



ESPAÑA

5 FEB. 1979

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 21	NÚMERO 472073	10 A 1
22		FECHA DE PRESENTACION 26 julio 1.978	

30 PRIORIDADES:	31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
	815.033	12 julio 1.977	Estados Unidos.

43 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61J, A61K	462.910 del 4.10.77

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO DE CONSTRUCCION DE UN SISTEMA TERAPEUTICO MEJORADO EN FORMA DE PARCHES CUTANEO PARA LA ADMINISTRACION DE UNA DROGA CONTINUA.

71 SOLICITANTE (S)

1) ALZA CORPORATION y 2) C.H. BOEHRINGER SOHN.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1º) Page Mill Road, Palo Alto, California 94304, Estados Unidos
2º) 6507 Ingelheim/Rhein, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)

Santosh Kumar Chandrasekaran, de nacionalidad india; Siegfried Darda, de nacionalidad alemana; Alan Sherman Michaels y Gary Wynn Cleary, ambos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Un sistema terapéutico en forma de un parche cutáneo
que administra clonidina transdérmicamente en una dosis de
cebadura inicial de 10 a 300 mcg/cm² de piel que lleva la
5 concentración de clonidina en la sangre a un nivel suficien-
te para producir una estimulación alfa-adrenérgica sin efec-
tos secundarios intolerables, seguida de una dosis continua
sustancialmente constante del orden de 0,1 a 100 mcg/h que
10 mantiene dicho nivel. El sistema es un estratificado de cin-
co capas constituido, de arriba a abajo por: un refuerzo pro-
tector; un reservorio laminar gelificado de aceite mineral-
poliisobuteno-clonidina que contiene la clonidina que se admi-
nistra como dosis constante continua; una membrana microporo-
sa que controla la dosificación constante; una capa adhesiva
15 de contacto gelificada de aceite mineral-poliisobuteno-cloni-
dina que contiene la clonidina que se administra como dosis
de cebadura y los medios por los cuales el sistema se une a
la piel y un revestimiento laminar arrancable.

COMPENDIO DE LA INVENCION

20 Existen varias patentes relativas a vendajes o parches
cutáneos para administrar drogas transdérmicamente a la cir-
culación sistémica. Por ejemplo, la patente estadounidense
3.742.951 describe un sistema o vendaje en tres capas para
administrar vasodilatadores transdérmicamente. El vendaje
25 está constituido por una capa de refuerzo, un reservorio que

1 controla la velocidad de liberación de la droga y que con-
tiene el vasodilatador y una capa adhesiva de contacto me-
diante la cual el vendaje se une a la piel. La patente es-
tadounidense 3.797.494 describe un vendaje similar para admi-
5 nistrar drogas sistémicas transdérmicamente, que comprende
una capa de refuerzo, una capa reservorio de la droga, una
membrana microporosa que controla la velocidad de liberación
de la droga y una capa adhesiva de contacto.

10 El parche cutáneo de esta invención está diseñado espe-
cíficamente para administrar clonidina transdérmicamente. En
este aspecto, son conocidas las propiedades hipotensoras de
la clonidina base, de sus derivados y de los compuestos afi-
nes; véase la patente estadounidense 3.454.701. Esta paten-
te indica que la clonidina puede ser formulada para adminis-
15 tración oral, parenteral (es decir, inyección hipodérmica) o
rectal para el tratamiento de la hipertensión.

20 La patente estadounidense 3.202.660 indica que la clo-
nidina es útil en la terapia vasoconstrictora. Para uso en
esta terapia, se mezcla con vehículos inertes que la adecúan
para la aplicación tópica a las membranas mucosas tales co-
mo la cavidad nasal.

25 La patente estadounidense 3.190.802 afirma que la clo-
nidina también es útil como agente pilomotor en las composi-
ciones para el afeitado. Como tal, se aplica a la piel de la
cara en forma de loción, jabón o crema de afeitar.

1 La clonidina también es útil para el tratamiento de
la migraña, como se describe en la patente estadounidense
3.666.861 y para el tratamiento del glaucoma, como se des-
cribe en las referencias bibliográficas E. Edelhauser, V.
5 Nemetz, Klin. Mbl. Augenheilkunde 160, (1972) 188 y R.
Jahnke, H.W. Thumm, Klin. Mbl. Augenheilk. 161 (1972) 73.

