

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 798 153**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2010 PCT/EP2010/003078**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.12.2010 WO10136149**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2010 E 10720724 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 2435082**

54 Título: **Sistema terapéutico transdérmico con fluencia de principio activo controlada, que contiene un óxido que reacciona de manera básica**

30 Prioridad:

27.05.2009 DE 102009022915

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

09.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**EIFLER, RENÉ;
KAUFMANN, REGINE y
MOHR, PATRICK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 798 153 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema terapéutico transdérmico con fluencia de principio activo controlada, que contiene un óxido que reacciona de manera básica

La presente invención se refiere a preparaciones para la administración transdérmica de principios activos farmacéuticos, en particular sistemas terapéuticos transdérmicos (STT). Los documentos WO0143734, WO0143775, US2006093659, US6565879 revelan un sistema terapéutico transdérmico, que contiene un principio activo y un óxido. El documento US2001038862 se refiere a un sistema transdérmico que contiene un péptido y un agente que libera hidróxido.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos son formas de administración construidas en forma de capas, que comprenden al menos una capa polimérica que contiene principio activo así como una capa trasera impermeable al principio activo. Los sistemas terapéuticos transdérmicos se denominan también parches de principio activo. Posibilitan una administración de larga duración del principio activo farmacéutico contenido en los mismos a la piel o a través de la piel de un paciente que debe tratarse.

Para una administración transdérmica de principios activos a través de la piel en la dosis necesaria terapéuticamente, el principio activo que debe administrarse tiene que presentar una permeabilidad en la piel suficiente. Por tanto, en el desarrollo de sistemas terapéuticos transdérmicos se usan preferiblemente principios activos en forma de su base libre (base de principio activo). Las bases de principio activo presentan habitualmente propiedades de permeación buenas, en comparación con las sales del principio activo correspondiente considerablemente mejores, para una administración transdérmica. Además, las bases de principio activo pueden procesarse bien en la producción de masas que contienen principio activo para preparaciones transdérmicas. También debido a su rápida disponibilidad en sistemas terapéuticos transdérmicos se usan preferiblemente principios activos en forma de su base libre con respecto a las sales del principio activo correspondiente.

Para las preparaciones transdérmicas resultantes se obtienen ventajas adicionales: el peso de la matriz es menor y/o la concentración de principio activo en la matriz puede ser menor, la concentración de potenciadores de la permeación puede reducirse o puede prescindirse completamente de potenciadores de la permeación, y pueden producirse sistemas terapéuticos transdérmicos con otras propiedades adhesivas.

Sin embargo, la producción de sistemas terapéuticos transdérmicos con un principio activo en forma de su base libre así como los sistemas terapéuticos transdérmicos con un principio activo en forma de su base libre también pueden presentar desventajas. Así, ya el almacenamiento de la base de principio activo tiene que tener lugar a bajas temperaturas, es decir a 4°C o temperaturas más bajas, para impedir una degradación no deseada del principio activo. Un almacenamiento a bajas temperaturas también está indicado cuando la base de principio activo es fácilmente volátil, para evitar que la presión en el recipiente, en el que se almacena la base de principio activo, se vuelva demasiado grande.

También pueden aparecer problemas en la producción de masas que contienen principio activo o en el recubrimiento de materiales portadores con estas masas que contienen principio activo. Si se usa una base de principio activo con una alta presión de vapor (que puede reconocerse, por ejemplo, en un bajo índice de evaporación), durante el recubrimiento y el secado posterior de la preparación pueden producirse pérdidas de principio activo considerables.

Además, para la estabilización de la base de principio activo con frecuencia tienen que utilizarse antioxidantes, para impedir o al menos reducir las interacciones de la base de principio activo con otros componentes del sistema terapéutico transdérmico, por ejemplo, el adhesivo de contacto, el potenciador de la permeación, los excipientes, la capa trasera o la lámina protectora.

