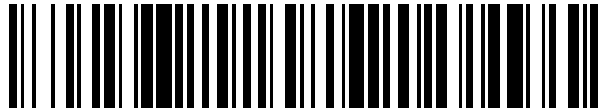


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 042**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/138** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2004 E 04771068 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 1652508**

54 Título: **Parche adhesivo**

30 Prioridad:

**31.07.2003 JP 2003283301**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.03.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TATEISHI, TETSURO;  
AMANO, SATOSHI;  
HONMA, SACHIKO y  
HIGO, NARUHITO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 449 042 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

**Descripción detallada de la invención****Campo técnico**

- 5 La invención se refiere a un parche adhesivo que comprende bisoprolol que es un bloqueante  $\beta$ .

**Técnica precedente**

10 Como métodos de administración para fármacos, se ha realizado en muchos fármacos una administración oral utilizando comprimidos, cápsulas, jarabes y similares. Sin embargo, en el caso de la administración oral, existen desventajas ya que carecía de duración de efecto, se observaba una concentración en sangre alta innecesaria durante algún tiempo después de la administración, con lo que se producía fácilmente un efecto secundario, etc. A fin de eliminar tales desventajas de la administración oral, se ha llevado a cabo activamente el desarrollo de preparaciones farmacéuticas de tipo de absorción percutánea. Las preparaciones farmacéuticas de tipo de absorción percutánea no solo cubren esas desventajas, sino que se espera que tengan méritos tales como una reducción de la frecuencia de administración, una mejora del cumplimiento terapéutico y una simplicidad de administración así como su interrupción, y se sabe que son particularmente útiles en pacientes ancianos e infantiles.

15 El bisoprolol es un antagonista  $\beta_1$ -selectivo y un bloqueante  $\beta$  que no tiene una actividad simpatomimética intrínseca ni una actividad estabilizadora de la membrana. En la actualidad, en el tratamiento clínico, se utiliza sólo en una preparación oral como un fármaco terapéutico para la hipertensión, la angina de pecho, el latido ventricular prematuro, etc.

20 Aunque el bisoprolol tiene un efecto relativamente escaso en el bronquio debido a la alta selectividad para  $\beta_1$ , existen casos en los que se producen síntomas tales como bradicardia, mareo y debilidad física, por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de una preparación farmacéutica percutánea desde el punto de vista de la estabilización de una concentración en sangre y una sostenibilidad del efecto.

25 Aunque una invención que trata de un aparato para administrar un fármaco estereoespecífico utilizando un modo de electrotransporte se divulga como una de las técnicas para administrar fármacos percutáneamente (por ejemplo, véase el documento US 6136327), se produce una irritación cutánea debido a la utilización de una energía eléctrica, y, además, existe la desventaja de que carece de facilidad de administración.

30 Por lo tanto, existía una necesidad de una preparación farmacéutica de tipo de absorción percutánea que contuviera bisoprolol que se pudiera administrar fácilmente, en la que se asegurara con facilidad la estabilidad de bisoprolol y se pudieran mantener establemente una irritación cutánea leve así como su concentración en sangre.

35 Por otra parte, aunque un parche adhesivo que comprende bisoprolol, en el que se utiliza un polímero adhesivo acrílico en una capa adhesiva piezosensible, se divulga después de la solicitud que se convierte en una base del derecho de prioridad en la solicitud en cuestión (véase el documento JP, A1, 2003-313122), el polímero adhesivo acrílico es un copolímero que consiste en un (met)acrilato de alquilo y un monómero copolimerizable que no contiene ni un grupo carboxilo ni un grupo sulfo; se ha aclarado a partir de la investigación por los inventores que la estabilidad del bisoprolol no se podía mantener mediante un copolímero que consistía en un (met) acrilato de alquilo y un monómero copolimerizable que no contenía el grupo carboxilo.

40 Además, el documento WO 02103969 describe un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa superficial que es impermeable con respecto a un ingrediente activo; una capa de matriz autoadherente o una pluralidad de capas de matriz, en donde la capa de matriz expuesta es al menos autoadherente cuando se aplica el sistema. Dicho sistema también comprende un revestimiento protector retirable, en donde la capa de matriz contiene uno o más ingredientes activos y/o una o más sustancias biológicamente activas y dióxido de silicio altamente dispersado. Dicho sistema contiene dióxido de silicona para incrementar la penetración cutánea.

**Divulgación de la invención****45 Problema a resolver por la invención**

En un parche adhesivo que comprende bisoprolol y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el problema de la invención es proporcionar un parche adhesivo que sea excelente en adhesividad a la piel y pueda mantener una concentración en sangre constante elaborando una capa adhesiva piezosensible específica que tenga una fuerza autoadhesiva.

**50 Medios para resolver el problema**

Durante la investigación intensiva para resolver los problemas anteriores, los inventores tuvieron éxito en el hallazgo

de una capa adhesiva piezosensible, que pudiera disolver una cantidad eficaz de bisoprolol y la contuviera establemente durante un tiempo prolongado manteniendo la adherencia, y llevaron a cabo la invención como resultado de una investigación adicional.

- 5 Además, los inventores encontraron que era posible mejorar la penetración a través de la piel de bisoprolol permitiendo que un promotor de la absorción percutánea específico estuviera contenido en la composición específica de la capa adhesiva piezosensible.

10 La presente invención se refiere a un parche adhesivo que tiene una capa adhesiva piezosensible que comprende bisoprolol y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la composición de la capa adhesiva piezosensible contiene un polímero acrílico obtenido copolimerizando un éster (met)acrílico con un ácido metacrílico que tiene un grupo carboxilo y un polímero elastómero, según se reivindica posteriormente en la presente memoria. Realizaciones preferidas de la invención se indican en las reivindicaciones dependientes.

Además, la invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que el polímero acrílico sustancialmente no contiene grupo hidroxilo alcohólico en las moléculas.

