

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 384**

51 Int. Cl.:

A61K 31/221 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2003 E 03791198 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 1547589**

54 Título: **Agente de pegado**

30 Prioridad:

28.08.2002 JP 2002249413

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

23.09.2015

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, TASHIRODAIKAN-MACHI
TOSU-SHI, SAGA 841-0017, JP

72 Inventor/es:

ITO, TAKESHI;
TATEISHI, TETSURO y
HIGO, NARUHITO

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 546 384 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

Agente de pegado

Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche, y más específicamente a un parche que emplea oxibutinina.

5 Técnica anterior

Convencionalmente, en lo relacionado con un método de administración de medicamento, se conoce el método de administración oral usando un comprimido, una cápsula, un jarabe o similares. Sin embargo, en estos años se ha intentado un enfoque en el que estos medicamentos se administran por vía transdérmica usando un parche. El método de administración que usa un parche puede solucionar los problemas del método de administración oral y, además, tiene ventajas tales como la disminución de la frecuencia de administración, el aumento del cumplimiento, la facilidad de administración e interrupción del mismo. Por tanto, se espera como método de administración útil especialmente para el caso en el que los pacientes son personas ancianas o niños.

Sin embargo, la capa cornea de la piel normal tiene una función de barrera de inhibición de la penetración de materiales exógenos en el organismo. Debido a la función de barrera, los componentes medicinales combinados a menudo no se absorben suficientemente por vía transdérmica cuando se usan parches convencionales. Adicionalmente, dado que la capa cornea tiene una alta solubilidad de lípidos, generalmente la permeabilidad en la piel de un medicamento es extremadamente baja.

Por tanto, con el fin de potenciar una propiedad de absorción transdérmica de un medicamento en el método de administración transdérmica, se ha procedido a realizar estudios sobre la composición y similares de un agente adhesivo para su uso en un parche. Como parte de éstos, se propone un parche tal, que usa material polimérico tal como polímero acrílico o polímero de caucho como agente adhesivo (documentos JP-A-4-266821, JP-A-9-301854).

La patente europea EP 1 340 496, que está relacionada con el documento WO 02/38139, describe un parche que tiene una capa de soporte y una capa adhesiva, y que tiene un fármaco de cuya lista puede seleccionarse clorhidrato de oxibutinina. La capa adhesiva comprende del 5 al 60% de polímeros de caucho que incluyen el bloque de estireno-isopreno-estireno y del 2 al 88% de polímeros de (met)acrilato.

La patente europea intermedia EP 1 366 762, que está relacionada con el documento WO 02/069942, describe parches que tienen una capa de soporte y una capa adhesiva. En el ejemplo 11-2 hay clorhidrato de oxibutinina y la composición de adhesivo comprende un 19,5% de caucho que es una combinación de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno junto con poliisobutileno y un 4% de polímero acrílico.

30 Descripción de la invención

Sin embargo, cuando se usan los parches convencionales mencionados anteriormente, no necesariamente puede decirse que la permeabilidad en la piel de un medicamento sea suficiente. Además, en estos parches convencionales, debido al hecho de que la propiedad física de la fórmula, tal como la propiedad cohesiva y adhesiva de la capa adhesiva, se degrada cuando se potencia una propiedad de absorción transdérmica de un medicamento, es muy difícil satisfacer todos los rasgos característicos requeridos como parche. Adicionalmente, la propiedad de los medicamentos para su uso en un parche varía dependiendo de los tipos de los mismos y, por otro lado, aún no se ha examinado suficientemente la compatibilidad de un agente adhesivo con un medicamento especificado.

La presente invención se consiguió considerando los problemas incluidos en la técnica convencional mencionada anteriormente, y el objeto de la invención es proporcionar un parche que emplea oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como medicamento, en el que el parche puede conseguir tanto una propiedad de absorción en la piel del medicamento como una propiedad física de la fórmula a un alto nivel.

Los presentes inventores realizaron esfuerzos por conseguir el objeto mencionado anteriormente y encontraron que muchos de los polímeros acrílicos de entre los materiales poliméricos usados en el parche convencional tienen un grupo carboxilo (-COOH) o un grupo hidroxilo (-OH) en la molécula como punto de reacción para la reticulación, y que es muy difícil hacer que tanto una propiedad de absorción en la piel de un medicamento como la propiedad física de la fórmula sean compatibles. Y, como resultado de esfuerzos adicionales basados en el conocimiento, se encontró que los problemas mencionados anteriormente puede solucionarse incorporando un polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo, y un polímero de caucho en una capa adhesiva a una razón especificada respectivamente en un parche que emplea oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como medicamento, para llevar a cabo la invención.