También son posibles interacciones no deseadas de una base de principio activo con el aire ambiente. Así, debido a la humedad del aire puede producirse una hidrólisis de la base de principio activo. Sin embargo, una reacción no deseada de la base de principio activo con la humedad del aire solo puede evitarse mediante un procedimiento de producción laborioso, en el que los sistemas terapéuticos transdérmicos se sellan en la bolsa de material de embalaje sin almacenamiento intermedio y con el suministro de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o helio, en lugar de aire ambiente.

Además de dichos problemas de estabilidad química con el uso de una base de principio activo, también pueden aparecer problemas de estabilidad física. Con frecuencia, la matriz de una formulación, en la que se usa una base de principio activo en lugar de una sal de principio activo correspondiente, ya está muy blanda directamente tras el recubrimiento. Dado que la fuerza adhesiva tras el recubrimiento incluso todavía aumentaría, a menudo tienen que añadirse ya durante la producción de las masas que contienen principio activo formadores de armazón adicionales, para que el sistema terapéutico transdérmico al final de su tiempo de aplicación también pueda retirarse de nuevo completamente de la piel.

Además, en sistemas terapéuticos transdérmicos con una base de principio activo puede aparecer una denominada "fluencia en frío" fuerte, que permite que los sistemas se adhieran ya al interior de su envoltorio o dificulta la aplicación y el porte del sistema.

5 Los problemas mencionados anteriormente en el desarrollo y la producción de sistemas terapéuticos transdérmicos pueden evitarse al menos parcialmente, si se usa una sal de principio activo en lugar de la base de principio activo libre. El uso de principios activos en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para sistemas terapéuticos transdérmicos es ventajoso en el sentido de que los sistemas terapéuticos transdérmicos reaccionan de manera menos sensible a influencias externas, la estabilidad química es mejor, porque la sal de principio activo tiene
10 menos interacciones con otras sustancias contenidas o componentes del sistema, y la "fluencia en frío" está reducida.

Sin embargo, la permeabilidad en la piel de principios activos farmacéuticos en forma de una sal es considerablemente peor que la permeabilidad en la piel de la base libre de este principio activo, de modo que muchas sales de principio activo no son adecuadas para poder administrarlas con ayuda de un sistema terapéutico transdérmico en la dosis necesaria terapéuticamente a través de la piel.
15

Sin embargo, para ajustar, es decir limitar, la tasa de flujo de un sistema terapéutico transdérmico a una determinada medida, en principios activos muy permeables en la piel se requiere por regla general una membrana de control, que está dispuesta entre la piel y el depósito de principio activo. Sin embargo, tales sistemas terapéuticos transdérmicos requieren un proceso de desarrollo y producción laborioso, de modo que los costes para la producción de los sistemas son elevados. Además varían las propiedades físicas del sistema, tal como la flexibilidad y la fuerza adhesiva, debido a la adición de la membrana de control.
20

Por tanto, el objetivo en el que se basa la presente invención consistía en proporcionar un sistema terapéutico transdérmico, que aproveche las propiedades de permeación favorables de las bases de principio activo, pero evite los problemas de estabilidad, pudiendo ajustarse su tasa de flujo a una medida predeterminada, sin que sea necesaria una membrana de control en el sistema terapéutico transdérmico.
25

El objetivo se alcanza mediante un sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, en el que la matriz o en el caso de una matriz de múltiples capas al menos una de las capas de matriz contiene al menos un principio activo farmacéutico en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un óxido que reacciona de manera básica en contacto con agua, de modo que en el caso de la aplicación del STT sobre la piel debido al agua que procede de la piel se produce una reacción ácido-base entre la sal de principio activo y el hidróxido que se genera a partir del óxido, en la que el principio activo en forma de su base libre puede liberarse como producto de reacción del STT, y al mismo tiempo la formación de una capa difícilmente soluble en agua del hidróxido correspondiente al óxido, con lo que se controla la fluencia de principio activo.
30
35

