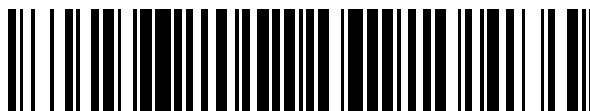


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 428**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/20** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61K 47/40** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2003 E 03766710 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 1547595**

54 Título: **Parche para administración transdérmica**

30 Prioridad:

**02.08.2002 JP 2002226309**

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

**25.11.2014**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.  
(100.0%)  
408, TASHIRODAIKANMACHI  
TOSU-SHI, SAGA-KEN 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**IKESUE, A.;  
TATEISHI, N.;  
UEMURA, K.;  
TERAHARA, T.;  
HIGO, N. y  
SAKAI, M.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 523 428 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 para administración transdérmica

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un parche para administración transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva que comprende un agente de base de adhesivo y un fármaco.

**Técnica anterior**

10 De manera convencional, con respecto a un método de administración de fármacos, se conoce el método de administración oral que usa comprimidos, cápsulas, jarabe o similar. Sin embargo, en estos años, se intenta un enfoque en el que estos fármacos se administran a través de la piel usando un parche. Puesto que el método de administración que usa un parche tiene ventajas tales como una disminución de la frecuencia de administración, un cumplimiento mejorado, la facilidad de administración y suspensión, además de soluciones de problemas en el método de administración oral, se espera que sea un método de administración útil de un fármaco en el tratamiento para, especialmente, personas ancianas y niños.

15 Sin embargo, puesto que el estrato córneo de piel normal tiene una función de barrera para inhibir que materiales exógenos invadan el organismo, a menudo un agente de base usado en parches habituales no proporciona una penetración transdérmica suficiente de principios farmacéuticos combinados. Además, puesto que el estrato córneo tiene alta solubilidad en lípidos, en general, la permeabilidad de un fármaco es extremadamente baja. Por consiguiente, tras la administración de un fármaco a través de la piel usando un parche, es necesario potenciar una propiedad de penetración transdérmica de un fármaco a través del estrato córneo de la piel.

20 Por otro lado, entre los agentes antiinflamatorios no esteroideos para su uso en el tratamiento de enfermedades reumáticas, artritis, trastorno artrítico degenerativo y artropático, dolor y similares, se han desarrollado recientemente inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) como un grupo farmacéutico que bloquea selectivamente la COX-2, reduciendo de ese modo el riesgo de desarrollar un efecto adverso digestivo, y el documento WO 02/02111 da a conocer un sistema de tratamiento de la piel que comprende 3-fenil-4-(4-metilsulfonilfenil)-2(5H)-furanona (nombre genérico: rofecoxib) o 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida (nombre genérico: celecoxib).

30 Sin embargo, incluso en el caso de rofecoxib o celecoxib descritos en el boletín mencionado anteriormente, no es suficiente la propiedad de penetración transdérmica. Por tanto, aún no se ha obtenido un parche para administración transdérmica que tenga una propiedad de penetración transdérmica lo suficientemente alta de un inhibidor de la COX-2 como para ejercer un efecto antiinflamatorio superior.

**Descripción de la invención**

35 La presente invención se logró considerando los problemas incluidos en la técnica convencional mencionada anteriormente, y el objeto de la presente invención es proporcionar un parche para administración transdérmica que tenga una propiedad de penetración transdérmica lo suficientemente alta de un inhibidor de la COX-2 como para ejercer un efecto antiinflamatorio superior.

40 Los presentes inventores hicieron esfuerzos para lograr el objeto mencionado anteriormente, y encontraron que 4-(5-metil-3-fenilisoazol-4-il)-bencenosulfonamida (nombre genérico: valdecoxib) es un compuesto que funciona como inhibidor de la COX-2 con una propiedad de penetración transdérmica lo suficientemente alta, y que el uso de tal valdecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo permite obtener un parche para administración transdérmica que ejerza un efecto antiinflamatorio superior, obteniendo de ese modo la presente invención.

Específicamente, el parche para administración transdérmica de la presente invención se caracteriza porque comprende un soporte y una capa adhesiva que se coloca sobre al menos un lado del soporte y que comprende un agente de base de adhesivo y un fármaco, en el que el fármaco es valdecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En el parche para administración transdérmica de la presente invención, el agente de base de adhesivo comprende preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímero de estireno-isopreno-estireno, polímero acrílico y poliisobutileno, el agente de base de adhesivo comprende más preferiblemente copolímero de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno.

50 Además, en el parche para administración transdérmica de la presente invención, más preferiblemente la capa adhesiva comprende además, aparte del agente de base de adhesivo y del fármaco, al menos una clase seleccionada del grupo que consiste en 1) alcohol polihidroxilado (se prefiere especialmente el polietilenglicol), 2) ciclodextrina y derivados de la misma y 3) pirotiodecano.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que muestra la acción analgésica de valdecoxib como inhibidor de la COX-2 sobre nocicepción e inflamación de la pata inducida por levaduras en ratas.

La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto antiinflamatorio de valdecoxib como inhibidor de la COX-2 sobre edema de la pata inducido por carragenina en ratas.

- 5 La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto antiinflamatorio de un parche de acrilato que comprende valdecoxib, sobre edema de la pata inducido por carragenina en ratas.

La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto antiinflamatorio de un parche a base de SIS que comprende valdecoxib, sobre edema de la pata inducido por carragenina en ratas.

#### Mejor modo de llevar a cabo la invención

- 10 A continuación en el presente documento, se facilitará una explicación detallada acerca de realizaciones preferibles del parche para administración transdérmica de la presente invención.

