

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 278**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61K 47/28	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01) A61K 9/10	(2006.01)
A61K 47/08	(2006.01) A61K 9/70	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)	
A61K 47/12	(2006.01)	
A61K 47/14	(2006.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	
A61K 47/34	(2006.01)	
A61K 47/38	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2008 PCT/JP2008/053597**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08108286**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2008 E 08721045 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2123274**

54 Título: **Composición medicinal para absorción transdérmica, unidad de almacenamiento de composición medicinal y preparación para absorción transdérmica que usa la misma**

30 Prioridad:

02.03.2007 JP 2007053102

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

25.11.2016

73 Titular/es:

**TEIKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
3-27, ARAKAWA 1-CHOME
TOYAMA-SHI, TOYAMA 930-0982, JP**

72 Inventor/es:

**KIMURA, TAKAHITO;
ORIHASHI, MASAHIRO;
FUJISHITA, SHIGETO;
TAKABATAKE, KOICHI;
KATO, TATSUHISA;
SHIOTA, SATOSHI y
SHIMA, YUICHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 591 278 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

Composición medicinal para absorción transdérmica, unidad de almacenamiento de composición medicinal y preparación para absorción transdérmica que usa la misma

5

Campo técnico

La presente invención, como se define por medio de las reivindicaciones, se refiere a una composición medicinal para absorción transdérmica, una unidad de almacenamiento de composición medicinal y una preparación para absorción transdérmica que usa la misma, y más particularmente se refiere a una composición medicinal farmacéutica para absorción transdérmica, una unidad de almacenamiento de composición medicinal y una preparación para absorción transdérmica capaz de proporcionar una administración transdérmica sostenida de morfina o una de sus sales.

10

Técnica anterior

Los narcóticos tipificados por morfina (nombre químico: 7,8-deshidro-4,5- α -epoxi-17-metilmorfinan-3,6- α -diol) o una de sus sales se han usado clínicamente con el fin de aliviar el dolor posoperatorio o el dolor oncológico durante mucho tiempo. Recientemente, las mejoras de QOL de los pacientes han ganado importancia y la medicina paliativa del dolor (cuidados paliativos) ha mejorado, conduciendo a un aumento significativo de la cantidad usada de narcóticos.

20

En "Cancer Pain Relief" publicado por la Organización Mundial de la Salud en 1986, se listan los siguientes cinco puntos como reglas básicas en el tratamiento de dolor oncológico:

25

- (1) por la boca;
- (2) mediante el reloj;
- (3) por la escalera;
- (4) para el individuo; y
- (5) con atención al detalle.

30

El motivo por el cual "(1) por la boca" se considera es que, en el momento de la publicación, la administración oral fue la más excelente en términos de QOL del paciente entre los métodos de administración de analgésicos. Igual que para otros métodos de administración oral, por ejemplo, la administración rectal presenta problemas ya que resulta difícil llevar a cabo el método para pacientes con diarrea, melena y estoma, y también resulta difícil proporcionar una dosis grande. Además, aunque la infusión subcutánea sostenida o la infusión intravenosa sostenida tienen la ventaja de que la velocidad de infusión se controla de forma sencilla, la actividad de los pacientes está restringida y por tanto, QOL es marcadamente pobre. Por consiguiente, la administración oral se usa comúnmente como primera elección.

35

40

En la actualidad, no obstante, con frecuencia resulta difícil, para los pacientes oncológicos, particularmente en los estadios finales, la ingesta oral de fármacos, y no existe elección más que la administración rectal, la infusión subcutánea sostenida o la infusión intravenosa sostenida, que es inferior desde el punto de vista de QOL anteriormente mencionado. Por tanto, se ha explorado una nueva ruta de administración capaz de proporcionar un mejor QOL a los pacientes.

45

Como medio para solucionar el problema, existe un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para la administración sistémica de un fármaco a través de la piel. Este TTS tiene muchas ventajas en comparación con la administración oral ya que (1) se puede mantener constante la concentración en sangre durante un largo período de tiempo; (2) se puede evitar un primer efecto de paso en el hígado; (3) se pueden reducir los efectos secundarios sobre el tracto gastrointestinal; (4) se puede llevar a cabo la administración a pacientes con dificultad para tragar tal como niños pequeños o personas ancianas; (5) incluso en caso de desarrollo de efectos secundarios, se puede interrumpir fácilmente la administración desmontando el sistema, y similar. Por tanto, el desarrollo del sistema se ha llevado a cabo de forma activa y reciente.

50

En Japón, un agente terapéutico para absorción transdérmica sostenida para el dolor oncológico que contiene fentanilo (nombre comercial "Durotep Patch"), puesto en el mercado en 2001 es un producto que soluciona el problema anterior en cierto modo por medio del empleo de este TTS.

