

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 484**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 47/46 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2007 E 07708406 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 1987844**

54 Título: **Parche adhesivo para uso externo con fuerza cohesiva mejorada y características de liberación sostenida**

30 Prioridad:

15.02.2006 JP 2006037420

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

29.01.2014

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**UCHIDA, NAOYUKI y
KURIBAYASHI, MITSURU**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 440 484 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

Parche adhesivo para uso externo con fuerza cohesiva mejorada y características de liberación sostenida.

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un parche adhesivo para uso externo para administración de un fármaco, preferiblemente un fármaco básico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo transdérmicamente a un cuerpo vivo por adherencia a la piel del cuerpo.

Antecedentes de la Técnica

10 Generalmente, en el caso de la administración transdérmica de un fármaco, es preferible que el fármaco se encuentre en un estado disuelto en un adhesivo, desde los puntos de vista de la difusividad del fármaco, facilidad de transferencia a la piel, y análogos. Además, se incorpora en la mezcla un mejorador de la absorción a fin de asegurar una dosis del fármaco predeterminada. Por tanto, existen muchos casos en los cuales los componentes líquidos tales como agentes solubilizantes, promotor de disolvente, mejoradores de absorción, etcétera, se utilizan en grandes cantidades a fin de conseguir una permeabilidad suficiente de la piel. Sin embargo, ha surgido un problema en el sentido de que la utilización de estos componentes causa una disminución en la fuerza cohesiva de la base adhesiva. Por otra parte, en general, cuando se incrementa la fuerza cohesiva, el grado de permeación de la piel tiende a disminuir, y por consiguiente el aumento de la fuerza cohesiva por utilización de más adhesivo conduce a una disminución en el grado de permeación. Particularmente, en el caso de un fármaco escasamente soluble, es común que la permeabilidad de la piel sea también baja, y es preciso mezclar grandes cantidades de agentes solubilizantes o promotor de disolvente, o mejoradores adicionales de la absorción en las preparaciones de absorción transdérmicas. Como resultado, la disminución en la cohesividad de las bases adhesivas se ha convertido en un problema.

15 Dicho de otro modo, se ha registrado una demanda para el desarrollo de una preparación de absorción transdérmica que exhiba permeabilidad satisfactoria del fármaco a través de la piel, teniendo al mismo tiempo una gran cantidad de componentes líquidos mezclados en el adhesivo y manteniendo todavía la cohesividad, y pueda realizar el control para una absorción constante del fármaco.

20 Por esta razón, por ejemplo, como medio para aumentar la solubilidad de un fármaco en un adhesivo, se ha propuesto copolimerizar una aminoalquil-(met)acrilamida que tiene un grupo amino como adhesivo de contacto de la capa adhesiva (véase Documento de Patente 1). Sin embargo, seleccionar este copolímero considerando solamente la solubilidad de los fármacos y sin tener en cuenta la cohesividad del adhesivo no era realístico, por lo que no podía decirse que dicho método sea práctico.

25 Adicionalmente, se ha propuesto también un parche adhesivo de absorción transdérmica caracterizado porque un fármaco que se encuentra en forma de una sal ácida farmacéuticamente aceptable está contenido en la capa de emplasto en una proporción de 0,1 a 20% en peso, y un polímero que contiene nitrógeno básico y que carece de adhesividad a la piel a la temperatura ambiente, por ejemplo, un copolímero amínico polimerizable tal como vinilpirrolidona, está contenido en la capa de emplasto como mejorador de la solubilidad para fármacos, en una proporción de 0,1 a 50% en peso (véase Documento de Patente 2). Dado que se utilizaba un mejorador de la solubilidad para fármacos, se demostró una mejora de la absorbabilidad transdérmica de los fármacos; sin embargo, era una desventaja el hecho de que no puede obtenerse cohesividad satisfactoria.

30 Se ha propuesto también una preparación de tipo depósito para administración transdérmica constituida por un polímero hidrófilo de acrilato que contiene un grupo funcional catiónico (véase Documento de Patente 3), pero el método de producción es muy complicado.

35 Se ha propuesto un agente compacto de tipo hoja constituido por una mixtura de un primer componente que incluye polivinilpirrolidona y/o un copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y un segundo componente que incluye un polímero de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, caracterizado porque la ratio del contenido del componente vinilpirrolidona en el primer componente y el contenido del componente de ácido (met)acrílico en el segundo componente es 97:3 a 70:30. (Véase Documento de Patente 4). Sin embargo no existe descripción alguna concerniente a la absorbabilidad transdérmica de los fármacos, y particularmente, de fármacos escasamente solubles.

