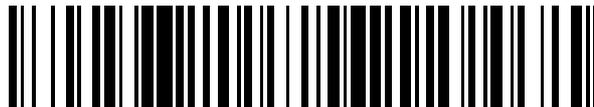


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 206**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009** **E 09715573 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015** **EP 2258369**

54 Título: **Parque medicinal**

30 Prioridad:

27.02.2008 JP 2008046804

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

21.05.2015

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)

408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:

YAMAMOTO, NAOKI;
MORIMOTO, KUMI;
TAKEUCHI, AKIO y
ISHIGAKI, KENJI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 536 206 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 medicinal

Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche medicinal.

5 Antecedentes de la técnica

Están siendo desarrollados diversos tipos de parches medicinales que contienen agentes farmacéuticos con la expectativa de reducir los efectos secundarios provocados por la absorción tisular de los agentes farmacéuticos en el tracto gastrointestinal y evitar el primer paso en el hígado, y de mejorar el cumplimiento del paciente.

10 Sin embargo, no todos los agentes farmacéuticos presentan absorción tisular satisfactoria con la administración transdérmica, administración a través de las mucosas o administración a través de las uñas, y se han realizado muchas investigaciones para mejorar la absorción tisular.

15 En el mercado están disponibles agentes farmacéuticos en forma de sales de adición de ácido, desde el punto de vista de la manejabilidad y estabilidad. Sin embargo, se sabe generalmente que cuando se aplican agentes farmacéuticos de sales de adición de ácido directamente mediante administración transdérmica, su absorción tisular tiende a ser menor. Por otro lado, también se sabe que se prefieren bases libres (formas libres) de agentes farmacéuticos para la absorción tisular.

20 Se han investigado métodos de neutralización (desalinización) de sales de adición de ácido de agentes farmacéuticos que van a usarse en parches medicinales, usando hidróxidos de metales tales como hidróxido de sodio, como bases fuertes que desalinizan completamente las sales de adición de ácido (documentos de patente 1 y 2, por ejemplo), pero todos estos métodos o bien eliminan de antemano las sales de metal producidas mediante tratamiento por filtración, o bien se mezclan con materiales de base adhesivos.

[Documento de patente 1] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2007-16020

[Documento de patente 2] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada (traducción de la solicitud PCT) n.º 2002-509874

25 Además, el documento WO 2007/012963A1 proporciona composiciones transdérmicas que comprenden vareniclina o su sal farmacéuticamente aceptable o forma de profármaco.

El documento WO 2002/45701A2 da a conocer una composición para la administración transdérmica de un principio activo en un sistema flexible, finito que comprende entre otros un éster de colofonia en una cantidad suficiente para suprimir la formación de cristales del uno o más principios activos.

30 Descripción de la invenciónProblemas que van a solucionarse mediante la invención

35 Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que, cuando se forman una forma libre de agente farmacéutico y una sal de metal (cloruro de sodio o similar) mediante la reacción de neutralización de la sal de adición de ácido del agente farmacéutico, y la sal de metal se neutraliza junto con un material de base adhesivo sin eliminación mediante tratamiento por filtración, para la aplicación de un método de producción más conveniente, la estabilidad de producción y las propiedades de producción del parche medicinal tienden a reducirse.

40 En particular, los presentes inventores han encontrado que cuando se aplica el método de producción conveniente descrito anteriormente para la producción de un parche medicinal que contiene vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como agente farmacéutico, el agente farmacéutico experimenta deposición de cristales en el parche dando como resultado efectos no deseados sobre las propiedades farmacéuticas o la estabilidad de producción, y que cuando se añade un aditivo tal como un solubilizante para inhibir tal deposición de cristales, en ocasiones se reduce la permeabilidad tisular (permeabilidad cutánea) del fármaco.

45 Por tanto un objetivo de la presente invención es proporcionar un parche medicinal que comprende vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como agente farmacéutico, y que tiene tanto solubilidad del agente farmacéutico como permeabilidad tisular excelentes.

Medios para solucionar los problemas

50 Como resultado de una investigación muy minuciosa dirigida a lograr el objetivo indicado anteriormente, los presentes inventores han encontrado que, incluso cuando se contiene vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como agente farmacéutico, la adición de un material de base adhesivo y agente de pegajosidad específicos puede proporcionar un parche medicinal que tiene alta solubilidad del agente farmacéutico

que puede impedir la deposición de cristales del agente farmacéutico, y que tiene una permeabilidad tisular (permeabilidad cutánea) excelente.