Solo mediante el pegado del STT según la invención sobre la piel se produce la absorción de humedad en el sistema y con ello una reacción ácido-base. Para la cinética de reacción, la cantidad de agua, que absorbe/ha absorbido el sistema, desempeña un papel. En principio, la reacción solo tiene que activarse mediante agua, dado que en el equilibrio de la reacción ácido-base el agua, que se utilizó, también está disponible de nuevo tras la reacción. Mediante la adición de agua adicional a la reacción puede acelerarse el curso de la reacción.
40

La presente invención se basa en las buenas propiedades de permeación de bases de principio activo. Con la presente invención es posible controlar la tasa de flujo para un principio activo desde un sistema terapéutico transdérmico y ajustarla de tal manera que por regla general no se requiera ninguna membrana de control adicional.
45

La tasa de flujo puede controlarse, por ejemplo, intensificando o reduciendo la reacción ácido-base. Si en la preparación según la invención se varía la concentración de la(s) sal(es) de principio activo, entonces también varía la cinética de la reacción ácido-base y por consiguiente la tasa de flujo. En el caso de una concentración mayor de la sal de principio activo, la tasa de flujo también está aumentada. En el caso de una concentración menor de la(s) sal(es) de principio activo, también puede reducirse el flujo.
50

Sin embargo, en el caso de la concentración de óxido el sistema se comporta de manera diferente, porque debe tenerse en cuenta un efecto adicional. Si se aumenta la concentración de óxido, por ejemplo, más allá de la cantidad equimolar a la concentración de la(s) sal(es) de principio activo, puede formarse mucho hidróxido, que está disponible para una reacción con la(s) sal(es) de principio activo. En consecuencia se convierte(n) la(s) sal(es) de principio en sus bases libres correspondientes y pueden administrarse a través de la piel. Sin embargo, hidróxido difícilmente soluble en agua, en exceso, queda en la matriz o capa de matriz y forma una especie de capa de bloqueo, a través de la cual no puede avanzar nada agua para dar óxido adicional, para mediar en la reacción ácido-base adicional. Esto puede inhibir la liberación de principio activo. Si se reduce la concentración de tal manera que sea menor que la cantidad equimolar de sal de principio activo, se ralentiza igualmente la reacción ácido-base y se inhibe la transformación de la sal de principio activo en la base.
55
60

En formas de realización con una matriz de múltiples capas, la tasa de flujo también puede controlarse mediante una coordinación de la reacción ácido-base, al distribuirse sal(es) de principio activo y/u óxido en diferentes capas de
65

matriz. Si se incorporan la(s) sal(es) de principio y el óxido a diferentes capas de matriz, entonces puede controlarse el curso temporal de la reacción ácido-base. A este respecto, también desempeña un papel en qué orden se suceden las capas de matriz que contienen óxido y las capas de matriz que contienen principio activo. Si, por ejemplo, la capa de matriz que contiene óxido se encuentra antes de la capa de matriz que contiene principio activo, con respecto al sentido desde el que la humedad de la piel penetra en el sistema, la reacción ácido-base se inicia más rápidamente que cuando la capa de matriz que contiene óxido viene solo después de la capa de matriz que contiene principio activo.

En formas de realización con una matriz de múltiples capas, la tasa de flujo también puede controlarse mediante un escalonamiento de las concentraciones de sal de principio activo y/u óxido. De esta manera puede conseguirse, por ejemplo, una linealidad de la tasa de flujo. Si la primera capa de matriz presenta, por ejemplo, una baja concentración de sal de principio activo y óxido, y las capas siguientes una concentración creciente de sal de principio activo y óxido, puede garantizarse una distribución lenta del principio activo y una liberación constante.