- 15 Por otra parte, la invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que el éster (met)acrílico que constituye el polímero acrílico es acrilato de 2-etilhexilo.

La invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que el polímero acrílico es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico.

Además, la invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que el polímero elastómero es un polímero hidrófobo.

- 20 Preferiblemente, el polímero elastómero es un tipo seleccionado de un grupo que consiste en un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, caucho de isopreno, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, estireno-caucho de butadieno y caucho de silicona, más preferiblemente copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno.

- 25 Además, la invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que, preferiblemente, el promotor de la absorción percutánea es uno o más tipos seleccionados de un grupo que consiste en alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, sebacato de dietilo, dietanolamida láurica, miristato de isopropilo, monocaprato de glicerol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol, éter laurílico de polioxietileno, pirotiodecano, un ácido orgánico y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 Por otra parte, la invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que el ácido orgánico y/o su sal farmacéuticamente aceptable son al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido salicílico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que el promotor de la absorción percutánea es miristato de isopropilo.

- 35 La invención se refiere al parche adhesivo anterior, en donde también contiene acetato sódico como el promotor de la absorción percutánea.

La invención también se refiere al parche adhesivo anterior, en el que el fármaco es hemifumarato de bisoprolol.

Por otra parte, la invención se refiere al parche adhesivo anterior, en el que la velocidad de penetración a través de la piel de bisoprolol y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es 3-300  $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$ .

- 40 Teniendo la constitución anterior, la invención proporciona un parche adhesivo que puede mantener establemente bisoprolol en una preparación y también es excelente en la penetración a través de la piel, mientras que la concentración en sangre no aumenta transitoriamente, por lo tanto, la concentración de bisoprolol se puede mantener constante sin alcanzar una concentración que manifieste síntomas tales como bradicardia.

#### **Mejor realización para llevar a cabo la invención**

- 45 En lo siguiente, el parche adhesivo de la invención se ilustra con más detalle.

50 El parche adhesivo de la invención indica un parche adhesivo que contiene al menor un soporte y una composición de capa adhesiva piezosensible y abarca los llamados parche externo de tipo depósito y parche externo de tipo matriz. Comparando un parche externo de tipo depósito y un parche externo de tipo matriz, generalmente, el parche externo de tipo matriz, en el que una composición de capa adhesiva piezosensible que tiene una fuerza autoadhesiva se adhiere directamente a través de piel, es aún mejor en adhesividad y también es excelente en la penetración de un fármaco en la piel, por lo tanto, en lo siguiente, un parche adhesivo de la invención se explica

principalmente tomando como un ejemplo un parche adhesivo de tipo matriz, aunque no está limitado a este.

El parche adhesivo de la invención es uno que contiene una composición de capa adhesiva piezosensible y bisoprolol y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un fármaco, en donde dicho fármaco se libera a una velocidad farmacológicamente eficaz, mientras que la velocidad de penetración a través de la piel por hora es 3-300  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Típicamente, está en una forma que consiste en una matriz hidrófoba (capa adhesiva piezosensible) que contiene un fármaco (bisoprolol y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) según se muestra en la Fig. 1, y un soporte sobre su parte posterior. Aunque esta capa adhesiva piezosensible tiene preferiblemente una fuerza adhesiva para mantener un área efectiva sobre una superficie de la piel durante al menos 12 horas o más sin problema para la terapia, en un caso que sea difícil, es posible utilizar una cobertura de tipo laminar que tenga un área mayor en comparación con una capa que contiene el fármaco y también tiene una fuerza adhesiva.

El bisoprolol que se puede utilizar en la invención puede ser una forma libre o su sal. En caso de utilizar la sal, no está particularmente limitada si es una sal farmacéuticamente aceptable, sin embargo, preferiblemente, es fumarato, hidrocloreuro, sulfonato, mesilato, citrato, tartrato, maleato o acetato. Entre estas, es más preferible el hemifumarato de bisoprolol.

Generalmente, cuando se utiliza hemifumarato de bisoprolol como una preparación oral, se administran 5-10 mg como una dosis habitual una vez al día. Esto es, la utilización de tal dosis como una preparación oral es una dosis necesaria para obtener un efecto farmacéutico del bisoprolol.

Entretanto, incluso si se hace evidente una concentración en sangre de un fármaco en el caso de utilizarlo en una preparación oral, en el caso de utilizarlo en una absorción percutánea no es posible inferir fácilmente si una concentración en sangre muestra que se obtiene casi el mismo efecto farmacéutico en comparación con el caso de una administración oral a cualquier velocidad de penetración a través de la piel, debido a que la penetración a través de la piel muestra un comportamiento totalmente diferente dependiendo de cada fármaco.

En tales circunstancias, se encontró que considerando la farmacocinética del bisoprolol, el parche adhesivo de la invención necesitaba una velocidad de penetración a través de la piel de 3-300  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  por hora a fin de mantener una concentración en sangre eficaz para la terapia con bisoprolol, y, además, se elaboraba un parche adhesivo que tenía una composición de la capa adhesiva piezosensible para alcanzar la cifra buscada.

En la presente, aunque la velocidad de penetración a través de la piel de 3-300  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  por hora depende de un área de aplicación de un parche adhesivo, la invención se llevó a cabo considerando que un área general del parche adhesivo es 1-100  $\text{cm}^2$  (en caso de menos de 1  $\text{cm}^2$ , el tratamiento se hace difícil al pegar, y en el caso de superar 100  $\text{cm}^2$  una sensación incómoda se convierte en un problema al pegar). Además, la velocidad de penetración a través de la piel mencionada en la presente significa la velocidad de penetración a través de la piel máxima durante una aplicación del parche adhesivo a una piel humana.

