farmacéutico de un producto farmacéutico está en contacto indirecto con una capa sellante de una película, puede evaluarse la presencia del agente activo en o dentro de una capa sellante de la película después de haber envasado el producto farmacéutico en la película en condiciones de almacenamiento durante una cantidad de tiempo. Las condiciones de almacenamiento y el tiempo pueden ser condiciones de almacenamiento convencionales. Las condiciones de almacenamiento convencionales pueden ser condiciones de almacenamiento aceleradas; por ejemplo, a temperaturas por encima de la temperatura ambiente. Por ejemplo, las condiciones de almacenamiento pueden ser un 20 % de humedad relativa y una temperatura de 37,77 °C (100 °F) durante 1, 7, 15 o 31 días.

Como alternativa o además, para determinar si un agente activo farmacéutico de un producto farmacéutico estaría en contacto indirecto con una capa sellante de una película descrita en la presente memoria, puede evaluarse la presencia del agente activo en o dentro de una capa sellante equivalente de la película después de haber envasado el producto farmacéutico en la película equivalente en condiciones de almacenamiento convencionales durante una cantidad convencional de tiempo. Preferiblemente, la película equivalente no es antiarrastre o no es tan antiarrastre como una película como se describe en la presente memoria. El producto puede envasarse y almacenarse en la película que contiene la capa sellante equivalente de una manera similar a la manera en que se envasaría y almacenaría el producto farmacéutico envasado en una película como se describe en la presente memoria. Si el agente activo migra a la capa sellante equivalente, entonces el agente activo puede considerarse "en contacto" con la capa equivalente y se consideraría "en contacto" con una capa sellante de cualquier película en que se almacenara, tal como una película como se describe en la presente memoria.

Antiarrastre

Que una capa que entra en contacto con el producto de una película funcione de forma eficaz como una capa antiarrastre puede ser una determinación subjetiva, considerándose cantidades diferentes de migración de un agente activo farmacéutico en una capa de una película aceptables dependiendo de, entre otras cosas, el agente activo, la cantidad del agente activo que migra a las capas de otras películas y similares.

Para los propósitos de la presente solicitud, una capa que entra en contacto con el producto de una película se considera que sirve como capa antiarrastre eficaz si (i) una cantidad menor del agente activo migra a la capa que entra en contacto con el producto de la película (la película de ensayo) que la que migra a una película sustancialmente similar que tiene un PE, tal como una capa que entra en contacto con el producto de homopolímero de polietileno de baja densidad lineal (la película de referencia) cuando un producto que contiene el agente activo farmacéutico se sitúa con respecto a las películas de ensayo y de referencia de modo que el agente activo farmacéutico esté en contacto directo con las capas que entran en contacto con el producto de las películas de ensayo y referencia; o (ii) una cantidad del agente activo migra a la capa que entra en contacto con el producto de la película (la película de ensayo) que no es más de un 15 % mayor que la que migra a una película sustancialmente similar que tiene una capa que entra en contacto con el producto de Barex® (la película de referencia) cuando un producto que contiene el agente activo farmacéutico se sitúa con respecto a las películas de ensayo y referencia de modo que el agente activo farmacéutico está en contacto directo con las capas que entran en contacto con el producto de las películas de ensayo y referencia. Preferiblemente, el producto se sella en una cavidad formada, al menos en parte, por la película de ensayo y el producto se sella en una cavidad formada, al menos en parte, por la película de referencia. El producto sellado puede almacenarse en condiciones idénticas antes del ensayo para determinar si ha migrado menos agente activo a la capa que entra en contacto con el producto de la película de ensayo que a la película de referencia. Las condiciones de almacenamiento pueden ser condiciones de almacenamiento aceleradas como se describe anteriormente.

Puede emplearse cualquier técnica adecuada para determinar si ha migrado menos agente activo a la capa que entra en contacto con el producto de la película de ensayo que a la película de referencia. Por ejemplo, puede usarse espectroscopia Raman o cromatografía de gases.

5 En algunas realizaciones, la cantidad de un agente farmacéutico activo que migra a una película que tiene un homopolímero de polietileno de baja densidad lineal como capa que entra en contacto con el producto (como se describe anteriormente) será 1,5 veces más que la cantidad del agente activo farmacéutico que migra a una capa antiarrastre que entra en contacto con el producto de una película como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, la cantidad de un agente farmacéutico activo que migra a una película que tiene un homopolímero de polietileno de baja densidad lineal como capa que entra en contacto con el producto (como se describe anteriormente) será 2 veces o más, 3 veces o más, o 4 veces o más, o 5 veces o más que la cantidad del agente activo farmacéutico que migra a una capa antiarrastre que entra en contacto con el producto de una película como se describe en la presente memoria.

15 En realizaciones preferidas, una cantidad de un agente farmacéutico activo que migra a una película que tiene un copolímero de etileno y norborneno como se describe en la presente memoria como capa sellante será de no más de un 10 % más que la cantidad del agente activo farmacéutico que migra a la película que tiene Barex® como capa sellante. Más preferiblemente, la cantidad de un agente farmacéutico activo que migra a una película que tiene un copolímero de etileno y norborneno como se describe en la presente memoria como capa sellante será de no más de un 9 % (no más de un 8 %, no más de un 7 %, no más de un 6 %, no más de un 5 %, no más de un 4 %, no más de un 3 %, no más de un 2 % o no más de un 1 %) más que la cantidad del agente activo farmacéutico que migra a la película que tiene Barex® como capa sellante.