5 Específicamente, la invención proporciona un parche medicinal que comprende como agente farmacéutico vareniclina en su forma de base libre, un material de base adhesivo, un agente de pegajosidad, un solubilizante y una sal de metal, en el que vareniclina en su forma de base libre y la sal de metal pueden obtenerse mediante reacción de neutralización entre la sal de adición de ácido del agente farmacéutico e hidróxido de metal, que se añade en una cantidad para convertir la totalidad o una parte del agente farmacéutico en la base libre, el material de base adhesivo es un material de base adhesivo de caucho y el agente de pegajosidad es un agente de pegajosidad no basado en colofonia seleccionado del grupo que consiste en resinas de hidrocarburo alifático y resinas de hidrocarburo alicíclico, y el solubilizante se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol y dipropilenglicol.

10 El parche medicinal de la invención contiene una sal de metal. La sal de metal contiene una sustancia, o su componente constitutivo, que puede unirse con el agente farmacéutico para formar una sal de agente farmacéutico, y el contenido en sal de metal no es mayor que el número de moles de la sustancia o su componente constitutivo que se une con el agente farmacéutico para formar la sal de agente farmacéutico, cuando se ha formado una sal de agente farmacéutico con el mismo número de moles como el agente farmacéutico en el parche medicinal.

15 A continuación se explicará un ejemplo de la sal de metal en el parche medicinal de la invención. Si el agente farmacéutico se representa como "A", la sustancia que puede unirse con el agente farmacéutico "A" para formar la sal de adición de ácido del agente farmacéutico se representa como "HX" y la sal de adición de ácido del agente farmacéutico se representa como "A·HX", entonces la reacción de neutralización puede representarse por $A \cdot HX + MOH \rightarrow A + MX + H_2O$, en la que la sal producida por la reacción de neutralización es "MX". La sal de metal en el parche medicinal de la invención es "MX" en este ejemplo, y contiene el componente constitutivo "X" de la sustancia que puede unirse con el agente farmacéutico "A" para formar la sal de agente farmacéutico "HX". El contenido de "MX" no es mayor que el número de moles de "HX" en "A·HX".

20 El agente de pegajosidad en el parche medicinal de la invención confiere adhesividad al parche medicinal, y debido a la presencia del agente de pegajosidad, el parche medicinal se convierte en un material con una propiedad adhesiva. La expresión "material con una propiedad adhesiva" significa que es un material que "presenta una capacitancia de fluencia de 1 segundo mayor de 1×10^{-6} cm²/dina" a la temperatura aplicada (por ejemplo, 30°C-40°C) (véase Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, editado por D. Satas, pág. 172, (1989)).

25 Pueden obtenerse tanto permeabilidad tisular como solubilidad del agente farmacéutico excelentes usando una combinación del agente de pegajosidad no basado en colofonia mencionado anteriormente y un solubilizante a base de alcohol que tiene un parámetro de solubilidad de 20-35.

30 Puesto que los tipos de material de base adhesivo y agente de pegajosidad son limitados según la invención tal como se explicó anteriormente, es posible inhibir la deposición de cristales durante la preparación del agente farmacéutico, para obtener propiedades farmacéuticas superiores. El parche medicinal de la invención que tiene esta construcción también tiene una permeabilidad tisular excelente.

35 El solubilizante a base de alcohol es un alcohol polihidroxilado con un parámetro de solubilidad de 20-35, y más particularmente propilenglicol o dipropilenglicol. Usando un agente de pegajosidad no basado en colofonia y un solubilizante a base de alcohol de este tipo en combinación, la permeabilidad tisular y solubilidad del agente farmacéutico se mejoran adicionalmente.

40 El agente farmacéutico en el parche medicinal de la invención es un agente farmacéutico en forma de base libre producido por la reacción de neutralización entre la sal de adición de ácido del agente farmacéutico e hidróxido de metal. Como resultado de este procedimiento el parche medicinal contiene la sal de metal mencionada anteriormente. La sal de metal puede producirse durante la producción tal como se describió anteriormente, o puede producirse en el parche medicinal tras la producción (es decir, durante el almacenamiento tras la producción y antes de su uso).

