

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 313**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2004 E 10012336 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **12.01.2011 EP 2272507**

54 Título: **Formulación transdérmica que comprende un analgésico opioide y una composición de aloe**

30 Prioridad:

02.09.2003 DE 10340428

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

30.01.2013

73 Titular/es:

ACINO AG (100.0%)

Am Windfeld 35

83714 Miesbach, DE

72 Inventor/es:

MEYER, ELISABETH;

ALTENSCHÖPFER, PETER;

BAUMANN, ANGELIKA y

MCLEOD, SARAH

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 394 313 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

Formulación transdérmica que comprende un analgésico opioide y una composición de aloe

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a métodos y composiciones para administración transdérmica de analgésicos con la ayuda de un agente de penetración transdérmico.

10 **Antecedentes de la invención**

La aplicación de fármaco transdérmico ofrece claras ventajas sobre métodos de administración convencionales. Por ejemplo, algunos fármacos no pueden absorberse desde el tracto digestivo, y la administración intravenosa y subcutánea por inyección es dolorosa e invasiva. Otra razón es evitar el metabolismo en el primer paso sistémico tras la administración oral.

Desafortunadamente, debido a la resistencia a penetración de la piel por fármacos, sólo está disponible un número limitado de fármacos mediante aplicación transdérmica (Ghosh, T. K.; Pfister, W. R.; Yum, S. I., *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. p. 7). La piel es un órgano de múltiples capas complejo con un grosor total de 2-3 mm. El pánículo adiposo, una capa grasa de grosor variable, está debajo de la dermis. La dermis es una capa de tejido conectivo denso que soporta la epidermis. La epidermis comprende una capa de células epiteliales y es de aproximadamente 100 µm de grosor. La epidermis se clasifica además en varias capas, de las cuales la capa más externa es el estrato córneo (15-20 µm de grosor). El estrato córneo comprende tejido queratinizado altamente denso, y es la principal fuente de resistencia a penetración y permeación de la piel (Montagna, W. y Parakkal, P. F. (1974) *The Structure and Function of Skin*, Academic Press, Nueva York, y Holbrook, K. A. y Wolf, K. (1993), *The Structure and Development of Skin*, en: *Dermatology in General Medicine*, Vol 1, 4ª ed., Eds. T. B. Fitzpatrick, A. Z. Eisen, K. Wolff, I. M. Feedberg, y K. F. Austen, McGraw Hill, Inc., Nueva York, pp. 97-145).

Se ha propuesto la siguiente secuencia de mecanismos para absorción transdérmica: 1) partición del fármaco del vehículo aplicado al estrato córneo; 2) difusión a través del estrato córneo; 3) partición del estrato a la epidermis; 4) difusión a través de la epidermis; y 5) captación capilar (Potts *et al.* (1992) *Percutaneous Absorption: Pharmacology of the Skin*, Ed. Mukhtar, H. CRC Press, pp. 13-27).

Debido a la resistencia intrínseca de la piel a penetración de fármacos, son con frecuencia esenciales agentes de penetración para ayudar a la administración de fármacos transdérmicos. La expresión agente de penetración generalmente se ha aplicado a la clase de compuestos químicos que aumentan la repartición y/o difusión del agente activo (por ejemplo, véase, Ghosh, T. K. *et al.* (1993), *Pharm. Tech.* 17(3):72-98; Ghosh, T. K. *et al.* (1993), *Pharm. Tech.* 17(4): 62-89; Ghosh, T. K. *et al.* (1993), *Pharm. Tech.* 17(5): 168-76; Pfister *et al.* *Pharm. Tech.* 14(9):132-140). Idealmente los agentes de penetración deberían ser farmacológicamente inertes, no tóxicos, no irritantes y no alérgicos, compatibles con los componentes de formulación, tener rápido inicio de acción y ser reversibles en su reducción de propiedades de la barrera cutánea. El agente de penetración también debería propagarse bien en la piel con una sensación cutánea adecuada. En la práctica, todos estos requisitos ideales se cumplen en pocas ocasiones y existe la necesidad de agentes de penetración mejorados. (Aungst (1991), *skin Permeation Enhancers for Improved Transdermal Drug delivery*. En: *High Performance Biomaterial: A Comprehensive Guide to Medical and Pharmaceutical Applications*, Ed. M. Szycher, pp. 527-538).

