

(10) ES (11) (21) (22)	NUMERO <b>287385</b>	(10) Y
	FECHA DE PRESENTACION <b>12 JUN. 1985</b>	



ESPAÑA

Réf. 1125-hf

**MODELO DE UTILIDAD**

16 DIC. 1985

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 34 23 328.8	(32) FECHA 23 Junio 1984	(33) PAIS Alemania
---	-----------------------------	-----------------------

(34) FECHA DE PUBLICIDAD	(35) CLASIFICACION INTERNACIONAL Int. Cl. <u>AGIF 13/02</u>
--------------------------	--

(36) TITULO DE LA INVENCIÓN "ESPARADRAPO AUTOADHESIVO"
---

(71) SOLICITANTE (S) BEIERSDORF AG
---------------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Unnastrasse 48, Hamburg 20 (Alemania)
--

(72) INVENTOR (ES) Dr. Erich Nick Dr. Günter Guse Dr. Bodo Asmussen
--

(73) TITULAR (ES) BEIERSDORF AG
------------------------------------

(74) REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial
---

DESCRIPCION

Este invento se refiere a un esparadrapo autoadhesivo con segmentos separados de materia activa sobre un soporte, para aplicación transdérmica.

- Conocidos son los esparadrapos para la aplicación transdérmica de materias activas. Además de algunos de esos esparadrapos que se hallan en el comercio, existe una multitud de publicaciones y patentes que se refieren a ellos. En ellas se siguen fundamentalmente diversas vías.
- 5.
10. Una de las vías consiste en disponer materia activa en un receptáculo que está apantallado respecto a la piel por una membrana reguladora y que cede a través de ésta una cantidad controlada de materia activa a la piel. La materia activa, los componentes del receptáculo y la membrana deben estar cuidadosamente concertados entre sí, por lo que este sistema no es utilizable para cualquier materia activa. Además, la fabricación de un esparadrapo de este tipo resulta cara, a causa de la complicación de la estructura.
- 15.
20. Una vía fundamentalmente distinta adoptan los sistemas en los que la materia activa está incorporada en la masa adhesiva del esparadrapo. También aquí es necesario concertar cuidadosamente entre sí la materia activa y la masa adhesiva. Pero aunque estos sistemas son de fabricación más sencilla y económica, ocasionan forzosamente interacciones entre la materia activa y el
- 25.

adhesivo, tanto más cuanto que por lo regular las materias adhesivas no están constituidas por ingredientes individuales, definidos, sino que consisten en mezclas de mucha diversidad.

5. La DE-OS 3 202 775 describe además un esparadrapo adhesivo para la aplicación transdérmica de una materia activa en el que la materia activa está impresa en forma de segmentos separados sobre la superficie adhesiva del esparadrapo. Si bien este esparadrapo resulta
10. fabricable económicamente, tiene inconvenientes importantes y a causa de ello no ha podido imponerse en la práctica. En particular, las interacciones entre la materia activa y la masa adhesiva perjudican la dispensación regular y por tiempo prolongado de la materia activa
15. a través de la piel, a causa de emigraciones recíprocas, especialmente de materia activa hacia la masa adhesiva y de plastificantes o substancias afines a los plastificantes hacia los segmentos de materia activa, según las influencias externas, como la temperatura y la humedad.
20. Un esparadrapo así no puede cumplir las severas normas que regulan la admisión legal de un esparadrapo como medicamento, sobre todo por lo que se refiere a la necesaria estabilidad en almacenamiento en condiciones posiblemente agravadas, en las cuales pueden desarrollarse
25. fenómenos de migración por períodos de tiempo prolongados.

Objetivo del invento ha sido pues crear un esparadrapo autoadhesivo para la aplicación transdérmica que carezca, por completo o en gran extensión,

de los inconvenientes de que adolece el estado de la técnica. En particular, se aspiraba a crear un esparadrappo que de una parte resultara de fabricación económica y que por otra parte no estuviera afecto de los problemas de la migración de adhesivo hacia materia activa y viceversa, o sea que en todo lo posible se evitara cualquier tipo de interacción de ambos componentes.