20 Un método preferido para determinar si una película es antiarrastre es comparar la captación de agente activo con respecto a un homopolímero de polietileno de baja densidad lineal o Barex® como se describe anteriormente. En realizaciones preferidas, se realiza un ensayo de captación de fármaco en general de la siguiente manera:

25 Se fabrican diez bolsas con cada película de ensayo termosellando conjuntamente dos trozos de la película de muestra que miden cada uno 7,62 x 8,89 cm (3 x 3,5 pulgadas) en tres lados con la misma superficie que entra en contacto con el artículo enfocando entre sí. Después, se coloca una cantidad convencional del fármaco que se está ensayando en un trozo de 2,54 x 3,17 cm (1 x 1,25 pulgadas) de papel secante y el papel secante se coloca dentro de la bolsa que después se sella térmicamente.

30 Las bolsas se almacenan a 37,77 °C (100 °F) y 20 % de RH y se ensayan tres bolsas de cada estructura de película a los intervalos presentados, por ejemplo, los días 1, 7, 15 y 31. Después del tiempo asignado, se abren tres bolsas cortando el sellamiento final, y se retiran los papeles secantes. Las bolsas sin papel secante se aclaran con agua destilada para retirar cualquier residuo de fármaco que pudiera estar presente en la superficie del sellante y el exceso de agua se retira de las bolsas por agitación. Después, se colocan 5 ml de isopropanol con adición de un patrón interno (éter n-propílico de propilenglicol) en cada bolsa, que después se vuelve a sellar con sellamientos térmicos. Las bolsas reselladas se colocan en una mesa de agitación durante 90 minutos para facilitar la extracción de fármaco del sellante. Finalmente, los extractos de la bolsa se analizan por cromatografía de gases y se calcula la cantidad de fármaco eluido para cada bolsa.

Figuras

40 Con referencia ahora a las figuras, la figura 1 es un dibujo esquemático de una sección transversal de una película multicapa **10** de acuerdo con una realización descrita en la presente memoria. En la realización representada, la película **10** incluye seis capas. En una superficie está la capa **1** que entra en contacto con el producto, que comprende un copolímero de etileno y norborneno. Adyacente y en contacto con la capa **1** que entra en contacto con el producto está una capa voluminosa de poliolefina **2**. Adyacente y en contacto con la capa voluminosa de poliolefina **2** está una primera capa adhesiva intermedia **3**. Adyacente y en contacto con la primera capa adhesiva intermedia **3** está una capa de barrera para el oxígeno **4**. Adyacente y en contacto con la capa de barrera para el oxígeno **4** está una segunda capa adhesiva intermedia **5**. Adyacente y en contacto con la segunda capa adhesiva intermedia **5** está una capa protectora exterior **6**. Se entenderá que una película como se describe en la presente memoria puede tener cualquier número de una o más capas y que la película de seis capas representada en la figura 1 se muestra con propósitos de ejemplo. En algunas realizaciones, una capa voluminosa de poliolefina puede servir como capa adhesiva o de conexión.

55 Con referencia ahora a la figura 2, se muestra una vista esquemática de un producto farmacéutico **100** envasado. En la realización representada, el producto farmacéutico envasado incluye un producto farmacéutico **20** sellado en una película de envasado **10** como se describe en la presente memoria. Las líneas discontinuas en la figura 2 representan los límites de un volumen interior sellado **15** formado por la película **10** (en este caso, enrollada alrededor del producto **20** y sellada).

En algunas realizaciones, puede colocarse una sola red de bobina de película de bolsa en una máquina de envasado y plegarse conjuntamente y termosellarse y servir para formar bolsas termoselladas. Pueden usarse bolsas selladas de dos lados con un tercer lado plegado para envasar un artículo por un fabricante o envasador que coloca un producto

en la bolsa, y completa el sellamiento final para producir un envase sellado herméticamente que contiene, por ejemplo: un parte de suministro transdérmico de fármaco; una tira delegada disoluble oral que contiene un fármaco, aromatizante, agente antimicrobiano, odorizante y/o ingrediente microbiológicamente activo o combinación de los mismos; o un artículo para recoger y administrar una sustancia fisiológicamente activa.

- 5 Los resultados experimentales y las propiedades presentadas se basan en los siguientes métodos de ensayo o métodos de ensayo sustancialmente similares salvo que se indique de otro modo.

Tasa de transmisión de oxígeno (O₂GTR): ASTM D-3985-81

Tasa de transmisión de vapor de agua (WVTR): ASTM F 1249-90

Calibre: ASTM D-21 03

- 10 Índice de fusión (M.I.): ASTM D-1238, condición E (190 °C) (excepto para polímeros basados en propeno (>50 % de contenido de C₃) ensayados en condición TL (230 °C))

Punto de fusión: ASTM D-3418, DSC con 5 °C/min de tasa de calentamiento

Temperatura de transición vítrea T_g ASTM D3418

Brillo: ASTM D-2457, 45° de ángulo

- 15 Ensayo de contacto directo de nicotina

Se fabrican diez bolsas con cada película de ensayo termosellando conjuntamente dos trozos de la película de muestra que miden cada uno 7,62 x 8,89 cm (3 x 3,5 pulgadas) en tres lados con la misma superficie que entra en contacto con el artículo enfocando entre sí. Después, se colocan 50 µl de nicotina pura en un trozo de 2,54 x 3,17 cm (1 x 1,25 pulgadas) de papel secante y el papel secante se coloca dentro de la bolsa que después se sella térmicamente.