40 De este modo, se ha hecho un intento para mantener los fármacos de manera estable y aumentar la absorción transdérmica, pero todavía no es posible proporcionar una preparación práctica de absorción transdérmica bien equilibrada, que pueda mantener la cohesividad al tiempo que tiene una gran cantidad de componentes líquidos mezclados en el adhesivo del parche adhesivo, exhiba una permeabilidad satisfactoria del fármaco a través de la piel, y sea capaz de controlar la absorción del fármaco de modo que sea constante.

Entre tanto, la risperidona es un compuesto derivado de bencisoxazol desarrollado por Janssen Pharmaceutical NV (Bélgica). En cuanto a su acción farmacológica, se han confirmado acción anti-dopamina, acción anti-serotonina, y acción inductora de catalepsia, y en el momento actual, el compuesto se utiliza en una amplia gama de campos clínicos como agente terapéutico para la esquizofrenia. Los efectos de la risperidona en la esquizofrenia se considera que son resultantes principalmente del control del sistema nervioso central basado en la acción antagonista del receptor D2 de la dopamina y la acción antagonista del receptor 5-HT₂ de la serotonina. Adicionalmente, la risperidona exhibe efectos excelentes sobre los síntomas positivos tales como alucinación y delirio, así como efectos intensos sobre síntomas negativos tales como la ausencia de emociones y afectos debilitados, y se caracteriza por tener efectos secundarios extrapiramidales relativamente menores (temblor, rigor, y análogos) comparada con los fármacos antipsicóticos típicos convencionales. Así pues, se considera que la risperidona es un agente terapéutico muy útil para la esquizofrenia que puede mejorar significativamente la calidad de vida (QOL) de los pacientes.

En cuanto al método de administración de la risperidona, se han utilizado tradicionalmente métodos de administración oral que utilizan tabletas, gránulos finos, preparaciones líquidas internas, etcétera. Sin embargo, la administración oral presenta desventajas tales como el hecho de que el fármaco está sujeto al efecto de primer paso en el hígado después de ser absorbido, o se observa temporalmente después de la administración una concentración en sangre que es mayor que la necesaria, o efectos análogos.

Adicionalmente, se informa frecuentemente que la administración oral va acompañada por efectos secundarios tales como malestar gastrointestinal, náusea y anorexia, y así aproximadamente el 75% de los pacientes esquizofrénicos se quejan de dificultades en la toma regular de las preparaciones orales de risperidona. Por ello, con el propósito de resolver tales problemas en la administración oral y proporcionar una preparación que pueda ser tomada fácilmente por los pacientes en condiciones de seguridad y continuidad, se ha investigado en estos últimos años un método de administración de risperidona que utiliza un parche adhesivo. El método de administración de risperidona utilizando un parche adhesivo puede resolver los problemas arriba descritos asociados con los métodos de administración oral, y presenta ventajas tales como número reducido de administraciones, aceptación mejorada, y facilidad de administración y cesación, anticipándose así como un método de administración útil.

Adicionalmente, el Documento de Patente 5 describe la formulación de un mejorador de penetración de la piel que incluye un ácido graso o un éster de ácido graso para la administración transdérmica de risperidona.

Documento de Patente 1: JP-B No. 7-45400

Documento de Patente 2: Patente Japonesa No. 2977252

Documento de Patente 3: JP-B No. 6-67835

Documento de Patente 4: Patente Japonesa No. 2968021

Documento de Patente 5: JP-W No. 11-503138

Exposición de la Invención

Problemas a Resolver por la Invención

Es un objeto de la presente invención obtener una preparación de absorción transdérmica que exhibe una permeabilidad satisfactoria del fármaco a través de la piel de un fármaco escasamente soluble, conteniendo al mismo tiempo una gran cantidad de componentes líquidos mezclados en el adhesivo y manteniendo todavía propiedades de formulación satisfactorias (cohesividad, y análogas), y puede mantener una concentración eficaz en sangre de un fármaco en un valor constante durante un tiempo prolongado.