60

Generalmente, fentanilo tiene la ventaja de presentar menos efectos secundarios, tales como estreñimiento, náuseas o mareo, que la morfina o una de sus sales, y, esto se considera atribuible al hecho de que la morfina o una de sus sales tienen un mecanismo de acción diferente con respecto a fentanilo. Específicamente, ambos fármacos son agonistas del receptor μ , pero el receptor μ se clasifica en dos subtipos en ratones: receptor μ_1 implicado en la expresión de la dependencia física tal como temblores y escalofríos; y el receptor μ_2 implicado en la expresión de la dependencia física tal como diarrea o pérdida de peso corporal y dependencia mental. Se sabe que fentanilo tiene una selectividad relativamente más elevada por el receptor μ_1 que por la morfina y la acción farmacológica de

65

fentanilo por medio del receptor μ_2 se considera débil también en humanos. Por consiguiente, éste no elimina la necesidad de la morfina.

5 Además, aunque el número de tales casos es relativamente pequeño, se han constatado casos en los cuales los síntomas considerados como síntomas abstinencia provocados por la dependencia física de la morfina se desarrollaron cuando el fármaco se modificó sustituyendo morfina o una de sales por fentanilo (documento 1 que no es patente). Este es uno de los motivos por los cuales los doctores no optan por el cambio a fentanilo. Como se ha descrito anteriormente, fentanilo no sirve como fármaco alternativo completo frente a morfina.

10 Por consiguiente, si existe una preparación posible con la administración transdérmica de una cantidad eficaz de morfina o una de sus sales de forma sostenida, se solucionan todos los problemas anteriormente mencionados, y de este modo, existe demanda de dicha preparación. No obstante, la morfina o una de sus sales es un fármaco que tiene una propiedad de permeabilidad cutánea extremadamente baja, y por tanto, el desarrollo de dicha preparación resultó muy complicado.

15 Se ha llevado a cabo un intento para formular morfina o una de sus sales o una sustancia relacionada con la misma, en una preparación de absorción transmucosal o transdérmica desde hace mucho tiempo. Por ejemplo, se conocen las técnicas descritas a continuación.

20 Es decir, un método para la administración transnasal de gluconato de morfina se divulga en el Documento de Patente 1; un acelerador para absorción transdérmica seleccionado entre terpenos y aceites esenciales, un coadyuvante de acelerador para absorción transdérmica que comprende un alcohol inferior y agua o un glicol inferior y una composición para absorción transdérmica acuosa o basada en glicol inferior que contiene una sal de morfina se divulgan en el Documento de Patente 2; y una composición obtenida por medio de mezcla de un analgésico narcótico en una base que contiene un alcohol inferior, un disolvente polar y un derivado de azaciclo alcano se divulgan en el Documento de Patente 3.

30 Además, una preparación externa de un compuesto de tipo morfina con la adición de un monoglicérido de ácido graso de cadena media en una cantidad de un 50 a un 99,95 % en peso del peso total de la preparación se divulga en el Documento de Patente 4; una composición local para administración transdérmica de un derivado de profármaco de morfina se divulga en el Documento de Patente 5; una preparación para absorción transdérmica que comprende un soporte y, laminado sobre el mismo, un adhesivo, un acelerador de absorción transdérmica seleccionado entre el grupo que consiste en ácidos hidroxicarboxílicos y ácidos dicarboxílicos que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y una base que contiene crospovidona y clorhidrato de morfina o sulfato de morfina se divulgan en el Documento de Patente 6; una pomada que contiene morfina, un monoglicérido de ácido graso de cadena media y un glicérido de ácido graso saturado de cadena larga se divulgan en el Documento de Patente 7; y un dispositivo transdérmico apropiado para la administración continua de un analgésico de opioide/opioide durante un período de aproximadamente 24 a 144 horas por medio de una región de la piel en la cual se ha retirado la epidermis se divulga en el Documento de Patente 8.

40 Además, un parche para absorción transdérmica que comprende un soporte y, proporcionado sobre el mismo, una capa adhesiva que contiene un adhesivo, una sal de adición de ácido de morfina y un acelerador para absorción transdérmica, donde el acelerador para absorción transdérmica es (A) un compuesto que tiene un valor de logP (P indica un coeficiente de partición en un sistema de octanol-agua) de -0,5 a 2,0, (B) un ácido oxicarboxílico que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y/o un ácido dicarboxílico que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y (C) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en amidas de ácido graso que son productos de reacción de un ácido monocarboxílico alifático que tiene de 10 a 14 átomos de carbono con una mono- o dietanolamina, acil sarcosinas e hidroxialquilbenzoatos de alquilo que tienen un grupo alquilo con 1 a 5 átomos de carbono se divulga en el Documento de Patente 9; y un parche para absorción transdérmica que comprende un soporte y, provisto sobre una de sus superficies, una capa adhesiva que contiene un adhesivo, un fármaco, un agente que confiere adhesión y un acelerador para absorción transdérmica, donde el fármaco es una sal de adición de ácido de morfina, y el agente que confiere adhesión es un éster de glicerina de colofonia hidrogenado, y el acelerador de absorción transdérmica contiene (A) un compuesto orgánico que tiene un valor de logP (P indica un coeficiente de partición en un sistema de octanol-agua) de -0,5 a 2,0 y/o (B) un ácido oxicarboxílico que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y/o un ácido dicarboxílico que tiene de 2 a 8 átomos de carbono se divulga en el Documento de Patente 10.