Desde un punto de vista de que una composición de la capa adhesiva piezosensible del parche de la invención, que contiene bisoprolol, tenga una solubilidad del fármaco suficiente para obtener la anterior velocidad de penetración a través de la piel y pueda mantener la estabilidad del fármaco bisoprolol en la composición de capa adhesiva piezosensible, se utiliza un polímero acrílico obtenido copolimerizando un éster (met)acrílico con un ácido (met)acrílico que tiene un grupo carboxilo.

Como un éster (met)acrílico que constituye el polímero acrílico, son ilustrativos acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo y similares, aunque se prefiere particularmente el acrilato de 2-etilhexilo.

Además, como un ácido (met)acrílico que tiene un grupo carboxilo que constituye el polímero acrílico, son ilustrativos ácido acrílico, ácido metacrílico y similares, aunque se prefiere el ácido acrílico. Cuando se utiliza un copolímero que contiene un polímero de ácido acrílico que tiene un grupo carboxilo en las moléculas, es posible mantener la estabilidad de bisoprolol de una sustancia activa y también mejorar una fuerza adhesiva, o en el caso de llevar a cabo reticulación cuando se requiera, se puede utilizar como un sitio de reacción.

Para una estabilidad adicional de la sustancia activa, un polímero acrílico utilizado como una base de la capa adhesiva piezosensible es preferiblemente un copolímero que sustancialmente no contiene un grupo hidroxilo alcohólico en las moléculas. Mediante la utilización del polímero acrílico que sustancialmente no contiene un grupo hidroxilo alcohólico en las moléculas, se puede mejorar la estabilidad de preparación del bisoprolol (o su sal), aunque la razón no es segura, sin embargo, en caso de la existencia del grupo hidroxilo alcohólico se anticipa que se debe a la aparición de alguna interacción entre el grupo hidroxilo alcohólico y el bisoprolol.

Como tal polímero acrílico, no está particularmente limitado si sustancialmente no tiene grupo hidroxilo alcohólico y tiene grupo carboxilo, son ilustrativos, por ejemplo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo:acetato de vinilo:ácido acrílico, copolímero de ácido acrílico:acrilato de octilo, Duro-Tak87-2852, Duro-Tak87-2194, Duro-Tak87-2196, Duro-

Tak87-2353, Duro-Tak87-2051, Duro-Tak87-2052, Duro-Tak87-2054, Duro-Tak87-2825, Duro-Tak87-2677, Duro-Tak80-1196 (fabricados por National Starch and Chemicals Co., Ltd.) y similares.

5 Además, en una etapa de preparación del polímero acrílico anterior, cuando un monómero que tiene grupo hidroxilo en el monómero de un material de partida existe en cantidad pequeña como impurezas, o se produce una reacción secundaria tal como degradación térmica en el caso de la polimerización, se da el caso de que el grupo hidroxilo resultante de las impurezas se introduce en un polímero acrílico obtenido, sin embargo, tal polímero acrílico está comprendido en el polímero acrílico que sustancialmente no tiene grupo hidroxilo alcohólico en las moléculas y que tiene grupo carboxilo con tal de que no deteriore las características que tiene un parche adhesivo de la invención.

10 Además, la capa adhesiva piezosensible a la que se refiere la invención contiene un polímero elastómero excepto el polímero acrílico anterior. Al contener el polímero elastómero en la capa adhesiva piezosensible, se puede controlar la adhesividad de una preparación. El polímero elastómero utilizado en la invención contiene polímeros elastómeros naturales o sintéticos. Ejemplos preferibles de tal polímero elastómero incluyen copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, caucho de isopreno, poliisobutileno, copolímero de bloques estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-butadieno, polisiloxano y similares. Entre estos, se utilizan preferiblemente copolímero de bloques de  
15 estireno-isopreno-estireno y/o poliisobutileno.

Aunque el polímero hidrófobo se puede utilizar en un tipo o mediante una mezcla de dos o más tipos, la mezcla del polímero acrílico y el polímero elastómero es más preferible debido a que se da una preparación que satisface tanto una penetración de fármaco a través de la piel como las propiedades físicas de la preparación. Considerando la  
20 formación de una capa adhesiva piezosensible y una penetración suficiente, la cantidad de combinación de estos polímeros basándose en el peso de la composición total puede ser 5-90% en peso, preferiblemente 10-10% en peso, más preferiblemente 10-50% en peso.

En la invención se desea permitir que un ácido orgánico esté contenido en la capa adhesiva piezosensible en caso de que una forma de una sustancia activa sea una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y, como ácidos orgánicos utilizados, son ilustrativos ácidos (mono-, di-, tri-)carboxílicos alifáticos (p. ej., ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maleico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y similares), ácidos carboxílicos aromáticos (p. ej., ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido acetilsalicílico y similares), ácidos alquilsulfónicos (p. ej., ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propilsulfónico, ácido butanosulfónico, polioxietilén-alquil-éter de ácido sulfónico),  
25 derivados de ácido alquilsulfónico (p. ej., ácido N-2-hidroxietil-piperidin-N'-2-etanosulfónico (posteriormente abreviado en la presente memoria como HEPES) y ácido cólico (p. ej., ácido deshídrocólico). Entre ellos, se prefieren el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido láctico y el ácido salicílico, y se prefiere en particular el ácido acético. Además, en estos ácidos orgánicos, se pueden utilizar sus sales o una mezcla con una sal. Permitiendo que tal ácido orgánico esté contenido en la composición de capa adhesiva piezosensible, se hace posible incrementar la penetración a través de la piel.

35 Cuando se utiliza particularmente la sal de ácido fumárico de bisoprolol, se puede obtener una velocidad de penetración a través de la piel mostrada anteriormente suficiente permitiendo que una sal de ácido acético esté contenida en la composición de capa adhesiva piezosensible.

Considerando una cantidad de penetración suficiente como el parche adhesivo y las propiedades irritantes para la piel, estos ácidos orgánicos se pueden combinar preferiblemente en la cantidad de 0,01-20% en peso basado en el  
40 peso de la composición total de la capa adhesiva piezosensible, más preferiblemente 0,1-15% en peso, en particular, preferiblemente, 0,1-10% en peso.