Por tanto, el parche de la invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa adhesiva dispuesta sobre la capa de soporte y combinada con un agente adhesivo y oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que el agente adhesivo comprende un polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo en la molécula, y un polímero de caucho; y

una razón en peso del contenido del polímero acrílico con respecto al contenido del polímero de caucho es de desde 1:4 hasta 1:19, el polímero acrílico es al menos un tipo seleccionado de terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo, el polímero de caucho es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, con la condición de que se excluyan las siguientes composiciones:

5	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20,0% en peso
	copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo	3,0% en peso
	ARKON P-100	39,0% en peso
	parafina líquida	25,0% en peso
	acetato de sodio	3,0% en peso
	clorhidrato de oxibutinina	10,0% en peso

	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	19,5% en peso
	copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol	4,0% en peso
	ARKON P-100	24,0% en peso
	parafina líquida	35,0% en peso
	ácido cítrico	1,5% en peso
	acetato de sodio	6,0% en peso
	clorhidrato de oxibutinina	10,0% en peso

y

	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	19,5% en peso
	copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo	4,0% en peso
	ARKON P-100	24,0% en peso
	parafina líquida	35,0% en peso
	ácido cítrico	1,5% en peso
	acetato de sodio	6,0% en peso
	clorhidrato de oxibutinina	10,0% en peso

sal aceptable de la misma, en el que el agente adhesivo comprende un polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo y polímero de caucho a una razón en peso del contenido del polímero acrílico con respecto al contenido del polímero de caucho de desde 1:4 hasta 1:19.

- 10 En la invención, preferiblemente la capa adhesiva comprende el 0,5-10% en peso del polímero acrílico, el 5-40% en peso del polímero de caucho y el 10-60% en peso de un agente de adhesividad a base de resina de hidrocarburo saturado alicíclico basándose en la cantidad total de compuestos contenidos en la capa adhesiva.

Adicionalmente, en la invención, preferiblemente una razón en peso del contenido total del polímero acrílico y el polímero de caucho con respecto al contenido del agente de adhesividad es de desde 1:1 hasta 1:3.

Adicionalmente, en la invención, el polímero de caucho es copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

- 15 Además, la invención es que el polímero acrílico es al menos un tipo seleccionado de terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo; y que el polímero de caucho es copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

Más aún, la invención es que un clorhidrato de oxibutinina se combina en la capa adhesiva.

- 20 Más aún, en la invención, preferiblemente el agente adhesivo comprende además un ácido orgánico, más preferiblemente el ácido orgánico es al menos un tipo seleccionado de ácido acético y ácido cítrico, y sales de estos ácidos.

Mejores modos para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento, se proporcionará una explicación detallada sobre realizaciones preferibles de la invención.

- 25 El parche de la invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa adhesiva dispuesta sobre la capa de soporte y combinada con un agente adhesivo y oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que el agente adhesivo comprende un polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo, y un polímero de caucho a una razón en peso del contenido del polímero acrílico con respecto al contenido del polímero de caucho de desde 1:4 hasta 1:19.

- 30 Como capa de soporte para su uso en el parche de la invención, puede usarse una cualquiera sin limitación particular, siempre que pueda soportar la capa adhesiva, y puede usarse una capa de soporte elástica y rígida. Entre éstas, es preferible una seleccionada de tela tejida, tela no tejida y tela tricotada que tiene permeabilidad a la

humedad. El uso de una capa de soporte que tiene permeabilidad a la humedad permite evacuar de manera eficaz el sudor acumulado entre una parte afectada y el parche, y hace posible impedir la obstrucción y la irritación de la piel proporcionadas por el sudor. Como tal capa de soporte, los ejemplos específicos incluyen tela y tela no tejida, poliuretano, poliéster, polipropileno, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno) y papel de aluminio, una hebra de tela tejida, tela no tejida o tela tricotada a partir de fibra sintética o natural tal como nailon, acrílico, algodón, rayón o acetato, o un complejo de los mismos, y un material conjugado adicional de éstos y una película que tiene permeabilidad a la humedad y similares. Entre éstos, preferiblemente se usa la tela tricotada hecha de poliéster, desde el punto de vista de la seguridad, versatilidad y elasticidad.