Medios para Resolver los Problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo el desarrollo de una capa adhesiva bien equilibrada que puede satisfacer la totalidad de las características de cohesividad para un parche adhesivo, la permeabilidad de un fármaco a través de la piel (particularmente un fármaco poco soluble) y liberación sostenida del fármaco, y han descubierto que cuando están contenidos polivinilpirrolidona y/o un copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y un copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico en la capa adhesiva de un parche adhesivo, el parche adhesivo para uso externo exhibe permeación ideal con liberación sostenida al tiempo que mantiene propiedades satisfactorias de formulación (cohesividad, y análogas), y han completado de este modo la invención. Adicionalmente, los inventores han descubierto que como el fármaco, se prefieren fármacos básicos tales como hidrocloreto de clorpromazina, hidrocloreto de imipramina, risperidona, aripiprazol y olanzapina.

La presente invención se refiere a un parche adhesivo para uso externo que es una preparación farmacéutica que tiene una capa adhesiva que contiene un fármaco proporcionado sobre un soporte, caracterizado porque la capa

adhesiva contiene "polivinilpirrolidona y/o un copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal" y "un copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico".

5 La presente invención se refiere también a un parche adhesivo para uso externo en el cual los contenidos de la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y el contenido del copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico son 0,1 a 20% en peso y 0,1 a 20% en peso, respectivamente, basados en la cantidad total de la capa adhesiva.

10 La presente invención se refiere también a un parche adhesivo para uso externo en el cual el copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico es un polímero metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo, o un copolímero acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo.

La presente invención, descrita con mayor detalle, es como sigue.

15 (1) Un parche adhesivo para uso externo, que es una preparación farmacéutica que tiene una capa adhesiva que contiene un fármaco proporcionado sobre un soporte, en donde la capa adhesiva contiene polivinilpirrolidona y/o un copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y un copolímero basado en éster de ácido (me)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico.

(2) El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con (1) anterior, en donde la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal es polivinilpirrolidona.

20 (3) El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con (1) o (2) anteriores, en donde el contenido de la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal es 0,1 a 20% en peso, y el contenido del copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico es 0,1 a 20% en peso, basado en la cantidad total de la capa adhesiva.

25 (4) El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) anteriores, en donde el copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico es un copolímero metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo, o un copolímero acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo.

30 (5) El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4) anteriores, en donde la ratio de mezcla de la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y el copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico es 1:0,01 a 1:1 en peso.

(6) El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5) anteriores, en donde la base adhesiva en la capa de adhesivo es una base adhesiva acrílica, una base adhesiva basada en caucho o una base adhesiva basada en silicona.

35 (7) El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde el fármaco es un fármaco básico.

(8) El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con (7) anterior, en donde el fármaco básico es uno o dos o más fármacos seleccionados del grupo constituido por hidrocloreuro de clorpromazina, hidrocloreuro de imipramina, risperidona, aripiprazol y olanzapina.

40 Efectos de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una preparación de absorción transdérmica que tiene una permeabilidad satisfactoria del fármaco a través de la piel de un fármaco escasamente soluble teniendo al mismo tiempo una gran cantidad de componentes líquidos mezclados en el adhesivo y manteniendo todavía propiedades satisfactorias de formulación (cohesividad, y análogas), y puede mantener una concentración eficaz en sangre en un valor constante a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

45

Modo Óptimo para Realización de la Invención

A continuación, se describirán en detalle realizaciones ilustrativas adecuadas de la presente invención.

50 El fármaco utilizado en la preparación de absorción transdérmica de la presente invención no está limitado particularmente, siempre que no ejerza una influencia particularmente adversa sobre el átomo de nitrógeno básico o el nitrógeno catiónico del componente mezclado en el adhesivo. Entre ellos, pueden utilizarse preferiblemente fármacos básicos, y ejemplos de los mismos incluyen fármacos anti-demencia (hidrocloreuro de donepezil, y análogos),