El principio activo farmacéutico o los principios activos farmacéuticos se encuentran en la preparación transdérmica según la invención en forma de una o varias de sus sales farmacéuticamente aceptables. El experto en la técnica conoce las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos farmacéuticos. Como sales de principio activo se tienen en cuenta en particular aquellas cuya reacción con hidróxidos empieza en el plazo de un intervalo de tiempo de desde 0 hasta 24 horas tras la aplicación de la preparación sobre la piel y cuya base libre presenta una buena permeación en la piel.

Son especialmente adecuadas las sales farmacéuticamente aceptables de principios activos

- del grupo de los agentes contra la demencia, por ejemplo, hidrocloreuro de memantina, hidrocloreuro de donepezilo, tartrato de rivastigmina,
- del grupo de los antidepresivos, por ejemplo, hidrocloreuro de bupropión, hidrocloreuro de clomipramina, hidrocloreuro de paroxetina, hidrocloreuro de sertalina, hidrocloreuro de venlafaxina, hidrocloreuro de duloxetina,
- del grupo de los principios activos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y/o del síndrome de piernas inquietas, por ejemplo, hidrocloreuro de amantadina, hidrocloreuro de pramipexol, hidrocloreuro de ropinirol, hidrocloreuro de selegelina,
- del grupo de los narcóticos, por ejemplo, hidrocloreuro de esketamina, hidrocloreuro de ketamina,
- del grupo de principios activos para el tratamiento de TDAH, por ejemplo, hidrocloreuro de metilfenidato,
- del grupo de los analgésicos, por ejemplo, clorhidrato de drofena, hidrocloreuro de oxicodona, hidrocloreuro de morfina,
- del grupo de los sensibilizadores a la insulina, por ejemplo, hidrocloreuro de pioglitazona,
- del grupo de los antihistamínicos, por ejemplo, hidrocloreuro de ceterizina,
- del grupo de principios activos para el tratamiento de la hipertensión, por ejemplo, moxonidina,
- del grupo de principios activos para el tratamiento de la hipotensión, por ejemplo, hidrocloreuro de teodrenalina,
- del grupo de principios activos para el tratamiento de incontinencia urinaria y de urgencia, por ejemplo, hidrocloreuro de oxibutinina,
- del grupo de principios activos para prevenir las náuseas y los vómitos en quimioterapias, radioterapias y/u operaciones, por ejemplo, hidrocloreuro de palonosetrón, hidrocloreuro de ondansetrón, hidrocloreuro de ramosetrón.

Además de las sales de hidrocloreuro también se tienen en cuenta sulfatos, fosfatos, silicatos, carbonatos, tartratos, oxalatos y sales similares de los principios activos.

En el caso de usar una combinación de principios activos en la preparación según la invención, la relación de cantidades de las sales de principio activo entre sí puede elegirse libremente en amplios intervalos. Una relación de cantidades adecuada de las sales de principio activo se elige por el experto en la técnica en función de la relación dosis-respuesta conocida de los respectivos principios activos, con vistas al efecto terapéutico deseado así como la dosificación necesaria o perseguida. La dosis diaria adecuada en cada caso de un principio activo conocido la conoce el experto en la técnica o puede extraerse de la literatura técnica.

El contenido de sal(es) de principio activo en la matriz o las capas de matriz que contienen principio activo en el caso de una matriz de múltiples capas debería ascender a entre el 0,1 y el 40% en peso, con respecto a la masa seca de la matriz o a la masa seca de la capa de matriz que contiene principio activo.

5 La matriz o al menos una de las capas de matriz de la preparación según la invención contiene al menos un óxido que reacciona de manera básica, que es adecuado para un empleo sobre la piel. Se tienen en cuenta los óxidos de los metales, que reaccionan con agua para dar una base o solución alcalina. A estos pertenecen, por ejemplo, los óxidos de los metales alcalinotérreos, tales como óxido de berilio, óxido de magnesio y óxido de calcio.

10 El contenido de óxido asciende preferiblemente a entre el 0,1 y el 40% en peso, con respecto a la masa seca de la matriz o a la masa seca de la capa de matriz que contiene principio activo.