El grosor de la capa de soporte según la invención no está particularmente limitado, pero es preferible un grosor en un intervalo de desde 5 hasta 1000 μm . Un grosor de la capa de soporte inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a reducir la facilidad de funcionamiento tras pegar el parche y, por otro lado, uno superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a reducir la facilidad de producción en el procedimiento de producción del parche debido a la dificultad de cortar la capa de soporte o el parche, o similares.

En un parche de la invención, una capa adhesiva combinada con un agente adhesivo y oxibutinina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma está dispuesta sobre la capa de soporte. En este caso, el agente adhesivo según la invención es un agente adhesivo que comprende un polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo (a continuación en el presente documento, denominado simplemente "polímero acrílico" dependiendo de la situación), y un polímero de caucho en la molécula.

A este respecto, el polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo (grupo ácido carboxílico, $-\text{COOH}$) como de grupo hidroxilo ($-\text{OH}$) en la molécula según la invención significa un polímero acrílico que no tiene ningún grupo carboxilo ni grupo hidroxilo en la molécula del mismo que pueda llegar a ser un punto de reacción para reticulación. Estos polímeros pueden obtenerse polimerizando monómeros que no tienen ningún grupo carboxilo ni grupo hidroxilo. Un ejemplo de tal monómero incluye acrilato de 2-etilhexilo.

El peso molecular promedio en viscosidad del polímero acrílico según la invención es preferiblemente de 200000-1000000. Un peso molecular promedio en viscosidad del polímero acrílico inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a reducir la propiedad física de la fórmula (especialmente la propiedad de cohesión) y, por otro lado, uno superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a reducir la compatibilidad con otros componentes contenidos en la capa adhesiva.

Los ejemplos preferibles del polímero acrílico según la invención incluyen:

(A1) terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol,

y

(A2) copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo.

Los ejemplos de polímeros acrílicos comerciales sustancialmente libres tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo, incluyen DURO-TAK87-2097 (que no tiene ningún grupo funcional), DURO-TAK87-2194 (que no tiene ningún grupo funcional) y DURO-TAK87-4098 (que no tiene ningún grupo funcional) suministrados por National Starch & Chemical. Entre éstos, es preferible el uso de terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y/o copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo porque tiende a potenciar más tanto la permeabilidad en la piel del medicamento como la propiedad física de la fórmula. Estos polímeros acrílicos pueden usarse independientemente de un tipo o en combinación de dos o más tipos.

A este respecto, si un monómero que tiene un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo existe en el monómero bruto en una pequeña cantidad como impurezas, o cuando se produzca una reacción secundaria tal como una degradación térmica tras la polimerización en un procedimiento de producción del polímero acrílico descrito anteriormente, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo derivado de las impurezas se introducirá en el polímero acrílico que va obtenerse. Sin embargo, se pretende que tal polímero acrílico esté abarcado en el polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo, siempre que no perjudique a una permeabilidad en la piel suficientemente alta de un medicamento y una propiedad física suficientemente alta de la fórmula, que pertenecen al parche de la invención.

Sin embargo, es preferible disminuir el grupo carboxilo y el grupo hidroxilo en el polímero acrílico según la invención tanto como sea posible, incluso si son los derivados de contaminación de impurezas o de una reacción secundaria tal como degradación térmica en el procedimiento de producción.

El polímero de caucho según la invención significa polímero elástico natural o sintético, tal polímero de caucho incluye copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

El uso de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno es preferible porque tiende a potenciar tanto la permeabilidad en la piel del medicamento como la propiedad física de la fórmula.

El peso molecular promedio en viscosidad del polímero de caucho según la invención es preferiblemente de 30000-2500000, y más preferiblemente de 100000-1700000. Un peso molecular promedio en viscosidad inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a reducir la propiedad física de la fórmula (especialmente la propiedad de cohesión) y, por otro lado, uno superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a hacer que la producción de un parche sea difícil debido a la disminución de la compatibilidad con otros componentes contenidos en la capa adhesiva.

Adicionalmente, se prefiere el uso de al menos un tipo seleccionado de terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo como polímero acrílico, y el uso de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno como polímero de caucho, respectivamente, porque se potencian más tanto la permeabilidad en la piel del medicamento como la propiedad física de la fórmula.

