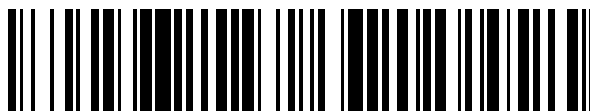


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 652**

51 Int. Cl.:
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06783221 .2**
96 Fecha de presentación: **07.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1932523**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2008**

54 Título: **PREPARACIÓN ADHESIVA QUE CONTIENE BISOPROLOL.**

30 Prioridad:
09.09.2005 JP 2005262559
31.08.2006 JP 2006235270

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2011

73 Titular/es:
NITTO DENKO CORPORATION
1-2, SHIMO-HOZUMI 1-CHOME
IBARAKI-SHI, OSAKA 567-8680, JP y
TOA EIYO LTD.

72 Inventor/es:
IWAO, Yoshihiro;
OOKUBO, Katsuyuki;
OKADA, Katsuhiko;
MINAMI, Kunihiko y
YUASA, Shuichiro

74 Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

ES 2 368 652 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

Preparación adhesiva que contiene bisoprolol.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol para hacer que se absorba de manera continua bisoprolol en el cuerpo a través de la superficie de la piel.

10 Antecedentes de la técnica

El bisoprolol, que es un antagonista del receptor β_1 altamente selectivo en el nervio simpático, se ha utilizado en la mejora de la hipertensión esencial, angina de pecho y arritmia, y su fumarato se ha utilizado como comprimidos para administración oral.

15 Por otro lado, como preparación farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades administrando un fármaco al organismo vivo, una preparación que se absorbe por vía percutánea ha atraído una gran atención en los últimos años, puesto que pueden evitarse el metabolismo del fármaco mediante un efecto inicial que pasa a través del hígado y una variedad de efectos secundarios y el fármaco puede administrarse a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Entre ellas, se ha desarrollado cada vez más una preparación adhesiva que se absorbe por
20 vía percutánea, en la que una capa adhesiva que contiene un fármaco se pega sobre una superficie de la piel, puesto que la operación de administración es fácil y puede controlarse estrictamente la dosis. Se requiere que una preparación adhesiva de este tipo presente de manera característica una capacidad de liberación de un fármaco de una capa adhesiva (permeabilidad transdérmica), estabilidad del fármaco contenido en la capa adhesiva con un intervalo de días (prevención de la disminución del contenido de fármaco), pegajosidad sobre la superficie de la piel (adhesividad), cohesividad apropiada para no dejar pegamento sobre la superficie de la piel (prevención de que quede pegamento tras despegar), irritación inferior de la piel (seguridad) y así sucesivamente; por tanto, es necesario desarrollar una preparación farmacéutica adhesiva que satisfaga las características anteriormente
25 requeridas según la clase de fármacos.

30 Como preparación farmacéutica que se absorbe por vía percutánea, el documento de patente 1 da a conocer una preparación adhesiva que contiene mentol metiltiometil éter con el fin de potenciar la permeación transdérmica de una sustancia fisiológicamente activa, por ejemplo, bisoprolol. El documento de patente 2 ha notificado que la adición de un tercer ingrediente de polivinilpirrolidona a una mezcla de un caucho particular y poli(ácido acrílico) en una preparación adhesiva puede aumentar la solubilidad de un fármaco sin ningún efecto adverso sobre la tasa de
35 administración del fármaco, en el que el fármaco se ejemplifica mediante el bisoprolol. Sin embargo, en estos documentos de patente, sólo se ha mostrado a modo de ejemplo bisoprolol como fármaco, y no se ha hecho consideración sustancialmente a una preparación adhesiva destinada a administrar bisoprolol porque no se ha examinado suficientemente la interacción mutua de bisoprolol con el propio adhesivo. Además, el documento de
40 patente 3 ha propuesto una preparación farmacéutica adhesiva que se absorbe por vía percutánea que comprende bisoprolol en un adhesivo de tipo acrílico. Sin embargo, en esta preparación, es difícil decir que la estabilidad del fármaco y la irritación de la piel provocada por el fármaco se han investigado suficientemente, lo que deja espacio para mejoras.

45 Documento de patente 1: JP-A-11-29496

Documento de patente 2: JP-T-09-511987

Documento de patente 3: JP-A-2003-313122

50 El documento WO-A-2005/011662 da a conocer un parche adhesivo que incluye una capa adhesiva sensible a la presión que comprende una composición que contiene bisoprolol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un polímero acrílico obtenido copolimerizando un éster (met)acrílico con un ácido (met)acrílico carboxilado.

55 Exposición de la invención

Problemas que van a solucionarse mediante la invención

60 La presente invención se ha logrado en vista de la situación actual; el fin de la invención para solucionar los problemas es proporcionar una preparación farmacéutica adhesiva que presenta menos irritación en la superficie de la piel, mantiene una excelente estabilidad del bisoprolol en la preparación y permite la administración continua de una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de bisoprolol en el organismo vivo.

Medios para solucionar los problemas

65

Los presentes inventores trabajaron diligentemente para solucionar los problemas anteriores, y encontraron que puede obtenerse una preparación adhesiva adecuada para la administración de bisoprolol constituyendo una composición que consiste en ciertos ingredientes en la capa adhesiva de la preparación. Se completó así la invención.

5

La presente invención proporciona una preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, que comprende un soporte y una capa adhesiva en un lado del soporte, en la que la capa adhesiva consiste en los siguientes componentes:

10

- bisoprolol, siendo el contenido de bisoprolol por peso total de la capa adhesiva del 0,5 al 5% en peso,

- poliisobutileno,

15

- un agente de pegajosidad seleccionado de una resina de petróleo, una resina de terpeno, una resina de colofonia, una resina de cumarona-indeno, una resina de estireno, una resina de tipo estireno y una resina hidrocarbonada saturada alicíclica,

20

- un primer ingrediente líquido orgánico compatible con poliisobutileno y el agente de pegajosidad, seleccionándose dicho primer ingrediente líquido orgánico de entre un éster alquílico de ácido graso, un alcohol de cadena larga seleccionado de alcoholes saturados e insaturados que presentan desde 12 hasta 28 átomos de carbono, o una combinación de los mismos, y

25

- componentes opcionales seleccionados de entre el grupo constituido por un agente solubilizante que comprende un segundo componente líquido orgánico distinto del primer ingrediente líquido orgánico, una carga y un ablandador.