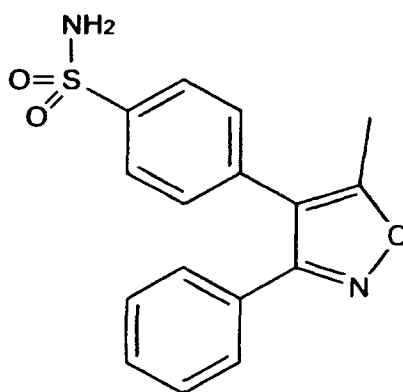
El parche para administración transdérmica de la presente invención se caracteriza porque comprende un soporte y una capa adhesiva que se coloca sobre al menos un lado del soporte y que comprende un agente de base de adhesivo y un fármaco, en el que el fármaco es valdecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Como soporte para su uso en el parche de la presente invención, puede usarse uno cualquiera sin limitación particular en la medida en que pueda soportar la capa adhesiva, y puede usarse un soporte extensible o uno no extensible. Los ejemplos específicos del soporte incluyen tela, tela no tejida, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno) y lámina de aluminio, uno compuesto por material complejo del mismo, y similares.

- 20 El grosor del soporte según la presente invención está preferiblemente en, pero no está limitado particularmente a, un intervalo de desde 5 hasta 1000  $\mu\text{m}$ . Un grosor del soporte menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a disminuir la facilidad de operación al pegarse el parche y, por otro lado, uno mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a disminuir la facilidad de producción debido a la dificultad de cortar el soporte o el parche, o similar, en el procedimiento de producción del parche.

- 25 En el parche de la presente invención, se coloca una capa adhesiva que comprende un agente de base de adhesivo y un fármaco sobre el soporte descrito anteriormente. En este caso, la capa adhesiva según la presente invención, es una capa adhesiva que comprende valdecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, como el fármaco descrito anteriormente.

- 30 El valdecoxib usado como fármaco en la presente invención es un compuesto de 4-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-benzenosulfonamida representado por la siguiente fórmula estructural (1)



- 35 y el hecho de que funciona como inhibidor de la COX-2 se describe en el siguiente documento: (J. J. Talley *et al*, 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-il]-benzenesulfonamide, Valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2, J. Med. Chem., 43, 775-777, 2000). El valdecoxib para su uso en la presente invención puede ser una forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable. Tales sales farmacéuticamente aceptables son preferiblemente, pero no están limitadas específicamente a, sal de sodio, sal de potasio y sal de amonio, entre ellas, se prefiere más la sal de amonio.

- 40 No está limitada particularmente la cantidad de combinación del fármaco según la presente invención, pero es preferiblemente del 0,1-50% en peso basado en la cantidad total de compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad de combinación del fármaco menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar un efecto

antiinflamatorio insuficiente proporcionado por el fármaco y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a disminuir las propiedades físicas de la formulación.

En el parche para administración transdérmica de la presente invención, la capa adhesiva comprende un agente de base de adhesivo además del fármaco. En este caso, como agente de base de adhesivo según la presente invención, pueden mencionarse polímero de caucho y polímero acrílico, y el polímero de caucho y el polímero acrílico pueden estar contenidos al mismo tiempo.

Los ejemplos de tal polímero de caucho incluyen copolímero de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, caucho de isopreno, copolímero de estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-butadieno y caucho de silicona. Entre ellos, se prefiere más el uso de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y/o poliisobutileno porque tiende a potenciar tanto la permeabilidad a través de la piel del fármaco como las propiedades físicas de la formulación. Estos polímeros de caucho pueden usarse individualmente en una clase o en combinación de dos o más clases. Entre ellos, se prefiere especialmente el uso de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno en combinación porque tiende a potenciar más la permeabilidad a través de la piel del fármaco y las propiedades físicas de la formulación.

Como polímero acrílico, se prefieren polímeros que emplean ésteres de (met)acrilato de alquilo en los que el número de carbonos en el grupo alquilo es de 4 o más y, preferiblemente, de 15 o menos. Los ejemplos específicos de tal éster de (met)acrilato de alquilo, incluyen ésteres de (met)acrilato de alquilo que tienen un grupo alquilo lineal, un grupo alquilo ramificado tal como butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y tridecilo. Pueden usarse una clase o dos o más clases de éstos.

Además, puede copolimerizarse un monómero copolimerizable en el éster de (met)acrilato de alquilo mencionado anteriormente, según sea necesario. Los ejemplos del monómero incluyen monómeros que contienen grupos carboxilo tales como ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico o anhídrido maleico; monómeros que contienen grupos sulfoxilo tales como sulfonato de estireno, sulfonato de alilo, (met)acrilato de sulfopropilo, ácido (met)acrililoxinaftalenosulfónico o ácido acrilamidometilpropanosulfónico; monómeros que contienen grupos hidroxilo tales como éster de (met)acrilato de hidroxietilo o éster de (met)acrilato de hidroxipropilo; monómeros que contienen grupos amida tales como (met)acrilamida, dimetil(met)acrilamida, N-butilacrilamida, N-metilol(met)acrilamida o N-metilolpropano(met)acrilamida; monómeros que contienen grupos alquilaminoalquilo tales como éster de (met)acrilato de aminoetilo, éster de (met)acrilato de dimetilaminoetilo o éster de (met)acrilato de terc-butilaminoetilo; ésteres de (met)acrilato de alcoxilalquilo tales como éster de (met)acrilato de metoxietilo o éster de (met)acrilato de etoxietilo; ésteres (met)acrílicos que contienen un grupo alcoxilo (o enlace éter en una cadena lateral) tales como éster de (met)acrilato de tetrahidrofurfurilo, éster de (met)acrilato de metoxietilenglicol, éster de (met)acrilato de metoxidietilenglicol, éster de (met)acrilato de metoxipolietilenglicol o éster de (met)acrilato de metoxipolipropilenglicol; y monómeros de la serie de vinilo tales como (met)acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, N-vinil-2-pirrolidona, metilvinil-pirrolidona, vinil-piridina, vinil-piperidona, vinil-pirimidina, vinil-piperazina, vinil-pirazina, vinil-pirrol, vinil-imidazol, vinil-caprolactama, vinil-oxazol y vinil-morfolina. Puede copolimerizarse una clase de, o dos clases o más en combinación, de éstos. Pueden usarse estos monómeros copolimerizables con el fin de ajustar la fuerza de cohesión de la capa adhesiva o potenciar la solubilidad del fármaco. La cantidad de copolimerización puede establecerse arbitrariamente dentro de un intervalo del 2-40% en peso según los fines.