En la invención, es necesario que una razón en peso del contenido del polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo en la molécula con respecto al contenido del polímero de caucho esté en un intervalo de desde 1:4 hasta 1:19. Determinando la razón en peso de ambos contenidos en el intervalo mencionado anteriormente, cuando oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como medicamento se combina en la capa adhesiva, se potencia significativamente la permeabilidad en la piel del medicamento y pueden alcanzarse propiedades físicas de alto nivel de la fórmula. Además, determinando la razón en peso de ambos contenidos en el intervalo mencionado anteriormente, se proporciona a la capa adhesiva una fuerza adhesiva moderada y se mejoran la adhesión a la piel y la irritación de la piel. A este respecto, un contenido del polímero de caucho inferior a 4 veces el del polímero acrílico proporciona una permeabilidad en la piel insuficiente del medicamento. Por otro lado, un contenido del polímero de caucho más de 19 veces el del polímero acrílico proporciona una propiedad física insuficiente de la fórmula.

El contenido del polímero acrílico según la invención no está limitado particularmente siempre que la razón en peso del contenido del mismo con respecto al del polímero de caucho esté en el intervalo mencionado anteriormente, pero es preferiblemente del 0,5-10% en peso, más preferiblemente del 1-5% en peso basándose en la cantidad total del agente adhesivo. Una cantidad del polímero acrílico inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a reducir la permeabilidad en la piel del medicamento y, por otro lado, una superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a reducir la fuerza de cohesión de la capa adhesiva.

Adicionalmente, la cantidad del polímero de caucho según la invención no está limitada particularmente siempre que la razón en peso del contenido del mismo con respecto al del polímero acrílico esté en el intervalo mencionado anteriormente, pero es preferiblemente del 5-40% en peso, más preferiblemente del 10-25% en peso basándose en la cantidad total del agente adhesivo. Una cantidad del polímero de caucho inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a reducir la permeabilidad en la piel del medicamento y, por otro lado, una superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a reducir la fuerza adhesiva de la capa adhesiva.

A este respecto, en la invención, un polímero de caucho tal como copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA, contenido de acetato de vinilo: 5-60% en peso) puede incorporarse adicionalmente en la capa adhesiva siempre que no se vean perjudicadas la permeabilidad en la piel del medicamento y la propiedad física de la fórmula. El contenido de tal polímero de caucho es preferiblemente del 0,05-1% en peso basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva.

En el parche de la invención, la oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se combina en la capa adhesiva como principio activo. Cuando se combina una sal de oxibutinina farmacéuticamente aceptable, la sal puede ser o bien una sal inorgánica o bien una sal orgánica. Sin embargo, la sal de clorhidrato (es decir, clorhidrato de oxibutinina) es especialmente preferible.

En la invención, la cantidad de oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es preferiblemente del 0,1-50% en peso, más preferiblemente del 1-20% en peso basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad de oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a reducir la permeabilidad en la piel del medicamento y, por otro lado, una superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a reducir las propiedades físicas, porque la oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede no disolverse completamente en la capa adhesiva y cristalizar.

La capa adhesiva según la invención es una capa adhesiva que comprende el agente adhesivo mencionado anteriormente y el medicamento y, además de estos integrantes, puede comprender además un agente de adhesividad. Los ejemplos específicos del agente de adhesividad para su uso en la invención incluyen derivados de colofonia (colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia), resina de hidrocarburo saturado alicíclico (Arkon P100 (fabricada por Arakawa Chemical Industries)), resina de hidrocarburo alifático (Quintone B-170 (fabricada por ZEON CORPORATION)), resina terpénica (Clearon P-125 (fabricada por Yasuhara Chemical)), resina de ácido maleico. Entre éstas, son preferibles el éster de glicerina de colofonia hidrogenada, la resina de hidrocarburo alifático y la resina terpénica, y la resina de hidrocarburo saturado alicíclico es especialmente preferible.

La cantidad del agente de adhesividad según la invención no está limitada particularmente, pero es preferiblemente del 10-60% en peso, más preferiblemente del 30-50% en peso basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Una cantidad del agente de adhesividad inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a proporcionar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la fuerza adhesiva del parche proporcionada combinando el agente de adhesividad y, por otro lado, una superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a aumentar la irritación de la piel tras desprender el parche.

Adicionalmente, en el caso en el que se usa una resina de hidrocarburo saturado alicíclico como agente de adhesividad, es preferible que la razón en peso del contenido total del polímero acrílico y el polímero de caucho con respecto al contenido del agente de adhesividad sea de desde 1:1 hasta 1:3. Cuando respectivos contenidos del polímero acrílico, el polímero de caucho y el agente de adhesividad satisfacen la condición descrita anteriormente, tanto la permeabilidad en la piel de la oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como la propiedad física de la fórmula se potencian adicionalmente y, además, se potencia adicionalmente la fuerza adhesiva, para dar un parche en el que la propiedad adhesiva y la irritación de la piel se han mejorado adicionalmente.