Un promotor de la absorción puede estar contenido en la capa adhesiva piezosensible del parche adhesivo de la invención, y, como un promotor de la absorción, se puede utilizar cualquier compuesto en el que se muestre un efecto promotor de la absorción. Ejemplos incluyen ácidos grasos C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, alcoholes grasos, ésteres, amidas o éteres de ácido graso, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres o éteres de ácidos orgánicos aromáticos (estos pueden ser saturados o insaturados, y pueden ser cíclicos, lineales o ramificados), además ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido acético, compuestos monoterpénicos, compuestos sesquiterpénicos, azona, derivados de azona, pirodiodecano, ésteres de ácido graso de glicerol, ésteres de ácido graso de propilenglicol, ésteres de ácido graso de sorbitán (tipo Span), polisorbatos (tipo Tween), ésteres de ácido graso de polietilenglicol, aceites de ricino  
50 hidrogenados polioxietilénicos (tipo HCO), éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sacarosa, aceites vegetales.

Específicamente, se prefieren ácido caprílico, ácido capríco, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, dietanolamida láurica, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, l-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol,

monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, éter laurílico de polioxietileno, HCO-60, pirotiodecano y aceite de oliva, y se prefieren particularmente alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, sebacato de dietilo, dietanolamida láurica, miristato de isopropilo, monocaprato de glicerol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol, éter laurílico de polioxietileno y pirotiodecano, y se prefiere más el miristato de isopropilo.

El promotor de la absorción se puede utilizar mediante una mezcla de dos o más tipos y, considerando una penetración suficiente como el parche adhesivo y propiedades irritantes tales como eritema, edema y similares, se puede combinar preferiblemente en 0,01-40% en peso basado en el peso de la composición total de capa adhesiva piezosensible, más preferiblemente 0,05-30% en peso, en particular, preferiblemente 0,1-20% en peso.

Un plastificante puede estar contenido en la capa adhesiva piezosensible del parche de la invención. Como plastificantes utilizables, son ilustrativos aceites crudos de petróleo (p. ej., crudo de procesamiento de tipo parafínico, crudo de procesamiento de tipo naftalénico, crudo de procesamiento de tipo aromático), escualano, escualeno, aceites vegetales (p. ej., aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, taloil, aceite de cacahuete), aceite silicónico, ésteres de ácidos dibásicos (p. ej., ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo), caucho licuado (p. ej., polibuteno, caucho de isopreno licuado), ésteres de ácidos grasos licuados (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón. En particular, se prefieren parafina líquida, polibuteno licuado, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo y laurato de hexilo.

Estos componentes se pueden utilizar mediante una mezcla de dos o más tipos, y considerando una penetración suficiente y el mantenimiento de una fuerza cohesiva suficiente como el parche adhesivo, la cantidad de combinación de tales plastificantes basada en la composición total en la capa adhesiva piezosensible puede ser 1-70% en peso en total, preferiblemente 3-50% en peso, más preferiblemente 5-40% en peso.

Una resina adherente puede estar contenida deseablemente en la capa adhesiva piezosensible de la invención en caso de carecer de una fuerza adhesiva posible para la aplicación durante al menos 12 horas y, como resinas adherentes utilizables, son ilustrativos derivados de colofonia (p. ej., colofonia, ésteres glicerólicos de colofonia, colofonia hidrogenada, ésteres glicerólicos de colofonia hidrogenada, ésteres pentaeritritólicos de colofonia), resinas hidrocarbonadas alicíclicas saturadas (p. ej., Arcon P100, Arakawa Chemical Industries, Ltd.), resinas hidrocarbonadas alifáticas (p. ej., Quintone B170, Zeon Corporation), resinas terpénicas (p. ej., Clearon P-125, Yasuhara Chemical), resinas de ácido maleico. En particular, se prefieren ésteres glicerólicos de colofonia hidrogenada, resinas hidrocarbonadas alicíclicas saturadas y resinas terpénicas.

Considerando una fuerza adhesiva suficiente como el parche adhesivo y las propiedades irritantes para la piel en el momento de la disección, la cantidad de combinación de tales resinas adherentes basada en la composición total en la capa adhesiva piezosensible puede ser 1-70% en peso, preferiblemente 5-60% en peso, más preferiblemente 10-50% en peso.

Además, según se requiera, se pueden utilizar antioxidantes, cargas, agentes de reticulación, conservantes o absorbentes de radiación UV. Como antioxidantes, son deseables tocoferol y sus derivados de éster, ácido ascórbico, éster de ácido ascórbico-ácido esteárico, ácido nordihidroguarético, dibutilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol. Como cargas, son deseables carbonato cálcico, carbonato magnésico, silicato (p. ej., silicato de aluminio, silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato bórico, sulfato cálcico, cincato cálcico, óxido de cinc, óxido titánico. Como agentes de reticulación, son deseables resinas termoestables tales como aminorresinas, resinas fenólicas, resinas epoxídicas, resinas alquídicas y poliésteres insaturados, compuestos de isocianato, compuestos de isocianato de bloques, agentes de reticulación de tipo orgánico y agentes de reticulación de tipo inorgánico tales como metales o compuestos metálicos. Como conservantes, son deseables p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de butilo y similares. Como absorbentes de radiación UV, son deseables derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de tipo aminoácido, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano.

Tales antioxidantes, cargas, agentes de reticulación, conservantes y absorbentes de radiación UV se pueden combinar preferiblemente con una cantidad de no más de 10% en peso en total basado en el peso de la composición total en la capa adhesiva piezosensible del parche adhesivo, más preferiblemente no más de 5% en peso y en particular preferiblemente no más de 2% en peso.