Las formas de realización preferidas de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

30

En la presente invención, el contenido de los ingredientes respectivos que constituyen la capa adhesiva se ajusta apropiadamente de modo que la cantidad total alcanza el 100% en peso.

Ventaja de la invención

35

Según la invención, puede proporcionarse una preparación farmacéutica adhesiva que presenta una buena adhesividad con menos irritación en la piel y que casi no produce dolor al despegarla o eliminarla de la superficie de la piel sin dejar casi pegamento. Según la preparación adhesiva de la invención, el bisoprolol se mantiene de manera muy estable en la preparación y puede administrarse de manera continua una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de bisoprolol al organismo vivo a través de la superficie de la piel.

40

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una sección transversal que muestra un modo de poner en práctica la invención en las preparaciones adhesivas que contienen bisoprolol.

45

Explicación de los números de referencia

1. Soporte; 2. Capa adhesiva; 3. Revestimiento despegable; 10. Preparación farmacéutica adhesiva

50

A continuación, en la presente memoria, la invención se explicará en más detalle junto con un modo preferido para poner en práctica la invención. En la "Exposición de los dibujos", se utiliza el mismo símbolo para el mismo elemento para evitar la explicación repetitiva. A título indicativo, las dimensiones y la razón no concuerdan necesariamente con las explicaciones.

55

La figura 1 muestra una sección transversal que muestra un modo para llevar a cabo la invención en una preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol (a continuación en la presente memoria denominada simplemente "preparación adhesiva"). La preparación 10 adhesiva comprende un soporte 1, una capa 2 adhesiva laminada sobre una superficie del soporte 1 y un revestimiento 3 despegable laminado sobre la capa 2 adhesiva. La capa 2 adhesiva consiste en bisoprolol, poliisobutileno, agente de pegajosidad, un primer ingrediente líquido orgánico compatible con el poliisobutileno y el agente de pegajosidad, y componentes opcionales específicos.

60

El bisoprolol contenido en la capa adhesiva de la preparación adhesiva se ha comercializado ya como una preparación oral. En el caso de comprimidos, está contenido en una forma de sales de adición de ácido tales como fumarato de bisoprolol. El bisoprolol utilizado en la invención incluye sales farmacéuticamente aceptables además de una forma libre (base libre) de bisoprolol. Por tanto, se desea en la invención que esté contenido bisoprolol en una forma libre con buena permeabilidad transdérmica en la capa adhesiva puesto que el bisoprolol en una forma de sal

65

es menos permeable por vía transdérmica que la forma libre, aunque puede estar contenido en la capa adhesiva bisoprolol en una forma de sal. El poliisobutileno contenido en la capa adhesiva aumenta favorablemente no sólo la adhesividad sino también la capacidad de liberación de bisoprolol. Además, el ingrediente líquido orgánico contenido funciona favorablemente aumentando la permeabilidad transdérmica. Además, el agente de pegajosidad contenido en la capa adhesiva aumenta favorablemente la adhesividad a la piel. Por tanto, la preparación adhesiva de la invención que contiene bisoprolol en forma libre presenta una capacidad de liberación de bisoprolol, adhesividad a la piel y permeabilidad transdérmica favorables debido a que contiene una forma libre de bisoprolol, poliisobutileno, agente de pegajosidad y un ingrediente líquido orgánico; por tanto, cuando la preparación adhesiva se aplica a la piel, en una realización preferida, es posible que al menos el 70% del bisoprolol contenido en la preparación entre en el organismo vivo. Por tanto, la preparación adhesiva de la invención se caracteriza porque comprende una composición en la que la disponibilidad del fármaco contenido en la capa adhesiva es muy alta.

El contenido de bisoprolol por área adhesiva en la preparación es preferentemente de 0,1 a 1 mg/cm², más preferentemente de 0,1 a 0,8 mg/cm², todavía más preferentemente de 0,1 a 0,5 mg/cm². Cuando el contenido de bisoprolol es inferior a 0,1 mg/cm², algunas veces es difícil obtener un efecto farmacológico suficiente; por otro lado, cuando el contenido es superior a 1 mg/cm², es probable que se produzca irritación de la piel provocada por el fármaco.

El contenido de bisoprolol por cantidad total de la capa adhesiva es del 0,5 a 5% en peso, preferentemente del 0,5 a 4% en peso, más preferentemente del 0,5 a 3% en peso. Cuando el contenido de bisoprolol es inferior al 0,5% en peso, es probable que apenas se obtenga un efecto farmacológico suficiente. Por otro lado, cuando es superior al 5% en peso, el bisoprolol algunas veces exuda de la capa adhesiva formando una exudación, lo que algunas veces disminuye la adhesividad a la piel.

El primer ingrediente líquido orgánico significa uno orgánico líquido añadido además del fármaco bisoprolol.

Como primer ingrediente líquido orgánico, se emplean un éster alquílico de ácido graso y/o un alcohol de cadena larga puesto que contribuyen en gran medida a potenciar la permeación del bisoprolol y mejoran la solubilidad del bisoprolol en la capa adhesiva. El primer ingrediente líquido orgánico puede utilizarse solo o en combinación de dos o más especies.

El éster alquílico de ácido graso significa, por ejemplo, los derivados de un ácido graso superior de 12 a 16 átomos de carbono, preferentemente de 12 a 14 átomos de carbono y un alcohol primario inferior de 1 a 4 átomos de carbono. El ácido graso superior incluye, preferentemente, ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16) y más preferentemente ácido mirístico. El alcohol primario incluye alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico y similares, y preferentemente alcohol isopropílico. Por tanto, el éster alquílico de ácido graso más preferido es miristato de isopropilo, que puede utilizarse para lograr la potenciación de la absorción y la mejora de la solubilidad del bisoprolol a alto nivel.