En la invención, la capa adhesiva comprende además, preferiblemente, un ácido orgánico. Los ejemplos de tal ácido orgánico incluyen ácidos (mono-, di-, tri-)carboxílicos alifáticos (ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico (incluyendo ácido cítrico anhidro), 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, polioxietilenoalquil éter sulfonato y similares), derivados de ácido alquilsulfónico (ácido N-2-hidroxietilpiperidin-N'-2-etanosulfónico), derivados de ácido cólico (ácido deshídrocólico y similares), y sales de los mismos (por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sales de sodio), y similares. Entre estos ácidos orgánicos, son preferibles los ácidos carboxílicos y sales de los mismos, y el ácido acético, el acetato de sodio y el ácido cítrico son especialmente preferibles. Estos ácidos orgánicos pueden usarse individualmente de un tipo o en mezcla de dos o más tipos.

En la capa adhesiva según la invención, el contenido de los ácidos orgánicos no está limitado particularmente, pero es preferiblemente del 0,01-20% en peso, más preferiblemente del 0,1-15% en peso y de manera adicional preferiblemente del 0,1-12% en peso basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Un contenido del ácido orgánico inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a proporcionar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la permeabilidad en la piel del medicamento proporcionada por el ácido orgánico y, por otro lado, uno superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a aumentar la propiedad de irritación de la piel.

La capa adhesiva según la invención puede comprender además un potenciador de la permeación en la piel. Como tal potenciador de la permeación, pueden usarse compuestos para los que se reconoce convencionalmente que tienen un efecto potenciador de la absorción sobre la piel, incluyendo específicamente los siguientes que tienen de 6 a 20 átomos de carbono tales como ácidos grasos, 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 estar saturados o insaturados, y también pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Adicionalmente, en la invención, pueden usarse ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido acético, monoterpenos, sesquiterpenos, Azone, derivados de Azone, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano (Span), polisorbatos (Tween), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, aceites de ricino hidrogenados (HCO) polioxietilenados, alquil éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa o aceites vegetales como potenciador de la absorción.

Entre estos potenciadores de la absorción, 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 miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoesteárico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, dietanolamida de 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, monocapirato 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, monoesterato de polietilenglicol, lauril éter de polioxietileno, HCO-60, pirotidecano y aceite de oliva. Y, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol isoesteárico, dietanolamida de ácido láurico, monocapirato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilenglicol, lauril éter de polioxietileno y pirotidecano son más preferibles. Tales potenciadores de la absorción pueden usarse independientemente de un tipo o pueden usarse en combinación de dos o más tipos.

En la capa adhesiva según la invención, el contenido del potenciador de la absorción no está limitado particularmente, pero es preferiblemente del 0,01-20% en peso, más preferiblemente del 0,05-10% en peso y de manera adicional preferiblemente del 0,1-5% en peso basándose en el peso total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Un contenido del potenciador de la absorción inferior al límite mínimo descrito anteriormente

tiende a proporcionar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la permeabilidad en la piel del medicamento proporcionada por el potenciador de la absorción y, por otro lado, uno superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a aumentar la propiedad irritante con respecto a la piel en edema y similares.

- 5 La capa adhesiva según la invención puede comprender además un plastificante. Los ejemplos específicos de tal plastificante incluyen aceites de petróleo (aceites de proceso de parafina, aceites de proceso de nafteno, aceites de proceso de aromáticos y similares), escualano, escualeno, aceites vegetales (aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, tall oil, aceite de cacahuete), aceite de silicona, caucho líquido (polibutano, caucho de isopreno líquido), ésteres de ácidos grasos líquidos (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo y similares), dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón y similares. Entre estos plastificantes, la parafina líquida, el polibuteno líquido, el crotamitón, el sebacato de dietilo y el laurato de hexilo son especialmente preferibles. Estos plastificantes pueden usarse individualmente de un tipo o en combinación de dos o más tipos.

- 15 En la capa adhesiva según la invención, el contenido del plastificante no está limitado particularmente, pero es preferiblemente del 5-70% en peso, más preferiblemente del 10-60% en peso y de manera adicional preferiblemente del 10-50% en peso basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva. Un contenido del plastificante inferior al límite inferior descrito anteriormente tiende a proporcionar un efecto insuficiente sobre la potenciación de la fuerza de cohesión del parche proporcionada combinando un plastificante y, por otro lado, uno superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a proporcionar una permeabilidad en la piel insuficiente del medicamento.