45 La sal de metal es preferiblemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal, sales de metal de ácido orgánico. Sales de metal particularmente preferidas son una o más seleccionadas del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro estannoso, cloruro férrico, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio y succinato de sodio.

50 La sal de adición de ácido del agente farmacéutico es preferiblemente un clorhidrato, sal de ácido acético, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido maleico, sal de ácido oxálico, sal de ácido cítrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido mesílico, sal de ácido tartárico o sal de ácido succínico del agente farmacéutico básico vareniclina.

55 El parche medicinal de la invención puede aplicarse directamente sobre la piel como "ungüento", o puede formarse una capa de adhesivo sensible a la presión sobre un soporte e incluirse el parche medicinal en la capa de adhesivo sensible a la presión para su aplicación como un emplastro o similar.

Efecto de la invención

Según la invención se proporciona un parche medicinal que comprende vareniclina como agente farmacéutico, y que tiene tanto solubilidad del agente farmacéutico como permeabilidad tisular excelentes.

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización preferida del parche medicinal de la invención.

La figura 2 es una gráfica que muestra el efecto sobre la permeabilidad cutánea en ratón por el agente de pegajosidad.

Explicación de los símbolos

1: Parche medicinal, 2: soporte, 3: capa de adhesivo sensible a la presión, 4: lámina desprendible.

10 Mejores modos para llevar a cabo la invención

A continuación se explicarán en detalle realizaciones preferidas, con referencia a los dibujos adjuntos. Además, algunos de los dibujos tienen un tamaño exagerado para una ilustración más fácil, y las proporciones dimensionales no coincidirán necesariamente con las de la explicación.

15 La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización preferida del parche medicinal de la invención. En la figura 1, el parche medicinal 1 comprende un soporte 2, una capa de adhesivo sensible a la presión 3 laminada sobre el soporte 2 y una lámina desprendible 4 unida a la capa de adhesivo sensible a la presión 3. La capa de adhesivo sensible a la presión 3 contiene un agente farmacéutico, un material de base adhesivo y un agente de pegajosidad. El agente farmacéutico es vareniclina, el material de base adhesivo es un material de base adhesivo de caucho y el agente de pegajosidad es un agente de pegajosidad no basado en colofonia seleccionado del grupo que consiste en resinas de hidrocarburo alifático y resinas de hidrocarburo alicíclico, y se añade adicionalmente un solubilizante para el agente farmacéutico, comprendiendo el solubilizante un solubilizante a base de alcohol que tiene al menos un parámetro de solubilidad de 20-35, seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol y dipropilenglicol.

25 La capa de adhesivo sensible a la presión 3 puede consistir en dos o más capas laminadas, y puede laminarse sobre ambos lados en lugar de sólo un lado del soporte 2. La lámina desprendible 4 se despega antes de la unión para su uso.

30 El material del soporte 2 no está particularmente restringido siempre que pueda usarse generalmente en un parche medicinal, y puede ser elástico o no elástico. Específicamente, puede usarse una película o una lámina formada de una resina sintética tal como poli(tereftalato de etileno), polietileno, polipropileno, polibutadieno, polímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon o poliuretano, o un cuerpo laminado, una membrana porosa, una espuma, un material textil tejido o un material textil no tejido de los mismos, o un material de papel.

35 La capa de adhesivo sensible a la presión 3 contiene un material de base adhesivo. El material de base adhesivo puede servir como material de base de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, y se usa un material de base adhesivo de caucho. El material de base adhesivo de caucho es preferiblemente caucho natural, caucho sintético, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (a continuación en el presente documento abreviado como "SIS"), caucho de isopreno, poliisobutileno (a continuación en el presente documento abreviado como "PIB"), copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (a continuación en el presente documento abreviado como "SBS"), caucho de estireno-butadieno (a continuación en el presente documento abreviado como "SBR"), polibuteno o similares. Entre estos se prefiere particularmente SIS para su uso.

40 Tales materiales de base adhesivos pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más. El contenido del material de base adhesivo es preferiblemente del 10-95% en peso, más preferiblemente del 15-80% en peso y lo más preferiblemente del 15-50% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, en consideración de la formación de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 y permeabilidad tisular del principio activo.