El alcohol de cadena larga es un alcohol saturado o insaturado de 12 a 28 átomos de carbono, preferentemente de 12 a 24 átomos de carbono. Como alcohol de cadena larga, se utiliza preferentemente un alcohol saturado en vista de la conservación de la estabilidad. Además, como alcohol de cadena larga, se muestran a modo de ejemplo alcoholes de cadena lineal o ramificada, y pueden utilizarse como una mezcla. El alcohol de cadena lineal incluye 1-dodecanol, 1-tetradecanol, 1-hexadecanol y alcohol estearílico, y en particular se prefiere 1-dodecanol debido a su superior compatibilidad con poliisobutileno y estabilidad de bisoprolol.

Aunque el efecto anterior puede lograrse suficientemente utilizando un éster alquílico de ácido graso solo como primer ingrediente líquido orgánico, es preferible utilizar un éster alquílico de ácido graso en combinación con un alcohol de cadena larga puesto que la permeabilidad y solubilidad del bisoprolol y la adhesividad de la capa adhesiva a la piel se aumentan mucho más. La razón de composición (A/B) de un éster alquílico de ácido graso (A) con respecto a un alcohol de cadena larga (B) es preferentemente de 1 : 0 - 1 : 0,5, más preferentemente de 1 : 0 - 1 : 0,4, y todavía más preferentemente de 1 : 0,05 - 1 : 0,4, en peso (A/B). Cuando la razón del alcohol de cadena larga (B) está por encima del límite superior anterior, es probable que la potenciación de la permeación a alto nivel apenas se mantenga ya que la razón del éster alquílico de ácido graso (A) disminuye relativamente.

Tal como se mencionó anteriormente, el primer ingrediente líquido orgánico en muchos casos funciona eficazmente como potenciador de la permeación, en el que el aumento del contenido del ingrediente líquido orgánico es eficaz en la mejora de la permeabilidad transdérmica. Es decir, el primer ingrediente líquido orgánico contenido abundantemente en la capa adhesiva proporciona una composición de cuya permeabilidad transdérmica se aumenta o puede controlarse fácilmente; una composición de este tipo como adhesivo puede ser ideal para preparaciones farmacéuticas adhesivas. En este sentido, la adición de un ingrediente líquido orgánico a la capa adhesiva proporciona una adhesividad a la piel y flexibilidad apropiadas a la capa adhesiva.

El contenido del primer ingrediente líquido orgánico por cantidad total de la capa adhesiva es preferentemente del 20 al 40% en peso, más preferentemente del 25 al 38% en peso. Cuando el contenido del ingrediente líquido orgánico es inferior al 20% en peso, el fármaco posiblemente se exuda de la capa adhesiva formando una exudación, lo que

posiblemente da como resultado una disminución de la adhesividad y hace difícil el logro de una permeabilidad transdérmica suficiente. Cuando el contenido del ingrediente líquido orgánico es superior al 40% en peso, es probable que la cohesividad de la capa adhesiva disminuya marcadamente y se produzca destrucción de la cohesión

5

La capa adhesiva puede contener sólo una clase de poliisobutileno o dos o más clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular.

10

Cuando sólo está contenida una clase de poliisobutileno, el contenido de poliisobutileno por cantidad total de la capa adhesiva es preferentemente del 15 al 60% en peso, más preferentemente del 15 al 55% en peso. Cuando el contenido de poliisobutileno es inferior al 15% en peso, es probable que apenas se logre la cohesividad interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando el contenido es superior al 60% en peso, es probable que la pegajosidad y adhesividad a la piel disminuyan.

15

Cuando sólo está contenida una clase de poliisobutileno, el peso molecular promedio de viscosidad del poliisobutileno es preferentemente de 40.000 a 5.500.000, más preferentemente de 45.000 a 5.000.000, aunque no hay limitación en el peso molecular. Cuando el peso molecular promedio de viscosidad es inferior a 40.000, es probable que apenas se logre la cohesividad interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando es superior a 5.500.000, es probable que la pegajosidad y adhesividad a la piel disminuyan.

20

Con el fin de hacer frente fácilmente tanto a la cohesividad apropiada en la capa adhesiva como a la flexibilidad e irritación de la piel apropiadas en la capa adhesiva, es preferible que la capa adhesiva contenga dos o más clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular. En esta memoria, la frase "dos o más clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular" significa aquéllos en los que los picos de distribución de peso molecular existen en dos o más áreas independientes tal como se mide mediante cromatografía de permeación en gel (CPG). En general, el pico de distribución de peso molecular de cada poliisobutileno es único. Por tanto, "dos o más clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular" contienen, por ejemplo, dos o más clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular promedio de viscosidad. Como poliisobutilenos, es preferible que los poliisobutilenos comprendan un primer poliisobutileno y un segundo poliisobutileno del cual el peso molecular es relativamente inferior al del primero. El primer poliisobutileno puede dar una cohesividad apropiada a la capa adhesiva; y el segundo poliisobutileno puede dar una flexibilidad y adhesividad a la piel apropiadas a la capa adhesiva.

25

30

El peso molecular del primer y segundo poliisobutilenos no está particularmente limitado, pero con el fin de garantizar una buena adhesividad y suficiente capacidad de liberación de bisoprolol, el peso molecular promedio de viscosidad del primer poliisobutileno es preferentemente de 1.800.000 a 5.500.000, más preferentemente de 2.000.000 a 5.000.000; y el del segundo poliisobutileno es preferentemente de 40.000 a 85.000, más preferentemente de 45.000 a 65.000. Cuando el peso molecular promedio de viscosidad del primer poliisobutileno es inferior a 1.800.000, es probable que apenas se logre la cohesividad interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando es superior a 5.500.000, es probable que la pegajosidad y adhesividad a la piel disminuyan. Cuando el peso molecular promedio de viscosidad del segundo poliisobutileno es inferior a 40.000, es probable que se genere una sensación pegajosa en la capa adhesiva ensuciando la piel; por otro lado, cuando es superior a 85.000, es probable que la pegajosidad y adhesividad a la piel en la capa adhesiva disminuyan. En este sentido, el primer y segundo poliisobutilenos pueden utilizarse respectivamente en combinación de dos o más especies en los intervalos de peso molecular anteriormente mencionados.