55 Además, una preparación acuosa para absorción transdérmica caracterizada por incorporar clorhidrato de morfina uniformemente en una microemulsión de base que contiene un monoéster o un diéster formados por propilen glicol y un ácido graso de cadena media, un monoglicérido de ácido graso de cadena media, un tensioactivo y agua se divulga en el Documento de Patente 11; un parche obtenido por medio de mezcla de morfina, un adhesivo acrílico y triacetina se divulgan en el Documento de Patente 12; y una pomada que contiene morfina y una cantidad eficaz de uno o un complejo de dos o más derivados de fosfato de un compuesto lipófilo y farmacéuticamente aceptable se divulga en el Documento de Patente 13. El documento EP 0900076B1 divulga composiciones de morfina en forma de soluciones acuosas saturadas o sobresaturadas de más de 11 mg de morfina o en forma de dispersiones en una matriz polimérica para administración transdérmica durante un período de hasta 144 horas.

No obstante, todos estos tienen problemas ya que (1) la concentración en sangre del principio activo o la velocidad de permeabilidad cutánea del principio activo obtenido en el experimento es baja y cuando se extrapolan los datos a humanos, la probabilidad de que la concentración en sangre no alcance una concentración en sangre eficaz resulta elevada; (2) una relación del área aplicada con respecto al área de superficie corporal en el experimento es significativamente elevada y cuando se extrapolan los datos a humanos, la probabilidad de que el tamaño supere un tamaño de preparación prácticamente aplicable resulta elevada; (3) la duración de la acción es extremadamente corta (menos de 24 horas), y similar, y no es satisfactoria como medio para solucionar los problemas anteriormente mencionados, y de forma práctica, no existe preparación capaz de administrar morfina o una de sus sales por vía transdérmica de manera apropiada en el mercado.

Documento de Patente 1: JP-T-2003-501446
 Documento de Patente 2: Patente Japonesa N.º 2669951
 Documento de Patente 3: Patente Japonesa N.º 2843923
 Documento de Patente 4: Patente Japonesa N.º 2775053
 Documento de Patente 5: Patente Japonesa N.º 3493434
 Documento de Patente 6: Patente Japonesa N.º 3280711
 Documento de Patente 7: Patente Japonesa N.º 3514480
 Documento de Patente 8: JP-T-2000-507241
 Documento de Patente 9: JP-A-H07-300418
 Documento de Patente 10: JP-A-H08-143458
 Documento de Patente 11: JP-A-2001-151668
 Documento de Patente 12: JP-A-2001-039865
 Documento de Patente 13: JP-T-2005-537299
 Documento que no es Patente 1: Pain Med. 2006 Marzo-Abril; 7 (2): 164-5

Divulgación de la invención

Problemas a solucionar por la invención

La presente invención se ha desarrollado a la vista de las circunstancias anteriores y tiene su objetivo en proporcionar una composición medicinal para absorción transdérmica capaz de mantener la concentración de morfina en sangre en un nivel eficaz durante al menos 48 horas cuando se aplica a humanos.

Además, la invención tiene su objetivo en proporcionar una unidad de almacenamiento de composición medicinal para almacenar la composición y la preparación para absorción transdérmica usando la unidad de almacenamiento de composición medicinal como se define en las reivindicaciones.

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios concienzudos sobre preparaciones para absorción transdérmica que contienen morfina o una de sus sales como principio activo, y como resultado de ello, encontraron que por medio de mezcla de morfina o una de sus sales en un vehículo de retención de principio activo en determinadas condiciones, se puede liberar la morfina durante un largo período de tiempo, y de este modo se completa la invención.

Es decir, la invención va destinada a una composición medicinal como se define en las reivindicaciones para absorción transdérmica con un principio activo seleccionado entre morfina y sus sales que se mezcla con un vehículo de retención de principio activo que tiene una fluidez a una temperatura de alrededor de la temperatura superficial de la piel humana en una cantidad que corresponde a la solubilidad de saturación o más, y al menos una parte del principio activo se mantiene en forma cristalina, caracterizado por que, en caso de que la preparación obtenida a partir de la composición medicinal para absorción transdérmica se aplique a piel no dañada de la espalda de un conejo blanco afeitado con maquinilla eléctrica durante 72 horas, la cantidad disponible del principio activo por dosis individual de la preparación es de 10 mg a 400 mg en términos de base de morfina, y las concentraciones de principio activo en plasma de 24 horas a 48 horas tras la aplicación de la preparación en las condiciones anteriormente mencionadas son cada una de al menos 40 ng/ml en términos de base de morfina.