En consecuencia, el invento se refiere a un esparadrappo autoadhesivo con segmentos separados de materia activa sobre un soporte, para aplicación transdérmica, caracterizado en que sobre el soporte están dispuestos, separados espacialmente de los segmentos de materia activa, unos segmentos de materia adhesiva constituidos por sistemas de adhesivo que se pueden elaborar como dispersión, plastisol u organosol; y en que tanto los segmentos de materia adhesiva como los segmentos de materia activa tienen forma aproximada de calota y por su base están fijados al soporte.

Es particularmente ventajoso que las cúspides de los segmentos de materia activa y los de materia adhesiva tengan más o menos la misma altura respecto al soporte. Se logra así un buen contacto uniforme de ambos elementos con la superficie de la piel.

El esparadrappo de este invento queda así exento de interacción entre la materia activa y el adhesivo. La ventaja que de ello se deriva es en particular que pueden emplearse como adhesivos ya de sí conocidos del tipo de dispersión y similares, y que

de otra parte la materia activa puede ser elaborada junto con coadyuvantes farmacéuticos apropiados, que son útiles para la fijación de la materia activa en el esparadrapo de este invento y para la difusión de ella a través de la piel. Ya no hay necesidad de desarrollar una galénica del adhesivo cortada al patrón de la materia activa respectiva ni, viceversa, una galénica del principio activo cortada al patrón de la materia adhesiva. Resulta además un sistema extraordinariamente variable, con el cual se hacen asequibles para la aplicación transdérmica materias activas de la más diversa índole.

Es ventajoso aplicar tanto los segmentos de adhesivo como los segmentos de materia activa en dispersiones respectivas con alto contenido de materia sólida, mediante procedimiento de impresión. En concepto de procedimientos de impresión es apto aquí el huecograbado, pero en particular la serigrafía, que se distingue por la sencillez de manipulación y por una economía extraordinaria, al par de la exacta disposición de los segmentos.

Se prefiere que los segmentos de adhesivo y los segmentos de materia activa estén dispuestos en orden regular, impuesto por la geometría de los dispositivos de serigrafía. El diámetro de la base de las calotas es entonces preferentemente de unas 5000 milimicras a lo sumo, en particular de 200 a 1500 milimicras. No obstante, si se quiere se pueden confeccionar perfectamente también calotas mayores.

En virtud del espacio que separa la materia activa del adhesivo, éste puede estar constituido por sustancias adhesivas que se conocen como favorables para la piel y que, como se ha dicho antes, son elabora-

5. bles. Resultan idóneas, entre otras, el caucho, los ésteres de ácido poliacrílico o el poliisobutileno, eventualmente junto con resinas aglutinantes. Estos adhesivos se elaboran con ventaja a partir de dispersiones acuosas y concentradas de adhesivos fijadores tixotrópicos en las que el contenido de materia sólida es preferentemente de 55 a 65 % en peso. Son aptos por ejemplo los adhesivos fijadores a base de ésteres de ácido acrílico o metacrílico con radicales alquílicos de 4 a 18 átomos de carbono, como el éster butílico de ácido acrílico, el éster etilhexílico de ácido acrílico, el éster estearílico de ácido acrílico, reticulados o sin reticular, en cuyo caso puede suscitarse eventualmente por medio de chorro de electrones una reticulación.

20. El principio de la impresión serigráfica de rotación consiste en el empleo de una plantilla redonda en forma de tambor, sin costura, giratoria y con perforaciones. Dentro de la periferia, una rasqueta redonda o cuadrada, sostenida mecánica o magnéticamente, imprime por las perforaciones de la pared de la plantilla la dispersión alimentada al tambor sobre la cinta de soporte. Esta, que pasa con una velocidad que concuerda con la velocidad periférica del tambor de serigrafía, es oprimida por un cilindro antagonista contra la periferia externa del tambor serigráfico.

Para la fabricación del esparadrapo de este invento se emplean dos trenes de serigrafía en marcha sincrónica, conectados uno tras otro de manera apropiada, los cuales colocan con precisión el adhesivo y luego

5. la materia activa de acuerdo con la geometría de los orificios del tamiz serigráfico. El tamaño y la dosificación de las superficies micrónicas de adhesivo y de materia activa que se van formando como calotas se pueden determinar exactamente mediante el diámetro de las perforaciones del tamiz y el espesor de la pared del tamiz.