- 20 Adicionalmente, en la invención, la capa adhesiva puede incorporar un antioxidante, una carga, un absorbedor de ultravioleta o similares, si es necesario.

Los ejemplos preferibles del antioxidante según la invención incluyen tocoferoles y derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico, éster de ácido ascórbico-ácido esteárico, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol.

- 25 Los ejemplos preferibles de la carga incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (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.

- 30 Los ejemplos preferibles del absorbedor de ultravioleta incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de la serie de los aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.

- 35 En la capa adhesiva según la invención, los respectivos contenidos del antioxidante, la carga y el absorbedor de ultravioleta no están limitados particularmente, pero la cantidad total de los contenidos del antioxidante, la carga y el absorbedor de ultravioleta es preferiblemente del 0-10% en peso, más preferiblemente del 0-5% en peso y de manera adicional preferiblemente del 0-2% en peso basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva.

- 40 Cuando se forma la capa adhesiva que tiene la constitución mencionada anteriormente sobre la capa de soporte, el método de formación no está limitado particularmente y, por ejemplo, el parche de la invención puede obtenerse fundiendo térmicamente una mezcla del agente adhesivo, oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y otros componentes descritos anteriormente que se añaden según sea necesario, y aplicando a modo de recubrimiento la mezcla fundida sobre la capa de soporte. Adicionalmente, cuando el parche de la invención comprende además un revestimiento desprendible sobre la capa adhesiva, la mezcla fundida térmicamente descrita anteriormente se aplica a modo de recubrimiento sobre el revestimiento desprendible seguido por la laminación de la capa de soporte sobre el lado recubierto, o la mezcla fundida térmicamente descrita anteriormente se aplica a modo de recubrimiento sobre la capa de soporte seguido por colocación del revestimiento desprendible sobre el lado recubierto, para proporcionar el parche de la 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 dar el parche de la invención.

- 50 El parche de la invención puede ser un parche dotado de una capa adhesiva, o uno dotado de dos o más capas adhesivas siempre que no perjudiquen la permeabilidad en la piel de oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 55 Adicionalmente, el grosor de la capa adhesiva según la invención no está limitado particularmente, pero es preferiblemente de 20-200 μm . Un grosor de la capa adhesiva inferior al límite mínimo descrito anteriormente tiende a proporcionar una permeabilidad en la piel insuficiente del medicamento y, por otro lado, uno superior al límite máximo descrito anteriormente tiende a generar un fenómeno en el que el agente adhesivo permanece adherido a la piel tras la aplicación (permanencia del agente adhesivo).

Además, cuando el parche de la invención comprende un revestimiento desprendible, los ejemplos específicos de tal revestimiento desprendible incluyen una película hecha de poliéster tal como poli(tereftalato de etileno), poli(cloruro

de vinilo), poli(cloruro de vinilideno) o similares, y una película laminada de poliolefina y papel delgado. En estos revestimientos desprendibles, es preferible proporcionar un tratamiento de silicona al lado en contacto con la capa adhesiva, porque se potencia la facilidad de funcionamiento tras desprender el revestimiento desprendible del agente adhesivo.

- 5 La invención se explicará más específicamente basándose en ejemplos y ejemplos comparativos, sin embargo la invención no está limitada a estos ejemplos.

[Ejemplo 1]

- 10 Se cargaron clorhidrato de oxibutinina, acetato de sodio, ácido cítrico anhidro y parafina líquida en un mortero y se mezclaron suficientemente. Se añadió la mezcla a un líquido mixto que consistía en un polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo (copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo), copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, resina de hidrocarburo saturado alicíclico, acetato de etilo y tolueno para preparar un líquido de recubrimiento para una capa adhesiva. El contenido de los respectivos componentes (valores basados en la cantidad total de los compuestos excluyendo el tolueno) y la razón en peso del contenido del polímero acrílico con respecto al del polímero de caucho en el líquido de recubrimiento
15 obtenido se enumeran en la tabla 1.

A continuación, se aplicó a modo de recubrimiento la masa adhesiva obtenida sobre un revestimiento desprendible hecho de poli(tereftalato de etileno) y se secó para eliminar el disolvente para formar una capa adhesiva. Entonces, se laminó tela tricotada hecha de poliéster como capa de soporte a la capa adhesiva para proporcionar el parche objetivo.