Muchos factores influyen sobre la practicabilidad de
administrar una droga particular transdérmicamente para pro-
porcionar la terapia útil para un estado dado. Entre otros
10 requisitos, la droga no debe dañar a la piel por contacto
prolongado con ella (es decir, no debe afectar adversamente
a la estructura cutánea ni producir irritación, alergia o
sensibilización). No debe ser indebidamente inmovilizada por
la piel. Y debe ser capaz de penetrar a través de un área
15 relativamente pequeña de la piel a una velocidad terapéuti-
camente efectiva. Inesperadamente, la clonidina cumple estos
requisitos.

Un aspecto de la invención es un sistema terapéutico
en forma de parche cutáneo para la administración continua
20 y transdérmica de una droga, a una velocidad controlada, a
través de un área predeterminada de la piel, durante un pe-
riodo de tiempo prolongado, caracterizado porque la droga
es la clonidina y la velocidad es suficiente para producir
una estimulación alfa-adrenérgica y va opcionalmente prece-
25 dido de una dosis de cebadura de clonidina. Una realización

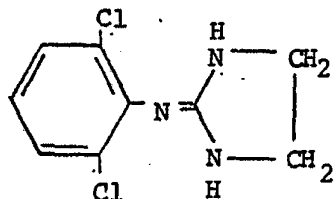
1 preferida del sistema se caracteriza además por incluir
una capa de refuerzo que es impermeable a la clonidina y
forma la parte superior del sistema, una capa reservorio
que contiene una cantidad de clonidina suficiente para pro-
5 porcionar clonidina a la citada velocidad durante el perio-
do de tiempo necesario, dispersada en una mezcla gelificada
de un líquido inerte orgánico apolar, no volátil, y una
mezcla de poliisobuteno, una capa membranosa microporosa
adyacente al reservorio y a través de la cual es liberada
10 la clonidina desde el reservorio a la citada velocidad des-
pués de que el sistema ha sido fijado a la piel y una capa
adhesiva de contacto que es permeable a la clonidina y opcio-
nalmente contiene dicha dosis de cebadura.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para
15 construir la realización preferida del sistema antes descri-
ta, caracterizado por formar la capa reservorio mediante las
siguientes operaciones: (i) mezclar homogéneamente la canti-
dad citada de bencenamina, el líquido inerte, los poliiso-
butenos y un líquido que no sea disolvente de la bencenamina
20 pero que disuelva a los poliisobutenos en condiciones que
hacen que el tamaño de partícula de la clonidina en la mez-
cla esté comprendido entre 5 y 20 micras aproximadamente y
(ii) colar la capa reservorio a partir de la mezcla; saturar
la capa membranosa microporosa con dicho líquido inerte y
25 formar un estratificado con la capa de refuerzo, la capa re-

1 servorio, la capa membranosa microporosa y la capa adhesiva
de contacto.

5 En el sentido utilizado aquí, el término "superficie
efectiva" significa la superficie del parche que entra en
contacto con la piel y a través de la cual es administrada
la clonidina a la piel. En el sentido utilizado aquí en re-
lación con la descripción de la velocidad constante del ré-
gimen de dosificación y la velocidad a la cual es liberada
la clonidina de dicha capa reservorio, el término "sustan-
10 cialmente" indica que la velocidad puede variar en $\pm 30\%$.
Esta variación puede ser inherente al proceso de manufactura
o puede ser causada por las fluctuaciones de temperatura, por
la mala fijación del parche a la piel y por factores simi-
lares. En el sentido utilizado aquí en relación con la des-
15 cripción de la cantidad de clonidina opcionalmente presente
en la capa adhesiva de contacto, el término "sustancial"
significa como mínimo alrededor del 50% y preferiblemente
como mínimo alrededor del 75% . En el sentido utilizado aquí,
el término "periodo de tiempo prolongado" significa habitual-
20 mente un periodo de 0,5 a 14 días. En el sentido utilizado
aquí, el término "clonidina" denota en general uno o más de
los compuestos 2,6-dicloro-N-2-imidazolidinilidenbencenamina
o bencenaminas estructural y funcionalmente relacionadas con
ella, que están descritas en la patente estadounidense núm.
25 3.454.701. Esta patente se incorpora aquí por referencia para

1 la descripción de estas bencenaminas estructural y funcional-
mente relacionadas. Con respecto a las realizaciones prefe-
ridas de la invención, el término "clonidina" se refiere a
la 2,6-dicloro-N-2-imidazolidinilidenbencenamina. Este com-
5 puesto está representado por la fórmula estructural:



10 El sistema terapéutico administra clonidina transdérmica-
mente a la circulación sistémica para producir una estimula-
ción alfa-adrenérgica sin desencadenar efectos secundarios
intolerables tales como excesiva sequedad de la boca, somno-
lencia y sedación. Esto se consigue dispensando la clonidi-
15 na a la sangre a una velocidad alfa-adrenérgico-estimulante
sustancialmente constante, precedida opcionalmente de una do-
sis de cebadura inicial. La estimulación alfa-adrenérgica
puede ser central y/o periférica. Esta estimulación es efi-
caz en la terapia preventiva y/o curativa de la hipertensión,
20 migraña o glaucoma o para la terapia vasoconstrictora o me-
nopáusica. En el tratamiento de la hipertensión o de la mi-
graña, la estimulación es fundamentalmente central.