Además, como polímero acrílico, aunque no exista ninguna limitación particular sólo cuando es un polímero copolimerizado que incorpora a la vez al menos una clase de derivados de ácido (met)acrílico representados por acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de 2-etilhexilo y similares, por ejemplo, pueden usarse los adhesivos enumerados y descritos como adhesivo en Iyakuhin Tenkabutsu Jiten (Enciclopedia de Excipientes Farmacéuticos) 2000 (editada por el Consejo de Excipientes Farmacéuticos de Japón) tales como copolímero de ácido acrílico-éster de acrilato de octilo, disolución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, copolímero de éster acrílico-acetato de vinilo, terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo, adhesivos tales como polímero acrílico incorporado en un líquido de alcanolamina de resina acrílica, serie de adhesivos acrílicos DURO-TAK (fabricados por National Starch and Chemical), SK-DYNE MatriDerm (Soken Chemical and Engineering), serie Eudragit (HIGUCHI SHOKAI) y similares.

No está limitada particularmente la cantidad de combinación del agente de base de adhesivo según la presente invención, pero es preferiblemente del 10-90% en peso basado en la cantidad total de compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad de combinación del agente de base de adhesivo menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar una adhesividad insuficiente de la capa adhesiva y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a dar una insuficiente permeabilidad del fármaco. Además, cuando se usa copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno en combinación como agente de base de adhesivo, la cantidad de combinación del primero del 7-63% en peso y la cantidad de combinación del último del 3-27% en peso basado en la cantidad total de compuestos contenidos en la capa adhesiva tienden a potenciar tanto la permeabilidad a través de la piel del fármaco como las propiedades físicas de la formulación, y así se prefiere especialmente este caso.

En el parche para administración transdérmica de la presente invención, la capa adhesiva puede comprender

además un potenciador de la penetración además del fármaco y del agente de base de adhesivo descritos anteriormente. Como potenciador de la penetración según la presente invención, pueden usarse compuestos que están reconocidos de manera convencional como que tienen un efecto de potenciación de la penetración sobre la piel, incluyendo específicamente ácidos grasos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, alcoholes alifáticos, ésteres de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos y éteres de ácidos grasos, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres y éteres de ácidos orgánicos aromáticos, que pueden ser saturados o insaturados y también pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Además, en la presente invención, pueden usarse como potenciador de la penetración ésteres del ácido láctico, ésteres del ácido acético, monoterpenos, sesquiterpenos, Azone, derivados de Azone, ésteres de glicerina de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ésteres de sorbitano de ácidos grasos (Span), polisorbatos (Tween), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, aceites de ricino hidrogenados (HCO) de polioxietileno, alquil éteres de polioxietileno, ésteres de sacarosa de ácidos grasos o aceites vegetales.

Entre estos potenciadores de la penetración, los ejemplos preferibles incluyen ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol isoesteárico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, dietanolamida del ácido láurico, 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, monocaprirato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, lauril éter de polioxietileno, HCO-60, pirotiodecano y aceite de oliva. Entre ellos, se prefieren más el pirotiodecano, miristato de isopropilo, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol isoesteárico, dietanolamida del ácido láurico, monocaprirato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilenglicol y lauril éter de polioxietileno, y se prefieren particularmente el pirotiodecano y/o miristato de isopropilo. Tales potenciadores de la penetración pueden usarse solos o pueden usarse en combinación de dos o más clases.

No está limitada particularmente la cantidad de combinación del potenciador de la penetración según la presente invención, pero es preferiblemente del 0,1-20% en peso, más preferiblemente del 0,1-10% en peso basado en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad de combinación del potenciador de la penetración menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la permeabilidad a través de la piel del fármaco proporcionada combinando el potenciador de la penetración y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a aumentar la propiedad de irritación de la piel.

En el parche para administración transdérmica de la presente invención, la capa adhesiva puede comprender adicionalmente ciclodextrina y/o un derivado de la misma como agente auxiliar de potenciación de la penetración. Los ejemplos de ciclodextrina o el derivado de la misma según la presente invención incluyen  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ -ciclodextrina, dimetil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, dietil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, trietil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, carboximetiletil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, carboximetil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2,6-dimetil-O-metil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2,3,6-trimetil-O-metil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2-hidroxietil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 3-hidroxipropil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2,3-dihidroxipropil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, que se utilizan en el campo de los alimentos o productos farmacéuticos. También pueden incluirse derivados de ciclodextrina ramificados y derivados de polímero de ciclodextrina.

Como tal ciclodextrina o derivados de la misma, se prefieren aquéllos con alta solubilidad en agua y, entre ellos, se prefiere más una ciclodextrina hidrófila tal como 2,6-dimetil-O-metil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2,3,6-trimetil-O-metil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2-hidroxietil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, 3-hidroxipropil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina y 2,3-dihidroxipropil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina, y se prefiere especialmente la 2-hidroxietil-( $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$ )-ciclodextrina. Esta ciclodextrina o derivados de la misma pueden usarse solos o en combinación de dos o más clases.