fármacos mejoradores de los trastornos urinarios (hidrocloruro de tamsulosina, y análogos), agentes soporíferos/sedantes (hidrocloruro de flurazepam, hidrocloruro de rilmafona, y análogos), analgésicos anti-inflamatorios antipiréticos (tartrato de butorfanol, citrato de perisoxal, y análogos), estimulantes/analépticos (hidrocloruro de metanfetamina, hidrocloruro de metilfenidato, y análogos), fármacos psiconeuróticos (hidrocloruro de clorpromazina, hidrocloruro de imipramina, risperidona, aripiprazol, olanzapina, y análogos), anestésicos locales (hidrocloruro de lidocaína, hidrocloruro de procaína y análogos), fármacos para los órganos urinarios (hidrocloruro de oxibutinina, y análogos), relajantes de la musculatura esquelética (hidrocloruro de tizanidina, hidrocloruro de eperisona, mesilato de pridinol, y análogos), fármacos autonómicos (cloruro de carpronio, bromuro de neostigmina y análogos), fármacos anti-parkinsonianos (hidrocloruro de trihexifenidilo, hidrocloruro de amantadina, mesilato de pergolida, y análogos), agentes antihistamínicos (fumarato de clemastina, tanato de difenhidramina, y análogos), broncodilatadores (hidrocloruro de turobuterol, hidrocloruro de procaterol y análogos), agentes cardiotónicos (hidrocloruro de isoprenalina, hidrocloruro de dopamina, y análogos), vasodilatadores coronarios (hidrocloruro de diltiazem, hidrocloruro de verapamil, y análogos), vasodilatadores periféricos (citrato de nicametato, hidrocloruro de trazolina, y análogos), fármacos circulatorios (hidrocloruro de flunarizina, hidrocloruro de nicardipina, y análogos), fármacos anti-arritmicos (hidrocloruro de propranolol, hidrocloruro de alprenolol, y análogos), agentes anti-alérgicos (fumarato de ketotifeno, hidrocloruro de azelastina, y análogos), fármacos anti-vértigo (mesilato de betahistina, hidrocloruro de difenidol, y análogos), fármacos antieméticos antagonistas del receptor de serotonina, y analgésicos narcóticos (sulfato de morfina, citrato de fentanilo, y análogos). Entre éstos, se prefieren en particular hidrocloruro de clorpromazina, hidrocloruro de imipramina, risperidona, aripiprazol, olanzapina, y análogos.

Un fármaco de este tipo puede utilizarse en la forma de una base libre, o puede utilizarse también en la forma de una sal ácida farmacéuticamente aceptable. Es aceptable también utilizar las dos formas en combinación. Además, los fármacos que se han descrito arriba pueden utilizarse solos individualmente, o se pueden utilizar también en combinación de dos o más clases. Estos fármacos se mezclan preferiblemente en una proporción de 3 a 30% en peso, más preferiblemente 5 a 20% en peso, y de modo particularmente preferible 10 a 20% en peso, basado en el peso total de la composición de la preparación de absorción transdérmica, desde los puntos de vista de propiedades de formulación y absorbabilidad transdérmica.

La base adhesiva utilizada en el parche adhesivo de la presente invención no está limitada particularmente siempre que la misma pueda servir como base de la capa adhesiva, y ejemplos de la misma incluyen una base adhesiva acrílica, una base adhesiva basada en caucho, una base adhesiva basada en silicona, y análogos.

En cuanto a la base adhesiva acrílica, se utiliza adecuadamente un homopolímero o un copolímero de un éster (met)acrílico y/o un copolímero del alquiléster de ácido (met)acrílico y otro monómero funcional.

Adicionalmente, en la presente memoria descriptiva, se utiliza el término "ácido (met)acrílico" para significar ácido acrílico o ácido met-acrílico (ácido metacrílico). Por consiguiente, por ejemplo, el término éster de ácido (met)acrílico significa éster de ácido acrílico o éster de ácido metacrílico.

En cuanto a la base adhesiva basada en caucho, se utilizan preferiblemente caucho natural, caucho sintético, copolímeros de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), caucho de isopreno, poliisobutileno (PIB), copolímeros de bloques estireno-butadieno-estireno (SBS), caucho estireno-butadieno (SBR), polibuteno, y análogos.

En cuanto a la base adhesiva basada en silicona, pueden utilizarse aquéllas que contienen polidimetilsiloxano como componente principal, y análogas.

Entre las bases adhesivas, se prefieren en particular copolímeros de SIS y éster (met)acrílico, y más preferiblemente se pueden mencionar copolímeros de ésteres de ácido (met)acrílico.