Además, la invención se refiere a una unidad de almacenamiento de composición medicinal que comprende un soporte que tiene huecos con la cual se transporta la composición medicinal anteriormente mencionada para absorción transdérmica.

Además, la invención se refiere a una preparación para absorción transdérmica que comprende la unidad de almacenamiento de la composición medicinal anteriormente mencionada y, secuencialmente laminada sobre su superficie opuesta a la superficie a aplicar a la piel, una capa impermeable que prácticamente no permite que el principio activo y el vehículo de retención de principio activo experimenten permeabilidad a través de la misma, una capa adhesiva y una capa de retención de adhesivo.

Aún más, la invención se refiere a un método para aliviar el dolor caracterizado por aplicar cualquier composición medicinal anteriormente mencionada para absorción transdérmica, unidad de almacenamiento de composición medicinal y preparación para absorción transdérmica a un paciente con dolor.

5 Efectos de la invención

De acuerdo con la invención, se hace posible proporcionar una composición medicinal de acción sostenida para absorción transdérmica capaz de mantener la concentración de morfina en sangre en un nivel de cantidad clínicamente eficaz durante al menos 48 horas cuando se aplica a humanos.

10

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, la presente invención se describe con detalle adicional.

15 El principio activo de la composición medicinal para absorción transdérmica de la invención está seleccionado a partir de morfina y sus sales. Como principio activo, se puede usar bien morfina o bien una de sus sales, y de forma particularmente preferida, una sal de morfina.

20 La sal de morfina, tal y como se usa en la presente memoria, es un compuesto de adición de ácido de morfina que es una base, y sus ejemplos específicos incluyen clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, gluconato de morfina, tartrato de morfina, lactato de morfina, metano sulfonato de morfina y fosfato de morfina. Entre estos, se prefieren clorhidrato de morfina y sulfato de morfina desde el punto de vista de que se han usado ampliamente y se acumulan una gran cantidad de datos respecto a seguridad, y se encuentran fácilmente disponibles. Además, si fuese necesario, también es posible usar un compuesto o una mezcla de dos o más compuestos de los compuestos anteriormente mencionados como principio activo.

30 En la invención, la morfina anteriormente mencionada o una de sus sales (en ocasiones denominada a continuación como "principio activo") se mezcla en un vehículo de retención de principio activo que tiene una fluidez a una temperatura de aproximadamente la temperatura de la superficie cutánea humana en una cantidad que corresponde a la solubilidad de saturación o más, y al menos una parte del principio activo se mantiene en forma cristalina. El vehículo de retención de principio activo, tal y como se usa en la presente memoria, es una sustancia o una mezcla de dos o más sustancias, que tiene una solubilidad tal que, cuando se mezcla el principio activo de la misma en una cantidad prescrita, al menos una parte del principio activo se puede mantener en forma cristalina, y que tiene fluidez a la temperatura de aproximadamente la temperatura de la superficie cutánea humana.

35 Por medio del uso de dicho vehículo de retención de principio activo, se mezcla el principio activo en el vehículo de retención de principio activo en una cantidad que corresponde a la solubilidad de saturación o más, y al menos una parte del principio activo se mantiene en forma cristalina.

40 En la invención, la función del vehículo de retención de principio activo anteriormente mencionado no necesariamente se ha aclarado; no obstante, se presume que el vehículo de retención de principio activo juega un papel como vehículo de retención de principio activo, que se mantiene en forma cristalina y está presente en un punto donde el principio activo no está directamente en contacto con la piel, y un acelerador para absorción transdérmica sobre la superficie cutánea. Por tanto, es necesario que el vehículo de retención de principio activo tenga una fluidez apropiada tal que se logre el objetivo anterior en las actuales condiciones de aplicación.

50 Por otra parte, cuando el vehículo de retención de principio activo no tiene fluidez, en otras palabras, cuando el vehículo de retención de principio activo es una sustancia que tiene aptitud de conservación de forma por sí misma, no juega un papel como vehículo y como resultado de ello, la disponibilidad del principio activo disminuye. Por tanto, dicho vehículo de retención de principio activo no resulta preferido. No obstante, si el vehículo de retención de principio activo es una sustancia que tiene baja aptitud de conservación de forma por sí misma, se puede usar sin problema alguno con tal de que sea una sustancia que, cuando cualquier composición medicinal para absorción transdérmica, unidad de almacenamiento de composición medicinal y preparación para absorción percutánea se aplica realmente a humanos, se pueda mezclar o se pueda hacer fluir por medio del movimiento del paciente o la convección de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal debida a la diferencia de temperatura cutánea y la temperatura ambiente.