No está limitada particularmente la cantidad de combinación de la ciclodextrina o el derivado de la misma según la presente invención, pero se prefiere una razón de combinación con respecto al fármaco [fármaco:(ciclodextrina o derivado de la misma)] de desde 1:0,05 hasta 1:20 (razón molar), más preferiblemente desde 1:0,1 hasta 1:10 (razón molar). Una cantidad de combinación de la ciclodextrina menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la permeabilidad a través de la piel del agente farmacéutico y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a disminuir la fuerza de cohesión.

En el parche para administración transdérmica de la presente invención, la capa adhesiva puede comprender además un plastificante. Los ejemplos específicos del plastificante según la presente invención incluyen aceite de petróleo (aceite de proceso de parafina, aceite de proceso de nafteno, aceite de proceso aromático y similares), escualano, escualeno, aceite vegetal (aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, talol, aceite de cacahuete y

similares), aceite de silicona, éster de ácido dibásico (ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo y similares), caucho líquido (polibuteno, caucho de isopreno líquido y similares), éster de ácidos grasos líquido (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo y similares), alcohol polihidroxiado (dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol y similares), triacetina, citrato de trietilo, crotamitón y similares. Entre estos plastificantes, se prefieren más los alcoholes polihidroxiados, parafina líquida, polibuteno líquido, crotamitón, sebacato de dietilo y laurato de hexilo, y se prefiere especialmente el polietilenglicol. Estos plastificantes pueden usarse solos o en combinación de dos o más clases.

No está limitada particularmente la cantidad de combinación del plastificante según la presente invención, pero es preferiblemente del 5-70% en peso, más preferiblemente del 10-60% en peso basado en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad de combinación del plastificante menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar un efecto insuficiente sobre la potenciación de una fuerza de cohesión del parche proporcionada combinando un plastificante y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a dar una insuficiente permeabilidad a través de la piel del fármaco.

En el parche para administración transdérmica de la presente invención, la capa adhesiva puede comprender además una resina fijadora. Los ejemplos específicos de la resina fijadora según la presente invención incluyen derivados de colofonia (colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritrol de colofonia y similares), resina de hidrocarburo saturado alicíclico (Arkon P100 (fabricada por Arakawa Chemical Industries) y similares), resina de hidrocarburo alifático (Quintone B-170 (fabricada por ZEON CORPORATION) y similares), resina terpénica (Clearon P-125 (fabricada por Yasuhara Chemical) y similares), resina de ácido maleico y similares. Entre ellos, se prefieren más el éster de glicerina de colofonia hidrogenada, la resina de hidrocarburo saturado alicíclico, la resina de hidrocarburo alifático y la resina terpénica, y se prefiere especialmente la resina de hidrocarburo saturado alicíclico.

No está limitada particularmente la cantidad de combinación de la resina fijadora según la presente invención, pero es preferiblemente del 5-70% en peso, más preferiblemente del 5-60% en peso basado en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad de combinación de la resina fijadora menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la capacidad de adhesión del parche proporcionada combinando la resina fijadora y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a aumentar la propiedad de irritación de la piel tras el desprendimiento del parche.

En el parche para administración transdérmica de la presente invención, la capa adhesiva puede comprender además ácidos orgánicos. Los ejemplos de tal ácido orgánico incluyen ácidos (mono, di, tri)carboxílicos alifáticos (ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido isobutírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maleico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y similares), ácidos carboxílicos aromáticos (ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido acetilsalicílico y similares), ácidos alquilsulfónicos (ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propilsulfónico, ácido butanosulfónico, alquil éter de polioxietileno-ácido sulfónico y similares), derivados de ácido alquilsulfónico (ácido N-2-hidroxietilpiperidin-N'-2-etanosulfónico), derivados del ácido cólico (ácido deshídrocólico y similares) y sales de los mismos. Entre estos ácidos orgánicos, se prefieren los ácidos monocarboxílicos o ácidos alquilsulfónicos, y se prefiere especialmente el ácido acético. Estos ácidos orgánicos pueden usarse solos o en combinación de dos o más clases.

No está limitada particularmente la cantidad de combinación del ácido orgánico según la presente invención, pero es preferiblemente del 0,01-20% en peso, más preferiblemente del 0,1-15% en peso basado en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad de combinación del ácido orgánico menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la permeabilidad a través de la piel del fármaco proporcionada combinando el ácido orgánico y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a aumentar la propiedad de irritación de la piel.

Además, en la presente invención, la capa adhesiva puede combinarse con un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un conservante, un absorbente de ultravioleta o similar según sea necesario. Los ejemplos preferibles del antioxidante según la presente invención incluyen tocoferoles y derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguayaretico, dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol.

Los ejemplos preferibles de la carga incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicato (tal como silicato de aluminio y silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc y óxido de titanio.

Los ejemplos preferibles del agente de reticulación incluyen una resina termoendurecible tal como resina amínica, resina fenólica, resina epoxídica, resina alquídica y poliéster insaturado, un compuesto de isocianato, un compuesto de isocianato de bloque, un agente de reticulación orgánico y un agente de reticulación inorgánico tal como un metal y compuestos metálicos.

Los ejemplos preferibles del conservante incluyen parahidroxi benzoato de etilo, parahidroxi benzoato de propilo y parahidroxi benzoato de butilo.

Los ejemplos preferibles del absorbente de ultravioleta incluyen derivados del ácido p-aminobenzoico, derivados del

ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de la serie de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.

5 No están limitadas particularmente las cantidades de combinación respectivas del antioxidante, la carga, el agente de reticulación, el conservante y el absorbente de ultravioleta, pero la cantidad total del antioxidante, la carga, el agente de reticulación, el conservante y el absorbente de ultravioleta es preferiblemente del 0-10% en peso, más preferiblemente del 0-5% en peso basado en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva.