15 En su forma de realización más sencilla, la preparación según la invención comprende una matriz de una capa, que contiene tanto al menos un principio activo farmacéutico en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables como el óxido.

En formas de realización preferidas, la preparación según la invención comprende una matriz de múltiples capas.

20 Se prefieren especialmente formas de realización con una matriz de múltiples capas, en la que el principio activo y el óxido están contenidos en diferentes capas de matriz.

25 A este respecto, el sistema según la invención puede estar constituido de tal manera que mediante diferentes concentraciones de principio activo y/u óxido en las respectivas capas pueda ajustarse de manera dirigida una fluencia de principio activo. El óxido, que en contacto con agua forma hidróxidos correspondientes, actúa no solo como elemento de control mediante la conversión de la sal de principio activo en la base de principio activo libre, sino también mediante la formación de una capa difícilmente soluble del hidróxido correspondiente, con lo que se regula igualmente la fluencia de principio activo.

30 La matriz o al menos la capa de la matriz, que en el caso del empleo del sistema está dirigida hacia la piel, comprende un polímero de adhesión por contacto o una combinación de polímeros de adhesión por contacto. Por "polímeros de adhesión por contacto" se entienden en el sentido de la presente descripción aquellos polímeros, que están contenidos en formulaciones de adhesivo de contacto y que son adecuados para un empleo sobre la piel.

35 Preferiblemente, el polímero de adhesión por contacto se selecciona del grupo de polímeros que está compuesto por poliacrilatos, polimetacrilatos, polidimetilsiloxanos, poli(acetatos de vinilo), poliisobutilenos, copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno, politerpenos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos y cauchos sintéticos.

40 El porcentaje del/de los polímero(s) de adhesión por contacto asciende preferiblemente a del 5 al 90% en peso, con respecto a la matriz o capas de matriz de adhesión por contacto.

45 En una forma de realización preferida, el polímero de adhesión por contacto o los polímeros de adhesión por contacto de la matriz se encuentran en estado reticulado. La reticulación de los polímeros de adhesión por contacto puede tener lugar de maneras conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de agentes de reticulación químicos, por ejemplo, acetilacetato de aluminio o acetilacetato de titanio en el caso de poliacrilatos, o por medio de radiación.

50 Debido a la composición de la(s) sal(es) de principio activo y del óxido, la preparación según la invención puede ser demasiado seca y no poder adherirse por sí misma a la piel. En tales formas de realización, el sistema puede presentar una capa de adhesivo de contacto adicional, por ejemplo, también en forma de una cinta adhesiva anular, que rodea el depósito de principio activo. También puede hacerse uso de la medida de que esté colocado un sobreparche de adhesión por contacto.

55 Los STT según la invención presentan una capa trasera oclusiva, impermeable al principio activo. Como material para la capa trasera son adecuados en particular los poliésteres, que se caracterizan por una resistencia especial. Además, también puede usarse cualquier otro plástico para la producción de la capa trasera, por ejemplo, poli(cloruro de vinilo), etileno-acetato de vinilo, acetato de vinilo, polietileno, polipropileno, derivados de celulosa o combinaciones de los polímeros mencionados anteriormente. En caso necesario, la capa trasera puede dotarse de un recubrimiento adicional, por ejemplo, mediante vaporización con un metal u otro aditivo que bloquee la difusión, tal como dióxido de silicio, óxido de aluminio o similares.

60 Para la capa protectora desprendible pueden usarse los mismos materiales que para la capa trasera, siempre que puedan desprenderse de nuevo. En caso necesario, la capacidad de desprendimiento de una lámina puede conseguirse mediante un tratamiento superficial adecuado, por ejemplo, mediante un siliconado de la lámina. Sin embargo, también pueden usarse otras capas protectoras desprendibles, por ejemplo, papel tratado con politetraetileno, celofán, poli(cloruro de vinilo) o similares.