60 Como vehículo de retención de principio activo, se puede usar cualquier sustancia con tal de que tenga la propiedad anteriormente mencionada. A modo de ejemplo del vehículo de retención de principio activo, se puede proporcionar una sustancia o mezcla de dos o más sustancias seleccionadas entre un acelerador para absorción transdérmica, un agente reductor de la irritación cutánea, un agente estabilizador, un agente de ajuste de pH, un agente de control de viscosidad, un agente de reticulación, un antioxidante, un conservante, un agente de emulsión, un antiséptico, un agente de solubilidad y similares. Específicamente, una sustancia o una mezcla de dos o más sustancias seleccionadas entre una sustancia que incluye una mezcla de hidrocarburos como componente principal, un glicol, un poliéter, un aceite de silicona, un componente de lípido intercelular, un éster alquílico de ácido grado de cadena larga, un ácido graso superior saturado, un ácido graso superior insaturado, un alcohol superior, un aducto de óxido

65

- de alquileno o un alcohol superior, un derivado de crotonotoluidina, un hidroxí ácido y agua. Más específicamente, se puede proporcionar una o más sustancias seleccionadas entre parafina líquida, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, polietilen glicol, polivinilpirrolidona, un aceite de silicona, ceramida, colesterol, palmitato de isopropilo, ácido laurico, ácido palmítico, ácido oleico, alcohol oleílico, poli(éter de oxietilen laurilo), crotamiton, ácido láctico, miristato de isopropilo, poli(aceite de ricino hidrogenado de oxietileno), monolaurato de sorbitan y agua. Entre éstas, de forma particular y ventajosa se usa propilen glicol y 1,3-butilen glicol. Generalmente, el peso molecular de polietilen glicol es preferentemente de 4000 o menos, más preferentemente de 1500 o menos, además, de forma particularmente preferida de 1000 o menos, desde el punto de vista del punto de fusión y su viscosidad.
- 10 La "temperatura alrededor de la temperatura de superficie cutánea humana", tal y como se usa en la presente memoria, significa una posible temperatura de la piel a la cual se aplica la composición medicinal para absorción transdérmica de la invención, o la unidad de almacenamiento de la composición medicinal anteriormente mencionada, en las condiciones comunes de uso. Generalmente, significa el intervalo de 28 °C a 38 °C, más comúnmente el intervalo de 30 °C a 36 °C, y del modo más común el intervalo de 31 °C a 35 °C.
- 15 La composición medicinal para absorción transdérmica (en ocasiones denominada como "composición medicinal") de la invención se produce por medio de mezcla del principio activo anteriormente mencionado en el vehículo de retención de principio activo y, según sea necesario, el acelerador para absorción transdérmica mencionado a continuación o los otros componentes de acuerdo con el procedimiento común. Cuando se aplica una preparación obtenida a partir de la composición a la piel no lesionada de la espalda de un conejo blanco que se ha afeitado con una maquinilla eléctrica durante 72 horas, la cantidad disponible del principio activo por dosis individual de la preparación es de 10 mg a 400 mg en términos de base de morfina.
- 20 La cantidad disponible en términos de base de morfina es preferentemente de 15 mg a 350 mg, más preferentemente de 20 a 300 mg, de forma particularmente preferida de 25 a 250 mg.
- 25 Si la cantidad disponible en términos de base de morfina tras la composición medicinal que se formula en una preparación es menor de 10 mg, la concentración del principio activo en plasma cuando se aplica la preparación a humanos es insuficiente para exhibir una acción analgésica, y su supera 400 mg, la mayoría de los pacientes presentan una sobredosis aunque la cantidad de morfina necesaria para la terapia del dolor varíe entre individuos. Por tanto, dicha cantidad no resulta preferida.
- 30 Por casualidad, en el ensayo que usa el conejo blanco anteriormente mencionado, si se lleva a cabo la retirada de pelo usando una crema de retirada de pelo o similar tras el tratamiento de afeitado, la piel se daña y la velocidad para absorción transdérmica del principio activo se acelera, lo cual tiene una gran influencia en la cantidad disponible y la concentración del principio activo en plasma, y por tanto, se requiere precaución.
- 35 Además, la "dosis individual de preparación" anteriormente mencionada, significa la dosis total por administración individual cuando se aplica la preparación. Si se aplican preparaciones plurales sobre dos o más puntos en una administración individual, la cantidad total de aplicación debería ser la dosis individual de la preparación.
- 40 Además, la composición medicinal de la invención debería cumplir el requisito de que las concentraciones del principio activo en plasma 24 horas y 48 horas después de la aplicación de la preparación en las condiciones anteriormente mencionadas sean cada una de al menos 40 ng/ml en términos de base de morfina.
- 45 Las concentraciones de principio activo en plasma 24 horas y 48 horas después de la aplicación de la preparación son cada una generalmente de 50 ng/ml o más, preferentemente de 70 ng/ml o más, más preferentemente de 90 ng/ml o más, en términos de base de morfina aunque varían dependiendo de la dosis de la preparación. Si cualquiera de las concentraciones en plasma del principio activo 24 horas y 48 horas tras la aplicación de la preparación es menor de 40 ng/ml, las concentraciones de principio activo en plasma 24 horas y 48 horas tras la aplicación de la preparación, cuando se aplica la preparación a humanos, son insuficientes para exhibir una acción analgésica, lo cual no resulta preferido.
- 50 Además, la composición medicinal de la invención tiene al menos una parte del principio activo en forma cristalina. La relación de principio activo en forma cristalina a mantener en el vehículo de retención de principio activo anteriormente mencionado con respecto a la cantidad total del principio activo no está particularmente limitada, con tal de que se pueda obtener una velocidad para absorción transdérmica apropiada cuando se aplica la preparación. La cantidad de contenido del principio activo en forma cristalina es generalmente de un 30 % en masa o más, preferentemente de un 40 % en masa o más, más preferentemente de un 50 % en masa o más, y de forma particularmente preferida de un 60 % en masa o más.
- 55 Si la relación de principio activo en forma cristalina a mantener es menor de un 30 % en masa, la disponibilidad del principio activo en la composición medicinal disminuye como se ha descrito anteriormente y además, la absorción transdérmica también se ve deteriorada, lo cual no resulta preferido.
- 60
- 65