La capa adhesiva piezosensible que contiene fármaco, que contiene la composición descrita anteriormente, se puede preparar mediante cualquier método. Por ejemplo, una composición de base que contiene un fármaco se funde en caliente, se reviste sobre un papel retirable o un soporte, seguido por fijado al soporte o el papel retirable para dar las presentes preparaciones. Además, los componentes de la base que contienen un fármaco se disuelven en un disolvente tal como tolueno, hexano o acetato de etilo, se extienden sobre el papel retirable o el soporte, se

secan para retirar el disolvente, seguido por fijado al soporte o el papel retirable para dar las presentes preparaciones.

5 Aunque el parche adhesivo de la invención típicamente es un parche adhesivo mostrado en la Fig. 1, en cuanto al soporte, se puede utilizar un soporte elástico o no elástico. Por ejemplo, se puede seleccionar de una tela tejida, una tela tricotada, una tela no tejida, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), una lámina de aluminio o materiales compuestos de los mismos.

10 Además, aunque la envuelta no esté particularmente limitada, si puede proteger una capa adhesiva piezosensible hasta aplicar un parche adhesivo a la piel, específicamente, se pueden utilizar películas tales como poliésteres (poli(tereftalato de etileno), etc.), poli(cloruro de vinilo) y poli(cloruro de vinilideno), una película estratificada de un papel de alta calidad con poliolefina. En estas envueltas, es preferible aplicar un tratamiento de silicona a la superficie de la cara unida a la capa adhesiva piezosensible, debido a que se facilita la operación en caso de liberar la envuelta de la preparación.

### Ejemplos

15 En lo siguiente, la invención se explica con más detalle mediante los ejemplos. Por otra parte, en los ejemplos, todos los % significan % en peso.

#### Ejemplo 1

Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico	19,3%
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	8,4%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	40,8%
Parafina líquida	10,5%
Miristato de isopropilo	10,5%
Hemifumarato de bisoprolol	10,5%

---

Cantidad total 100,0%

20 Hemifumarato de bisoprolol, miristato de isopropilo y parafina líquida se pusieron en un mortero y se mezclaron a fondo. La mezcla se mezcló con una solución en la que estaban disueltos en tolueno y acetato de etilo copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico, copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y resina hidrocarbonada alicíclica saturada (Arcon P 100, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.). Después de que la solución de revestimiento obtenida se revistiera sobre una película retirable hecha de poli(tereftalato de etileno), el disolvente se retiró mediante secado, seguido por fijado a un soporte hecho de poli(tereftalato de etileno) para dar el parche adhesivo de la invención.

#### 25 Ejemplo 2

Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico	20,6%
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	8,9%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	43,3%
Parafina líquida	11,1%
Acetato sódico	5,0%
Hemifumarato de bisoprolol	11,1%

---

Cantidad total 100%

Excepto por añadir acetato sódico en lugar de miristato de isopropilo como un promotor de la absorción percutánea, el parche adhesivo de la invención se preparó del mismo modo que el ejemplo 1.

#### Ejemplo 3

## ES 2 449 042 T3

Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico	18,5%
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	8,0%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	39,0%
Parafina líquida	10,0%
Miristato de isopropilo	10,0%
Acetato sódico	4,5%
Hemifumarato de bisoprolol	10,0%
<b>Cantidad total 100,0%</b>	

Según la fórmula anterior en la que se añaden miristato de isopropilo y acetato sódico como promotores de la absorción percutánea, el parche adhesivo de la invención se preparó del mismo modo que en el ejemplo 1.

### Ejemplo comparativo 4

Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-acrilato de hidroxietilo	18,5%
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	8,0%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	39,0%
Parafina líquida	10,0%
Miristato de isopropilo	10,0%
Acetato sódico	4,5%
Hemifumarato de bisoprolol	10,0%
<b>Cantidad total 100,0%</b>	

5

Excepto por utilizar copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-acrilato de hidroxietilo en lugar de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico, el parche adhesivo de la invención se preparó del mismo modo que en el ejemplo 3.

### Ejemplo comparativo 5

Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico	56,5%
Miristato de isopropilo	15,0%
Acetato sódico	8,5%
Hemifumarato de bisoprolol	20,0%
<b>Cantidad total 100,0%</b>	

10

Hemifumarato de bisoprolol, acetato sódico y miristato de isopropilo se pusieron en un mortero y se mezclaron a fondo. La mezcla se mezcló con una solución en la que estaba disuelto en acetato de etilo copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico. Después de que la solución de revestimiento obtenida se revistiera sobre una película retirable hecha de poli(tereftalato de etileno), el disolvente se retiró mediante secado, seguido por fijado a un soporte hecho de poli(tereftalato de etileno) para dar el parche adhesivo de la invención.

15

### Ejemplo 6

Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico	18,5%
---	-------



## ES 2 449 042 T3

Poliisobutileno	8,0%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	39,0%
Parafina líquida	10,0%
Miristato de isopropilo	10,5%
Acetato sódico	4,5%
Hemifumarato de bisoprolol	10%

---

Cantidad total 100,0%

5 Hemifumarato de bisoprolol, acetato sódico, parafina líquida y miristato de isopropilo se pusieron en un mortero y se mezclaron a fondo. La mezcla se mezcló con una solución en la que estaban disueltos en tolueno y acetato de etilo copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico, poliisobutileno y resina hidrocarbonada alicíclica saturada (Arcon P 100, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.). Después de que la solución de revestimiento obtenida se revistiera sobre una película retirable hecha de poli(tereftalato de etileno), el disolvente se retiró mediante secado, seguido por fijado a un soporte hecho de poli(tereftalato de etileno) para dar el parche adhesivo de la invención.