10 El parche para administración transdérmica de la presente invención es un parche en el que la capa adhesiva descrita anteriormente se coloca sobre al menos un lado del soporte descrito anteriormente, y no está limitado particularmente el método de colocación de la capa adhesiva sobre el soporte. Por ejemplo, se funde térmicamente una mezcla del agente de base de adhesivo, el fármaco y otros componentes descritos anteriormente que se añaden según sea necesario, y se recubre sobre el soporte para proporcionar el parche de la presente invención. Además, cuando el parche de la presente invención comprende además un revestimiento desprendible sobre la capa adhesiva, la mezcla térmicamente fundida descrita anteriormente se recubre sobre el revestimiento desprendible seguido por la disposición del soporte sobre el lado recubierto, o la mezcla térmicamente fundida descrita anteriormente se recubre sobre el soporte seguido por la disposición del revestimiento desprendible sobre el lado recubierto para proporcionar el parche de la presente invención. Además, en lugar de fundir térmicamente la mezcla descrita anteriormente, también es posible usar un líquido de recubrimiento preparado disolviendo la mezcla mencionada anteriormente en un disolvente tal como tolueno, hexano o acetato de etilo para proporcionar el parche de la presente invención.

20 En este caso, el parche de la presente invención puede ser un parche dotado de una capa adhesiva o un parche dotado de dos o más capas adhesivas en la medida en que no degraden la permeabilidad a través de la piel del fármaco.

25 Además, no está limitado particularmente el grosor de película de la capa adhesiva según la presente invención, pero es preferiblemente de 20-200  $\mu\text{m}$ . Un grosor de película de la capa adhesiva menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dar una insuficiente permeabilidad a través de la piel del fármaco y, por otro lado, uno mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a generar un fenómeno en el que el agente adhesivo sigue adhiriéndose a la piel tras la aplicación (agente adhesivo restante).

30 Además, cuando el parche de la presente invención comprende un revestimiento desprendible, los ejemplos específicos de tal revestimiento desprendible incluyen película compuesta por poliéster tal como poli(tereftalato de etileno), poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno) o similar, y película laminada de papel fino y poliolefina. En estos revestimientos desprendibles, se prefiere proporcionar un tratamiento con silicona al lado que está en contacto con la capa adhesiva, porque se potencia la facilidad de operación tras el desprendimiento del revestimiento desprendible del parche.

### Ejemplos

35 La presente invención se explicará además específicamente basándose en los ejemplos y las pruebas preliminares, sin embargo la presente invención no está limitada a estos ejemplos. En los siguientes ejemplos y prueba preliminar, "%" significa "% en peso" si no se especifica de otro modo.

Prueba preliminar 1 (prueba de permeabilidad a través de la piel de ratón sin pelo)

40 Se llevó a cabo una prueba de permeabilidad a través de la piel de ratón sin pelo para las siguientes disoluciones de prueba 1-12:

disolución de prueba 1: una disolución al 1% (p/v) de valdecoxib en acetona,

disolución de prueba 2: una disolución saturada de valdecoxib en parafina líquida,

disolución de prueba 3: una disolución saturada de valdecoxib en propilenglicol (PG),

disolución de prueba 4: una disolución saturada de valdecoxib en miristato de isopropilo (IPM),

45 disolución de prueba 5: una disolución al 1% (p/v) de celecoxib en acetona,

disolución de prueba 6: una disolución saturada de celecoxib en parafina líquida,

disolución de prueba 7: una disolución saturada de celecoxib en propilenglicol (PG),

disolución de prueba 8: una disolución saturada de celecoxib en miristato de isopropilo (IPM),

disolución de prueba 9: una disolución al 1% (p/v) de rofecoxib en acetona,

50 disolución de prueba 10: una disolución saturada de rofecoxib en parafina líquida,

disolución de prueba 11: una disolución saturada de rofecoxib en propilenglicol (PG), y

disolución de prueba 12: una disolución saturada de rofecoxib en miristato de isopropilo (IPM).

En primer lugar, se extirpó piel dorsal de un ratón sin pelo, que se ajustó a una celda de flujo continuo (área eficaz: 1 cm<sup>2</sup>) enfrentando el lado de la dermis al lado receptor, en la que se hizo circular agua a 37°C por la periferia de la célula. A continuación, se cargó 1 ml de disolución de prueba 1 en una célula en el lado del estrato córneo de la piel como disolución donadora. A la vez que se usaba una disolución mezclada de polietilenglicol 400 al 40% (v/v)/solución salina fisiológica como capa receptora, se llevó a cabo una toma de muestras de la disolución receptora a una velocidad de 5 ml/hora cada 2 horas hasta 24 horas. Para las disoluciones receptoras obtenidas en los tiempos respectivos, se midió con precisión el volumen de flujo y se midió la concentración de fármaco usando cromatografía de líquidos de alta resolución. A partir de los valores de medición obtenidos del volumen de flujo y la concentración de fármaco, se calculó la tasa de permeabilidad por 1 hora para obtener el valor máximo de la tasa de permeabilidad del fármaco por área unitaria de la piel. Se enumeran los resultados obtenidos en la tabla 1.

Tabla 1

Agente de base Agente farmacéutico	Acetona (µg/cm <sup>2</sup> /h)	Parafina líquida (µg/cm <sup>2</sup> /h)	PG (µg/cm <sup>2</sup> /h)	IPM (µg/cm <sup>2</sup> /h)
valdecóxib	0,59	0,41	4,10	2,97
celecoxib	0,3	0,00	0,90	2,04
rofecoxib	0,09	0,00	0,00	0,00

Tal como resulta evidente a partir de los resultados enumerados en la tabla 1, se confirmó que valdecóxib tenía una permeabilidad a través de la piel muy alta en comparación con celecoxib y rofecoxib.