35

40

45

En la presente memoria, el peso molecular promedio de viscosidad significa el valor que se obtiene calculando el índice de Staudinger Jo a partir del tiempo de flujo capilar en un viscosímetro Ubbelohde a 200°C basándose en la fórmula de Suhulz-Blaschke y aplicando el valor Jo a las siguientes fórmulas:

50

$$Jo = \eta_{SP}/C (1 + 0,31\eta_{SP}) (\text{cm}^3/\text{g}) \text{ (fórmula de Suhulz-Blaschke)}$$

$$\eta_{SP} = t/t_0 - 1$$

t : tiempo de flujo de la disolución (mediante la fórmula de corrección de Hagenbach-Couette)

55

t₀ = tiempo de flujo del disolvente (mediante la fórmula de corrección de Hagenbach-Couette)

c : la concentración de la disolución (g/cm³)

60

$$Jo = 3,06 \times 10^{-2} Mv^{0,65}$$

Mv: peso molecular promedio de viscosidad

65

Cuando la capa adhesiva comprende dos o más clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular, el contenido total de poliisobutilenos por cantidad total de la capa adhesiva es preferentemente del 15 al 60% en peso, más preferentemente del 15 al 55% en peso. Cuando la cantidad total de poliisobutileno es inferior al 15% en peso,

es probable que apenas se logre la cohesividad interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando es superior al 60% en peso, es probable que la pegajosidad y adhesividad a la piel disminuyan.

Además, cuando el poliisobutileno comprende 2 clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular, la razón de composición (C:D) del primer poliisobutileno (C) con respecto al segundo poliisobutileno (D) es preferentemente de 1 : 0,1 a 1 : 3 en peso, más preferentemente de 1 : 0,1 a 1 : 2,5 y todavía más preferentemente de 1 : 0,3 a 1 : 2. Entre estos 2 poliisobutilenos, cuando la razón de composición del segundo (D) está por encima del límite superior anterior, es probable que la cohesividad interna de la capa adhesiva disminuya enormemente; por otro lado, cuando está por debajo del límite inferior anterior, es probable que la adhesividad a la piel disminuya enormemente.

El agente de pegajosidad que va a utilizarse en la invención se selecciona de resina de petróleo, resina de terpeno, resina de colofonia, resina de cumarona-indeno, resina de estireno, resina de tipo estireno y resina hidrocarbonada saturada alicíclica. En particular, se prefiere la resina hidrocarbonada saturada alicíclica debido a que la conservación de la estabilidad del fármaco es mucho mejor. En vista del logro de una buena pegajosidad y adhesividad, se prefieren agentes de pegajosidad que presentan un punto de reblandecimiento de 90 a 150°C, preferentemente de 95 a 145°C. Tal como se muestra en la invención, la preparación adhesiva que contiene una gran cantidad de un ingrediente líquido orgánico, por ejemplo, una resina hidrocarbonada saturada alicíclica cuyo punto de reblandecimiento es inferior a 90°C, presenta una tendencia a disminuir la pegajosidad y cohesividad de la capa adhesiva. Por otro lado, cuando el punto de reblandecimiento es superior a 150°C, la capa adhesiva presenta una tendencia a endurecerse y disminuye la adhesividad a la piel. Por consiguiente, es posible preparar una preparación adhesiva que presenta una buena adhesividad a la piel, cohesividad y estabilidad del fármaco seleccionando apropiadamente la clase y el punto de reblandecimiento del agente de pegajosidad y añadiendo un ingrediente líquido orgánico en grandes cantidades. En la presente memoria, el punto de reblandecimiento significa un valor determinado mediante un procedimiento de anillo y bola.

La resina hidrocarbonada saturada alicíclica incluye, por ejemplo, ARKON P-100, ARKON P-115, ARKON P-125 o ARKON P-140 disponibles comercialmente (Arakawa Chemical Industries).

El agente de pegajosidad puede utilizarse solo o en combinación de dos o más especies. Cuando se utiliza en combinación de dos o más especies, pueden combinarse con aquéllos diferentes en la clase o el punto de reblandecimiento de las resinas.

El contenido de agente de pegajosidad por cantidad total de la capa adhesiva es preferentemente del 15 al 55% en peso, y más preferentemente del 20 al 50% en peso. Cuando el contenido de agente de pegajosidad es inferior al 15% en peso, la pegajosidad y cohesividad se vuelven malas en algunos casos; por otro lado, cuando es superior al 55% en peso, la capa adhesiva presenta una tendencia a endurecerse, disminuyendo la adhesividad a la piel.

La preparación farmacéutica adhesiva de la invención que comprende los respectivos ingredientes anteriormente mencionados presenta características necesarias requeridas como preparación adhesiva para bisoprolol. Aunque el ajuste de las respectivas características puede llevarse a cabo alterando la clase y el contenido de los respectivos ingredientes, puede(n) añadirse otro(s) ingrediente(s) distinto(s) de los anteriores.

Por ejemplo, con el fin de potenciar adicionalmente la solubilidad del fármaco en la capa adhesiva disminuyendo la irritación a la piel favorablemente, si se requiere, es posible añadir un agente solubilizante que comprende un segundo ingrediente orgánico líquido distinto de los primeros mencionados anteriormente a la capa adhesiva. Puede emplearse cualquiera de los agentes solubilizantes siempre que sean compatibles con un adhesivo, disuelvan el fármaco suficientemente, reduzcan la posibilidad de filtración del bisoprolol (exudación) del ingrediente adhesivo y no presenten efectos adversos sobre la adhesividad y liberación del fármaco. Específicamente, el agente solubilizante incluye ésteres de un ácido orgánico tal como ácido graso (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico, ácido cáprico) o ácido dicarboxílico (por ejemplo, ácido adípico, ácido sebácico) con un alcohol tal como etanol o 2-propanol; alcohol polihidroxilado tal como glicerina o propilenglicol, o su di o triéter; ésteres de alcohol polihidroxilado con un ácido orgánico tal como triacetina; poliéteres tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino endurecido con polioxietileno; y otros tales como crotamitón.

Además, si se requiere, puede añadirse una carga apropiada a la capa adhesiva con el fin de mejorar la cohesividad. Una carga de este tipo incluye, pero no se limita a, partículas finas inorgánicas tales como sílice, óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, óxido de hierro, hidróxido de aluminio, talco, caolín, bentonita, sulfato de bario y carbonato de calcio; partículas finas orgánicas tales como lactosa, negro de carbono, polivinilpirrolidona, poliéster, poliolefina, poliuretano, poliamida, celulosas y resina de acrílico; y fibras tales como poliéster, poliolefina, poliuretano, poliamida, celulosas, resina de acrílico o vidrio.