El aloe es una especie vegetal nativa de África, también conocida como "lirio del desierto", la "planta de la inmortalidad" y la "planta medicinal". El nombre deriva del árabe *alloe* que significa "amargo" debido al líquido amargo hallado en las hojas. En 1500 A.C. los egipcios registraron el uso de la planta herbal en el tratamiento de quemaduras, infección y parásitos.

Hay más de 500 especies de aloe que crecen en climas de todo el mundo. Los antiguos griegos, los árabes y los españoles han usado la planta durante milenios. Los cazadores africanos aún se frotan el gel en sus cuerpos para reducir la transpiración y su olor. Una investigación exhaustiva desde los años 1930 ha mostrado que el gel transparente tiene una gran capacidad para curar heridas, úlceras y quemaduras poniendo un recubrimiento protector en las áreas afectadas y acelerando la velocidad de curación.

La planta es aproximadamente el 96% agua. El resto de ella contiene principios activos que incluyen aceites esenciales, aminoácidos, minerales, vitaminas, enzimas y glicoproteínas. Los sanadores modernos la han usado como planta medicinal desde los años 30. Se realizan muchos tratamientos de salud líquidos, combinando algunos jugos de aloe con otras plantas y hierbas. El jugo es calmante para irritaciones del tracto digestivo, tales como colitis y úlceras pépticas.

El aloe contiene al menos tres ácidos grasos antiinflamatorios que son útiles para el estómago, intestino delgado y colon. En la actualidad se está estudiando un compuesto recién descubierto en el aloe, acemanano, con respecto a

su capacidad para fortalecer la resistencia natural del cuerpo. Los estudios han mostrado que el acemanano potencia los linfocitos T lo que ayuda al sistema inmune.

En sistemas terapéuticos transdérmicos, se implementa aloe vera generalmente como protector de la piel. En el documento US 6.455.066 se describe que el aloe vera aumenta la penetración de lidocaína a través del estrato córneo a la epidermis o la dermis. No obstante, el aloe vera no influyó en la absorción del fármaco por capilares sanguíneos. Sorprendentemente y por primera vez, los inventores observaron un efecto significativo de aloe vera como potenciador de la penetración de fármacos para una sustancia analgésica a través de la piel incluyendo la absorción de la sustancia por un sistema de tampón.

Sumario de la invención

El problema que subyace a la invención se resuelve por un parche transdérmico que comprende un analgésico opioide del grupo fenantreno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo y una composición de aloe como agente de penetración transdérmica y un refuerzo, un adhesivo sensible a presión y un revestimiento de liberación, en el que el adhesivo consiste en o comprende un adhesivo de goma seleccionado de un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-butadieno.

La formulación de acuerdo con la invención puede ser un parche proporcionado con una capa de recubrimiento.

Además, de acuerdo con la invención el parche puede ser una formulación seleccionada del grupo de parche de tipo matriz, parche de tipo depósito, parche de tipo fármaco en adhesivo multilaminado, y parche de tipo fármaco en adhesivo monolítico.

Además, de acuerdo con la invención, la formulación puede ser un parche tipo fármaco en adhesivo monolítico.

Además, de acuerdo con la invención, el adhesivo puede comprender o consistir en un componente seleccionado del grupo de goma natural; goma sintética, adhesivo acrílico; polivinilacetato; polidimetilsiloxano; e hidrogeles, especialmente polivinilpirrolidona de alto peso molecular y óxido de polietileno oligomérico.

Además, de acuerdo con la invención el adhesivo adicional puede ser adhesivo acrílico.

Además, de acuerdo con la invención el adhesivo acrílico puede comprender o consistir en un poliacrilato.

Además, de acuerdo con la invención el poliacrilato puede seleccionarse del grupo que consiste en polibutilacrilato, polimetilacrilato y poli-2-etilhexilacrilato.