### Ejemplo 7

Duro-Tak87-2194 (fabricado por National Starch and Chemicals Co., Ltd.)	15,0%
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	15,0%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	39,0%
Parafina líquida	8,5%
Alcohol isoestearílico	8,0%
Acetato sódico	4,5%
Hemifumarato de bisoprolol	10,0%

---

Cantidad total 100,0%

10 Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y resina hidrocarbonada alicíclica saturada (Arcon P 100, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.) se disolvieron en tolueno y se mezclaron con Duro-Tak87-2194 (fabricado por National Starch and Chemicals Co., Ltd.). A continuación, se añadieron a la mezcla hemifumarato de bisoprolol, alcohol isoestearílico y parafina líquida, que se pusieron en un mortero y se mezclaron a fondo, y se agitaron para dar una solución homogénea. Después de que la solución de revestimiento obtenida se revistiera sobre una película retirable hecha de poli(tereftalato de etileno), el disolvente se retiró mediante secado, seguido por fijado a un soporte hecho de poli(tereftalato de etileno) para dar el parche adhesivo de la invención.

15

### Ejemplo 8

Duro-Tak87-2852 (fabricado por National Starch and Chemicals Co., Ltd.)	15,0%
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	15,0%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	40,0%
Parafina líquida	10,3%
Dietanolamina láurica	5,0%
Ácido láctico	4,7%
Hemifumarato de bisoprolol	10,0%

---

Cantidad total 100,0%

Según la fórmula anterior, en la que se utilizaba un polímero adhesivo Duro-Tak87-2852 y se añadían como

promotores de la absorción percutánea dietanolamida láurica y ácido láctico, el parche adhesivo de la invención se preparó del mismo modo que en el ejemplo 1.

(Ejemplo comparativo 1)

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	14,5%
Poliisobutileno	7,5%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	37,5%
Parafina líquida	21,0%
Miristato de isopropilo	5,0%
Acetato sódico	4,5%
Hemifumarato de bisoprolol	10,0%

Cantidad total 100,0%

5

Hemifumarato de bisoprolol, acetato sódico, parafina líquida y miristato de isopropilo se pusieron en un mortero y se mezclaron a fondo. La mezcla se mezcló con una solución en la que estaban disueltos en tolueno copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y resina hidrocarbonada alicíclica saturada (Arcon P 100, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.). Después de que la solución de revestimiento obtenida se revistiera sobre una película retirable hecha de poli(tereftalato de etileno), el disolvente se retiró mediante secado, seguido por fijado a un soporte hecho de poli(tereftalato de etileno) para dar el parche adhesivo de la invención.

10

Ejemplo comparativo 2

Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo	18,5%
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	8,0%
Resina hidrocarbonada alicíclica saturada	39,0%
Parafina líquida	10,0%
Miristato de isopropilo	10,0%
Acetato sódico	4,5%
Hemifumarato de bisoprolol	10,0%

Cantidad total 100,0%

15

Excepto por utilizar copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo en lugar de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico, el parche adhesivo de la invención se preparó del mismo modo que en el ejemplo 3.

Prueba 1: Prueba de penetración cutánea en ratones sin pelo

20

Se retiró piel de la parte dorsal de un ratón sin pelo, y la cara dérmica se puso en una cara de capa receptora y se instaló en una celdilla de flujo pasante (5 cm<sup>2</sup>), en la que se hacía circular alrededor de la parte externa agua caliente graduada de modo que la temperatura de la piel se hiciera de 32°C. Cada uno de los parches adhesivos obtenidos en los ejemplos 1-8 así como los ejemplos comparativos 1-2 se pegó sobre la cara del estrato córneo, y se llevaron a cabo muestreos cada 40 minutos durante 8 horas a una velocidad de 5 ml/hora utilizando solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 en la fase receptora. En cuanto las soluciones receptoras obtenidas en cada momento, las cantidades de flujo se midieron exactamente, y las concentraciones de fármaco se midieron mediante una cromatografía líquida de gran rendimiento. La velocidad de penetración por hora se calculó mediante los valores medidos de la cantidad de flujo y la concentración de fármaco, y se determinó la velocidad de penetración cutánea máxima en cada ejemplo. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

25

Prueba 2: Prueba de fuerza adhesiva

En cuanto a los parches obtenidos, se midió una fuerza adhesiva mediante un medidor de adherencia con sonda y un instrumento de medida del despegamiento, y una fuerza cohesiva mediante un instrumento de medida de la termofluencia, respectivamente, y basándose en los siguientes criterios:

- 5           A: Suficiente tanto en la fuerza adhesiva como en la fuerza cohesiva,
- B: Aunque al menos una de la fuerza adhesiva y la fuerza cohesiva sea insuficiente, puede utilizarse mediante el uso de una cubierta de tipo laminar,
- C: Tanto la fuerza adhesiva como la fuerza cohesiva son insuficientes,
- se llevó a cabo la evaluación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

10 Prueba 3: Prueba de estabilidad de contenido de fármaco

En cuanto a los parches obtenidos, se llevó a cabo una prueba de estabilidad con el transcurso del tiempo para un contenido de fármaco por una lámina de la preparación. Una condición de almacenamiento era a 40°C durante 3 meses, la prueba se llevó a cabo en forma de selladura en un envase de aluminio. El contenido de fármaco de bisoprolol se midió mediante un método de HPLC.