- 20 [Ejemplo 2, ejemplo comparativo 1-3]

En el ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 1-3, se prepararon parches de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se determinaron los respectivos contenidos de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo y copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno tal como se enumera en la tabla 1.

(Prueba de permeabilidad en la piel)

- 25 Usando respectivos parches obtenidos en los ejemplos 1-2 y los ejemplos comparativos 1-3, se llevaron a cabo las siguientes pruebas.

- 30 En primer lugar, se extirpó la piel dorsal de un ratón sin pelo, que se llevó a una célula de flujo a través orientando el lado de la dermis al lado del receptor, en el que agua a 37°C circulaba por la periferia de la célula. A continuación, se pegó un parche (área de aplicación de la formulación de 5 cm²) al lado de la capa cornea de la piel. Usando solución salina normal como capa de receptor, se llevó a cabo el muestreo de la disolución de receptor a una velocidad de 5 ml/hora cada 2 horas hasta 24 horas. Para las disoluciones de receptor obtenidas en los respectivos momentos, se midió el volumen de flujo, y se midió la concentración de medicamento usando cromatografía de líquidos de alta resolución. A partir de los valores de medición obtenidos, se calculó la tasa de permeación por 1 hora para obtener la tasa de permeación de medicamento por área unitaria de la piel en estado estable. Los respectivos valores
35 máximos de la tasa de permeación de medicamento (tasa de permeación en la piel máxima) obtenida en el periodo desde el inicio de la prueba hasta 24 horas se enumeran en la tabla 1.

(prueba para determinar la propiedad física de la fórmula)

- 40 Para respectivos parches obtenidos en los ejemplos 1-2 y los ejemplos comparativos 1-3, se llevaron a cabo la medición de la fuerza adhesiva con un dispositivo de prueba de adhesividad por sonda y una máquina de prueba de desprendimiento, y la medición de la fuerza de cohesión (poder de retención) con una máquina de medición del arrastre para evaluar la propiedad física de la fórmula basándose en el siguiente criterio:

A: tanto la fuerza de adhesión como la fuerza de cohesión son suficientes

B: al menos una de la fuerza de adhesión y la fuerza de cohesión es insuficiente.

Los resultados obtenidos se enumeran en la tabla 1.

- 45 Tabla 1

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Composición [% en peso]	Copolímero de estireno-isopreno-estireno	22,5	20,0	25,0	20,9	12,5
	Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato	2,5	5,0	-	9,1	12,5

	de vinilo					
	Resina de hidrocarburo alicíclico	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
	Parafina líquida	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
	Clorhidrato de oxibutinina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
	Acetato de sodio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Ácido cítrico anhidro	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Razón en peso de polímero acrílico con respecto a polímero de caucho	1 : 9	1 : 4	0 : 10	1 : 2,3	1 : 1
	Tasa de permeación en la piel máxima [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	16,2	15,8	6,9	11	8,8
	Propiedad física de la fórmula	A	A	B	B	B

Tal como se enumera en la tabla 1, se confirmó que la permeabilidad en la piel de clorhidrato de oxibutinina y la propiedad física de la fórmula se hacen compatibles a un alto nivel en respectivos parches en los ejemplos 1-2. Por el contrario, tanto la permeabilidad en la piel como la propiedad física de la fórmula fueron insuficientes en el caso de respectivos parches en los ejemplos comparativos 1-3. Adicionalmente, respectivos parches en los ejemplos comparativos 2-3 tenían una fuerza de cohesión baja y generaron un fallo de cohesión.

[Ejemplos 3-5]

En los ejemplos 3-5, se prepararon parches de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se determinaron respectivas composiciones de líquidos de recubrimiento para la capa adhesiva tal como se enumera en la tabla 2.

[Ejemplo comparativo 4]

- 10 En el ejemplo comparativo 4, se preparó un parche de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se usó un polímero acrílico con un grupo hidroxilo (Duro-TAK87-2287) en lugar de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo, y que se determinó la composición de líquido de recubrimiento para la capa adhesiva tal como se enumera en la tabla 2.

[Ejemplo comparativo 5]

- 15 En el ejemplo comparativo 5, se preparó un parche de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se usó un polímero acrílico con un grupo carboxilo (Duro-TAK87-2852) en lugar de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo, y que se determinó la composición de líquido de recubrimiento para la capa adhesiva tal como se enumera en la tabla 2.