25 El sistema terapéutico administra una dosis de cebadura
en los casos en que es necesario o conveniente reducir el
tiempo necesario para que la concentración de clonidina en

1 la sangre alcance el nivel requerido para producir la esti-
mulación alfa-adrenérgica. La dosis de cebadura produce este
efecto parcialmente por "saturación" de la piel con cloni-
dina en el punto de administración. En este aspecto, la piel
5 actúa inicialmente más como "depósito" que como "conducto",
siendo inmovilizada dentro de la piel la mayor parte de la
clonidina inicialmente administrada y no pasando al sistema
circulatorio. Sin embargo, una vez que la piel está "satu-
rada", es decir, que están ocupados los puntos de inmoviliza-
10 ción, la clonidina adicional atraviesa la dermis para ser
absorbida por los capilares y pasar a la circulación sisté-
mica. Por lo tanto, la cantidad de clonidina administrada en
la dosis de cebadura es función del área de la piel en tra-
tamiento. Una dosis de cebadura de 10 a 300 mcg de clonidi-
15 na por cm^2 de piel en tratamiento permite habitualmente alcan-
zar el nivel terapéutico en la sangre dentro de unas 12 a
36 horas. En la mayoría de los casos, la dosis de cebadura
estará comprendida entre 150 y 250 mcg de clonidina por cm^2
de piel en tratamiento. Alternativamente, la dosis de ceba-
20 dura puede expresarse en forma de velocidad de liberación
media por unidad de superficie efectiva durante las dos pri-
meras horas de administración. Expresada de esta forma, en
la mayoría de los casos la dosis de cebadura estará compren-
dida entre 75 y 125 mcg/h/ cm^2 .

25 Si la terapia ha de ser aplicada durante un periodo de

1 tiempo superior a la duración de un solo parche, pueden
aplicarse sucesivos parches a la piel para proseguir la
terapia. En este aspecto, puede ser conveniente que estos
parches sucesivos dispensen una dosis de cebadura de magni-
5 tud igual o inferior a la de la dosis de cebadura del pri-
mer parche o quizá que no dispensen ninguna dosis de cebadu-
ra en absoluto. En cualquier caso, si se emplea alguna, la
dosis de cebadura en estos parches sucesivos debe ser tal
que mantenga la concentración de clonidina en la sangre a
10 un nivel terapéutico, sin fluctuaciones sustanciales por enci-
ma o por debajo de ese nivel. Por consiguiente, en su caso,
la dosis de cebadura dispensada por estos parches sucesivos
será del orden de 10 a 300 mcg/cm² de piel en tratamiento.

15 La concentración de clonidina en la sangre que produce
la estimulación alfa-adrenérgica se estima que varía entre
0,1 y 15 ng/ml, habitualmente entre 0,2 y 3 ng/ml, de acuer-
do con la persona en tratamiento. El objeto de administrar
clonidina transdérmicamente a una velocidad sustancialmente
20 constante es el de suplementar la dosis de cebadura, si se
ha utilizado alguna, para que dispense clonidina suficiente
para alcanzar la concentración en sangre y mantener esta con-
centración durante todo el tiempo que sea necesario. Se de-
duce que la administración a velocidad constante debe pro-
seguir hasta que sea necesaria la terapia. Unas velocidades
25 sustancialmente constantes del orden de 0,1 a 100 mcg/h, ha-

1 bitualmente alrededor de 0,2 a 70 mcg/h, mantendrán la concentración de clonidina en la sangre a los niveles citados.