15 Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	Velocidad de penetración en la piel	Propiedad adhesiva	Deposición de cristales	Estabilidad del contenido de fármaco (40°C-3 meses) frente al valor inicial [%]
Ejemplo 1	4,3 µg/cm <sup>2</sup> /h	A	No	100,2%
Ejemplo 2	4,0 µg/cm <sup>2</sup> /h	A	No	99,0%
Ejemplo 3	54,3 µg/cm <sup>2</sup> /h	A	No	98,6%
Ejemplo 4	76,8 µg/cm <sup>2</sup> /h	A	No	78,4%
Ejemplo 5	52,4 µg/cm <sup>2</sup> /h	B	No	98,3%
Ejemplo 6	39,6 µg/cm <sup>2</sup> /h	A	No	98,5%
Ejemplo 7	34,0 µg/cm <sup>2</sup> /h	A	No	99,1%
Ejemplo 8	45,6 µg/cm <sup>2</sup> /h	A	No	98,6%
Ejemplo comparativo 1	24,5 µg/cm <sup>2</sup> /h	B	Sí	100,3%
Ejemplo comparativo 2	67,7 µg/cm <sup>2</sup> /h	B	No	88,9%

Método de cálculo para el perfil de concentración en plasma de sangre humana

20 Un parámetro farmacocinético en la administración oral humana de hemifumarato de bisoprolol se determinó mediante WinNonlin (Scientific Consulting Inc.), un programa de análisis farmacocinético, utilizando datos conocidos de preparaciones orales (5 mg). Las concentraciones en plasma de sangre humana en el momento de una sola administración y en el momento de una administración continua se calcularon mediante SKIN-CAD™ Professional Edition ver. 2.0 (Ehive-Communication Co., Ltd.), un sistema de estimación de la absorción percutánea, utilizando los resultados de la prueba de penetración en piel humana (Fig. 2) obtenidos mediante esos parámetros y el

25 obtenido en el ejemplo 3. Los resultados se muestran en la Fig. 3. Por otra parte, se elaboró un área de preparación de 12 cm<sup>2</sup>. Además, para comparación, se mostraba conjuntamente la concentración en plasma sanguíneo para una preparación oral de 5 mg.

Como es evidente a partir de los gráficos de la Fig. 3, en un nuevo parche adhesivo de la invención que contiene bisoprolol, una velocidad de penetración de fármaco a través de la piel es alta y, adicionalmente, una concentración

de fármaco en sangre no aumenta transitoriamente, manteniéndose casi constante, con lo que se puede administrar al cuerpo humano seguramente y eficazmente durante un período prolongado en comparación con una preparación oral.

- 5 Según el parche adhesivo de la invención, el bisoprolol puede ser absorbido eficazmente en la sangre circulatoria a través de la piel. Además, también se pueden evitar un efecto secundario del sistema gastrointestinal observado en el caso de una administración oral y un efecto secundario que se puede producir con un rápido incremento de la concentración en sangre, por lo tanto, es muy eficaz como una preparación externa destinada a la aplicación percutánea.

**Breve descripción de los dibujos**

- 10 La Figura 1 muestra un dibujo descriptivo de una estructura de un parche adhesivo de la invención.

La Figura 2 muestra un dibujo que indica una velocidad de penetración en piel humana cuando se pega un parche adhesivo de la invención.

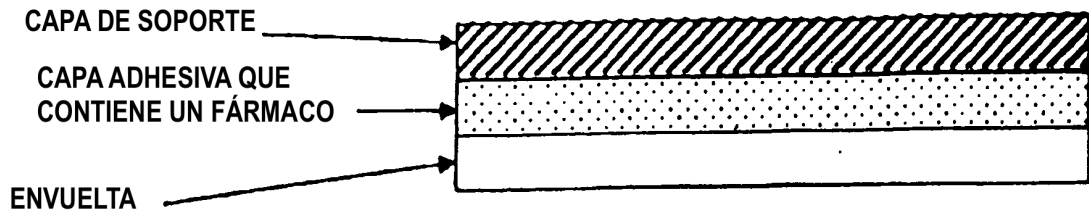
La Figura 3 muestra un dibujo de un cambio en la concentración de bisoprolol en plasma sanguíneo cuando se administra continuamente un parche adhesivo de la invención.

15

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un parche adhesivo que tiene una capa adhesiva piezosensible que comprende bisoprolol y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que la composición de la capa adhesiva piezosensible contiene un polímero acrílico obtenido copolimerizando un éster (met)acrílico con un ácido (met)acrílico que comprende un grupo carboxilo y un polímero elastómero.
2. El parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que el polímero acrílico sustancialmente no contiene grupo hidroxilo alcohólico en las moléculas.
3. El parche adhesivo según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el éster (met)acrílico que constituye el polímero acrílico es acrilato de 2-etilhexilo.
- 10 4. El parche adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polímero acrílico es un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico.
- 15 5. El parche adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el polímero elastómero es al menos un tipo seleccionado de un grupo que consiste en copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, caucho de isopreno, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-butadieno y caucho de silicona.
- 20 6. El parche adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el promotor de la absorción percutánea es al menos un tipo seleccionado de un grupo que consiste en alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, sebacato de dietilo, dietanolamida de ácido láurico, miristato de isopropilo, monocaprato de glicerol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol, éter laurílico de polioxietileno, pirotiodecano, un ácido orgánico y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 7. El parche adhesivo según la reivindicación 6, en el que el ácido orgánico y/o su sal farmacéuticamente aceptable son al menos un tipo seleccionado de un grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido salicílico y sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. El parche adhesivo según la reivindicación 6, en el que el promotor de la absorción percutánea es miristato de isopropilo.
9. El parche adhesivo según la reivindicación 8, en el que contiene además acetato sódico como el promotor de la absorción percutánea.
- 30 10. El parche adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el fármaco es hemifumarato de bisoprolol.
11. El parche adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la velocidad de penetración de bisoprolol a través de la piel es 3-300  $\mu\text{g}/\text{h}\cdot\text{cm}^2$ .