- 20 A continuación, usando respectivos parches obtenidos en los ejemplos 3-5 y los ejemplos comparativos 4-5, se llevaron a cabo una prueba de permeabilidad en la piel y una prueba de propiedad física de la fórmula de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2

		Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5
Composición [% en peso]	Copolímero de estireno-isopreno-estireno	20,7	20,7	23,75	20,7	20,7
	Copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo	2,3	2,3	1,25	-	-
	Duro-TAK87-2287	-	-	-	2,3	-
	Duro-TAK87-2852	-	-	-	-	2,3
	Resina de hidrocarburo alicíclico	40,7	37,0	40,0	37,0	37,0
	Parafina líquida	13,5	13,5	16,0	13,5	13,5
	Clorhidrato de oxibutinina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
	Acetato de sodio	6,0	9,0	3,0	9,0	9,0
	Ácido cítrico anhidro	1,8	2,5	1,0	2,5	2,5
	Razón en peso de polímero acrílico con respecto a polímero de caucho	1:9	1:9	1:19	1:9	1:9
	Tasa de permeación en la piel máxima [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	23,6	28,8	14,9	11,7	9,7
	Propiedad física de la fórmula	A	A	A	A	A

Tal como se enumera en la tabla 2, en respectivos parches en los ejemplos 3-5, determinando respectivos

contenidos de acetato de sodio como el 6% y el 9%, pudo conseguirse una potenciación adicional de la permeabilidad en la piel del medicamento. Por el contrario, en el caso de los ejemplos comparativos 4-5, en los que se usó un polímero acrílico con un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, la permeabilidad en la piel del medicamento fue insuficiente incluso cuando el contenido de acetato de sodio era del 9%.

5 Aplicabilidad industrial

Tal como se explicó anteriormente, según la invención, usando oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como medicamento, se proporciona un parche que puede conseguir tanto una permeabilidad en la piel del medicamento como una propiedad física de la fórmula a un alto nivel.

REIVINDICACIONES

1. Parche que comprende una capa de soporte y una capa adhesiva dispuesta sobre la capa de soporte y combinada con un agente adhesivo y oxibutinina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que el agente adhesivo comprende un polímero acrílico sustancialmente libre tanto de grupo carboxilo como de grupo hidroxilo en la molécula, y un polímero de caucho; y una razón en peso del contenido del polímero acrílico con respecto al contenido del polímero de caucho es de desde 1:4 hasta 1:19, el polímero acrílico es al menos un tipo seleccionado de terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo, el polímero de caucho es copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, con la condición de que se excluyan las siguientes composiciones:
- | | |
|--|---------------|
| copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno | 20,0% en peso |
| copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo | 3,0% en peso |
| resina de hidrocarburo saturado alicíclico (ARKON P-100) | 39,0% en peso |
| parafina líquida | 25,0% en peso |
| acetato de sodio | 3,0% en peso |
| clorhidrato de oxibutinina | 10,0% en peso |
| copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno | 19,5% en peso |
| copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol | 4,0% en peso |
| resina de hidrocarburo saturado alicíclico (ARKON P-100) | 24,0% en peso |
| parafina líquida | 35,0% en peso |
| ácido cítrico | 1,5% en peso |
| acetato de sodio | 6,0% en peso |
| clorhidrato de oxibutinina | 10,0% en peso |
- y
- | | |
|--|---------------|
| copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno | 19,5% en peso |
| copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo | 4,0% en peso |
| resina de hidrocarburo saturado alicíclico (ARKON P-100) | 24,0% en peso |
| parafina líquida | 35,0% en peso |
| ácido cítrico | 1,5% en peso |
| acetato de sodio | 6,0% en peso |
| clorhidrato de oxibutinina | 10,0% en peso |
2. Parche según la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva comprende el 0,5-10% en peso del polímero acrílico, el 5-40% en peso del polímero de caucho y el 10-60% en peso de un agente de adhesividad a base de resina de hidrocarburo saturado alicíclico, basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva.
3. Parche según la reivindicación 2, en el que la razón en peso del contenido total del polímero acrílico y el polímero de caucho con respecto al contenido del agente de adhesividad es de desde 1:1 hasta 1:3.
4. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la capa adhesiva se combina con clorhidrato de oxibutinina.
5. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el agente adhesivo comprende además un ácido orgánico.
6. Parche según la reivindicación 5, en el que el ácido orgánico es al menos un tipo seleccionado de ácido acético, ácido cítrico y sales de estos ácidos.