- 20 Las bolsas se almacenan a 37,77 °C (100 °F) y 20 % de RH y se ensayan dos bolsas de cada estructura de película a los intervalos presentados, por ejemplo, los días 1, 2, 8, 15 y 31. Después del tiempo asignado, se abren dos bolsas cortando un sellamiento final, y se retiran los papeles secantes. Las bolsas sin papel secante se aclaran con agua destilada para retirar cualquier líquido de nicotina que pudiera estar presente en la superficie del sellante y el exceso de agua se retira de las bosas por agitación. Después, se colocan 5 ml de isopropanol con adición de un patrón interno (éter n-propílico de propilenglicol) en cada bolsa, que después se vuelve a sellar con sellamientos térmicos. Las bolsas reselladas se colocan en una mesa de agitación durante 90 minutos para facilitar la extracción de nicotina del sellante. Finalmente, los extractos de la bolsa se analizan por cromatografía de gases y se calcula la cantidad de nicotina eluida para cada bolsa.

Ensayo de vapor de nicotina

- 30 Se fabrican diez bolsas con cada película de ensayo termosellando conjuntamente dos trozos de la película de muestra que miden cada uno 7,62 x 8,89 cm (3 x 3,5 pulgadas) en tres lados con la misma superficie que entra en contacto con el artículo enfocando entre sí. Después, se colocan 50 µl de nicotina pura en un trozo de 2,54 x 3,17 cm (1 x 1,25 pulgadas) de papel secante. El papel secante entonces se enrolla en lámina perforada que tiene aproximadamente 20 perforaciones de aguja por lado. El papel secante enrollado en lámina se coloca dentro de la bolsa que después se sella térmicamente. El enrollamiento de lámina perforada evita el contacto directo de la nicotina absorbida en papel secante con la capa sellante de la película.

- 35 Las bolsas que contienen papel secante se almacenan a 37,77 °C (100 °F) y 20 % de RH. Se ensayan dos bolsas de cada estructura de película a los intervalos registrado, por ejemplo, los días 1, 2, 8, 15 y 31 de la siguiente manera. Después del tiempo asignado, se abren dos bolsas cortando un sellamiento final, y se retiran los papeles secantes recubiertos de lámina. Después, se colocan 5 ml de isopropanol con adición de un patrón interno (éter n-propílico de propilenglicol) en cada bolsa y cada bolsa sin papel secante se vuelve a sellar con sellamientos térmicos. Las bolsas reselladas se colocan entonces en una mesa de agitación durante 90 minutos para facilitar la extracción de nicotina del sellante. Finalmente, los extractos de la bolsa se analizan por cromatografía de gases y se calcula la cantidad de nicotina eluida para cada bolsa.

- 40 Los valores de nicotina eluida se miden por los métodos descritos anteriormente o ensayos similares a los mismos, salvo que se indique de otro modo.

Ensayo de captación de fármaco

- 45 Se fabrican diez bolsas con cada película de ensayo termosellando conjuntamente dos trozos de la película de muestra que miden cada uno 7,62 x 8,89 cm (3 x 3,5 pulgadas) en tres lados con la misma superficie que entra en contacto con el artículo enfocando entre sí. Después, se coloca una cantidad convencional del fármaco que se está ensayando en un trozo de 2,54 x 3,17 cm (1 x 1,25 pulgadas) de papel secante y el papel secante se coloca dentro de la bolsa que después se sella térmicamente.

Las bolsas se almacenan a 37,77 °C (100 °F) y 20 % de RH y se ensayan tres bolsas de cada estructura de película a los intervalos presentados, por ejemplo, los días 1, 7, 15 y 31. Después del tiempo asignado, se abren tres bolsas cortando el sellamiento final, y se retiran los papeles secantes. Las bolsas sin papel secante se aclaran con agua destilada para retirar cualquier residuo de fármaco que pudiera estar presente en la superficie del sellante y el exceso de agua se retira de las bosas por agitación. Después, se colocan 5 ml de isopropanol con adición de un patrón interno (éter n-propílico de propilenglicol) en cada bolsa, que después se vuelve a sellar con sellamientos térmicos. Las bolsas reselladas se colocan en una mesa de agitación durante 90 minutos para facilitar la extracción de fármaco del sellante. Finalmente, los extractos de la bolsa se analizan por cromatografía de gases y se calcula la cantidad de fármaco eluido para cada bolsa.

10 Ensayo de vapor de fármaco

Se fabrican diez bolsas con cada película de ensayo termosellando conjuntamente dos trozos de la película de muestra que miden cada uno 7,62 x 8,89 cm (3 x 3,5 pulgadas) en tres lados con la misma superficie que entra en contacto con el artículo enfocando entre sí. Después, se coloca una cantidad convencional del fármaco que se está ensayando en un trozo de 2,54 x 3,17 cm (1 x 1,25 pulgadas) de papel secante. El papel secante entonces se enrolla en lámina perforada que tiene aproximadamente 20 perforaciones de aguja por lado. El papel secante enrollado en lámina se coloca dentro de la bolsa que después se sella térmicamente. El enrollamiento de lámina perforada evita el contacto directo del fármaco absorbido en papel secante con la capa sellante de la película.