10.

El número de posibilidades de disposición es ilimitado y puede elegirse a voluntad. De ahí resulta además como ventaja económica de este modo de fabricación, que la preparación de adhesivo y la preparación

15. de materia activa pueden aplicarse en una misma línea de producción, y ello con gran exactitud de dosificación.

Las dispersiones deberían ser gelosas hasta pastosas y formar, después de la desecación, una película elástica, por ejemplo después de la adición de alcohol polivinílico, de polivinilpirrolidona, de derivados acuosos de celulosa o de otros agentes filmógenos más o menos o menos solubles en agua. También pueden elaborarse por medio de la dispersión materias microencapsuladas.

20.

Es posible además aplicar por separado y con precisión a la substancia activa materias formadoras de membrana, mediante la conexión en línea de otro tren más de serigrafía, sin que ello perjudique el efecto adhesivo.

25.

Si ha de procederse a una reticulación por chorro de electrones, es ventajoso efectuarla después de la aplicación del adhesivo y antes de la aplicación de la materia activa, sin interrumpir la línea de producción.

5.

Al final se seca el revestimiento, con ventaja en un canal de aire caliente o mediante irradiación infrarroja o de alta frecuencia. Como soporte entran en consideración particularmente las láminas impermeables a la difusión. Son aptos en especial los soportes a los cuales el adhesivo y la preparación de materia activa se fijan sin agentes auxiliares. Pero en ocasiones se puede tratar también suplementariamente la superficie del soporte, por ejemplo mediante descargas de efecto corona o revestimiento con un imprimador de fijación que prepara el anclaje.

10.

15.

Materias activas aptas para la aplicación transdérmica son muchísimas las que se conocen. Así, la EP-OS 72 251 describe una serie de tales materias activas. A título de ejemplos, he ahí unas cuantas:

20.

Antihipertónicos

Antihipotónicos

Vasodilatadores

Beta-bloqueadores

25.

Calciantagonistas

Antieméticos

Antitusivos

Sedantes

Analgésicos.

Psicofármacos

Antiasmáticos

Antirreumáticos

Antiarrítmicos

Antihistamínicos

Hormonas

Antibióticos

Citostáticos

En las figuras adjuntas se ilustra el invento a título de ejemplo sin que con ello se pretenda ninguna limitación. Como es lógico, el experto está capacitado, en virtud de sus conocimientos, para introducir modificaciones apropiadas, sin que ello signifique que se eluda el ámbito de protección del invento.

La figura 1 muestra un esparadrapo autoadhesivo conforme al invento, mientras que la figura 2 presenta una sección transversal del esparadrapo de la figura 1.

Sobre un soporte 1 se hallan, según la figura 1, unos segmentos 2 de adhesivo y unos segmentos 3 de materia activa, en forma de calota, que están cubiertos en parte por una cubierta 4, una porción de la cual aparece alzada en el dibujo.

Es ventajoso que la cubierta 4 esté hecha repulsora del adhesivo en la cara vuelta hacia los segmentos 2 de adhesivo y los segmentos 3 de materia activa; siempre que la propia cubierta 4 no sea ya de por sí repulsora del adhesivo.

La figura 2 muestra en cambio una variante completada, con el soporte 1, los segmentos de adhesivo 2 y los segmentos de materia activa 3, montados en un impartidor de fijación 6 y cubiertos con una película desprendible 4. En la cara inferior del soporte 1 se halla una laca recubridora 5, que puede estar constituida por una capa de barniz o por una capa de metal vaporizado.

EJEMPLO 1

A. Confección de una preparación de materia activa

5. Se deslién en frío, por agitación, 27,35 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603) en una mezcla de 30 partes en peso de isopropanol, 30 partes en peso de agua y 8,20 partes en peso de 1,2-propilenglicol.

10. Con agitación constante, se calienta la mezcla a 50° C hasta que se ha originado una solución límpida. Se mezclan cuidadosamente a esta solución 4,45 partes en peso de moxonidina micronizada.