Estas bases adhesivas se pueden utilizar individualmente solas, o pueden utilizarse también en combinación de dos o más clases. Considerando la formación de capa adhesiva y permeabilidad de la piel de los ingredientes activos, la cantidad de la base adhesiva a mezclar es preferiblemente 10 a 80% en peso, más preferiblemente 20 a 70% en peso, y de modo particularmente preferible 30 a 70% en peso, basada en el peso total de la composición de la capa adhesiva.

La polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal de acuerdo con la presente invención es un copolímero que incluye uno, dos o más componentes seleccionados del grupo constituido por polivinilpirrolidona y copolímeros que contienen vinilpirrolidona como componente principal, y por ejemplo, en el caso de la polivinilpirrolidona, se pueden mencionar Kollidon (BASF Japan, Ltd.), Plasdone (ISP Japan, Ltd.), Povidone K17 (ISP Japan, Ltd.), y análogos, y en el caso del copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, se pueden mencionar PVP/VA (ISP Japan, Ltd.), la serie Luviskol VA (BASF Japan, Ltd.), y análogos. Con objeto de facilitar la cohesión del adhesivo, es necesario añadir la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal en una cantidad de 0,1% en peso o más basada en la totalidad de la capa adhesiva, y la cantidad es preferiblemente 0,1 a 30% en peso, y más preferiblemente 0,5 a 20% en peso.

El copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico de acuerdo con la presente invención es un copolímero que incluye un éster de ácido (met)acrílico que contiene al menos un átomo de nitrógeno seleccionado del grupo constituido por un átomo de nitrógeno básico y un átomo de nitrógeno catiónico, y un éster neutro de ácido (met)acrílico tal como éster metílico o éster etílico, y ejemplos de los mismos incluyen copolímeros de ésteres acrilato-metacrilato que contienen un grupo éster neutro tal como éster metílico o éster etílico y un grupo éster catiónico tal como éster trimetilaminoetilico; copolímeros que incluyen metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminometilo; etcétera.

Entre éstos, en particular, se prefieren particularmente un polímero de ésteres acrilato y metacrilato que contiene un grupo éster neutro tal como un grupo éster metílico y un grupo éster etílico y un grupo éster catiónico tal como un grupo éster de trimetilaminoetilo (Eudragit RS100, marca comercial registrada, Rohm Co. Ltd.), y un copolímero de metacrilato de metilo, metacrilato de butilo y metacrilato de dimetilaminometilo (Eudragit E100, Eudragit EPO, marcas comerciales registradas, Rohm Co. Ltd.). La cantidad de aditivos precisa ser 0,1% en peso o más basada en la totalidad de la capa adhesiva a fin de asegurar la fuerza cohesiva, y la cantidad es preferiblemente 0,1 a 30% en peso, y más preferiblemente 0,5 a 20% en peso. En particular, si se requieren efectos de liberación sostenida adecuados, la cantidad debería ser 2 a 7% en peso.

La ratio de mezcla de la "polivinilpirrolidona y/o copolímero que contiene vinilpirrolidona como componente principal" y el "copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico" de acuerdo con la presente invención no está limitada particularmente, pero con preferencia, se mezcla 1 parte en peso a 200 partes en peso, preferiblemente 3 a 100 partes en peso, o 3 a 80 partes en peso del "copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico" con 100 partes en peso de la "polivinilpirrolidona y/o copolímero que contiene vinilpirrolidona como componente principal". Es decir, la ratio de mezcla en peso de los dos componentes puede ser 1:0,01 a 1:2, preferiblemente 1:0,03 a 1:1, o 1:0,03 a 1:0,8.

Adicionalmente, en cuanto a la base de adhesivo utilizada en la presente invención, pueden utilizarse agentes de adherencia utilizados convencionalmente, por ejemplo resinas basadas en colofonia [Ester Gum (Arakawa Chemical Industries, Ltd.), Hariester (Harima Chemicals, Inc.), Pentalyne (Eastman Chemical Company), Foral (Eastman Chemical Company)], resinas terpénicas [Resina YS (Yasuhara Chemical Co., Ltd.), Piccolyte (Loos & Dilworth, Inc)], resinas de petróleo [Arkon (Arakawa Chemical Industries, Ltd.), Regalite (Eastman Chemical Company)], Piccolastic (Eastman Chemical Company), Escorex (Exxon Mobil Corp.), Wingtack (Goodyear Chemical, Inc.), Quinton (Nippon Zeon Co., Ltd.)], resinas fenólicas, resinas de xileno, y análogas.