Prueba preliminar 2 (prueba de nocicepción e inflamación de la pata inducida por levaduras en ratas)

En primer lugar, se usaron ratas macho SD con un peso de aproximadamente 130 g para medir un valor umbral de dolor (g) usando un analgesímetro (Analgesy 7200, Ugo Basile) según el método de Randall y Selitto [Randall, L. O. y Selitto, J. J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. (1957) Arch. Int. Pharmacodyn. 4, 409-419], a la vez que se definía una reacción de retirada frente a la irritación por presión a una almohadilla de pata trasera derecha como índice, y se agruparon de manera que no hubo diferencia entre los valores de umbral de dolor promedio de ambos grupos.

A continuación, se aplicaron 100 µl de una disolución al 3% (p/v) de valdecóxib en acetona a cada almohadilla de pata trasera derecha. Por otro lado, se aplicó acetona al grupo control. Tras un secado suficiente tras la aplicación, se alojaron las ratas en jaulas separadas sin tratamiento de cobertura. En ese momento, con el fin de prevenir la ingestión oral de fármacos, se puso un collar a todas las ratas incluyendo el grupo control. Tras 3 horas desde la aplicación descrita anteriormente, se limpió el valdecóxib restante en el sitio aplicado, con algodón absorbente que se había sumergido en agua ligeramente caliente e, inmediatamente tras la limpieza, se inyectaron 100 µl de una suspensión de levadura (levadura de panadería al 20%) por vía subcutánea a cada una de todas las ratas incluyendo el grupo control para inducir inflamación. Tras 3 horas más, se midió otra vez el valor del umbral de dolor en la almohadilla de pata trasera derecha para evaluar el efecto analgésico de valdecóxib. Se ilustran los resultados obtenidos en la figura 1. A este respecto, los datos en la figura 1 muestran un valor promedio ± error estándar y \*\* significa "significativamente diferente (prueba de la t de Student)" con p < 0,01.

Tal como resulta evidente a partir de los resultados ilustrados en la figura 1, se confirmó que valdecóxib ejerce una acción analgésica significativa como inhibidor específico de la ciclooxigenasa-2 (inhibidor de la COX-2).

Prueba preliminar 3 (prueba de edema de la pata inducido por carragenina en ratas)

En primer lugar, se usaron ratas macho SD con un peso de aproximadamente 110 g para medir un volumen de pata (ml) de una almohadilla de pata trasera derecha usando un dispositivo de determinación del volumen de pata del tipo por reemplazo de agua (modelo TK-101 CMP, MUROMACHI KIKAI) según el método de Fujihira *et al.* [Fujihira Eichi, Screening no Hoho to Mondaiten - Adjuvant Kansetsuen ni yoru Koenshoyaku no Kenteiho ("Métodos y problemas de selección - ensayo de un agente antiinflamatorio mediante artritis por adyuvante") (1971) Oyo Yakuri (Pharmacometrics) 5, 169-183], y se agruparon de manera que no hubo diferencia entre los valores del volumen de pata promedio de ambos grupos. A continuación, se aplicaron 100 µl de una disolución al 3% (p/v) de valdecóxib en acetona a cada almohadilla de pata trasera derecha. Por otro lado, se aplicó acetona al grupo control. Tras un secado suficiente tras la aplicación, se alojaron las ratas en jaulas separadas sin tratamiento de cobertura. En ese momento, con el fin de prevenir la ingestión oral de fármacos, se puso un collar a todas las ratas incluyendo el grupo control. Tras 3 horas desde la aplicación descrita anteriormente, se limpió el valdecóxib restante en el sitio aplicado, con algodón absorbente que se había sumergido en agua ligeramente caliente e, inmediatamente tras la limpieza, se inyectaron 100 µl de carragenina (λ-carragenina al 1%) por vía subcutánea a cada una de todas las ratas incluyendo el grupo control para inducir inflamación. Tras 3 horas más, se midió de nuevo el volumen de pata en la almohadilla de pata trasera derecha para calcular una razón de edema (%) según el siguiente método de cálculo de razón de



edema (fórmula de cálculo):

Razón de edema (%) = [(volumen de pata tras 3 horas desde la inflamación (ml) - volumen de pata en el tiempo habitual (ml))/(volumen de pata en el tiempo habitual (ml))] x 100

5 para evaluar el efecto antiinflamatorio de valdecoxib. Se ilustran los resultados obtenidos en la figura 2. A este respecto, los datos en la figura 2 muestran un valor promedio  $\pm$  error estándar y \*\* significa "significativamente diferente (prueba de la t de Student)" con  $p < 0,01$ .

Tal como resulta evidente a partir de los resultados ilustrados en la figura 2, se confirmó que valdecoxib ejerce una acción antiinflamatoria significativa como inhibidor específico de la COX-2.

Ejemplo 1 (Preparación de un parche)

10 Se cargaron valdecoxib, pirotiodecano y miristato de isopropilo en un mortero y se mezclaron suficientemente, luego se añadió la mezcla obtenida a una disolución mezclada que consistía en un polímero acrílico (DURO-TAK87-4098, fabricado por National Starch & Chemical) y acetato de etilo para preparar un líquido de recubrimiento (formulación Vx-007) que tenía la siguiente composición (excluyendo el disolvente).

Polímero acrílico (Duro Tak87-4098)	64,3%
Miristato de isopropilo (IPM)	25,7%
Pirotiodecano	5,0%
Valdecoxib	5,0%

-----  
Total 100,0%

15 A continuación, se aplicó el líquido de recubrimiento obtenido a un revestimiento desprendible compuesto por poli(tereftalato de etileno) y se secó para eliminar el disolvente para formar una capa adhesiva (grosor: 100  $\mu$ m). Luego, sobre la capa adhesiva, se laminó un soporte compuesto por poli(tereftalato de etileno) para proporcionar un parche dirigido para administración transdérmica (agente de cinta acrílica).