La zona de la piel en la que se aplica el sistema terapéutico es importante porque la histología, el espesor y
5 la vascularización de la piel varía de un individuo a otro así como de una zona del cuerpo a otra en un individuo dado y estas variaciones afectan a la eficacia con la que puede ser dispensada la clonidina transdérmicamente a la sangre. Esta variación puede ser sustancialmente eliminada por dos
10 métodos. El primer método consiste en aplicar el sistema a un punto de la piel, a saber, el área mastoidea, donde la permeación de la clonidina no parece variar significativamente de un individuo a otro y, por lo tanto, la cantidad de clonidina dispensada a la sangre o la velocidad a la cual
15 se realiza esta dispensación no es significativamente diferente entre los diversos individuos. El segundo método consiste en eliminar el estrato córneo en cuanto elemento que afecta a la cantidad o a la velocidad, por tratamiento de la piel en el punto de administración con un agente que
20 aumenta la permeación de la piel. Este tratamiento permite aplicar el sistema en puntos del cuerpo, como brazos, piernas o torso, distintos de la zona mastoidea. De acuerdo con el agente particular aplicado, el tratamiento puede realizarse antes de la administración de clonidina a partir del
25 sistema o simultáneamente. Análogamente, la cantidad de agen-

1 te necesario dependerá del agente particular empleado. En
cualquier caso, este agente desempeña el doble papel de
aumentar la permeabilidad del estrato córneo a la clonidina
y reducir la tendencia del estrato córneo a combinar o inmo-
5 vilizar la clonidina. Son ejemplos de agentes conocidos que
pueden utilizarse la dodecilpirrolidona, la dimetillaurami-
da y el dimetilsulfóxido. Estos tres agentes pueden ser uti-
lizados en aplicaciones previas al tratamiento. La pirroli-
dona y la lauramida pueden ser aplicados en el punto de admi-
10 nistración a razón de 4 a 8 mg/cm² durante una hora aproxi-
madamente y después lavadas.

La figura adjunta es una sección esquemática ampliada
de la realización preferida del sistema terapéutico. Descri-
be un sistema terapéutico en forma de parche cutáneo, desig-
15 nado generalmente por el número 10, que cuando se aplica a
la piel, administra clonidina a una dosis de cebadura inicial
y después a una velocidad sustancialmente constante. El par-
che 10 es un estratificado de 5 capas. La capa superior 11
es un refuerzo sustancialmente impermeable a la clonidina.
20 Su cara 12 forma la superficie superior del parche. El re-
fuerzo 11 sirve como cubierta protectora, evita que escapen
los componentes volátiles del parche y cumple una función
de soporte. Preferiblemente, la capa de refuerzo 11 es a su
vez un estratificado de filmes de polímero y lámina metáli-
25 ca tal como lámina de aluminio. Los polímeros que pueden uti-

1 lizarse en esta capa son polietileno de alta y baja den-
sidad, polipropileno, poli(cloruro de vinilo) y poli(teref-
talato de etileno).

5 Debajo de la capa 11 y adyacente a la misma se en-
cuentra una capa reservorio de clonidina 13. La capa 13 con-
tiene alrededor de 1 a 6 mg de clonidina, cuya parte no
disuelta está descrita como partículas 14. La clonidina con-
tenida en la capa 13 es dispensada a la sangre durante el
periodo de administración constante del programa de dosifi-
10 cación. Las partículas 14 están dispersadas homogéneamente
en una mezcla gelificada de un líquido orgánico inerte apo-
lar, no volátil, tal como un aceite mineral de unos 10 a
unos 100 cp a 25°C, y una mezcla de poliisobutenos. El lí-
quido inerte constituye habitualmente del 35 al 65 % del
15 peso de la mezcla y correspondientemente el poliisobuteno
constituye habitualmente del 65 al 35 % del peso de la mez-
cla. La mezcla de poliisobutenos comprende un poliisobuteno
de bajo peso molecular (peso molecular promedio por visco-
sidad de 35.000 a 50.000) y un poliisobuteno de elevado pe-
20 so molecular (peso molecular promedio por viscosidad de
1.000.000 a 1.500.000). Las mezclas preferidas contienen
35 a 65 % de aceite mineral, 10 a 40 % de poliisobuteno de
bajo peso molecular y 10 a 40 % de poliisobuteno de eleva-
do peso molecular. Estas mezclas de aceite y poliisobuteno
25 son excelentes adhesivos y contribuyen a mantener la integri-

1 dad del parche. Si no fueran buenos adhesivos, podrían con-
siderarse otros medios, por ejemplo la termosoldadura, pa-
ra mantener la integridad del parche.

5 El líquido inerte (aceite mineral) de la capa 13 fun-
ciona como vehículo de la clonidina. Es preferible que la
solubilidad de la clonidina en el vehículo inerte sea limi-
tada (por ejemplo, su solubilidad en aceite mineral es apro-
ximadamente 0,5 mg/ml) y que las cantidades relativas de
10 cada uno de ellos en la capa 13 sean tales que el líquido
inerte esté saturado de clonidina prácticamente durante to-
da la duración útil de dispensación del parche.