5 La presente invención se extiende también a procedimientos para la producción de los STT según la invención, que se caracterizan porque se incorporan al menos una sal de principio activo farmacéutica y al menos un óxido que reacciona de manera básica, farmacéuticamente aceptable, a una matriz preferiblemente de adhesión por contacto o a al menos una capa de matriz. La sal de principio activo y el óxido pueden introducirse con agitación en la misma masa que contiene polímero o en masas que contienen polímero, independientes, para la matriz. Las masas resultantes se procesan para dar láminas, que dado el caso se laminan unas con otras. La matriz resultante o el laminado resultante se dota de una capa trasera y una capa protectora que puede desprenderse de nuevo.

10 Los STT según la invención permiten una liberación de principio activo a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 24 horas, preferiblemente al menos 72 horas, de manera especialmente preferible de al menos 168 horas.

15 Al inicio de un tratamiento con el STT según la invención se aplica un primer STT según la invención sobre la piel del paciente que debe tratarse y para continuar con el tratamiento se sustituye el STT aplicado en cada caso cada 24, 72 o 168 horas mediante la aplicación de un nuevo STT según la invención.

A continuación se exponen ejemplos de realización:

20 Ejemplo 1:

Sustancias contenidas	% en peso
HCl de memantina	30,0
CaO	7,5
Polímero acrílico	62,5

Producción:

25 Se coloca previamente la cantidad correspondiente de hidrocloreto de memantina y se suspende en aproximadamente $\frac{1}{3}$ de la cantidad de principio activo con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo). Tras la adición a continuación de la cantidad correspondiente de un acrilato adecuado (por ejemplo, Durotak 9301, National Starch, Nueva Jersey), se agita para garantizar una distribución homogénea del principio activo en el polímero.

30 Se añade óxido de calcio con agitación a la masa y se sigue agitando, hasta que se genera una suspensión homogénea. La suspensión se homogeneiza adicionalmente con agitación fuerte (por ejemplo, Ultra-Turrax) durante como máximo 2 minutos.

La pérdida por evaporación se detecta gravimétricamente y se compensa con acetato de etilo.

35 Tras el recubrimiento sobre una lámina protectora adecuada (por ejemplo, lámina de poli(tereftalato de etileno), PET), se seca el laminado y se reviste adicionalmente con una capa trasera oclusiva adecuada (por ejemplo, lámina de PET). Tras troquelar los STT, estos se envasan en un material adecuado, preferiblemente PET.

40 Ejemplo 2:

El siguiente ejemplo muestra un sistema de matriz a partir de varias rayas. Mediante la aplicación de varias rayas existe la posibilidad de ajustar perfiles de principio activo exactos.

a) 1ª raya

Sustancias contenidas	% en peso
HCl de amantadina	29,9
CaO	7,5
Polímero acrílico	62,6

45

b) 2ª raya

Sustancias contenidas	% en peso
HCl de amantadina	30,0
CaO	4,6
Polímero acrílico	65,4

ES 2 798 153 T3

Producción:

- Se coloca previamente la cantidad correspondiente de hidrocloreuro de amantadina de la 1ª raya y se suspende en aproximadamente $\frac{1}{3}$ de la cantidad de principio activo con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo).
- 5 Tras la adición a continuación de la cantidad correspondiente de un acrilato adecuado (por ejemplo, GMS 3083, Cytec Industries Inc., Nueva Jersey) se agita para garantizar una distribución homogénea del principio activo en el polímero.
- 10 Se añade óxido de calcio con agitación a la masa y se sigue agitando hasta que se genera una suspensión homogénea. La suspensión se homogeneiza adicionalmente con agitación fuerte (por ejemplo, Ultra-Turrax) durante como máximo 2 minutos.
- La pérdida por evaporación se detecta gravimétricamente y se compensa con acetato de etilo.
- 15 Tras el recubrimiento de la 1ª raya sobre una lámina protectora adecuada (por ejemplo, lámina de PET), se seca el laminado y se reviste adicionalmente con la 2ª raya. Este laminado de 2 capas se seca igualmente y a continuación se reviste adicionalmente con una capa trasera oclusiva adecuada (por ejemplo, lámina de PET). Tras troquelar los STT, estos se envasan en un material adecuado, preferiblemente PET.
- 20