[ FIG. 1 ]



[ FIG. 2 ]

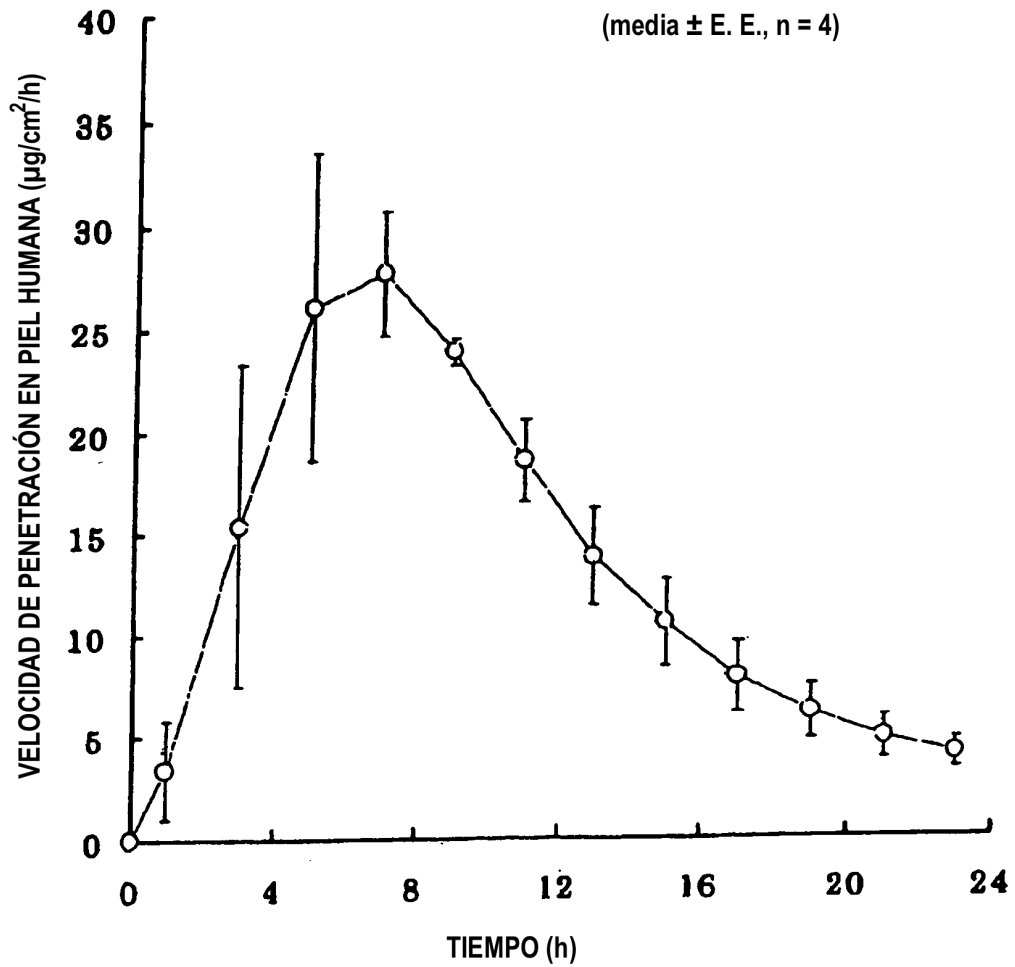


FIG. 2 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE PENETRACIÓN CUTÁNEA IN VITRO  
(PREPARACIÓN UTILIZADA : EJEMPLO 3)

[FIG. 3]

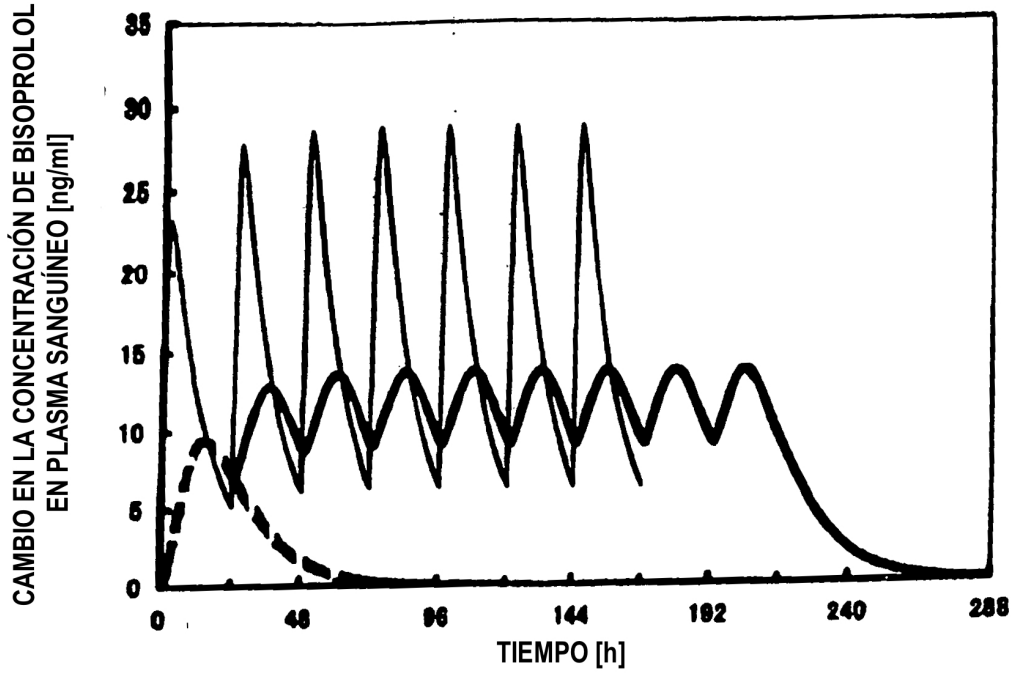


FIG.3 CAMBIO EN LA CONCENTRACIÓN DE BISOPROLOL EN PLASMA SANGUÍNEO EN UNA ADMINISTRACIÓN CONTINUA DE 9 DÍAS

- ADMINISTRACIÓN CONTINUA DEL EJEMPLO 3 CON UN PARCHES DE 12 cm<sup>2</sup> (APLICACIÓN CADA 24 HORAS)
- - - ADMINISTRACIÓN DEL EJEMPLO 3 UNA VEZ CON UN PARCHES DE 12 cm<sup>2</sup> (USO 24 HORAS)
- ADMINISTRACIÓN CONTINUA EN 7 DÍAS DE UNA PREPARACIÓN ORAL DE 5 mg (TOMA CADA 24 HORAS)