Las bolsas se almacenan a 37,77 °C (100 °F) y 20 % de RH. Se ensayan tres bolsas de cada estructura de película a los intervalos registrados, por ejemplo, los días 1, 7, 15 y 31 de la siguiente manera. Después del tiempo asignado, se abren tres bolsas cortando el sellamiento final, y se retiran los papeles secantes cubiertos de lámina. Después, se colocan 5 ml de isopropanol con adición de un patrón interno (éter n-propílico de propilenglicol) en cada bolsa y cada bolsa sin papel secante se vuelve a sellar con sellamientos térmicos. Las bolsas reselladas entonces se colocan en una mesa de agitación durante 90 minutos para facilitar la extracción de fármaco del sellante. Finalmente, los extractos de la bolsa se analizan por cromatografía de gases y se calcula la cantidad de fármaco eluido para cada bolsa.

25 Los valores de fármaco eluido se miden por los métodos descritos anteriormente o ensayos similares a los mismos, salvo que se indique de otro modo.

Espectroscopia Raman

Con propósitos de ilustración, ahora se describe un método de espectroscopia Raman para muestras en contacto directo con una composición de nicotina. Se entenderá que el método puede modificarse fácilmente para su uso con contacto de fármaco indirecto o para su uso con otros fármacos.

Se analizaron muestras de película en contacto directo con nicotina durante un tiempo especificado usando un microscopio confocal Raman (Thermo Fisher DXRxi) usando un objetivo 100x (apertura numérica: 0,90), una longitud de onda láser de 532 nm (10 mW de potencia en el punto de muestreo) y un tiempo de exposición de 0,04 segundos por espectro. El tamaño de mancha estimado en la muestra fue 0,2 µm y la apertura confocal usada fue 25 µm. Se recogieron los espectros entre los números de onda 500-3500 cm⁻¹. Los espectros se recogieron en forma de un perfil profundo de una sección de la película (100 x 100 µm) con una imagen Raman con tamaño de píxeles especificado de 2 µm y el número total de exploraciones fue 10. Como resultado, cada imagen Raman está compuesta de los resultados de 25 000 espectros. La imagen Raman se generó usando programa informático patentado (Thermo Fisher Scientific) incluido con el microscopio Raman usado. Se usó el área bajo los picos (intervalo de número de onda: 1004-1064 cm⁻¹) para indicar la concentración relativa de nicotina en cada punto en la imagen Raman generada en una escala de arcoíris (baja: azul, alta: roja). El líquido de nicotina pura tiene picos a 1026 cm⁻¹ y 1042 cm⁻¹.

Los siguiente son ejemplos dados para ilustrar la invención, pero estos ejemplos no deben aceptarse como limitantes del alcance. Todos los porcentajes son en peso salvo que se indique de otro modo.

Se contemplan películas de 6, 7, 8, 9 o más capas. Las películas multicapa innovadoras pueden incluir capas o polímeros adicionales para añadir o modificar diversas propiedades de la película deseada, tal como capacidad de termosellado, adhesión entre capas, resistencia a arrugas, resistencia a perforación, capacidad de impresión, dureza, propiedades de barrera para gases y/o agua, resistencia a la abrasión, capacidad de impresión y propiedades ópticas tales como brillo, turbidez, libertad respecto a revestimientos, estrías o geles. Estas capas pueden formarse por cualquier método adecuado, incluyendo coextrusión, recubrimiento por extrusión y laminación.

Salvo que se indique de otro modo, las resinas termoplásticas utilizadas en la presente invención en general están disponibles en el mercado en forma de gránulos y, como se reconoce en general en la técnica, pueden combinarse en estado fundido o mezclarse mecánicamente por métodos bien conocidos usando equipos disponibles en el mercado, incluyendo volteadores, mezcladoras o licuadoras. Además, si se desea, pueden incorporarse aditivos bien conocidos tales como auxiliares de procesamiento, tales como agentes de deslizamiento, agentes antiobstrucción y pigmentos, y mezclas de los mismos en la película o aplicarse a una o más superficies de la misma, por ejemplo, mezclando antes de extrusión, espolvoreo, pulverización, aplicación con rodillo de contacto, etc. Típicamente las resinas y cualquier aditivo deseado se mezclan y se introducen en una extrusora donde las resinas se plastifican en estado fundido por calentamiento y después se transfieren a un troquel de extrusión (o coextrusión). Las temperaturas

de la extrusora y el troquel en general dependerán de la resina particular o mezclas que contienen resina que se estén procesando y los intervalos de temperatura adecuados para resinas disponibles en el mercado son conocidas en general en la técnica, o se proporcionan en boletines técnicos disponibles de los fabricantes de resinas. Las temperaturas de procesamiento pueden variar dependiendo de otros parámetros de procesamiento elegidos.

5 Ejemplos 1-5

Los ejemplos 1-4 son ejemplos comparativos (no de la invención). El ejemplo 5 es un ejemplo de acuerdo con la presente invención. En todos los ejemplos, se proporciona una película multicapa que tiene una película de base y película sellante conectada. La película sellante tiene una capa superficial que está diseñada para entrar en contacto con el artículo a envasar, por ejemplo, un artículo de parche transdérmico, y para permitir el termosellado de la película multicapa para formar un recipiente tal como una bolsa. La capa sellante de EAA/LDPE/COC de la invención y las capas sellantes comparativas se recubrieron por extrusión o se laminaron de forma adhesiva. En todos los ejemplos 1-5, se fabricó una película de base multicapa que tiene la siguiente estructura: OPET / imprimación / PE / EAA / lámina y se varió solamente la película sellante conectada.