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Sistema terapéutico transdérmico, que comprende una capa trasera oclusiva, impermeable al principio activo, una matriz de una o múltiples capas y una lámina protectora pelable, caracterizado porque la matriz o al menos una de las capas de matriz contiene un principio activo farmacéutico o varios principios activos farmacéuticos en forma de al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un óxido que reacciona de manera básica en contacto con agua, farmacéuticamente aceptable, no iniciándose esta reacción hasta después de la aplicación del STT sobre la piel debido a la absorción de agua y estando contenidos el principio activo farmacéutico/los principios activos farmacéuticos y el óxido/los óxidos en diferentes capas de matriz.
- 10 2.- Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1, caracterizado porque se suceden de manera alternante capas de matriz que contienen óxido y capas de matriz que contienen principio activo.
- 15 3.- Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el contenido de sal de principio activo en la matriz o la capa de matriz que contiene principio activo asciende a del 0,1 al 40% en peso, con respecto a la masa seca de la matriz o a la masa seca de la capa de matriz que contiene principio activo.
- 20 4.- Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sal de principio activo se selecciona del grupo que se selecciona de los hidrocloruros, sulfatos, fosfatos, silicatos, carbonatos, tartratos y oxalatos farmacéuticamente aceptables de los principios activos.
- 25 5.- Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el contenido de óxido en la matriz o las capas de matriz que contienen principio activo asciende a del 0,1 al 40% en peso, con respecto a la masa seca de la matriz o a la masa seca de la capa de matriz que contiene principio activo.
- 30 6.- Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el óxido se selecciona del grupo que comprende óxido de berilio, óxido de magnesio y óxido de calcio.
- 35 7.- Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la matriz o al menos una de las capas de matriz comprende un polímero de adhesión por contacto o una combinación de polímeros de adhesión por contacto, seleccionándose preferiblemente el polímero de adhesión por contacto o los polímeros de adhesión por contacto del grupo que está compuesto por poli(acrilatos), polimetacrilatos, polidimetilsiloxanos, poli(acetatos de vinilo), poliisobutilenos, copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno, politerpenos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos y cauchos sintéticos.
- 40 8.- Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 7, caracterizado porque el polímero de adhesión por contacto o los polímeros de adhesión por contacto están reticulados.
- 45 9.- Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizado porque el porcentaje de polímero de adhesión por contacto asciende a del 5 al 90% en peso, con respecto a la matriz o capa de matriz de adhesión por contacto.
- 50 10.- Sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque presenta adicionalmente una capa de adhesión por contacto.
- 55 11.- Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 2, caracterizado porque la capa de matriz, que durante el empleo del sistema está dirigida hacia la piel, contiene óxido.
- 60 12.- Sistema terapéutico transdérmico según la reivindicación 2, caracterizado porque la capa de matriz, que durante el empleo del sistema está dirigida hacia la piel, contiene principio activo.
- 13.- Procedimiento para la producción de un sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque al menos un principio activo farmacéutico en forma de al menos una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un óxido que reacciona de manera básica, farmacéuticamente aceptable, se introducen con agitación en la misma masa que contiene polímero o en masas que contienen polímero, independientes, para la matriz, las masas resultantes se procesan para dar láminas, que dado el caso se laminan unas con otras, y la matriz resultante o el laminado resultante se dota de una capa trasera y una capa protectora que puede volverse a desprenderse.
- 14.- Uso de un sistema terapéutico transdérmico según una de las reivindicaciones 1 a 12 para una liberación de principio activo transdérmica a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 24 horas, preferiblemente al menos 72 horas, de manera especialmente preferible de al menos 168 horas.