Además de acuerdo con la invención el adhesivo puede contener un reticulador.

Además, de acuerdo con la invención el analgésico puede ser buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Además, de acuerdo con la invención el analgésico puede ser buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Además, de acuerdo con la invención, el agente extractor del extracto de aloe o el vehículo puede ser un aceite vegetal.

Además, de acuerdo con la invención, el aceite vegetal puede ser un aceite hidrogenado.

Además, de acuerdo con la invención, el aceite vegetal puede ser aceite de soja.

Además, de acuerdo con la invención la formulación puede comprender otro agente de penetración además de la composición de aloe.

Además, de acuerdo con la invención, el agente de penetración adicional se selecciona del grupo que consiste en alcohol etílico; alcohol isopropílico; fenol octílico; polietilenglicol octilfenil éter; ácido oleico; polietilenglicol (PEG), especialmente PEG 400; propilenglicol; N-decilmetil sulfóxido; ésteres de ácido graso, especialmente isopropil miristato, metil laurato, glicerol monooleato y propilenglicol monooleato; y N-metil pirrolidona.

Además, de acuerdo con la invención la composición puede comprender un conservante, especialmente un conservante seleccionado del grupo de alcoholes, aminos cuaternarios, ácidos orgánicos, parabenos y fenoles.

Además, de acuerdo con la invención la formulación puede comprender un refuerzo que comprende o consiste en un material seleccionado del grupo que consiste en poliolefina, poliéster, cloruro de polivinilideno, poliuretano, algodón o lana.

Además, de acuerdo con la invención el refuerzo puede ser un papel de poliolefina.

Finalmente, de acuerdo con la invención, el papel puede tener un grosor de 0,5 a 1,5 y especialmente de 0,6 a 1,0 mm.

5 A partir de la descripción anterior se entiende que se ha descubierto ahora que las composiciones de aloe son agentes de penetración para potenciar la penetración de analgésicos aplicados por vía transdérmica a través del estrato córneo y a la epidermis o dermis y hasta la sangre en circulación.

10 En una realización, la invención comprende un método para administrar un analgésico. El método comprende aplicar a la piel del sujeto una formulación transdérmica farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad potenciadora de la penetración de un agente de penetración transdérmico seleccionado del grupo que consiste en una composición de aloe, siendo la formulación transdérmica farmacéuticamente aceptable un parche.

15 En otra realización más, la invención se refiere a un parche que comprende una cantidad potenciadora de la penetración de un agente de penetración transdérmica seleccionado del grupo que consiste en una composición de aloe, y una cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico para administrar el analgésico en un sujeto que necesite un efecto analgésico, envasado con instrucciones, comprendiendo las instrucciones aplicación del parche a la piel.

20 En otra realización más, la invención se refiere a un parche que comprende un refuerzo y un adhesivo sensible a presión de estireno-butadieno-estireno, comprendiendo dicho adhesivo una cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico y una cantidad potenciadora de la penetración de un agente de penetración transdérmica seleccionado de una composición de aloe.

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplo y reivindicaciones adjuntas.

30 Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención comprende un método para administrar un analgésico a un sujeto que necesite un efecto analgésico, aplicar a la piel del sujeto una formulación transdérmica farmacéuticamente aceptable en forma de un parche que comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz del analgésico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad potenciadora de la penetración de un agente de penetración transdérmica seleccionado de una composición de aloe.

40 Como se usa en este documento la expresión “agente de penetración transdérmica” significa un agente capaz de transportar un compuesto farmacológicamente activo a través del estrato córneo a la epidermis o dermis, y una captación capilar adicional. Una “cantidad potenciadora de penetración” de un agente de penetración transdérmica es una cantidad que potencia la tasa de penetración de analgésico a través del estrato córneo y/o aumenta la solubilidad del analgésico dentro de la piel.