45 La capa de adhesivo sensible a la presión 3 contiene un agente de pegajosidad. El agente de pegajosidad es un agente de pegajosidad no basado en colofonia seleccionado del grupo que consiste en resinas de hidrocarburo alifático y resinas de hidrocarburo alicíclico. Los ejemplos de agentes de pegajosidad no basados en colofonia incluyen ARKON (Arakawa Chemical Industries, Ltd.), QUINTONE (Zeon Corp.) y CLEARON (Yasuhara Chemical Co., Ltd.).

50 Estos agentes de pegajosidad pueden usarse como tipos individuales solos, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. El contenido del agente de pegajosidad es preferiblemente del 10-90% en peso, más preferiblemente del 15-70% en peso y lo más preferiblemente del 20-60% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, en consideración de una fuerza adhesiva sensible a la presión suficiente del parche medicinal 1 e irritación local baja durante el despegado.

- 5 Cuando el agente de pegajosidad es un agente de pegajosidad no basado en colofonia, la capa de adhesivo sensible a la presión 3 contiene además un solubilizante para el agente farmacéutico. También puede añadirse un solubilizante cuando el agente de pegajosidad es un agente de pegajosidad basado en colofonia. El solubilizante es un solubilizante a base de alcohol con un parámetro de solubilidad de 20-35, en particular un alcohol polihidroxilado con un parámetro de solubilidad de 20-35 seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol y dipropilenglicol.
- La capa de adhesivo sensible a la presión 3 comprende vareniclina como agente farmacéutico. El agente farmacéutico contiene la forma libre de la sal de agente farmacéutico obtenida a partir de la reacción de neutralización, y la forma de sal que queda de la neutralización incompleta.
- 10 Pueden usarse dos o más de estos agentes farmacéuticos en combinación si es necesario, si esto no presenta una desventaja por interacción. Desde el punto de vista de obtener un efecto farmacológico suficiente como parche medicinal y en consideración de las propiedades físicas y la absorción tisular de la preparación, el contenido es preferiblemente del 0,5-50% en peso y lo más preferiblemente del 1-30% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3.
- 15 El agente farmacéutico es un agente farmacéutico producido a partir de una sal de adición de ácido. Los ejemplos de formas de sal de adición de ácido incluyen clorhidratos, sales de ácido acético, sales de ácido sulfúrico, sales de ácido maleico, sales de ácido oxálico, sales de ácido cítrico, sales de ácido yodhídrico, sales de ácido bromhídrico, sales de ácido mesílico, sales de ácido tartárico y sales de ácido succínico.
- 20 La capa de adhesivo sensible a la presión 3 puede comprender una sal de metal que contiene una sustancia, o su componente constitutivo, que puede unirse con el agente farmacéutico para formar una sal de agente farmacéutico. La sal de metal se produce durante el procedimiento de producción. Usando una sal de adición de ácido del agente farmacéutico como material de partida y mezclándola con un neutralizador se provoca la reacción de neutralización del agente farmacéutico, de manera que la capa de adhesivo sensible a la presión 3 contendrá la forma libre del agente farmacéutico que tiene mayor absorción tisular, mientras que también contiene una sal de metal producida mediante la reacción de neutralización del agente farmacéutico.
- 25 El tipo de sal de metal producida mediante la reacción de neutralización (reacción de desalinización) se determina mediante la sal de agente farmacéutico y el neutralizador usados para la neutralización. La sal de metal producida cuando se neutraliza la sal de adición de ácido del agente farmacéutico básico es preferiblemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales de metal de ácido orgánico, y entre estos es preferiblemente al menos un tipo seleccionado de cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro estannoso, cloruro férrico, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio y succinato de sodio.
- 30 El neutralizador usado para la reacción de neutralización no está particularmente restringido, pero cuando se usa un agente farmacéutico producido a partir de una sal de adición de ácido como agente farmacéutico, una sustancia básica es adecuada, aunque una base fuerte es adecuada y se prefiere especialmente un hidróxido de metal alcalino, para la desalinización completa de la sal de adición de ácido del agente farmacéutico. Los ejemplos específicos de neutralizadores incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de magnesio, entre los que se prefiere especialmente hidróxido de sodio. El neutralizador se añade para convertir la totalidad o una parte del agente farmacéutico en una base libre (forma libre). Con el fin de evitar la descomposición del agente farmacéutico mediante neutralizador en exceso, el neutralizador se añade preferiblemente en un intervalo de 0,5-4 equivalentes con respecto a los equivalentes ácido-base del agente farmacéutico. La adición puede ser toda a la vez o dividirse en varias dosis durante el procedimiento de producción.
- 35 El parche medicinal 1 de la invención también puede contener un plastificante, un acelerador de la absorción, un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un conservante o absorbedor ultravioleta según sea necesario, además de la composición descrita anteriormente.
- 45 Los ejemplos de plastificantes incluyen aceites a base de petróleo tales como aceites de proceso a base de parafina, aceites de proceso a base de naftaleno y aceites de proceso a base de compuestos aromáticos; escualano y escualeno; aceites a base de plantas tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol y aceite de cacahuete; ésteres de ácido dibásico tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; y dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol y similares. Cualquiera de estos puede usarse solo o en combinaciones de dos o más.
- 50 Se prefieren especialmente parafina líquida y polibuteno líquido para su uso para esta realización.
- 55 El contenido del plastificante en la capa de adhesivo sensible a la presión 3 es preferiblemente del 1-60% en peso, más preferiblemente del 2-50% en peso y lo más preferiblemente del 3-40% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, en consideración de mantener una fuerza adhesiva sensible a la presión suficiente como parche medicinal 1.
- Como aceleradores de la absorción pueden usarse de manera adecuada alcoholes alifáticos tales como alcohol isoestearílico, ácidos grasos tales como ácido cáprico, derivados de ácidos grasos tales como monolaurato de