B. Confección de una preparación de adhesivo

15. Por adición de 4 partes en peso de una solución amoníaco acuosa de 16 % de un ácido poliarílico (Collacral P) se espesan 100 partes en peso de una dispersión acuosa, corriente en el comercio, a base de éster acrílico (Acronal 80 D), hasta viscosidad de 200 Pa<sub>s</sub> aproximadamente.

C. Proceso de impresión

20. Por medio de un primer tren rotatorio de serigrafía y haciendo pasar la cinta a velocidad de 20 metros por minuto se recubre con la preparación de materia activa una lámina de tereftalato de polietileno de 15 milimicras de espesor, aluminizada por un solo lado y laqueada del color de la piel (Hostaphan RN 15).  
25. Se emplea un cilindro de serigrafía que crea hileras de

- puntos en el sentido longitudinal de la cinta. Cada uno de los puntos tiene unas 400 milimicras de diámetro en la base; la distancia entre los puntos es, en el sentido longitudinal de la cinta, de unas 100 milimicras, y en el sentido transversal, de unas 600 milimicras.
- 5.

- La cantidad aplicada se regula, mediante el ajuste de la rasqueta, de modo que se originen puntos calotiformes que en estado seco tengan una altura de 160 milimicras aproximadamente. Estos corresponde a una cantidad de aplicación de unos 25 gramos de la preparación de materia activa por metro cuadrado de soporte.
- 10.

La desecación se efectúa en un canal de aire caliente de 6 metros de longitud, a unos 70° C.

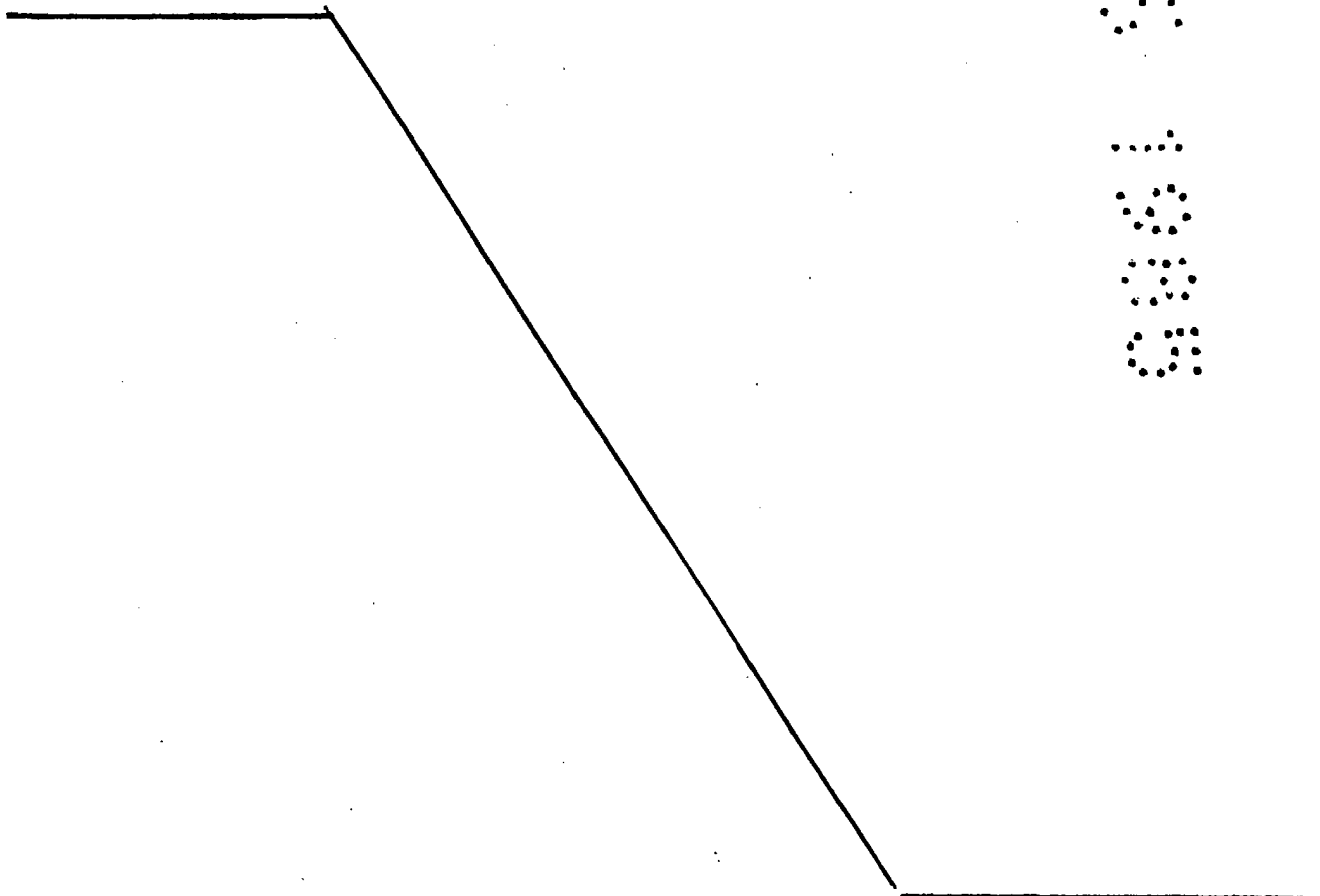
- A continuación, un segundo tren rotatorio de serigrafía, del mismo tipo que el anterior, imprime hileras de puntos de la preparación de adhesivo entre las hileras de puntos desecados portadores de la materia activa. Para ello se regulan el tamaño de los puntos, la altura de los puntos y por consiguiente también la cantidad total aplicada a los mismos valores que se han empleado para la materia activa.
- 15.
- 20.