(Prueba de edema de la pata inducido por carragenina en ratas)

20 En primer lugar, se llevó a cabo la agrupación de la misma manera que en la prueba preliminar 3, excepto en que se usaron ratas macho SD con un peso de aproximadamente 130 g. A continuación, se adhirió el parche acrílico que contenía valdecoxib al 5% obtenido tal como se describió anteriormente (3 cm x 3 cm) de modo que se envolvió alrededor de una almohadilla de pata trasera derecha. Por otro lado, se pegó a un grupo con placebo cinta de celofán, de modo que se envolvió alrededor de una almohadilla de pata trasera derecha. Luego, tras poner un collar a todas las ratas incluyendo el grupo control con el fin de prevenir la ingestión oral de fármacos, se alojaron las ratas en jaulas separadas. Tras 3 horas desde el pegado, se desprendieron el parche y la cinta de celofán e, inmediatamente tras el desprendimiento, se inyectaron 100  $\mu$ l de carragenina ( $\lambda$ -carragenina al 1%) por vía subcutánea a cada una de todas las ratas incluyendo el grupo control, para inducir inflamación. Tras 3 horas más, se midió de nuevo el volumen de pata en la almohadilla de pata trasera derecha para calcular la razón de edema (%) de la misma manera que en la prueba preliminar 3, para evaluar el efecto antiinflamatorio del parche que contenía valdecoxib. Se ilustran los resultados obtenidos en la figura 3. A este respecto, los datos en la figura 3 muestran un valor promedio  $\pm$  error estándar y \*\* significa "significativamente diferente (prueba de la t de Student)" con  $p < 0,01$ .

30 Tal como resulta evidente a partir de los resultados ilustrados en la figura 3, se confirmó que se ejerce una acción antiinflamatoria significativa por el parche para administración transdérmica (agente de cinta acrílica) de la presente invención, que contiene valdecoxib que es un inhibidor de la COX-2.

35 Ejemplo 2 (Preparación de un parche)

40 Se cargaron valdecoxib, pirotiodecano,  $\beta$ -ciclodextrina, polietilenglicol 400 (Macrogol 400, fabricado por NOF CORPORATION) y parafina líquida en un mortero y se mezclaron suficientemente. Se añadió la mezcla obtenida a una disolución mezclada que consistía en copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de hidrocarburo saturado alicíclico (Arkon P100, fabricada por Arakawa Chemical Industries), acetato de etilo y tolueno para preparar un líquido de recubrimiento (formulación Vx-009) que tenía la siguiente composición (excluyendo el disolvente).

SIS	15,2%
PIB	6,5%
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico (Arkon P100)	39,1%
Parafina líquida	21,7%
$\beta$ -ciclodextrina	4,5%
Polietilenglicol 400	5,0%

Pirotidecano	3,0%
Valdecoxib	5,0%
-----	
Total	100,0%

5 A continuación, se aplicó el líquido de recubrimiento obtenido, a un revestimiento desprendible compuesto por poli(tereftalato de etileno) y se secó para eliminar el disolvente para formar una capa adhesiva (grosor: 100 µm). Luego, sobre la capa adhesiva, se laminó un soporte compuesto por poli(tereftalato de etileno) para proporcionar un parche dirigido para administración transdérmica (agente de cinta a base de SIS).

(Prueba de edema de la pata inducido por carragenina en ratas)

10 Se calculo la razón de edema (%) de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto por el uso de ratas macho SD con un peso de aproximadamente 145 g, usando el parche a base de SIS (3 cm x 3 cm) que contenía el 5% de valdecoxib obtenido tal como se describió anteriormente, y desprendiendo el parche y la cinta de celofán tras 5 horas desde el pegado, para evaluar el efecto antiinflamatorio del parche que contenía valdecoxib. Se ilustran los resultados obtenidos en la figura 4. A este respecto, los datos en la figura 4 muestran un valor promedio ± error estándar y \*\* significa "significativamente diferente (prueba de la t de Student)" con  $p < 0,01$ .

15 Tal como resulta evidente a partir de los resultados ilustrados en la figura 4, se confirmó que también se ejerce una acción antiinflamatoria significativa mediante el parche para administración transdérmica (agente de cinta a base de SIS) de la presente invención, que contiene valdecoxib que es un inhibidor de la COX-2.