Con el fin de mejorar la pegajosidad, adhesividad a la piel y flexibilidad, si se requiere, puede añadirse un ablandador apropiado a la capa adhesiva para proporcionar una pegajosidad y adhesividad a la piel apropiadas a la capa adhesiva. Un ablandador de este tipo incluye, pero no se limita a, caucho líquido tal como polibuteno líquido o poliisopreno líquido, en particular, un ingrediente líquido orgánico tal como hidrocarburo líquido (por ejemplo, parafina líquida, escualano, escualeno). Además, si se requiere, una parte o la totalidad de la superficie de la

preparación adhesiva de la invención puede cubrirse con una cinta de cobertura para reforzar la adhesividad a la piel y ayudar a la adhesividad a la piel.

5 En la presente invención, cuando se utiliza el primer poliisobutileno en la capa adhesiva, se hace posible añadir una gran cantidad de ingrediente líquido orgánico, de manera que puede obtenerse suficientemente una potenciación de la permeabilidad de los fármacos y un aumento de la solubilidad de los fármacos. Por tanto, es posible preparar una preparación adhesiva en la que se inhibe la disminución de la cohesividad y que no deja pegamento sobre la piel. Además, se hace posible lograr una mejora de la adhesividad a la piel simultáneamente con una mejora de la cohesividad utilizando un agente de pegajosidad cuyo punto de reblandecimiento es mucho más alto dentro del
10 intervalo de temperatura anteriormente mencionado. En este sentido, la capa adhesiva presenta de 30 a 300 μm de grosor, preferentemente de 60 a 250 μm .

15 Como soporte, aunque no hay ninguna limitación particular en el mismo, se utilizan preferentemente los que son sustancialmente impermeables a los fármacos; es decir, el soporte no provoca la disminución del contenido debido a que el principio activo bisoprolol y los aditivos se pierdan por el lado posterior a través del soporte. El soporte incluye, por ejemplo, película de una sola capa tal como poliéster, nailon, poli(cloruro de vinilideno), polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, resina de ionómero u hoja de metal, o película laminada de los mismos. Entre estos medios, con el fin de potenciar la adhesividad entre el soporte y la capa adhesiva (propiedad de anclaje), es preferible utilizar una película laminada preparada laminando una película de plástico no porosa y una película porosa del material anterior sobre un soporte. En tal
20 caso, es deseable formar la capa adhesiva sobre el lado de la película porosa.

25 Una película porosa de este tipo incluye las que funcionan mejorando una propiedad de anclaje a una capa adhesiva, incluyendo específicamente papel, material textil tejido, material textil no tejido, tela tricotada o lámina con poros realizados de manera mecánica. Entre estas películas, en vista de su facilidad de manipulación, se prefieren particularmente el papel, material textil tejido y material textil no tejido. La película porosa se emplea dentro del intervalo de 10 - 200 μm de grosor en vista de la mejora de la propiedad de anclaje, flexibilidad de la preparación adhesiva global y facilidad de pegado. En el caso de una preparación adhesiva relativamente delgada tal como un tipo de cinta adhesiva o tipo de yeso, se emplean las de 10 - 100 μm de grosor.

30 Cuando se utiliza material textil tejido o material textil no tejido como película porosa, el gramaje se fija preferentemente de 5 a 30 g/m^2 , más preferentemente de 6 a 15 g/m^2 . El soporte más preferido es una película laminada preparada a partir de una película de poliéster de 1,5 - 6 μm de grosor (preferentemente película de poli(tereftalato de etileno)) y material textil no tejido hecho de poliéster (preferentemente realizado a partir de poli(tereftalato de etileno)) a 6 - 15 g/m^2 como gramaje.

35 Se desea que la superficie adhesiva de la preparación adhesiva esté laminada con un revestimiento despegable con el fin de proteger la superficie adhesiva de la capa adhesiva justo antes de su utilización. El revestimiento despegable, aunque no hay ninguna limitación particular siempre que presenta una resistencia al despegamiento suficientemente ligera al despegarse, incluye, por ejemplo, una película tal como poliéster, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno) o poli(tereftalato de etileno), papel tal como papel de alta calidad o papel satinado, o una película de poliolefina laminada con papel de alta calidad o papel satinado, en el que el tratamiento de despegamiento se realiza aplicando resina de silicona o fluororresina sobre la superficie en contacto con la capa adhesiva. El grosor del revestimiento despegable es preferentemente de 10 - 200 μm , más preferentemente de 25 -
40 100 μm .

45 Como revestimiento despegable, se utiliza preferentemente una película de poliéster (particularmente, poli(tereftalato de etileno)) en vista de su efecto de barrera, su coste y similares. Además, el revestimiento presenta preferentemente 25 - 100 μm de grosor en vista de su facilidad de manipulación. La preparación adhesiva se utiliza como una cinta o lámina, aunque no hay ninguna limitación particular en su forma.

50 La preparación adhesiva puede prepararse, por ejemplo, disolviendo dos clases de poliisobutilenos diferentes en peso molecular, un agente de pegajosidad, un ingrediente líquido orgánico y bisoprolol en un disolvente apropiado tal como tolueno, aplicando entonces la disolución adhesiva resultante (composición para formar una capa adhesiva, a continuación en la presente memoria la misma) sobre un revestimiento despegable, secando la misma para formar una capa adhesiva y entonces laminando un soporte sobre la capa adhesiva. Alternativamente, por ejemplo, la disolución adhesiva anterior se aplica directamente al soporte y se seca para formar una capa adhesiva sobre el soporte. En esta operación, cuando la capa adhesiva se forma aplicando densamente una disolución adhesiva de una vez, se hace difícil el secado uniforme en algunos casos; así, es apropiado repetir la operación de aplicación dos veces o más para proporcionar una capa adhesiva con suficiente grosor.