Película de base

15 La película de base comprendía cinco capas que tienen una estructura ordenada de:

/Capa 1/Capa 2/Capa 3/Capa 4/Capa 5/ correspondiente a:

/capa exterior 1/capa de imprimación 2/capa voluminosa 3/capa adhesiva 4/ 2 capa 5/; o más particularmente, /OPET/PEI/LDPE/EVA/lámina Al/.

20 La capa 1 era una película disponible en el mercado de tereftalato de polietileno (OPET) orientada biaxialmente, de 23,36 μm (0,92 mil), tratada con corona en un lado. La película de OPET tratada recibió un segundo tratamiento con corona en el lado tratado previamente antes de recibir un recubrimiento de anclaje de una imprimación de polietilenimina (PEI) de base acuosa (Capa 2) que se recubrió por contacto sobre el lado tratado con corona de la película de OPET y se secó justo antes de la laminación de la película de OPET en lámina de aluminio de 8,89 μm (0,35 mil) (Capa 5) usando una coextrusión de LDPE (Capa 3) y EAA (Capa 4). Las capas 3 y 4 se produjeron por coextrusión de las dos capas de LDPE y EAA. El lado recubierto de anclaje de la película de OPET se laminó en lámina de aluminio de 8,89 μm (0,35 mil) con una coextrusión de LDPE y EAA. El LDPE era una mezcla de un 87,5 % en peso de resina laminada de LDPE y un 12,5 % en peso de un colorante blanco en una resina transportadora. La barrera para el oxígeno y la humedad se proporcionaron mediante una lámina de aluminio disponible en el mercado.

Ejemplo comparativo 1

30 En el ejemplo 1, una película sellante de ionómero se recubrió por extrusión en una película de base de cinco capas hecha como se describe anteriormente. La superficie de lámina de aluminio de la película de base multicapa que tiene la estructura OPET/imprimación/LDPE/EAA/lámina se trató con corona y después se recubrió por extrusión con ionómero. El ionómero usado era una sal de cinc de copolímero de etileno-ácido metacrilato disponible en el mercado con la marca registrada Surlyn® 1652-1 y que tiene una densidad informada de 0,940 g/cm³ y un índice de fusión de 4,5 g/10 min.

35 La película multicapa resultante de seis capas tenía la siguiente estructura: 23,36 μm (0,92 mil) OPET / imprimación / coex (10,67 μm (0,42 mil) LDPE / 2,54 μm (0,1 mil) EAA) / 8,89 μm (0,35 mil) lámina 25,4 μm (1,0 mil) ionómero, y tenía un grosor nominal total de 2,8 mil (71 micrómetros).

Ejemplo comparativo 2

40 La película de base para el ejemplo 2 se produjo de la misma manera que para el ejemplo 1 excepto que la lámina de aluminio no se trató con corona antes de la adición de la película sellante. En el ejemplo comparativo 2, una coextrusión de tres capas de: EAA; LDPE; y una mezcla del 80:20 % en peso de LDPE:mLLDPE se recubrió por extrusión en la superficie de la lámina de aluminio de la película de base multicapa con la capa de EAA adherida a y en contacto directo con la lámina de aluminio. La película multicapa resultante tenía la siguiente estructura 23,36 μm (0,92 mil) OPET / imprimación / (10,67 μm (0,42 mil) LDPE / 2,54 μm (0,1 mil) EAA) / 8,89 μm (0,35 mil) lámina / 4,32 μm (0,17 mil) EAA / 0,65 mil LDPEI 10,92 μm (0,43 mil) LDPE:mLLDPE y un grosor total de 3,04 mil (77,2 micrómetros).

Ejemplo comparativo 3

50 La película de base para el ejemplo 3 se produjo de la misma manera que para el ejemplo 2. En el ejemplo comparativo 3, la película sellante era una película disponible en el mercado, de APET colada, tratada con corona. La película de APET recibió un tratamiento con corona adicional antes de la laminación adhesiva. La película de base y sellante se laminaron recubriendo la superficie de lámina de aluminio de la película de base multicapa que tiene la estructura OPET/imprimación/LDPE/EAA/lámina con un adhesivo de uretano de 2 partes usando un rodillo analox seguido de contacto de laminación con una película de APET colada tratada nuevamente con corona. La película de 7 capas resultante tenía la siguiente estructura: 23,36 μm (0,92 mil) OPET / imprimación / 10,67 μm (0,42 mil) LDPE / 2,54 μm

(0,1 mil) EAA) / 8,89 µm (0,35 mil) lámina/ 2,03 µm (0,08 mil) adhesivo / 50,8 µm (2 mil) APET (interior) y un grosor total de 3,9 mil (99 micrómetros).

Ejemplo comparativo 4

5 La película de base para el ejemplo 4 se produjo de la misma manera que para el ejemplo 2 excepto que la coextrusión de LDPE/EAA se aplicó ligeramente más gruesa. En el ejemplo comparativo 4, la película sellante era una película de poliacrilonitrilo tratada con corona. La película de poliacrilonitrilo recibió un tratamiento con corona adicional justo antes de la laminación. La superficie de lámina de aluminio de la película de base multicapa que tiene la estructura OPET/imprimación/LDPE/EAA/lámina entonces se recubrió con un adhesivo de uretano de 2 partes usando un rodillo analox y la estructura se laminó adhesivamente en la película de poliacrilonitrilo tratada nuevamente con corona. La película multicapa resultante tenía la siguiente estructura (exterior) 23,36 µm (0,92 mil) OPET / imprimación / 14,22 µm (0,56 mil) LDPE / 2,54 µm (0,1 mil) EAA) / 8,89 µm (0,35 mil) lámina / 1,78 µm (0,07 mil) adhesivo / 38,1 µm (1,5 mil) Barex (interior) y un grosor total de 88,9 µm (3,5 mil).