Estos agentes de adherencia pueden utilizarse individualmente solos, o se pueden utilizar en combinación de dos o más clases. Adicionalmente, considerando una fuerza adhesiva suficiente requerida para un parche adhesivo e irritación de la piel después del desprendimiento, la cantidad del agente de adherencia a mezclar basada en la composición total de la capa adhesiva es preferiblemente 20 a 90% en peso, más preferiblemente 30 a 60% en peso, y de modo particularmente preferible 40 a 60% en peso, basada en el peso de la composición total de la capa adhesiva.

La preparación de absorción transdérmica de la presente invención puede mezclarse también adecuadamente con un mejorador de la absorción transdérmica. El mejorador de la absorción transdérmica que puede utilizarse en la presente invención puede ilustrarse por un alcohol alifático tal como alcohol isoestearílico; un ácido graso tal como ácido cáprico; un derivado de ácido graso tal como monolaurato de propilenglicol o miristato de isopropilo; propilenglicol, polietilenglicol, dietanolamida de ácido láurico, o análogos, y entre éstos, se utiliza de modo particularmente preferible monolaurato de propilenglicol. Estos mejoradores de la absorción transdérmica pueden utilizarse individualmente solos, o se pueden utilizar en combinación de dos o más clases. Considerando una permeabilidad suficiente del ingrediente activo en la piel como se requiere para una preparación, la irritación de la piel, y análogos, la cantidad del mejorador de la absorción a mezclar es preferiblemente 1 a 30% en peso, más preferiblemente 3 a 20% en peso, y de modo particularmente preferible 5 a 15% en peso, basada en el peso total de la composición de la preparación de absorción transdérmica.

Adicionalmente, para el parche adhesivo para uso externo de la presente invención, pueden utilizarse en caso necesario otros aditivos tales como un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un conservante, un agente de disminución del punto de fusión, un absorbente ultravioleta y un emulsionante. Entre estos aditivos, ejemplos de aditivos preferidos incluyen, en cuanto al antioxidante, tocoferol y derivados éster del mismo, ácido ascórbico, éster de ácido esteárico y ácido ascórbico, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol, y análogos. En cuanto a la carga, son deseables talco, caolín, sílice hidratada, ácido silícico anhídrido ligero, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (por ejemplo, silicato de aluminio, silicato de magnesio, y análogos), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, cincato de calcio, óxido de cinc, óxido de titanio, y análogos. En cuanto al agente de reticulación, son deseables resinas termoendurecibles tales como aminorresinas, resinas fenólicas, resinas epoxi, resinas alquídicas y poliésteres insaturados; compuestos de isocianato, compuestos de isocianato bloqueados, agentes de reticulación orgánicos, y agentes de reticulación inorgánicos tales como metales o compuestos metálicos. En cuanto al conservante, son deseables edetato disódico,

edetato tetrasódico, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de butilo, y análogos. En cuanto al agente de disminución del punto de fusión, son deseables ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láctico, ácido benzoico, y ácido salicílico. En cuanto al absorbente ultravioleta, son deseables derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos basados en aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano, y análogos. En cuanto al emulsionante o agente solubilizante, pueden mencionarse monoestearato de POE-sorbitán, monolaurato de POE-sorbitán, POE-aceite de ricino hidrogenado, polisorbato, macrogol, y análogos.

Tales aditivos que incluyen un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un conservante, un absorbente ultravioleta y un emulsionante, pueden mezclarse juntos en una cantidad preferiblemente de 30% en peso o menos, más preferiblemente 20% en peso o menos, y de modo particularmente preferible 10% en peso o menos, basada en el peso total de la composición de la capa adhesiva del parche adhesivo.

La base adhesiva en la preparación de absorción transdérmica de la presente invención es una base que no contiene sustancialmente cantidad alguna de agua, y en este contexto el término "sustancialmente" implica que no se realiza proceso alguno para incorporar intencionadamente agua en la base adhesiva durante los procesos de producción. Sin embargo, no se pretende excluir incluso el agua contenida en las materias primas para la producción, o el agua resultante de la absorción de sudor o análogos por la base adhesiva durante la aplicación del adhesivo a la piel.