propilenglicol y miristato de isopropilo, y laurato de propilenglicol, polietilenglicol, dietanolamina y similares. Estos aceleradores de la absorción pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más. El contenido del acelerador de la absorción es preferiblemente del 1-30% en peso, más preferiblemente del 3-20% en peso y lo más preferiblemente del 5-15% en peso basándose en el peso total del parche medicinal 1, en consideración de obtener una permeabilidad suficiente y una irritación local baja del principio activo con respecto al tejido, para el parche obtenido.

Los ejemplos de cargas incluyen hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio; sales de ácido silícico tales como silicato de aluminio y silicato de magnesio; y ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc, óxido de titanio y similares.

Como agentes de reticulación pueden mencionarse resinas termoendurecibles tales como resinas de amino, resinas fenólicas, resinas epoxídicas, resinas alquídicas, poliésteres insaturados, agentes de reticulación orgánicos tales como compuestos de isocianato y compuestos de isocianato de bloque, y agentes de reticulación inorgánicos tales como metales y compuestos metálicos.

Los ejemplos de absorbedores ultravioleta incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos a base de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano y similares.

Estos antioxidantes, cargas, agentes de reticulación, conservantes y absorbedores ultravioleta pueden añadirse hasta un total de preferiblemente no mayor del 5% en peso, incluso más preferiblemente no mayor del 3% en peso y lo más preferiblemente no mayor del 1% en peso, basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3.

El parche medicinal tiene preferiblemente un índice de acidez no mayor de 28 y preferiblemente no mayor de 25. Un índice de acidez no mayor de 28 tenderá a proporcionar un parche medicinal con permeabilidad cutánea alta. El índice de acidez es el valor medido según la farmacopea japonesa. El método de medición puede ser el siguiente método, por ejemplo.

En primer lugar, se añade una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua a la capa de adhesivo sensible a la presión 1, y se somete a tratamiento ultrasónico para producir una dispersión uniforme. Se añade gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de potasio (a continuación en el presente documento abreviado como KOH) a la disolución y se mide el pH con un electrodo de vidrio/electrodo de referencia. El punto de neutralización es el punto central (punto de inflexión) en el que el pH cambia de manera abrupta, y cuando existen múltiples puntos de inflexión, el punto de neutralización es el punto de inflexión del pH más alto. La cantidad de adición gota a gota calculada de la misma manera con el disolvente solo se resta como blanco de la cantidad de adición gota a gota hasta el punto de neutralización y se considera la cantidad necesaria real de KOH, y el índice de acidez se calcula a partir de la siguiente fórmula (1).

[Fórmula 1]

Índice de acidez = $\frac{[56,11 \text{ (g/mol)} \times \text{cantidad de KOH necesaria para la neutralización (mol)}]}{\text{peso del parche medicinal 100 (mg)}} \quad (1)$

A continuación se explicará un ejemplo de un método para producir el parche medicinal 1 de esta realización.