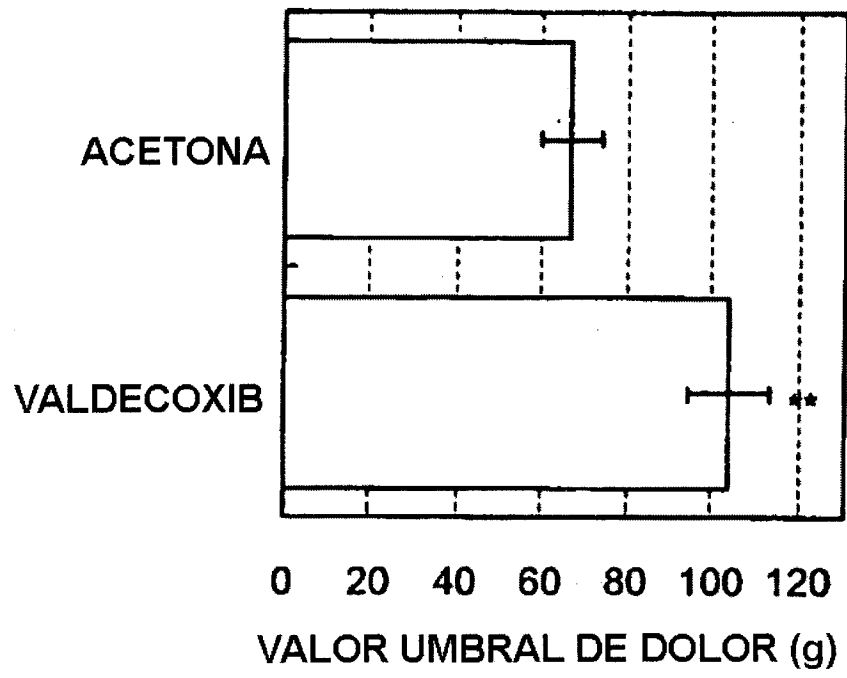
#### **Aplicabilidad industrial**

20 Tal como se explicó anteriormente, según la presente invención, se encontró que valdecoxib tiene una propiedad de penetración transdérmica suficientemente alta y que, usando tal valdecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es posible obtener un parche para administración transdérmica que tiene una propiedad de penetración transdérmica suficientemente alta de un inhibidor de la COX-2 y que ejerce un efecto antiinflamatorio superior.

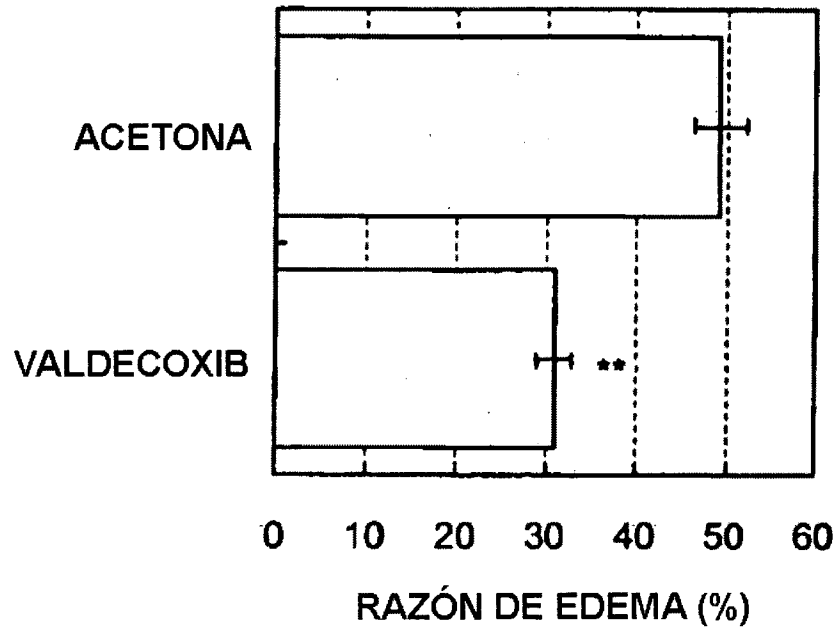
**REIVINDICACIONES**

1. Parche para administración transdérmica que comprende un soporte y una capa adhesiva que se coloca sobre al menos un lado del soporte y comprende un agente de base de adhesivo y un fármaco, en el que el fármaco es valdecoxib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 2. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 1, en el que el agente de base de adhesivo comprende al menos una clase seleccionada del grupo que consiste en copolímero de estireno-isopreno-estireno, polímero acrílico y poliisobutileno.
3. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 2, en el que el agente de base de adhesivo comprende copolímero de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno.
- 10 4. Parche para administración transdérmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa adhesiva comprende además un alcohol polihidroxiado.
5. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 4, en el que el alcohol polihidroxiado es polietilenglicol.
- 15 6. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 4, en el que la capa adhesiva comprende además ciclodextrina y/o un derivado de la misma.
7. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 5, en el que la capa adhesiva comprende además ciclodextrina y/o un derivado de la misma.
8. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 4, en el que la capa adhesiva comprende además pirotiodecano.
- 20 9. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 5, en el que la capa adhesiva comprende además pirotiodecano.
10. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 6, en el que la capa adhesiva comprende además pirotiodecano.
- 25 11. Parche para administración transdérmica según la reivindicación 7, en el que la capa adhesiva comprende además pirotiodecano.

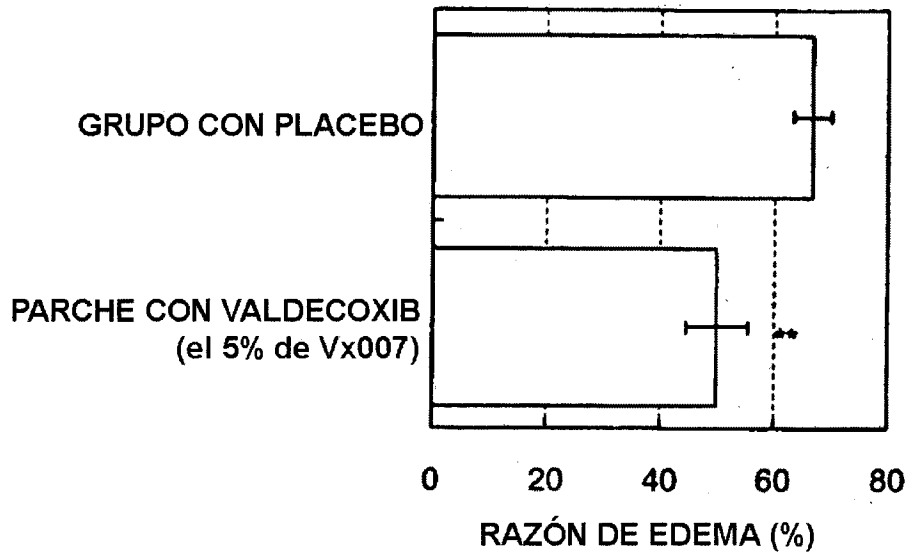
**Fig.1**



**Fig.2**



**Fig.3**



**Fig.4**