Ejemplo 5 (de la invención)

15 La estructura de película en el ejemplo 5 es ejemplar de una película de acuerdo con la presente invención. La película de base para el ejemplo 5 se produjo de la misma manera que para el ejemplo comparativo 2. En este ejemplo, la película sellante era una coextrusión de tres capas de EAA, LDPE y copolímero de etileno-norborneno (COC) que se recubrió por extrusión en la superficie de la lámina de aluminio de la película de base multicapa para producir una película de ocho capas que tiene la estructura: 23,36 µm (0,92 mil) OPET/imprimación/10,67 µm (0,42 mil) LDPE/2,54 µm (0,1 mil) EAN 8,89 µm (0,35 mil) lámina/4,32 µm (0,17 mil) EAA/16,51 µm (0,65 mil) LD/PE/10,92 µm (0,43 mil) COC y un grosor total de 3,0 mil (76 micrómetros). La película innovadora es muy adecuada para envasar artículos para recoger o administrar una sustancia fisiológicamente activa tal como parches transdérmicos de suministro de fármacos, o tiras delgadas disolubles orales y tiene propiedades ventajosas de barrera para la humedad, barrera para el oxígeno y bajo arrastre como se analiza a continuación. La película multicapa resultante se ensayó para varias propiedades que se presentan a continuación.

25 Ensayos de arrastre para los ejemplos 1-5

Cada una de las películas preparadas en los ejemplos 1-5 se ensayaron para el arrastre de nicotina mediante un "ensayo de contacto directo de nicotina" y un "ensayo de vapor de nicotina". Las propiedades se presentan en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2

N.º ej.	Capa sellante	Grosor capa sellante prom. (mil)	Ensayo de contacto directo de nicotina					Ensayo de vapor de nicotina				
			Cantidad de nicotina eluida (mg)					Cantidad de nicotina eluida (mg)				
			Día 1	Día 2	Día 8	Día 15	Día 31	Día 1	Día 2	Día 8	Día 15	Día 31
1	Ionómero	1,0	17,1	15,3	16,7	24,0	22,0	8,5	11,9	15,8	25,2	23,7
2	LDPE:mLLDPE mezcla 80:20 % en peso	0,43	10,5	10,8	13,3	17,0	15,8	5,76	7,85	11,5	17,2	16,2
3	APET	2	12,6	10,5	12,0	13,1	11,2	1,73	2,47	Filtra en bolsa	Filtra en bolsa	2,3
4	poliacrilonitrilo	1,5	0,05	0,00	0,00	0,03	0,03	0,21	0,36	0,49	0,70	1,08
5	COC	0,43	2,08	3,47	1,42	3,12	2,03	0,94	1,26	1,95	2,42	1,26

30

Ejemplo 6 - Ensayo de agentes adicionales

Estructuras ensayadas:

APET: 92 ga OPET / 7,5# White PE Coex / 35 ga lámina / 1,7# Adh. / 50,8 µm (2 mil) APET (35680-G)

CXB™: 92 ga OPET / 9,6# White PE Coex / 35 ga lámina / 1,7# Adh. / 50,8 µm (2 mil) CXB (LLDPE-COC) (35694-G)

Barex®: 92 ga OPET / 9,6# White PE Coex / 35 ga lámina / 1,7# Adh. / 50,8 µm (2 mil) Barex® (35434-G)

PE: 48 ga OPET / 9,6# White PE Coex / 35 ga lámina / 1,7# Adh. / 50,8 µm (2 mil) EVA (5 % VA) (35775-G)

92 ga OPET / 7,5# White PE Coex / 35 ga lámina / 18# EAA/LDPE (35417)

Ionómero: 48 ga OPET / 9,3# White PE Coex / 28,5 ga lámina / 15# ionómero (35698)

- 5 Cuando se eligen materiales de ensayo, se eligieron sellantes basados en PE como control negativo y se eligió Barex® como control positivo. El objetivo de un sellante antiarrastré es funcionar mejor que PE y mostrar funcionamiento cercano (si no coincidente) a Barex®

- 10 Con Barex® como producto de referencia para la captación, se estableció un objetivo de al menos un 85 % de funcionamiento de Barex®. Aunque cada aplicación diferirá en los requisitos de barrera, los que requieran captación mínima y estén actualmente en Barex® requerirán funcionamiento cercano al de Barex® para minimizar el riesgo de envasado.

En el caso del ensayo de captación de nicotina, CXB™ funcionó a un 95,2 % del funcionamiento de Barex® con contacto directo y un 98 % de funcionamiento de Barex® con contacto indirecto. En estudios posteriores de captación de nicotina, CXB™ tuvo más de un 98 % del funcionamiento de Barex®.