15 La siguiente lámina del parche es una membrana micropo-
rosa 15 cuyos poros están llenos del líquido inerte antes
descrito. La membrana 15 es el elemento del parche que con-
trola la velocidad a la cual es liberada la clonidina de la
capa 13. El flujo de clonidina a través de la membrana 15
y el área de dicha membrana deben ser tales que la clonidi-
na sea liberada de la capa reservorio 13 a la piel a una
velocidad sustancialmente constante, del orden de 0,1 a
20 100 mcg/h después de que se ha colocado el parche. El flujo
sigue la ley de Fick. Es función de la tortuosidad, de la
porosidad y del espesor de la membrana, del gradiente de con-
centración de la clonidina a través de la membrana y del
coeficiente de difusión de la clonidina en el líquido iner-
25 te. El gradiente de concentración depende de las concentra-

1 ciones de clonidina en el líquido inerte en los lados opues-
tos de la membrana. El coeficiente de difusión depende de
la viscosidad del líquido inerte y disminuye al aumentar la
viscosidad. Las tres propiedades de la membrana son natural-
5 mente constantes para cualquier membrana dada. Pueden utili-
zarse membranas con porosidades de 0,1 a 0,85 aproximadamen-
te, tortuosidades de 1 a 10 y espesores de 10^{-3} a 10^{-2} cm.
La membrana puede formarse a partir de polímeros como poli-
propileno, politetrafluoretileno, policarbonatos, poli(cloru-
10 ro de vinilo), acetato de celulosa, nitrato de celulosa y
poliacrilonitrilo.

Por debajo de la membrana 15 y adyacente a la misma se
encuentra una lámina adhesiva de contacto 16. La lámina 16
contiene de 10 a 300 mcg de clonidina por cm^2 de superficie
15 efectiva. La parte no disuelta de la clonidina está descri-
ta en forma de partículas 17. La clonidina de la lámina 16
es administrada como dosis de cebadura. La clonidina está
dispersada homogéneamente en la misma mezcla de líquido iner-
te y poliisobuteno utilizada en la capa 13. La lámina 16 cons-
tituye el medio por el cual el parche se fija a la piel. En
20 este aspecto, la mezcla de líquido inerte y poliisobuteno se
adhiera a la piel con menos fuerza que a las otras láminas
del parche; por lo tanto, el parche suele permanecer intacto
cuando se arranca de la piel.

25 Antes de utilizarlo, el parche también incluye un revés-

1 -timiento protector 18, arrancable, que cubre a la lámina 16.
Inmediatamente antes de su uso, se pela el revestimiento 18
de la lámina 16 y se tira. Puede estar formado por mate-
5 riales impermeables a la clonidina y al líquido inerte, ta-
les como los polímeros que constituyen el refuerzo 11, con
la condición de que estos materiales puedan volverse arran-
cables, por ejemplo por siliconización.

El parche 10 puede construirse de la siguiente forma.
Se prepara la composición que forma la capa 13 mezclando ho-
10 mogéneamente clonidina, el líquido inerte y el líquido que
no es disolvente de la clonidina pero que disuelve al poli-
isobuteno. Pueden utilizarse disolventes hidrocarbonados
de bajo peso molecular como heptano, hexano y ciclohexano.
La mezcla debe realizarse con una intensa acción de cizalla-
15 miento para garantizar un tamaño de partícula apropiado de
la clonidina en la capa. El tamaño de partícula influye en
la velocidad de disolución de la clonidina en los otros com-
ponentes de la capa y en las propiedades adhesivas de la
capa. Son aceptables unos tamaños de partícula comprendidos
20 entre 5 y 20 micras aproximadamente (diámetro promedio en
número). Después se agrega la mezcla de poliisobutenos de
peso molecular elevado y bajo, utilizando un medio mezclador
de bajo grado de cizallamiento, tal como un agitador magné-
25 tico o una rueda giratoria, hasta que las partículas de
clonidina pasan a la suspensión y los poliisobutenos se di-

1. suelven. Las proporciones relativas de clonidina, líquido
inerte y poliisobuteno en esta composición son las indicadas
anteriormente. La composición para formar la capa adhesiva
de contacto 16 se prepara de la misma forma que la composi-
5. ción de la capa 13, utilizando un ajuste apropiado de las
proporciones de los ingredientes. El diámetro promedio en
número de las partículas de clonidina puede ser determinado
por medida de su superficie específica de acuerdo con la si-
guiente ecuación empírica:

10
$$d = \frac{6}{A \rho}$$

donde d es el diámetro promedio en número, ρ es la densidad
de clonidina y A es la superficie específica. S. Brunauer,
P. Emmet. E. Teller, J. Am. Chem. Soc. 60, 309 (1938); S. Gregg,
15 "The Surface Chemistry of Solids", segunda edición, Reinhold
Publishing Corp., N.Y. (1961); S. Gregg y K. Sing, "Adsorption
Surface Area and Porosity", Academic Press, N.Y. (1967);
D. Yound and A. Crowell, "Physical Adsorption of Gases",
Butterworth and Co. Ltd., Londres (1962); C. Orr y J.M. Dalla
20 Valla, "Fine Particle Measurements", Macmillian, N.Y. (1959).

La composición de la capa reservorio se cuele después
sobre una de las caras de la capa de refuerzo 11 y se deja
secar para formar la capa 13. Análogamente, se cuele la com-
posición de la capa adhesiva de contacto sobre una de las
25 caras de la capa de revestimiento arrancable 18 y se deja
secar para formar la capa 16. Después se aplica el conjunto

1 de capa reservorio y capa de refuerzo a una de las caras
de la capa membranosa microporosa 15 (saturada con el
líquido inerte) y el conjunto de capa adhesiva de contac-
to y capa de revestimiento arrancable se coloca sobre la
5 otra cara de la capa membranosa 15. El estratificado resul-
tante se construye habitualmente en grandes láminas de las
que pueden contarse o troquelarse los parches individuales
10 del tamaño y forma deseados.

El parche 10 puede aplicarse a cualquiera de las regio-
10 nes mastoideas y administrará la clonidina de acuerdo con
el programa de dosificación descrito sin necesidad de ningún
tratamiento previo o simultáneo de la región con un agen-
te promotor de la permeación de la piel. Como se ha indica-
do antes, si el parche se aplica a un punto del cuerpo dis-
15 tinto de la zona mastoidea, este punto debe ser tratado con
uno o más de los agentes promotores de la permeación de la
piel antes descritos. Si se desea un tratamiento simultáneo,
el agente puede ser incorporado al parche 10. En ese caso,
20 las capas 13 y 16 contendrán cantidades efectivas de dicho
agente.

También se ha encontrado fortuitamente que la clonidi-
na no irrita a la piel y que ejerce un efecto microbicida
local. Por lo tanto, no es necesario utilizar ningún agente
biocida adicional para inhibir el crecimiento de organismos
25 en la piel ocluida.

1 El tamaño del parche no es crítico. Habitualmente se
ajustará para administrar clonidina a una superficie de la
piel comprendida entre 0,5 y 10 cm². Correlativamente, la
superficie efectiva del parche estará también comprendida,
5 habitualmente entre 0,5 y 10 cm².

El siguiente ejemplo ilustra la invención. No se pre-
tende que limite el alcance de la misma en modo alguno. Sal-
vo indicación en contrario, las partes se dan en peso.

10 Se prepara una suspensión de 2,9 % en peso de 2,6-diclo-
ro-N-2-imidazolidinilidenbencenamina, 10,4 % en peso de
aceite mineral (10 cp a 25°C) y 75 % en peso de heptano.
La suspensión se homogeneiza durante 10 minutos a 5000-
10.000 rpm en un homogeneizador Polytron. Después se agrega
a la suspensión homogeneizada una mezcla de 5,2 % en peso
15 de poliisobuteno de alto peso molecular (vendido bajo el
nombre de Vistanex MML-100, peso molecular promedio por
viscosidad 1.200.000) y 6,5 % en peso de poliisobuteno de
bajo peso molecular (vendido bajo el nombre de Vistanex
LM-MS, peso molecular promedio por viscosidad 35.000) y se
20 mezcla con bajo grado de cizallamiento hasta que las partí-
culas de bencenamina están en suspensión y los poliisobutenos
se han disuelto. La mezcla resultante se cuele sobre una
película de refuerzo de 100 micras de espesor de poli(teref-
talato de etileno) aluminizado (vendido bajo el nombre de
25 MEDPAR), se deja secar al aire durante la noche y después se

1 .seca en estufa durante 15 minutos a 60°C para formar una
capa reservorio de bencenamina de 50 micras de espesor
aproximadamente.