55 Se prefiere que la preparación adhesiva se conserve o transporte en una forma de envase sellado justo antes de su utilización. El envasado puede realizarse, por ejemplo, envasando una única lámina de preparación adhesiva o varias láminas de preparaciones adhesivas apiladas con un material de envoltura y cerrando entonces de manera hermética la periferia con un sello térmico. El material de envoltura incluye, por ejemplo, un material con forma de
60

lámina o con forma de película, para el que no hay ninguna limitación particular. En este caso, es deseable un material que permita el termosellado en vista de su facilidad de envasado o hermeticidad. Un material de envasado de este tipo incluye, específica y preferentemente, aquéllos que utilizan una lámina de plástico termosellable tal como polietileno, resina de ionómero, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero de tipo poliacrilonitrilo o copolímero de tipo poli(alcohol vinílico). En particular, con el fin de prevenir la contaminación u oxidación del principio activo bisoprolol contenido en la preparación adhesiva por el contacto con el aire ambiental, se prefiere utilizar una película impermeable a los gases laminada tal como película de poliéster u hoja de metal. El material de envasado se utiliza en un grosor de 10 - 200 μm . Es más preferible utilizar un copolímero de tipo poliacrilonitrilo de alta barrera como material de revestimiento en la capa más interna del material de envasado anterior. Además, es apropiado elaborar una forma de envasado formada mediante estampación del material de envasado, procesamiento de bordes en seco (alargando ligeramente la parte de revestimiento anterior en comparación con la preparación adhesiva) o procesamiento por moldeo blíster (haciendo el área de contacto pequeña), puesto que se teme que la manipulación del envase tal como sacarlo del envase sea peor cuando el ingrediente adhesivo se filtra del lado de la preparación adhesiva.

La preparación adhesiva puede sacarse del envase, por ejemplo rasgando el envase anterior, justo antes de su utilización, y el revestimiento despegable se despega, y la superficie adhesiva expuesta se aplica a la piel.

Como dirección de utilización, la preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol preferentemente a un contenido de 0,1 - 50 mg, más preferentemente 1 - 20 mg, puede aplicarse habitualmente a la piel una vez al día o cada dos días para un adulto dependiendo de la edad del paciente, el peso corporal y su estado.

Ejemplos

A continuación, en la presente memoria, la invención se explicará específicamente a modo de ejemplos.

En este sentido, se utilizarán las siguientes abreviaturas en los ejemplos.

BSP: bisoprolol

B200: Poliisobuteno Oppanol (R)B200 (BASF), peso molecular promedio de viscosidad: 4.000.000

B150: Poliisobutileno Oppanol (R)B150 (BASF), peso molecular promedio de viscosidad: 2.600.000

B12: Poliisobutileno Oppanol (R)B12 (BASF), peso molecular promedio de viscosidad: 55.000

6H: Poliisobutileno HIMOL6H (Nippon Petrochemicals Co.), peso molecular promedio de viscosidad: 60.000

SIS: Caucho de estireno-isopreno-estireno Clayton D-1107CS (Clayton Polymer Japan)

P140: Agente de pegajosidad de resina hidrocarbonada saturada alicíclica ARKON (R)P-140 (Arakawa Chemical Co.); punto de reblandecimiento: 140°C

P100: Agente de pegajosidad de resina hidrocarbonada saturada alicíclica ARKON (R)P-100 (Arakawa Chemical Co.); punto de reblandecimiento: 100°C

IPM: Miristato de isopropilo CRODAMOL IPM (Croda Japan)

DDO: 1-dodecanol de Wako Pure Chemical Ind.

Ejemplos 1 a 9 y ejemplos comparativos 1 a 3

Se preparó una disolución viscosa de una composición en tolueno para formar una capa adhesiva según la razón de composición mostrada en la tabla 1, y se aplicó sobre un revestimiento (75 μm de grosor) hecho de poli(tereftalato de etileno) (PET) sobre el que se aplicó un tratamiento de despegamiento de silicona, de modo que el grosor tras el secado era de 80 μm . Se secó esto en un horno de secado de tipo de circulación de aire caliente a 100°C durante 5 minutos produciendo una capa adhesiva. Se pegó esta capa adhesiva junto con una película laminada compuesta por una película de PET de 2 μm de grosor y material textil no tejido de PET de 12 g/m² en el lado del material textil no tejido produciendo una preparación adhesiva con forma de lámina. Se despegó el revestimiento de PET sobre la lámina laminada para exponer la superficie adhesiva, sobre la que se laminaron una o dos capas adhesivas que presentaban la misma composición y grosor que anteriormente para producir una preparación adhesiva en la que la capa adhesiva presenta 160 μm o 240 μm de grosor. Las cantidades de composición de los respectivos ingredientes tal como se describen en la tabla 1 se indican mediante el porcentaje (% en peso) para el total de la composición para formar la capa adhesiva.

Ejemplo comparativo 4

5 Se preparó una disolución viscosa de una composición en tolueno para formar una capa adhesiva según la razón de composición mostrada en el ejemplo comparativo 4 de la tabla 1, y se aplicó sobre un revestimiento (75 µm de grosor) hecho de poli(tereftalato de etileno) (PET) sobre el que se aplicó un tratamiento de despegamiento de silicona, de modo que el grosor tras el secado era de 80 µm. Se secó esto en un horno de secado de tipo de circulación de aire caliente a 100°C durante 5 minutos produciendo una capa adhesiva. Se pegó esta capa adhesiva
10 junto con una película laminada compuesta por una película de PET de 2 µm de grosor y material textil no tejido de PET de 12 g/m² en el lado del material textil no tejido produciendo una preparación adhesiva con forma de lámina.