- 15 Captación de estradiol y HSP

Contacto directo

día	ionómero	Barex	APET	35775-PE	CXB
1	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
7	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
18	0,0073	0,0000	0,0000	0,0048	0,0055
30	0,0051	0,0000	0,0137	0,0000	0,0088
60	0,0029	0,0000	0,0161	0,0058	0,0132

Pueden detectarse cantidades muy pequeñas de estradiol en varias de las muestras. No está claro en este punto si los valores son indicativos de una tendencia exacta de captación.

- 20 Contacto indirecto (contacto de vapor)

día	ionómero	Barex	APET	35775-PE	CXB
1	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
7	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
18	0,00065	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
30	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
60	0,00000	0,00000	0,00296	0,01614	0,00000

En el ensayo de captación indirecta, PE y APET muestran cantidades detectables de estradiol, mientras que los otros materiales no muestran captación. Los valores de estradiol en este caso permanecen muy bajos.

HSP: (sin valor de RED para ionómero)

Valores de RED	CXB	Barex	PE (baja Tg)	PET
Estradiol	1,62	0,97	3,12	0,46

- 25

Raman: No pudo detectarse penetración de estradiol con espectroscopia Raman en las muestras de captación.

Captación de lidocaína, HSP y Raman

Contacto directo

Contacto directo (mg prom. de lidocaína)					
día	ionómero	Barex	APET	35775-PE	CXB
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1	0,3283	0,0467	0,0693	0,1559	0,0124
7	1,8896	0,1055	0,2392	0,5739	0,0214
18	1,9872	0,5642	0,3339	0,6513	0,0473
30	2,7984	0,1328	0,6924	0,8306	0,1347
60	2,85	0,43	1,19	0,72	0,25

El contacto directo muestra CXB como el mejor funcionamiento, incluso excediendo el funcionamiento de Barex®.

5 Contacto indirecto (contacto de vapor)

Contacto de vapor (mg prom. de lidocaína)					
día	ionómero	Barex	APET	35775-PE	CXB
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
1	0,0125	0,0090	0,0083	0,0137	0,0055
7	0,0400	0,0199	0,0194	0,0276	0,0075
14	0,0492	0,0352	0,0272	0,0536	0,0107
30	0,0664	0,0719	0,0506	0,0809	0,0209
60	0,3570	0,2999	0,1717	0,2452	0,1389

De nuevo, con contacto de vapor, CXB™ es el que mejor funciona.

HSP:

Valores de RED	CXB	Barex	PE (baja Tg)	PET
Lidocaína	1,32	0,9	2,85	0,23

- 10 Raman: La penetración de lidocaína pudo observarse solamente en ionómero y PE después de 28 días de contacto directo. La penetración de PE provocó difusión de lidocaína todo el trayecto a través de la capa sellante y sedimentación en la interfase de sellante/lámina.

- 15 Basándose en los resultados de los ejemplos anteriores, los autores de la invención ahora creen que dos factores desempeñan una función en las características de penetración; concretamente, las interacciones termodinámicas y cinéticas. De nuevo, basándose en los resultados presentados en la presente memoria, los autores de la invención creen que estas dos interacciones, conjuntamente, proporcionarán una compresión más completa de las propiedades de penetración de una película sellante con respecto a cualquier factor aislado. Las interacciones termodinámicas pueden predecirse a través de modelado de solubilidad. Las interacciones cinéticas se basan en la estructura del polímero y el peso molecular del agente activo en el producto. Suponiendo que todos los fármacos transdérmicos son
- 20 de bajo peso molecular, las características del polímero pueden usarse para predecir la interacción cinética. En este caso, puede usarse la Tg como factor para determinar la tasa a la que difundirá un fármaco a través de un polímero, provocando una mayor Tg una menor tasa de difusión. Sin embargo, la Tg debe ser suficientemente baja para permitir que el polímero sea termosellable. Por tanto, el valor de HSP RED puede factorizarse, indicando valores de RED mayores solubilidades menores (factor termodinámico). Cuanto más soluble sea el fármaco en el sellante, más

penetración se producirá. Las películas o capas termosellables antiarrastre de baja penetración pueden obtenerse equilibrando RED (factor termodinámico) y Tg (factor cinético).

5 Basándose en los resultados presentados en la presente memoria, los autores de la invención creen que las películas o capas que comprenden un 90 % o más de un copolímero de etileno y norborneno y que tienen una temperatura de transición vítrea de 50-138 °C, un contenido de comonomero de etileno-norborneno de un 20-40 % molar de etileno y un 30-60 % molar de norborneno, o una temperatura de transición vítrea de 50-138 °C y un contenido de comonomero de etileno-norborneno de un 20-40 % molar de etileno y un 30-60 % molar de norborneno pueden proporcionar una película o capa termosellable que sea antiarrastre con respecto a varios agentes farmacéuticos activos, particularmente los que tienen valores de HSP RED de 0,5 o mayores, tales como 0,6 o mayores, 0,7 o mayores, 0,8
10 o mayores, 0,9 o mayores, o 1 o mayores.

REIVINDICACIONES

1. Un producto farmacéutico envasado, que comprende:

5 una película que comprende una capa sellante que entra en contacto con el producto que comprende al menos un 90 % en peso de un copolímero de etileno y norborneno que tiene una temperatura de transición vítrea en un intervalo de 50 °C a 110 °C, en el que la capa sellante que entra en contacto con el producto define un volumen interior sellado; y

10 un producto que comprende un agente activo farmacéutico dispuesto en el volumen interior del envase sellado, en el que el agente farmacéutico está opcionalmente en contacto con la capa sellante, en el que el agente activo farmacéutico comprende un parámetro de solubilidad de Hansen para la capa sellante que entra en contacto con el producto de 0,5 o mayor, y en el que el agente activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en fentanilo, nicotina, lidocaína, estradiol, clonidina, etinil estradiol, oxibutinina, buprenorfina, granisetron, metilfenidato y escopolamina.