45 La expresión “formulación transdérmica farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento significa cualquier formulación que sea farmacéuticamente aceptable para administración transdérmica de un analgésico. De acuerdo con la invención, una “formulación transdérmica” comprenderá al menos un analgésico y un agente de penetración transdérmica. La elección de formulación transdérmica dependerá de varios factores, incluyendo la afección para tratar, las características fisicoquímicas del analgésico y otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, equipamiento de fabricación disponible y restricciones de costes.

50 Como se usa en este documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz de un analgésico” significa una cantidad del analgésico requerida para inducir un efecto analgésico suficiente para suprimir el dolor.

55 Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” significa cualquier animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano.

60 Se prefiere particularmente extracto oleoso de aloe para su uso con la invención, por ejemplo, pero sin limitación, aceites de nueces, tales como aceite de almendra y aceite de nuez; aceite de ricino; aceite de coco; aceite de maíz; aceite de semilla de algodón; aceite de jojoba; aceite de linaza; aceite de semilla de uva; aceite de colza; aceite de mostaza; aceite de oliva; aceite de palma y de almendra de palma; aceite de cacahuete; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de soja; aceite de pipa de girasol; aceite de crambe; aceite de germen de trigo; manteca de cacao; o mezclas de los mismos como agente de extracción o vehículo. El aceite de soja es un aceite vegetal preferido para su uso con la invención. Si se desea, los aceites vegetales pueden procesarse, por ejemplo por hidrogenación.

65

Como se usa en este documento, la expresión “composición de aloe” significa cualquier extracto o forma procesada de una planta del género aloe, familia Liliáceas. Por ejemplo, pueden obtenerse extractos de aloe y formas procesadas de aloe para su uso con la invención de las especies de *Aloe arborescens*, *Aloe barbandensis*, o *Aloe ferox*. Puede procesarse o extraerse cualquier parte de la planta, tal como la hoja, tallo o flor. Los ejemplos de composiciones de aloe adecuadas incluyen extracto de hoja de *Aloe arborescens* (Maruzen Pharmaceuticals, Morristown, N.J.); extracto de hoja de *Aloe barbandensis* (Florida Food Products, Inc., Eustis, Florida); extracto de flor de *Aloe barbandensis* (Tri-K, Industries, Emerson, N.J.); gel de *Aloe barbandensis* (Active Organics, Dallas, Tex); y extracto de hoja de *Aloe ferox* (Maruzen Pharmaceuticals, Morristown, N.J.). La composición de aloe preferida para su uso con la invención es gel de *Aloe barbandensis*, que es el gel mucilaginoso nuevo obtenido del tejido parenquimático en el centro de la hoja, denominado en este documento “gel de aloe vera”.

Como se usa en este documento, el término “analgésico” significa cualquier fármaco que proporcione analgesia o cualquier fármaco que proporcione un bloqueo del dolor nociceptivo y en algunos casos también dolor neuropático. El analgésico puede ser cualquier analgésico opiode del grupo de fenantreno, como por ejemplo buprenorfina o nalbufina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o mezclas de los mismos.

Además, para mejorar la eficacia y tolerancia de la presente terapia eficaz por vía tópica, pueden combinarse analgésicos opioides con diferente farmacodinámicas y farmacocinéticas en una formulación tópica farmacéuticamente aceptable.

La frase “sal o sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa en el presente documento, a no ser que se indique de otro modo, significa las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los analgésicos neutros y que no son inaceptables de otro modo para su uso farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos, pudiendo dichos grupos estar presentes en los analgésicos opioides. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos, cuyos grupos pueden estar presentes en los analgésicos opioides. La adición farmacéuticamente aceptable de sales de analgésicos opioides básicos usados en la presente invención es la de las que forman sales no tóxicas, es decir, sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los analgésicos de la presente invención que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Se forman sales básicas adecuadas a partir de bases que forman sales no tóxicas y son ejemplos sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y dietanolamina. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

De acuerdo con la presente invención, puede usarse cualquier combinación de una composición de aloe, por ejemplo, una mezcla de aceite de soja y gel de aloe vera.

Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, alcoholes, amins cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenos y fenoles.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico.

Los humectantes adecuados incluyen, pero sin limitación, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol.