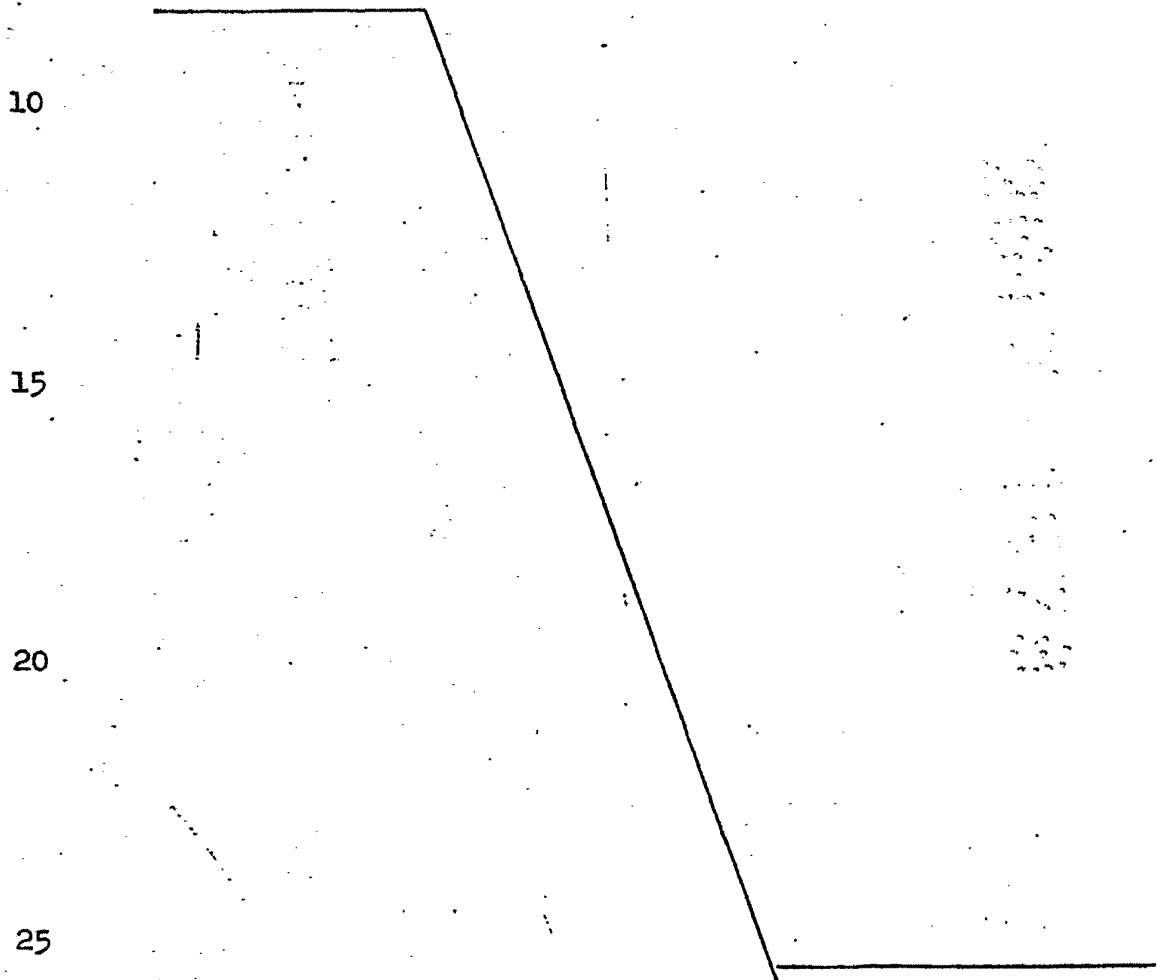
5 "De forma similar se prepara una combinación de capa
adhesiva de contacto y revestimiento arrancable colando
una mezcla similarmente preparada de 0,9 % en peso de la
bencenamina, 11,4 % en peso del aceite mineral, 75 % en pe-
so de heptano, 5,7 % en peso del citado poliisobuteno de
alto peso molecular y 7 % en peso del poliisobuteno de bajo
10 peso molecular, sobre un filme de poli(tereftalato de eti-
leno) con forro de polietileno, aluminizado y siliconizado,
de 125 micras de espesor. El espesor de la combinación es
alrededor de 175 micras.

15 La combinación antes descrita de capa adhesiva de con-
tacto y capa de revestimiento arrancable se deposita des-
pués sobre una de las capas de una membrana de polipropile-
no microporoso de 25 micras de espesor (vendida bajo el
nombre de Celgard 2400) saturada con dicho aceite mineral
y la combinación antes descrita de capa de refuerzo y capa
20 reservorio de bencenamina se deposita sobre la cara opuesta
de la membrana. Mediante un troquel se cortan del estrati-
ficado de 5 capas resultante parches cutáneos circulares,
en forma de disco, de 1,1 cm² de superficie.