La composición medicinal de la invención se produce por medio de mezcla de morfina o una de sus sales que sirva como principio activo en el vehículo de retención de principio activo de acuerdo con un procedimiento común como se ha descrito con anterioridad. Es preferible incluir además en la misma un acelerador para absorción transdérmica.

5 El acelerador para absorción transdérmica es un componente que tiene un efecto de aceleración de la absorción transdérmica del principio activo; en otras palabras, si determinado componente está presente en la composición medicinal y se acelera la absorción transdérmica del principio activo debido a la presencia del componente, se puede decir que dicho componente es el acelerador para absorción transdérmica para el principio activo.

10 El acelerador para absorción transdérmica se mezcla de forma preferida y uniforme con el vehículo de retención de principio activo. No obstante, si dicha combinación es tal que el acelerador para absorción transdérmica experimenta separación con el tiempo, dicho acelerador para absorción transdérmica se puede usar con tal de que el grado de separación experimentada no sea problemático, desde un punto de vista práctico, cuando se transporta el acelerador para absorción transdérmica, por ejemplo, sobre la unidad de almacenamiento de composición medicinal
15 anteriormente mencionada.

El tipo de acelerador para absorción transdérmica no está particularmente limitado con tal de que tenga un efecto de aceleración de la absorción transdérmica del principio activo; no obstante, por ejemplo, se pueden proporcionar uno o más compuestos seleccionados entre ácido graso superior saturado, ácido graso superior insaturado, alcohol superior, aducto de óxido de alquileo de un alcohol superior, derivado de crotonotoluidina e hidroxil ácido. Más
20 específicamente, se pueden proporcionar como ejemplos uno o más compuestos seleccionados entre ácido laurico, ácido palmítico, ácido oleico, alcohol oleílico, poli(éter de oxietileno laurilo), crotamiton y ácido láctico. Entre ellos, se pueden usar ventajosamente ácido laurico, ácido oleico, alcohol oleílico y poli(éter de oxietileno laurilo).

25 Además, en el vehículo de retención de principio activo, se puede incluir agua en cantidad tal que la absorción transdérmica y la disponibilidad del principio activo no se vean disminuidas de forma significativa. No obstante, como se ha descrito anteriormente, cuando el contenido de agua del vehículo de retención de principio activo aumenta, la disponibilidad del principio activo disminuye y además, la absorción transdérmica se ve deteriorada, y de este modo, es preferible que el agua, si no toda su relación de mezcla, se mantenga un valor bajo. No obstante, dado que el
30 agua funciona para reducir la irritación cutánea, se puede añadir en una cantidad apropiada considerando el equilibrio entre la irritación cutánea y la absorción transdérmica del principio activo.

En particular, si el contenido de agua en la composición medicinal total es de un 50 % en masa o más, la aptitud de ejecución disminuye debido al motivo anteriormente mencionado, y por tanto, el contenido de agua de la
35 composición medicinal es preferentemente menor de un 50 % en masa. El contenido de agua de la composición medicinal es generalmente menor de un 30 % en masa, preferentemente menor de un 20 % en masa, más preferentemente menor de un 15 % en masa, de forma particularmente preferida menor de un 10 % en masa.

40 Se puede añadir otro principio activo o cualquier diversidad de componentes arbitrarios aceptables como aditivos para los productos medicinales a la composición medicinal de la invención, en una cantidad necesaria, según se requiera con tal de que no impida el efecto de la invención.

Los ejemplos de componentes arbitrarios que se pueden mezclar incluyen otros principios activos medicinales, un agente de reducción de la irritación cutánea, un agente estabilizador, un agente de ajuste de pH, un agente de control de la viscosidad, un agente de reticulación, un antioxidante, un conservante, un agente de emulsión, un
45 antiséptico y un agente de solubilidad.