En primer lugar, se prepara una mezcla para la formación de la capa de adhesivo sensible a la presión 3. Se usa una mezcladora para disolver o dispersar el material de base adhesivo, el agente de pegajosidad, la sal de adición de ácido del agente farmacéutico, el neutralizador y otros componentes en el disolvente para el material de base adhesivo, para obtener una mezcla para la formación de la capa de adhesivo sensible a la presión 3.

El disolvente para el material de base adhesivo puede ser tolueno, hexano, acetato de etilo, ciclohexano, heptano, acetato de butilo, etanol, metanol, xileno, isopropanol o similares. Estos se seleccionan de manera apropiada según los componentes que van a disolverse o dispersarse, y puede usarse uno solo o usarse una combinación de dos o más juntos.

A continuación, se extiende la mezcla obtenida para la formación de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 directamente sobre un soporte 2 para formar una capa de adhesivo sensible a la presión 3, o se extiende sobre una lámina o película de papel tratado desprendible para formar la capa de adhesivo sensible a la presión 3 y el soporte 2 situado sobre la misma para la transferencia por contacto de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 sobre el soporte 2. A continuación, se une una lámina desprendible 4 para la protección de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 a la capa de adhesivo sensible a la presión 3 para obtener un parche medicinal 1.

Cuando va a almacenarse dentro de un envase, el parche medicinal 1 producido se almacena preferiblemente en presencia de un estabilizador de almacenamiento. Como estabilizadores de almacenamiento pueden usarse desecantes, desoxidantes y similares, y los ejemplos de materiales comunes como desecantes incluyen cualquier sustancia con la capacidad de adsorción física o química, entre los que se mencionan zeolita, gel de sílice, alúmina,

5 tamices moleculares y montmorillonita. Específicamente, puede mencionarse Sorb-It (Absorbents & Desiccants Corporation of America) y PharmaKeep (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.). El desoxidante usado para la invención no está restringido particularmente siempre que pueda absorber, adsorber o eliminar oxígeno. También pueden usarse diversos desoxidantes conocidos. Los ejemplos incluyen óxido de hierro activo, hidrosulfito, butilhidroxitolueno y similares, en forma en polvo, granular o de comprimido. Los productos comerciales incluyen AGELESS (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.) y VITALON (Toagosei Co., Ltd.).

Ejemplos

10 La presente invención se explicará a continuación en detalle mediante ejemplos, comprendiendo que la invención no se limita a los mismos, y pueden realizarse diversas modificaciones que están dentro del concepto técnico de la invención. Los valores en “%” a lo largo de todos los ejemplos significan todos porcentajes en peso.

(Ejemplo 1)

15 Se añadió un disolvente orgánico a y se mezcló con tartrato de vareniclina, hidróxido de sodio, parafina líquida, SIS, una resina de hidrocarburo alicíclico y propilenglicol (a continuación en el presente documento abreviada como PG), para obtener una disolución de recubrimiento uniforme. Se extendió ésta sobre una película tratada desprendible, se eliminó el disolvente mediante secado para formar una capa de adhesivo sensible a la presión y entonces se colocó un soporte sobre la misma y se transfirió por contacto la capa de adhesivo sensible a la presión para obtener un parche medicinal de tipo de absorción percutánea. La tabla 1 y la tabla 2 muestran el contenido para cada uno de los ejemplos 1-4 y los ejemplos comparativos 1-9.

(Ejemplo 2)

20 Se obtuvo un parche medicinal de tipo de absorción percutánea de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó dipropilenglicol en lugar de propilenglicol como solubilizante.

(Ejemplo de referencia 3)

25 Se obtuvo un parche medicinal de tipo de absorción percutánea de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó un éster de colofonia en lugar de la resina de hidrocarburo alicíclico como agente de pegajosidad, y no se añadió propilenglicol.

(Ejemplo 4)

30 Se obtuvo un parche medicinal de tipo de absorción percutánea de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se añadió adicionalmente poliisobutileno como material de base adhesivo de caucho, y se usó dipropilenglicol en lugar de propilenglicol.

(Ejemplos comparativos 1-8)

35 Se obtuvieron parches medicinales de tipo de absorción percutánea para los ejemplos comparativos 1-8 de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usaron octildodecanol, alcohol isoestearílico, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monolaurato de sorbitano, monooleato sorbitano, triacetina y N-metil-2-pirrolidona en lugar de PG como solubilizante.