Los agentes tamponantes adecuados para su uso con la invención incluyen, pero sin limitación, tampones de ácido cítrico, clorhídrico y láctico.

Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, bencil benzoato, lecitina y polisorbatos.

Los agentes de penetración para su uso con la invención incluyen, pero sin limitación, alcohol etílico, alcohol isopropílico, octoilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmetilsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, isopropil miristato, metil laurato, glicerol monooleato y propilenglicol monooleato); y N-metil pirrolidona.

Los protectores de la piel adecuados que pueden usarse en las formulaciones tópicas de la invención incluyen, pero sin limitación, aceite de vitamina E, alantoína, dimeticona, glicerina, vaselina y óxido de zinc.

La formulación que comprende un analgésico y un agente de penetración transdérmico está contenida en un parche que se aplica adyacente a la piel. Como se usa en este documento, un “parche” comprende al menos una formulación tópica y una capa de recubrimiento, de modo que el parche puede situarse sobre la piel. Preferiblemente, el parche se diseña para reducir el tiempo de retraso, promover la absorción uniforme y reducir el

desprendimiento por roce mecánico.

Preferiblemente, los componentes del parche imitan las propiedades viscoelásticas de la piel y se ajustan a la piel durante el movimiento para evitar el cizallamiento y la deslaminación indebidas.

5 Un parche que comprende la formulación tópica de la invención tiene ventajas frente a métodos convencionales de administración. Una ventaja es que la dosis está controlada por el área superficial del parche. Otras ventajas de los parches son tasa de administración constante, mayor duración de la acción (la capacidad para adherirse a la piel durante 1, 3, 7 días o más); mejora de la conformidad de los pacientes, dosificación no invasiva y acción reversible (es decir, el parche puede simplemente retirarse).

10 Los parches preferidos incluyen (1) el parche de tipo matriz; (2) el parche de tipo depósito; (3) el parche de tipo fármaco en adhesivo multilaminado; y (4) el parche de tipo fármaco en adhesivo monolítico (Ghosh, T. K.; Pfister, W. R.; Yum, S. I., *Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Interpharm Press, Inc. p. 249-297). Estos parches se conocen bien en la técnica y están generalmente disponibles en el mercado.

Para la práctica de la invención, se prefieren especialmente los parches de tipo de matriz y los de tipo fármaco en adhesivo. El parche de fármaco en adhesivo más preferido es el tipo monolítico.

20 El parche de matriz comprende una matriz que contiene analgésico, una superposición de película de refuerzo adhesiva y un revestimiento de liberación. En algunos casos, puede ser necesario incluir una capa impermeable para minimizar la migración del fármaco a la película de refuerzo (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 4.336.243). La matriz que contiene analgésico se mantiene contra la piel por la superposición adhesiva. Los ejemplos de materiales de matriz de analgésico adecuados incluyen pero sin limitación polímeros lipófilos, tales como polivinil cloruro, polidimetilsiloxano y polímeros hidrófilos como polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, hidrogeles basados en gelatina, o mezclas de polivinilpirrolidona/polietilen óxido.

25 El diseño de parche de tipo depósito se caracteriza por una película de refuerzo revestida con un adhesivo, y un compartimento de depósito que comprende una formulación farmacológica preferiblemente en forma de una solución o suspensión, que se separa de la piel por una membrana semipermeable (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 4.615.699). La capa de refuerzo revestida de adhesivo se extiende alrededor de los límites del depósito para proporcionar un sello concéntrico con la piel y mantener el depósito adyacente a la piel.

30 El diseño de parche de fármaco en adhesivo monolítico se caracteriza por la inclusión de la formulación farmacológica en la capa adhesiva en contacto con la piel, una película de refuerzo y, preferiblemente, un revestimiento de liberación. El adhesivo actúa tanto para liberar el analgésico como para adherir la matriz analgésica a la piel. El sistema de fármaco en adhesivo no requiere una superposición adhesiva. Además, los parches de tipo fármaco en adhesivo son finos y cómodos (por ejemplo, Patente de Estados Unidos. N° 4.751.087).