Los ejemplos de otros principios activos medicinales que se pueden añadir incluyen un analgésico no opioide seleccionado entre aspirina, naproxeno, acetaminofeno, loxoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, indometacina y sus sales; un analgésico opioide seleccionado entre opio, alcaloide de opio, escopolamina, etilmorfina, oxycodona, petidiona, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, droperidol, oximetebanol, levorfanol, propixifeno, metadona, hidromorfona, meperidina, buprenorfina, butorfanol, pentazocina, dezocina, tramadol, eptazocina o sus sales; y un adyuvante analgésico que pertenece a la categoría de antiépiléptico, antidepresivo, antiarrítmico o cortocosteroide
50 seleccionado entre carbamazepina, ácido valproico, clonazepam, amitriptilina, imipramina, amoxapina, mexiletina, prednisolona, dexametasona o sus sales.

Además, ejemplos de agente reductor de la irritación cutánea que se pueden mezclar incluyen poli(alcohol hídrico) tal como glicerina, y ejemplos del antioxidante que se puede mezclar incluyen tiosulfato de sodio e hidroxitolueno butilado. Entre estos, particularmente glicerina tiene un fuerte efecto reductor de la irritación cutánea y se puede usar
60 de forma ventajosa. La cantidad de mezcla de glicerina es preferentemente de un 5 a un 70 % en masa, más preferentemente de un 10 a un 60 % en masa, de forma particularmente preferida de un 20 a un 50 % en masa.

La composición medicinal obtenida como se ha descrito anteriormente se puede usar, de forma simple, poniendo una cantidad apropiada, por ejemplo, en un recipiente y fijando el recipiente a la piel del paciente objeto de
65 tratamiento con una cinta o similar. Mejorando la forma de dosificación, cabe esperar un efecto superior.

A modo de ejemplo de la forma de dosificación anteriormente mencionada, se puede proporcionar una unidad de almacenamiento de composición medicinal que tiene una estructura donde la composición medicinal se transporta sobre un soporte que tiene huecos de manera que el vehículo de retención de principio activo se mueve en el soporte. Haciendo esto, la composición medicinal de la invención se puede usar de manera más ventajosa.

5 Como soporte que presenta huecos, se puede proporcionar un miembro o una mezcla o un complejo de dos o más miembros seleccionados entre un cuerpo comprimido de una sustancia fibrosa, un cuerpo comprimido de una sustancia en forma de polvo y una espuma de esponja.

10 En este caso, el cuerpo comprimido de la sustancia fibrosa es preferentemente una placa lisa formada por una fibra de celulosa tipificada por medio de un papel de filtro o similar desde el punto de vista de rentabilidad.

Además, cuando se usa una espuma de esponja como soporte, preferentemente la espuma de esponja tiene una estructura de célula abierta desde el punto de vista de la capacidad para retener la composición medicinal y la aptitud de liberación sostenida. Preferentemente, la espuma de esponja se forma por medio de uno o más materiales seleccionados a partir del plástico y caucho. En particular, el plástico preferentemente es uno o más compuestos seleccionados entre polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(tereftalato de etileno) y poli(acetato de vinilo).

20 Además, de acuerdo con la técnica divulgada en el documento WO 99/14283, el documento WO 00/06659 o similar diferente del método anteriormente mencionado, se usa cualquiera de los diversos tipos de gel como soporte que tiene huecos y la composición medicinal de la invención se puede mantener en su estructura de malla.

La cantidad de retención de la composición medicinal por dosis individual de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida como se ha descrito anteriormente se puede ajustar libremente, con tal de que se encuentre dentro de un intervalo capaz de proporcionar la velocidad para absorción transdérmica apropiada y la duración de la absorción transdérmica. No obstante, de forma particular, se ajusta preferentemente a un intervalo de 0,1 g a 10 g. La composición medicinal por dosis individual de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal es de forma general y preferida de 0,5 g a 6 g, más preferentemente de 1 g a 4 g, de forma particularmente preferida de 1,5 g a 3 g. Si la composición medicinal para absorción transdérmica por dosis individual de la unidad de almacenamiento de la composición transdérmica es menor de 0,1 g, la cantidad no es suficiente para permitir que el principio activo experimente absorción suficiente, y por tanto, no resulta preferido. Al mismo tiempo, si supera 10 g, la unidad de almacenamiento de la composición medicinal se expande, en cuanto a tamaño, para deteriorar el valor de QOL del paciente cuando se aplica la preparación para absorción transdérmica, lo cual no resulta preferido.

Además, el área para absorción transdérmica eficaz por dosis individual de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal es de 3 cm² a 100 cm², de forma general y preferida de 4 cm² a 80 cm², más preferentemente de 5 cm² a 60 cm², aún más preferentemente de 6 cm² a 50 cm², de forma particularmente preferida de 7 cm² a 40 cm². Si el área para absorción transdérmica eficaz por dosis individual de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal es menor de 3 cm², cuando se administra el principio activo en dosis elevadas, es necesario ajustar la cantidad de absorción de fármaco por área unitaria a un valor significativamente elevado, lo que tiene como resultado la imposición de demasiado peligro sobre la piel, lo cual no resulta preferido. Al mismo tiempo, si se supera 100 cm², debido al tamaño, el valor de QOL del paciente se ve deteriorado cuando se aplica la preparación para absorción transdérmica, lo cual no resulta preferido.