2. El producto farmacéutico envasado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente activo farmacéutico comprende un parámetro de solubilidad de Hansen para la capa sellante polimérica de 1 o mayor.

15 3. El producto farmacéutico envasado de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la capa sellante consiste esencialmente en copolímero de etileno y norborneno.

4. El producto farmacéutico envasado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto que comprende el agente activo farmacéutico comprende un parche transdérmico que comprende el agente activo farmacéutico.

20 5. Un método para envasar un producto farmacéutico que comprende un agente activo farmacéutico, comprendiendo el método:


sellar el producto farmacéutico en un interior de una película de envasado, en el que la película comprende una capa sellante que comprende al menos un 90 % en peso de un copolímero de etileno y norborneno que tiene una temperatura de transición vítrea en un intervalo de 65 °C a 110 °C,

25 en el que sellar el producto farmacéutico en el interior de la película de envasado comprende colocar el agente farmacéutico en contacto con la capa sellante, y

30 en el que el agente activo farmacéutico comprende un parámetro de solubilidad de Hansen para la capa sellante polimérica de 0,5 o mayor, y en el que el agente activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en fentanilo, nicotina, lidocaína, estradiol, clonidina, etinil estradiol, oxibutinina, buprenorfina, granisetron, metilfenidato y escopolamina.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agente activo farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en nicotina, lidocaína, estradiol, clonidina, etinil estradiol, buprenorfina, granisetron, y escopolamina.

7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en el que el agente activo farmacéutico comprende un parámetro de solubilidad de Hansen para la capa sellante polimérica de 0,7 o mayor.

10 

<u>6</u>
<u>5</u>
<u>4</u>
<u>3</u>
<u>2</u>
<u>1</u>

FIG. 1

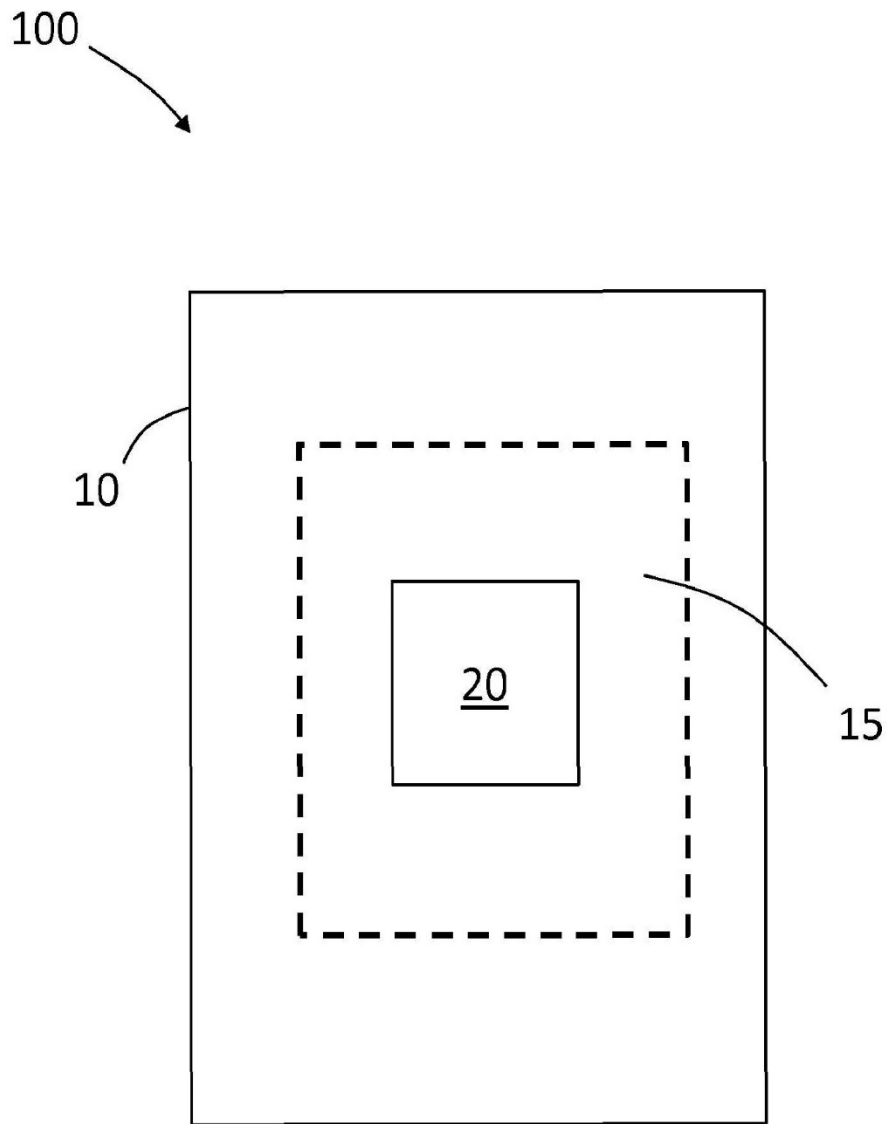


FIG. 2