- Tras este segundo tren impresor sigue otra vez un túnel secador del tipo que se ha descrito, y a continuación un tren de forrado, en el cual se cubre la cinta con una película protectora para desprender más tarde, por ejemplo con una lámina de tereftalato de polietileno aluminizada y siliconizada por un solo lado, de 100 milimicras de espesor (Hostaphan RN 100).
- 25.

D. Confección

5. La cinta impresa dos veces, desecada y recubierta se divide ahora en esparadrapo individual de cualquier tamaño, según la dosificación que se desee de materia activa. Si, por ejemplo, se elige un tamaño de 25 centímetros cuadrados, se tienen para cada uno alrededor de 5000 puntos de materia activa y de adhesivo, lo que corresponde a un contenido de 7 miligramos de moxonidina.

10. Estos esparadrapos se sueldan individualmente en un embalaje primario impermeable a la difusión, por ejemplo una bolsita plana hecha de material compuesto de PE-Alu-papel.



REIVINDICACIONES

1. Esparadrapo autoadhesivo, con segmentos separados de materia activa sobre un soporte, para aplicación transdérmica, caracterizado en que sobre el soporte (1) están dispuestos, separados espacialmente de los segmentos de materia activa (3), unos segmentos de materia adhesiva (2) constituidos por sistemas de adhesivo que se pueden elaborar como dispersión, plastisol u organosol; y en que tanto los segmentos de materia adhesiva (2) como los segmentos de materia activa (3) tienen forma aproximada de calota y por su base están fijados al soporte (1).

2. Esparadrapo conforme a la reivindicación 1, caracterizado en que las cúspides de los segmentos de materia activa (3) y los de materia adhesiva (2) tienen más o menos la misma altura respecto al soporte (1).

3. Esparadrapo conforme a las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado en que tanto los segmentos de adhesivo (2) como los segmentos de materia activa (3) se aplican a partir de dispersiones respectivas con alto contenido de materia sólida, en procedimiento de impresión del tipo del huecograbado o, en particular, de la serigrafía.

4. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que los segmentos de adhe-

sivo (2) y los segmentos de materia activa (3) están dispuestos en sucesión regular y tienen en la base de la calota unas 5000 milimicras de diámetro a lo sumo, particularmente de 200 a 1500 milimicras de diámetro.

5. 5. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que los segmentos de adhesivo (2) están constituidos por un adhesivo favorable para la piel, por ejemplo un adhesivo a base de caucho, de éster poliacrílico o de poliisobutileno, eventualmente junto con resinas glutinantes.