En cuanto al soporte que constituye el parche adhesivo, es preferible utilizar un soporte elástico o no elástico que pueda liberar eficientemente las propiedades medicinales. Específicamente, por ejemplo, se puede utilizar convenientemente un film u hoja, o un laminado del mismo, una membrana porosa, una espuma, una tela tejida, o una tela no tejida formada por una resina sintética tal como polietileno, poli(tereftalato de etileno), polipropileno, polibutadieno, polímero etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon o poliuretano; o papel o análogos.

Un mejorador de la absorción y un fármaco se mezclan utilizando un mezclador, después de lo cual se añaden a ello una base y un agente preventivo de la oxidación (antioxidante). Subsiguientemente, en caso necesario, se incorporan otros componentes tales como un agente de reblandecimiento y un agente de adherencia para preparar una mezcla para la formación de una capa adhesiva. De acuerdo con las necesidades, puede utilizarse un disolvente tal como acetato de etilo, etanol, tolueno o ciclohexano, siendo sin embargo preferible eliminar por destilación cualquier exceso de disolvente antes de formar la capa adhesiva. A continuación, esta mezcla se extiende directamente sobre un film como soporte para formar una capa adhesiva, o la mezcla se extiende sobre un papel o film tratado de desprendimiento para formar una capa adhesiva; después de lo cual se aplica un soporte sobre ello, y la capa adhesiva se transfiere por presión al soporte.

Breve Descripción de los Dibujos

Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de un test sobre el grado de permeación del fármaco utilizando ratones lampiños en el parche adhesivo de la presente invención y el parche adhesivo del Ejemplo Comparativo.

A continuación, la presente invención se describirá con mayor detalle haciendo referencia a ejemplos. Sin embargo, no debe considerarse que la presente invención se limita a los ejemplos que siguen.

EJEMPLO 1

(Producción de un parche adhesivo)

De acuerdo con las prescripciones de la Tabla 1 que se muestran a continuación, se mezclaron monolaurato de propilenglicol (PGML), risperidona y acetato de etilo, después de lo cual se añadieron a lo anterior polivinilpirrolidona (PVP), Eudragit EPO y un copolímero éster de ácido acrílico. Subsiguientemente, se mezclaron monoestearato de POE-sorbitán, ácido acético, acetato de sodio y otro material base, y se eliminó por destilación el exceso de disolvente para preparar una mezcla para la formación de una capa adhesiva. A continuación, se extendió esta mezcla directamente sobre un film como soporte para formar una capa adhesiva, a fin de producir cada uno de los parches adhesivos para los Ejemplos 1 a 3 y el Ejemplo Comparativo.

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo Comparativo
Copolímero de éster de ácido acrílico	48,1	45,6	43,6	57,6
Risperidona	10	10	10	10
PGML	20	20	20	20
Monoestearato de POE-sorbitán	3	3	3	3
PVP	10	10	10	--
Eudragit EPO	0,5	3	5	1
Ácido acético	4,4	4,4	4,4	4,4
Acetato de sodio	4	4	4	4
Espesor (μm)	82	75	75	81

(Test de permeación de la piel)

5 La piel de una parte del cuerpo de un ratón lampiño se retiró y se montó luego sobre una celda de paso directo de tipo Franz ($3,14 \text{ cm}^2$) con agua caliente a 32°C que circulaba a través de la parte periférica externa, de tal modo que la cara de la dermis se enfrentaba al lado de la capa receptora. Cada uno de los parches adhesivos de la presente invención producido como se ha descrito arriba se adhirió al lado de la capa del stratum corneum, y se realizó una toma de muestra a una tasa de $5,5 \text{ ml/h}$ de todas las muestras cada 2 horas hasta las 24 horas. Se utilizó solución salina fisiológica para la capa receptora. El contenido de risperidona en la solución receptora obtenida cada hora se midió por un método de cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados se presentan en Fig. 1. El eje horizontal del gráfico en Fig. 1 representa tiempo (horas), mientras que el eje vertical representa el grado de permeación del fármaco por hora ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hora}$). El símbolo de círculo abierto (\circ) en el gráfico de Fig. 1 representa el caso del parche adhesivo producido en el Ejemplo 1; el símbolo de triángulo vacío (Δ) representa el caso del parche adhesivo producido en el Ejemplo 2; el símbolo del cuadrado vacío (\square) representa el caso de la capa adhesiva producida en el Ejemplo 3; y el símbolo cruz (\times) representa el caso del parche adhesivo producido en el Ejemplo Comparativo. Cada una de las líneas verticales en el gráfico de Fig. 1 representa la desviación estándar.