25 Los ensayos in vitro de los parches indican que liberan
una dosis de cebadura inicial de 60 mcg de la bencenamina

1. (promedio de las dos primeras horas), seguida de una dosis esencialmente constante de 3 mcg/h (promedio de 168 horas). Los ensayos in vivo dieron unas velocidades de liberación esencialmente equivalentes a las obtenidas en los ensayos in vitro.

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de construcción de un sistema terapéutico mejorado en forma de parche cutáneo para la administración de una droga continua, caracterizado por:

5

a) formar la capa reservorio mediante las siguientes operaciones: (i) mezclar homogéneamente la cantidad citada de bencenamina, el líquido inerte, los poliisobutenos y un líquido que no sea disolvente de la bencenamina pero que disuelva a los poliisobutenos, en condiciones que hagan que el tamaño de partícula de la bencenamina en la mezcla esté comprendido entre 5 y 20 micras aproximadamente y (ii) colar la capa reservorio a partir de la mezcla;

10

b) saturar la capa membranosa microporosa con el líquido inerte y

15

c) formar un estratificado con la capa de refuerzo, la capa reservorio, la capa membranosa microporosa y la capa de adhesivo de contacto unidas entre sí.

20

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado además porque el líquido que no disuelve a la bencenamina pero que disuelve a los poliisobutenos es el heptano.

25

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE CONSTRUCCION DE UN SISTEMA TERAPEUTICO
MEJORADO EN FORMA DE PARCHES CUTANEO PARA LA ADMINISTRACION

1

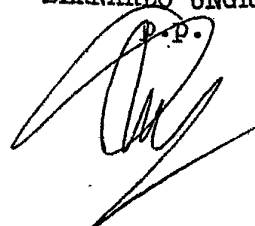
DE UNA DROGA CONTINUA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintidos páginas mecanografiadas y dibujos que se acompañan.

5

Madrid, 26 julio 1.978

BERNARDO UNGRIA

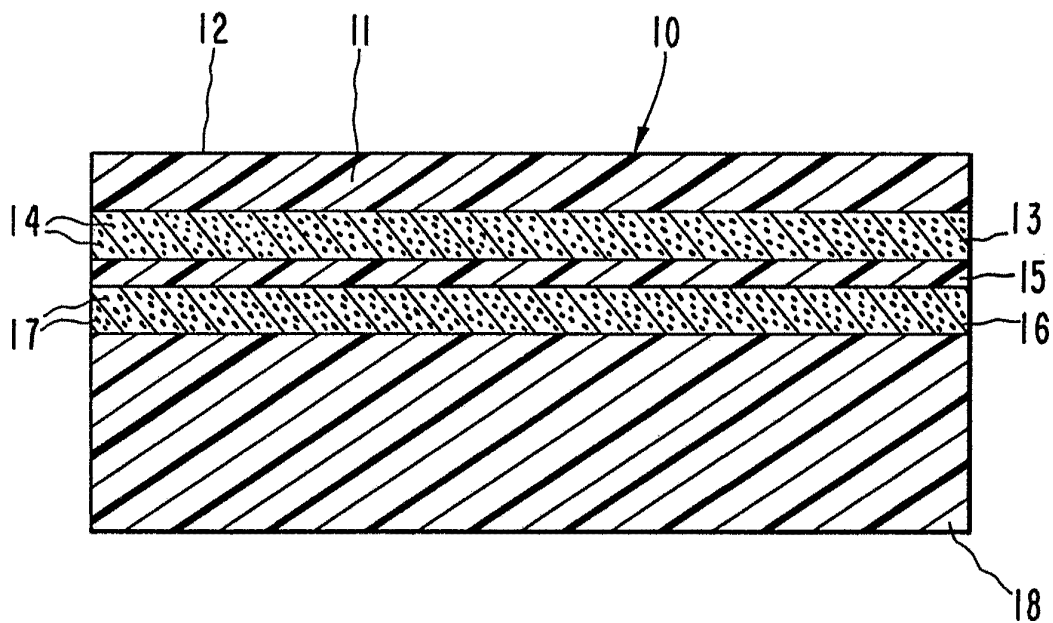
P.P.


10

15

20

25



ESCALA VARIABLE
Madrid 26 de Julio de 1978
BERNARDO UNGRIA

P.D.