35 El diseño de parche de fármaco en adhesivo multilaminado incorpora además una membrana semipermeable adicional entre dos capas de fármaco en adhesivo distintas o múltiples capas de fármaco en adhesivo bajo una película de refuerzo única (Peterson, T. A. y Dreyer, S. J., *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 21; 477-478).

40 Las membranas semipermeables, útiles con el parche de depósito o multilaminado, incluyen películas de etilenvinil acetato no porosas o películas microporosas finas de polietileno empleadas en parches de depósito de estado sólido microlaminadas.

45 Se conocen bien en la técnica adhesivos para su uso con los parches de tipo fármaco en adhesivo y se realiza fácilmente la selección por un facultativo habitual. Tres tipos básicos usados habitualmente son poliisobutilenos, siliconas y acrílicos. Los adhesivos útiles en la presente invención pueden actuar en una amplia serie de condiciones, tales como humedad alta y baja, baño, sudoración etc. El adhesivo puede ser una composición basada en goma natural o sintética; un poliacrilato tal como polibutilacrilato, polimetilacrilato, poli-2-etilhexil acrilato; polivinilacetato; polidimetilsiloxano; y/o hidrogeles (por ejemplo, polivinilpirrolidona de alto peso molecular y polietilen óxido oligomérico). El adhesivo más preferido es un adhesivo de copolímero de estireno-butadieno-estireno de goma sensible a presión, por ejemplo adhesivos Durotak. RTM. (por ejemplo, Durotak.RTM. 87-6173, National Starch and Chemicals). El adhesivo puede contener un espesante, tal como espesante de sílice (por ejemplo, Aerosil, Degussa, Ridgefield Park, N.J.) o un reticulador tal como acetilacetato de aluminio.

50 Los revestimientos de liberación adecuados incluyen pero sin limitación películas de poliéster oclusivas, opacas o transparentes con un recubrimiento fino de revestimiento de liberación sensible a presión (por ejemplo, silicona-fluorsilicona y polímeros basados en perfluorcarbono).

55 Las películas de refuerzo pueden ser oclusivas o permeables y derivan de polímeros sintéticos como poliéster de aceites de poliolefina, polietileno, cloruro de polivinilidina, y poliuretano o de materiales naturales como algodón, lana, etc. Las películas de refuerzo oclusivas, tales como poliésteres sintéticos, dan como resultado hidratación de

las capas exteriores del estrato córneo mientras que los refuerzos no oclusivos permiten al área transpirar (es decir, promover la transmisión de vapor de agua desde la superficie cutánea). Más preferiblemente la película de refuerzo es un papel de poliolefina oclusivo (Alevo, Dreieich; Alemania). El papel de poliolefina es preferentemente de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1 mm de grosor.

5 La cantidad de analgésico en la formulación tópica generalmente será de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% del peso total de la formulación.

10 En general, el agente de penetración transdérmica comprenderá de aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 40 por ciento en peso del peso total del parche, preferentemente de aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 20 por ciento.

15 Aunque la presente invención se ha descrito con considerable detalle con referencia a ciertas realizaciones preferidas, son posibles otras realizaciones.

Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos solamente y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Estudio de permeación de la piel comparativo de diferentes composiciones de buprenorfina/Aloe Vera.

25 El estudio se realizó con un parche de matriz de 1,05 cm². La matriz comprendía una mezcla de buprenorfina y aloe como un agente de penetración transdérmica en un polímero de estireno-butadieno-estireno.

30 La matriz se preparó disolviendo buprenorfina (5-15% en peso) en etilmetilcetona (relación 1: 4,2); añadiendo el agente de penetración transdérmica (0-20% en peso) y un polímero de estireno-butadieno-estireno (Durotak, RTM,-6173) y mezclando hasta que fue homogénea. La mezcla homogénea se usó después para revestir un papel de poliolefina con una máquina de revestimiento a mano a un peso por área medio de aproximadamente 50 g/m². El papel revestido se secó durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 80°C para evaporar el disolvente etilmetilcetona. Las cantidades de buprenorfina y agente de penetración transdérmica en cada parche se proporcionan en la Tabla I a continuación como el porcentaje del peso total del parche.