15 Fue posible confirmar que los parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 3 tenían todos ellos una tendencia satisfactoria a la liberación sostenida comparados con el Ejemplo Comparativo. En particular, se determinó que el parche adhesivo del Ejemplo 3 exhibía características de liberación sostenida muy satisfactorias.

20 (Efecto de cohesividad)

Una preparación producida por el método arriba descrito se cortó a un tamaño arbitrario, y se efectuó el desprendimiento del revestimiento de la preparación. El estado de facilidad de desprendimiento se clasificó en el caso en que el revestimiento se despegaba fácilmente sin resistencia; el caso en que era posible el desprendimiento de revestimiento pero se presentaba resistencia de tal modo que quedaban marcas en la superficie del emplasto; el caso en que el desprendimiento de revestimiento era posible pero el emplasto era muy blando y causaba correosidad; y el caso en que el emplasto era demasiado blando de tal modo que el desprendimiento de revestimiento era imposible, y se realizó una evaluación de cohesividad por una evaluación sensorial. Los resultados se presentan en la Tabla 2 siguiente.

30

[Tabla 2]

	Evaluación de propiedades
Ejemplo 1	Desprendimiento fácil del revestimiento,
Ejemplo 2	Desprendimiento fácil del revestimiento
Ejemplo 3	Desprendimiento fácil del revestimiento
Ejemplo Comparativo	Desprendimiento difícil del revestimiento

Los parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 3 exhibían todos ellos cohesividad satisfactoria comparados con el parche adhesivo del Ejemplo Comparativo.

5 Aplicabilidad Industrial

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un parche adhesivo que tiene risperidona como ingrediente activo, parche adhesivo que puede aumentar moderadamente la concentración en sangre del fármaco, teniendo al mismo tiempo una aceptación mejorada de tal modo que la concentración efectiva en sangre puede mantenerse en un cierto valor durante un tiempo prolongado. Así pues, la invención tiene alta aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche adhesivo para uso externo, que es una preparación farmacéutica que tiene una capa adhesiva que contiene un fármaco proporcionado sobre un soporte, caracterizado porque la capa adhesiva contiene polivinilpirrolidona y/o un copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y un copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico,
- en donde el contenido de la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal es 0,1 a 20% en peso, y el contenido del copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico es 0,1 a 20% en peso, basado en la cantidad total de la capa adhesiva.
- 10 2. Un parche adhesivo para uso externo, que es una preparación farmacéutica que tiene una capa adhesiva que contiene un fármaco proporcionado sobre un soporte, caracterizado porque la capa adhesiva contiene polivinilpirrolidona y/o un copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y un copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico,
- 15 en donde la ratio de mezcla de la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y el copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico es 1:0,01 a 1:1 en peso.
3. El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el fármaco es un fármaco básico.
- 20 4. El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el fármaco básico es uno o dos o más fármacos seleccionado(s) del grupo constituido por hidroclicloruro de clorpromazina, hidroclicloruro de imipramina, risperidona, aripiprazol y olanzapina.
- 25 5. Un parche adhesivo para uso externo, que es una preparación farmacéutica que tiene una capa adhesiva que contiene un fármaco proporcionado sobre un soporte, caracterizado porque la capa adhesiva contiene polivinilpirrolidona y/o un copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal, y un copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico,
- en donde el fármaco es uno o dos o más fármacos seleccionado(s) del grupo constituido por hidroclicloruro de clorpromazina, hidroclicloruro de imipramina, risperidona, aripiprazol y olanzapina.
- 30 6. El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la polivinilpirrolidona y/o copolímero que incluye vinilpirrolidona como componente principal es polivinilpirrolidona.
7. El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el copolímero basado en éster de ácido (met)acrílico que contiene un átomo de nitrógeno básico y/o un átomo de nitrógeno catiónico es un copolímero metacrilato de metilo-metacrilato de butilo-metacrilato de dimetilaminoetilo, o un copolímero acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo.
- 35 8. El parche adhesivo para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la base adhesiva en la capa adhesiva es una base adhesiva acrílica, una base adhesiva basada en caucho o una base adhesiva basada en silicona.

Fig. 1