(Ejemplo comparativo 9)

40 Se obtuvo un parche medicinal de tipo de absorción percutánea de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque no se añadió PG como solubilizante.

(Evaluación de la deposición de cristales de agente farmacéutico)

40 Se observaron los aspectos externos de los parches medicinales de los ejemplos 1-4 y los ejemplos comparativos 1-9 y se evaluó visualmente la presencia o ausencia de cristales de agente farmacéutico. Las tablas 1 y 2 muestran el tipo de solubilizantes y agentes de pegajosidad, y la presencia o ausencia de cristales evaluada en la siguiente escala:

A: deposición de cristales absolutamente no visible

B: deposición de cristales visible,

45 inmediatamente después y 1 mes después de la preparación del parche de prueba.

(Prueba de permeación en piel de ratón sin pelo *in vitro*)

Se desprendió la piel del lomo de un ratón sin pelo y se ajustó en una célula de flujo continuo (5 cm²) con el lado de la dermis sobre el lado de la capa receptora, y con circulación exterior de agua caliente ajustada de manera que la temperatura de la superficie de la piel era de 32°C. Se unieron cada uno de los parches de los ejemplos 1-4 al lado

5 del estrato córneo, y se usó solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 sobre la capa receptora y se tomaron muestras hasta 24 horas cada 120 minutos, a una velocidad de 5 ml/h. Se midió la velocidad de flujo de la disolución receptora obtenida de manera precisa cada hora, y se midió la concentración de agente farmacéutico mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Se calculó la velocidad de permeación por hora a partir de los valores medidos para la velocidad de flujo y la concentración de agente farmacéutico, y se determinó la velocidad de permeación de la piel máxima (flujo máximo) para cada ejemplo. Los resultados se muestran en la tabla 1. La figura 2 muestra los perfiles de permeación para el ejemplo 1 y el ejemplo de referencia 3.

[Tabla 1]

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo de ref. 3	Ejemplo 4	Ej. de comp. 1	Ej. de comp. 2	Ej. de comp. 3
Tartrato de vareniclina		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Hidróxido de sodio		1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Parafina líquida		18,9	18,9	23,9	21,8	18,9	18,9	18,9
SIS		20,0	20,0	20,0	18,8	20,0	20,0	20,0
Poliisobutileno		-	-	-	8,1	-	-	-
Agente que confiere adhesividad	Resina de hidrocarburo alicíclico	50,0	50,0	-	40,2	50,0	50,0	50,0
	Éster de colofonia	-	-	50,0	-	-	-	-
Solubilizante	PG	5,0	-	-	-	-	-	-
	Dipropilenglicol	-	5,0	-	5,0	-	-	-
	Octildodecanol	-	-	-	-	5,0	-	-
	Alcohol isoestearílico	-	-	-	-	-	5,0	-
	Miristato de isopropilo	-	-	-	-	-	-	5,0
Evaluación de la deposición de cristales		A	A	A	A	B	B	B
FLUJO máximo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)		7,9	10,0	17,3	8,0	-	-	-

(Unidades de adición: partes en peso)

[Tabla 2]

		Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8	Ej. comp. 9
Tartrato de vareniclina		5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Hidróxido de sodio		1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Parafina líquida		18,9	18,9	18,9	18,9	18,9	23,9
SIS		20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Agente que confiere adhesividad	Resina de hidrocarburo alicíclico	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
	Éster de colofonia	-	-	-	-	-	-
Solubilizante	Palmitato de isopropilo	5,0	-	-	-	-	-
	Monolaurato de sorbitano	-	5,0	-	-	-	-
	Monooleato de sorbitano	-	-	5,0	-	-	-
	Triacetina	-	-	-	5,0	-	-
	N-metil-2-pirrolidona	-	-	-	-	5,0	-
Evaluación de la deposición de cristales		B	B	B	B	B	B
FLUJO máximo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)		-	-	-	-	-	-

(Unidades de adición: partes en peso)

10 La tabla 3 muestra los parámetros de solubilidad para los solubilizantes usados en los ejemplos 1-4 y los ejemplos comparativos 1-8. Se realizó el cálculo de los parámetros de solubilidad usando un sistema Molecular Modeling Pro (ChemSW, Inc.) (parámetros de solubilidad tridimensional de Hansen).