35 El parche de matriz se aplicó a piel de ratón sin pelo hembra.

TABLA I: Cantidades de buprenorfina y aloe vera y datos de flujo correspondiente.

Lote	Bruprenorfina %	Aloe %	PSA	Flujo (piel de ratón sin pelo)
001	15	20	DT 6173	2,3 µg/(cm ² *h)
002	5	20	DT 6173	0,8 µg/(cm ² *h)
003	10	10	DT 6173	0,9 µg/(cm ² *h)

40 Los datos de flujo de la Tabla I anterior demuestran que la cantidad de aloe vera en la matriz afecta eficazmente al flujo. Mientras que un sistema de matriz transdérmica con solamente el 10% de aloe conduce a un flujo máximo de 0,9 µg/(cm²*h), un sistema que contiene 20% de aloe vera (y 15% de buprenorfina, véase lote 001) muestra un flujo de hasta 2,3 µg/(cm²*h).

45 Lo anterior ha perfilado de forma general las características más pertinentes e importantes de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Parche transdérmico que comprende
 - 5 - un analgésico opioide del grupo de fenantreno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo,
 - una composición de aloe como agente de penetración transdérmica y
 - una capa de recubrimiento, un adhesivo sensible a presión y un revestimiento de liberación, en el que el adhesivo consiste en o comprende un adhesivo de goma seleccionado de un copolímero en bloque de
 - 10 estireno-butadieno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-butadieno.
2. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el parche se selecciona del grupo de parche de tipo matriz, parche de tipo depósito, parche de tipo fármaco en adhesivo multilaminado y parche de tipo fármaco en adhesivo monolítico.
 - 15 3. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que el parche es un parche de tipo fármaco en adhesivo monolítico.
 4. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que el adhesivo comprende además un componente seleccionado del grupo de goma natural; goma sintética; adhesivo acrílico; polivinilacetato; polidimetilsiloxano; e hidrogeles, especialmente polivinilpirrolidona de alto peso molecular y polietilén óxido oligomérico.
 - 20 5. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el adhesivo adicional es un adhesivo acrílico.
 - 25 6. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el adhesivo acrílico comprende o consiste en un poliacrilato.
 - 30 7. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el poliacrilato se selecciona del grupo que consiste en polibutilacrilato, polimetilacrilato y poli-2-etilhexilacrilato.
 8. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 4 a 7, en el que el adhesivo contiene un reticulador.
 - 35 9. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que el analgésico es buprenorfina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - 40 10. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes y especialmente la reivindicación 9, en el que el agente de extracción del extracto de aloe o el vehículo es un aceite vegetal.
 11. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el aceite vegetal es un aceite hidrogenado.
 12. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que el aceite vegetal es aceite de soja.
 - 45 13. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que el parche comprende otro agente de penetración además de la composición de aloe.
 14. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente de penetración adicional se selecciona del grupo que consiste en alcohol etílico; alcohol isopropílico; octil fenol; polietilenglicol octilfenil éter; ácido oleico; polietilenglicol (PEG), especialmente PEG 400; propilenglicol; n-decilmetil sulfóxido; ésteres de ácido graso, especialmente isopropil miristato, metil laurato, glicerol monooleato y propilenglicol monooleato; y N-metil pirrolidona.
 - 50 15. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición comprende un conservante, especialmente un conservante seleccionado del grupo de alcoholes, aminas cuaternarias, ácidos orgánicos, parabenos y fenoles.
 - 55 16. Parche transdérmico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes, en el que el refuerzo comprende o consiste en un material seleccionado del grupo que consiste en poliolefina, poliéster, cloruro de polivinilideno, poliuretano, algodón o lana.
 - 60 17. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el refuerzo es un papel de poliolefina.
 18. Parche transdérmico de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el papel tiene un grosor de 0,5 a 1,5 y especialmente 0,6 a 1,0 mm.
 - 65