Ejemplo comparativo 5

15 Bajo una atmósfera de gas inerte, se sometieron 95 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 5 partes en peso de ácido acrílico y 0,2 partes en peso de peróxido de benzoílo a polimerización en disolución en acetato de etilo a 60°C produciendo una disolución de adhesivo de acrílo. Se mezclaron homogéneamente este adhesivo de acrílo (50 partes en peso; parte sólida), 40 partes en peso de miristato de isopropilo y 10 partes en peso de bisoprolol con agitación en un recipiente, a lo que se añadió un 0,3% en peso (para la parte sólida del adhesivo) de acetoacetato de etilo-diisopropilato de aluminio, y se ajustó la viscosidad con acetato de etilo. Se aplicó la disolución resultante
20 sobre un revestimiento (75 µm de grosor) hecho de poli(tereftalato de etileno) (PET) sobre el que se aplicó un tratamiento de despegamiento de silicona, de modo que el grosor tras el secado era de 40 µm. Se secó esto en un horno de secado de tipo de circulación de aire caliente a 100°C durante 5 minutos produciendo una capa adhesiva. Se pegó esta capa adhesiva junto con una película laminada compuesta por una película de PET de 2 µm de grosor y material textil no tejido de PET de 12 g/m² en el lado del material textil no tejido, y entonces se aplicó un envejecimiento a 70°C durante 48 horas produciendo una preparación adhesiva con forma de lámina.

Tabla 1

	BSP	Adhesivo de acrílico	Adhesivo de SIS	Polisobutileno		Agente de pegajosidad	Éster de ácido graso	Alcohol de cadena larga	Grosor de la capa adhesiva, μm	Contenido en BSP (mg/cm^2)
				1º	2º					
Ej. 1	1,4	-	-	B200 23,3	6H 17,8	P140 27,5	IPM 30	--	160	0,25
Ej. 2	2	-	-	B200 23,8	6H 18,2	P140 28	IPM 23	DDO 5	160	0,32
Ej. 3	2	-	-	B200 22,8	6H 17,4	P140 26,8	IPM 28	DDO 3	160	0,32
Ej. 4	1,4	-	-	B150 16,7	6H 20,1	P100 26,8	IPM 35	--	240	0,34
Ej. 5	1,8	-	-	B150 19,2	6H 27	P100 27	IPM 25	--	160	0,29
Ej. 6	1,8	-	-	B150 18	6H 25,1	P100 25,1	IPM 30	--	160	0,29
Ej. 7	1,4	-	-	B200 13,8	B12 27,4	P140 27,4	IPM 30	--	160	0,23
Ej. 8	1,4	-	-	B200 20,6	B12 6,8	P140 41,2	IPM 30	--	160	0,23
Ej. 9	3	-	-	B200 18,6	B12 0	P140 43,4	IPM 35	--	160	0,48
Ej. c. 1	0	-	-	B150 19,7	6H 27,4	P100 27,4	IPM 25,5	--	160	0
Ej. c. 2	2	-	-	B150 29,4	6H 29,4	P100 39,2	--	--	80	0,16
Ej. c. 3	2	-	-	B150 36,5	6H 36,5	--	IPM 25	--	80	0,16
Ej. c. 4	2	-	30	--	--	P100 40	IPM 28	--	80	0,16
Ej. c. 5	10	50	-	--	--	--	IPM 40	--	40	0,36

Se sometieron a prueba las preparaciones adhesivas preparadas en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo comparativo 5 en permeabilidad transdérmica utilizando un trozo de piel extraído de la espalda de un ratón sin pelo.

<Procedimiento de prueba>

5 Se pegó la preparación adhesiva anterior cortada en una forma circular de 16 mmΦ de diámetro sobre la superficie de la capa córnea extraída de la espalda de un ratón sin pelo, y se acondicionó el lado de la dermis sobre una celda de difusión de tipo Franz y se sometió a prueba utilizando una solución salina fisiológica tamponada con fosfato (pH 7,4) como disolución receptora a 32°C. Se tomaron muestras de la disolución receptora a intervalos de un tiempo determinado, y se determinó el contenido en bisoprolol en las mismas mediante HPLC para calcular la cantidad acumulada de permeación durante hasta 12 horas. Tras la terminación de la prueba de permeabilidad transdérmica durante 12 horas, se recuperó la preparación adhesiva y se extrajo el bisoprolol que quedaba sin cambios en la preparación adhesiva con metanol o tetrahidrofurano, y se determinó mediante HPLC para calcular la tasa de permeabilidad transdérmica durante 12 horas. A partir de la cantidad de bisoprolol que quedaba, se calculó la disminución de la cantidad de bisoprolol durante 12 horas y se representó mediante el porcentaje para la cantidad inicial de bisoprolol. La tabla 2 muestra los resultados de la prueba.

Tabla 2

	Cant. acumu. de permeación, 12 h (mg/cm ²)	Tasa de migración dérmica, 12 h (%)
Ejemplo 1	220	93
Ejemplo 2	290	91
Ejemplo 3	305	94
Ejemplo comp. 5	74	21

20 En los ejemplos 1 a 3, el 90% o más del fármaco contenido en la preparación adhesiva migró a la piel, lo que confirma la alta permeabilidad y alta disponibilidad. Por otro lado, en el ejemplo comparativo 5, en el que se utilizó un adhesivo de acrílico, la permeabilidad era baja.

25 Utilizando las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 4 a 6 y el ejemplo comparativo 1, se realizó una prueba de irritación primaria de la piel con una piel de conejo. Se llevó a cabo la prueba de irritación primaria con una piel de conejo según el procedimiento de Draze. La tabla 3 muestra los resultados.

Tabla 3

	I.I.P.
Ejemplo 4	0,8 (irritación de la piel débil)
Ejemplo 5	1,1 (irritación de la piel débil)
Ejemplo 6	1,5 (irritación de la piel débil)
Ejemplo comparativo 1	1,5 (irritación de la piel débil)

30 En cualquier preparación adhesiva en los ejemplos 4 a 6, el I.I.P. muestra 2 o menos, valores que están dentro de la categoría de irritantes débiles; no hay ninguna diferencia con respecto a la del ejemplo comparativo 1 como placebo. Por tanto, se confirmó que la preparación adhesiva de este ejemplo producía poca irritación de la piel.

35 Utilizando las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 1 a 9 y los ejemplos comparativos 2 a 4, se sometieron a prueba la sensación de pegajosidad, la cohesividad y el estado de exudación. La tabla 4 muestra los resultados.

40 <Procedimiento de prueba>

(1) Sensación de pegajosidad

45 Se despegaron los revestimientos despegables de las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 1 a 9 y los ejemplos comparativos 2 a 4, y entonces se tocó la superficie expuesta de las preparaciones adhesivas con los dedos para evaluar la pegajosidad según los siguientes criterios.