10. 6. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que los segmentos de adhesivo (2) están aplicados a partir de dispersiones acuosas de adhesivos fijadores tixotrópicos con un contenido de materia sólida de 55 a 65 % en peso.

15. 7. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que los segmentos de adhesivo (2) se reticulan ulteriormente, por ejemplo mediante chorro de electrones.

20. 8. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que los segmentos de materia activa (3) contienen una materia activa, eventualmente junto con materias farmacéuticas auxiliares y de soporte o vehículo, en forma apropiada para la aplicación transdérmica.

25.

9. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que el soporte (1) para la materia activa es impermeable y eventualmente está revestido de un impartidor defijación, para los segmentos (2) y (3), y/o de una capa cobertora (5), o similar, adyacente por fuera.

10. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado en que la materia activa es la 2-metil-4-cloro-6-métoxi-5-(2-imidazolin-2-il)-amino-pirimidina (moxonidina).

11. Esparadrapo conforme a una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que una parte de los segmentos de materia activa (3) contiene una materia activa, mientras que el resto de los segmentos (3) contiene otra materia activa.

12. Esparadrapo autoadhesivo.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 JUN. 1985  
p.a.

JAIMÉ ISERN  
D. P.  
Firmado, M.ª LUISA ISERN CUYAS.

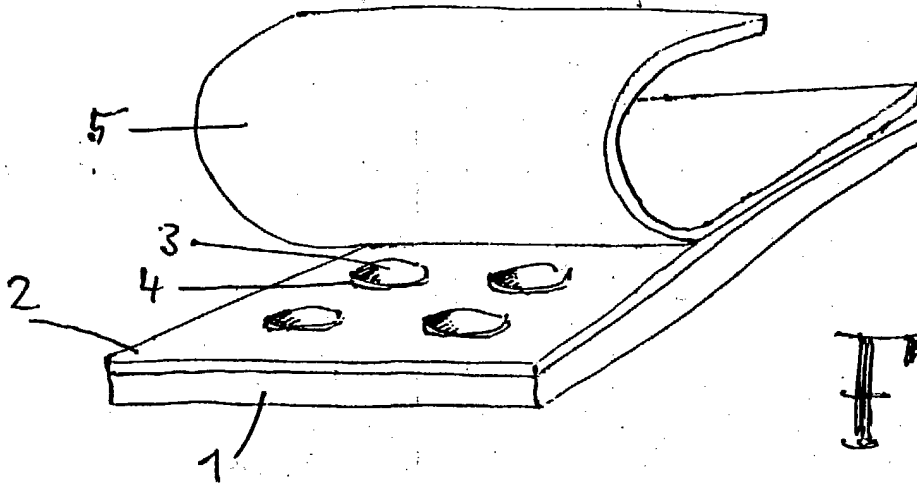


FIG. 1

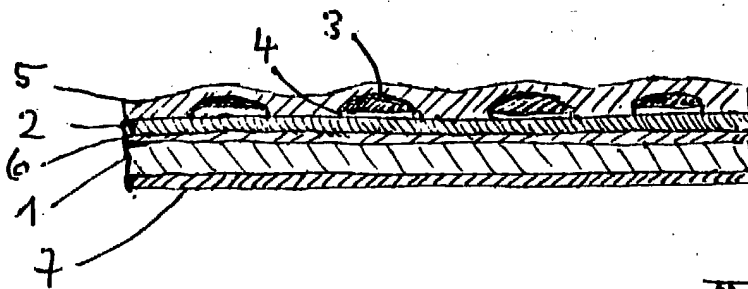


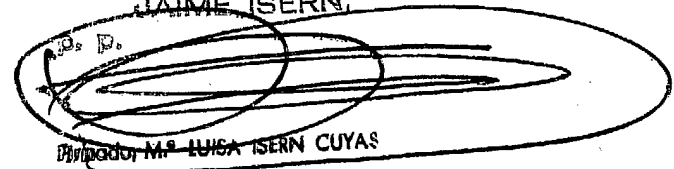
FIG. 2

Madrid, a  
p.a.

12 JUN. 1985

JAIME ISERN,

p. p.



Prólogo, M<sup>rs</sup> LUISA ISERN CUYAS