[Tabla 3]

Solubilizante	Parámetro de solubilidad ($\delta/\text{spr}(\text{MPa})$)
Propilenglicol	30,2
Dipropilenglicol	26,3
Octildodecanol	18,5
Alcohol isoestearílico	17,0
Miristato de isopropilo	16,0

Palmitato de isopropilo	15,7
Monolaurato de sorbitano	21,8
Monooleato de sorbitano	21,8
Triacetina	27,2
N-Metil-2-pirrolidona	23,0

Aplicabilidad industrial

Según la invención se proporciona un parche medicinal que comprende vareniclina como agente farmacéutico, y que tiene tanto solubilidad del agente farmacéutico como permeabilidad tisular excelentes.

REIVINDICACIONES

1. Parche medicinal que comprende como agente farmacéutico vareniclina en su forma de base libre, un material de base adhesivo, un agente de pegajosidad, un solubilizante y una sal de metal,
5 en el que vareniclina en su forma de base libre y la sal de metal pueden obtenerse mediante reacción de neutralización entre la sal de adición de ácido del agente farmacéutico e hidróxido de metal, que se añade en una cantidad para convertir la totalidad o una parte del agente farmacéutico en la base libre,
el material de base adhesivo es un material de base adhesivo de caucho y
el agente de pegajosidad es un agente de pegajosidad no basado en colofonia seleccionado del grupo que consiste en resinas de hidrocarburo alifático y resinas de hidrocarburo alicíclico, y
10 el solubilizante se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol y dipropilenglicol.
2. Parche medicinal que comprende un soporte y una capa de adhesivo sensible a la presión que contiene un parche medicinal según la reivindicación 1 proporcionado sobre el soporte.

Fig.1

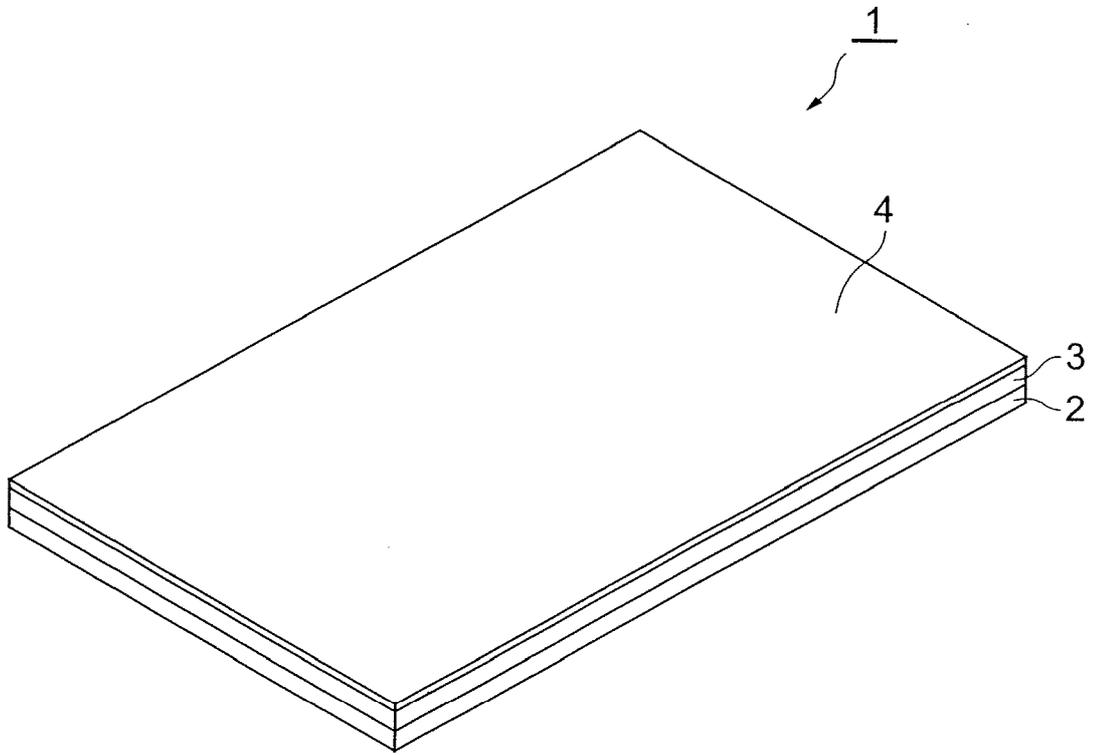


Fig.2