○: Hay suficiente pegajosidad, y se adhiere.

X: Sin pegajosidad; adhesión insuficiente.

(2) Cohesividad

5 Se despegaron los revestimientos despegables de las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 1 a 9 y los ejemplos comparativos 2 a 4, y entonces se tocó la superficie expuesta de las preparaciones adhesivas con los dedos para evaluar la cohesividad de la capa adhesiva según los siguientes criterios.

○: Sin agrietamiento, no se observa que quede pegamento en el dedo.

10

X: Agrietamiento marcado, se observa que queda pegamento en el dedo.

*: Sin adherencia; no pudo determinarse la cohesividad.

15

(3) Estado de exudación

Se despegaron los revestimientos despegables de las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 1 a 9 y los ejemplos comparativos 2 a 4, y entonces se juzgó según los siguientes criterios si se adhería un material líquido sobre el revestimiento despegado.

20

○: No se adhería material líquido sobre el revestimiento despegado

X: Se adhería material líquido sobre el revestimiento despegado.

25

Tabla 4

	Sensación de pegajosidad	Cohesividad	Exudación
Ejemplo 1	○	○	○
Ejemplo 2	○	○	○
Ejemplo 3	○	○	○
Ejemplo 4	○	○	○
Ejemplo 5	○	○	○
Ejemplo 6	○	○	○
Ejemplo 7	○	○	○
Ejemplo 8	○	○	○
Ejemplo 9	○	○	○
Ej. comp. 2	X	*	X
Ej. comp. 3	X	*	○
Ej. comp. 4	○	X	○

30

A partir de los resultados mostrados en la tabla 4, se confirmó que la pegajosidad (adhesividad) se perdía en ausencia de un ingrediente líquido orgánico o agente de pegajosidad. Además, se confirmó también que un adhesivo de SIS presenta pegajosidad pero presenta una baja cohesividad; se confirmó que quedaba pegamento en los dedos.

35

Utilizando las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo comparativo 5, se realizó una prueba para determinar la conservación de la estabilidad. La tabla 5 muestra los resultados.

<Procedimiento de prueba>

40

Se envasaron las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo comparativo 5 respectivamente con un material de envoltura PET/A1/HIGH TORON (nombre comercial, una clase de resina de poliacrilonitrilo), y se conservó a 40°C durante 2 meses. Se determinó el contenido de bisoprolol tras la terminación de la conservación mediante HPLC, y se representó mediante el porcentaje de la cantidad de bisoprolol tras el almacenamiento con respecto a la cantidad en la fase inicial.

Tabla 5

	Cantidad de BSP tras el almacenamiento (%)
Ejemplo 1	98,9
Ejemplo 2	99.5
Ejemplo 3	99.1
Ej. comp. 5	91,6

- 5 Se confirmó que las preparaciones adhesivas obtenidas en los ejemplos 1 a 3 presentaban alta estabilidad durante la conservación, pero la preparación del ejemplo comparativo 5 que utilizaba un adhesivo de acrílico mostró baja estabilidad durante la conservación.

Aplicabilidad industrial

- 10 La presente invención proporciona una preparación farmacéutica adhesiva que presenta menos irritación en la superficie de la piel, mantiene una excelente estabilidad del bisoprolol en la preparación y permite la administración continua de una cantidad farmacéuticamente eficaz de bisoprolol al organismo vivo.

REIVINDICACIONES

1. Preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, que comprende un soporte y una capa adhesiva en un lado del soporte, en la que la capa adhesiva consiste en los siguientes componentes:
 - 5 - bisoprolol, siendo el contenido de bisoprolol por peso total de la capa adhesiva del 0,5 al 5% en peso,
 - poliisobutileno,
 - 10 - un agente de pegajosidad seleccionado de entre una resina de petróleo, una resina de terpeno, una resina de colofonia, una resina de cumarona-indeno, una resina de estireno, una resina de tipo estireno y una resina hidrocarbonada saturada alicíclica,
 - 15 - un primer ingrediente líquido orgánico compatible con poliisobutileno y el agente de pegajosidad, seleccionándose dicho primer ingrediente líquido orgánico de entre un éster alquílico de ácido graso, un alcohol de cadena larga seleccionado de entre alcoholes saturados e insaturados que presentan entre 12 y 28 átomos de carbono, o una combinación de los mismos, y
 - 20 - unos componentes opcionales seleccionados de entre el grupo constituido por un agente solubilizante que comprende un segundo ingrediente líquido orgánico distinto del primer ingrediente líquido orgánico, una carga y un ablandador.
2. Preparación farmacéutica adhesiva según la reivindicación 1, en la que el contenido de bisoprolol por área adhesiva de la preparación adhesiva es de 0,1 a 1 mg/cm².
- 25 3. Preparación farmacéutica adhesiva según la reivindicación 1 ó 2, en la que el contenido del primer ingrediente líquido orgánico por peso total de la capa adhesiva es del 20 al 40% en peso.
4. Preparación farmacéutica adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que contiene un éster alquílico de ácido graso como primer ingrediente líquido orgánico.
- 30 5. Preparación farmacéutica adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la razón de composición en peso del éster alquílico de ácido graso (A) con respecto al alcohol de cadena larga (B) es de 1 : 0,05 a 1 : 0,4 (A:B).
- 35 6. Preparación farmacéutica adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el éster alquílico de ácido graso es miristato de isopropilo.
7. Preparación farmacéutica adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el poliisobutileno contiene dos o más clases de poliisobutilenos diferentes en el peso molecular.
- 40 8. Preparación farmacéutica adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el poliisobutileno comprende un primer poliisobutileno y un segundo poliisobutileno que presenta un peso molecular inferior al del primer poliisobutileno.
- 45 9. Preparación farmacéutica adhesiva según la reivindicación 8, en la que la razón de composición en peso del primer poliisobutileno (C) con respecto al segundo poliisobutileno (D) es de 1 : 0,1 a 1 : 3 (C: D).
- 50 10. Preparación farmacéutica adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el agente de pegajosidad es una resina hidrocarbonada saturada alicíclica.
11. Preparación farmacéutica adhesiva según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el contenido de agente de pegajosidad por peso total de la capa adhesiva es del 15 al 55% en peso.

FIG. 1