Además, la relación de huecos del soporte a usar en la unidad de almacenamiento de la composición medicinal no está particularmente limitada con tal de que se pueda mantener un buen equilibrio de aptitud de conservación de forma, flexibilidad, capacidad para retener el área unitaria del vehículo de retención de principio activo del soporte y cantidad de composición medicinal que queda sobre la piel en el momento de completar la aplicación. En general, es de un 50 % a un 95 %, preferentemente de un 60 % a un 90 %, más preferentemente de un 70 % a un 85 %. Si la relación de huecos es menor de un 50 %, el soporte es pobre en cuanto a flexibilidad y capacidad de retener el área unitaria del vehículo de retención de principio activo del soporte, lo cual no resulta preferido. Al mismo tiempo, cuando se supera un 95 %, la aptitud de conservación de forma es baja, y también la cantidad de la composición medicinal que queda sobre la piel en el momento de completar la aplicación aumenta, lo cual no resulta preferido.

En la unidad de almacenamiento de la composición medicinal anteriormente mencionada, el principio activo en forma cristalina puede transportarse de manera uniforme o local, o se puede localizar o transportar, siendo lo último particularmente preferido. Se presume que cuando el principio activo está localizado y se transporta, la relación de contacto del principio activo y el vehículo de retención de principio activo disminuye, mejorando de este modo la aptitud de liberación sostenida del principio activo. La unidad de almacenamiento de la composición medicinal se puede usar sin ningún problema sobre si el punto donde se localiza el principio activo es en el interior del soporte que constituye la unidad de almacenamiento de la composición medicinal o sobre su superficie. No obstante, el punto está, de forma particularmente preferida, sobre la superficie del soporte, desde el punto de vista de coste de producción y aptitud de liberación sostenida.

La unidad de almacenamiento de la composición medicinal de la invención descrita anteriormente se puede producir por medio de cualesquiera métodos conocidos. Como método específico, se proporciona a modo de ejemplo un método donde se proporciona por goteo o inyección de una cantidad concreta de la composición medicinal previamente preparada en un soporte que tiene huecos para producir la unidad. Más específicamente, por ejemplo, en el caso de que el soporte sea una placa lisa formada por una fibra de celulosa tipificada por medio de un papel de filtro, la unidad se puede producir por medio de goteo de una cantidad concreta de la composición medicinal previamente preparada para absorción transdérmica sobre este disco de celulosa. Además, como se ha descrito anteriormente, también se puede producir por medio de una técnica divulgada en el documento WO 99/14283, el documento WO 00/006659 o similar.

Si la unidad de almacenamiento de la composición medicinal anteriormente mencionada tiene suficiente adhesividad, se puede aplicar a la piel como tal, y si tiene baja adhesividad o carece de adhesividad, se puede usar por medio de fijación sobre la piel de un paciente a tratar con una cita o similar. Además, con el fin de facilitar su uso, es preferible que por medio del uso de esta unidad de almacenamiento de composición medicinal, se genere una preparación para absorción transdérmica como se muestra esquemáticamente en la Figura 1.

Como se muestra en la Figura 1, es más preferible generar una preparación para absorción transdérmica por medio de laminado secuencial de una capa impermeable 3 que parcialmente no permite que el principio activo y el vehículo de retención de principio activo experimenten permeabilidad a través de la misma, una capa adhesiva 5 y una capa de retención de adhesivo 6 sobre la superficie opuesta a la superficie a aplicar sobre la piel de una unidad 2 de almacenamiento de composición medicinal, y laminar una capa 4 de protección de fármaco y una película desprendible 7 sobre la superficie a aplicar a la piel de la unidad 2 de almacenamiento de la composición medicinal.

El material de la capa impermeable 3 a usar en la preparación 1 para absorción transdérmica puede ser cualquier material con tal de que no permita prácticamente que el principio activo y el vehículo de retención de principio activo experimenten permeabilidad a través de la misma. Específicamente, como ejemplos, se pueden proporcionar un plástico tal como cloruro de vinilo, polietileno, polipropileno o poli(tereftalato de etileno), un metal tal como acero inoxidable o aluminio, celofán y una resina de silicona. Entre estos, se prefiere de forma particular cloruro de vinilo, polietileno, polipropileno, poli(tereftalato de etileno) o aluminio.

Como se ha descrito anteriormente, la unidad de almacenamiento de la composición medicinal se puede usar sin problemas sobre si el punto donde el principio activo se localiza está en el interior del soporte que constituye la unidad de almacenamiento de la composición medicinal o está sobre su superficie. No obstante, en el caso de que la unidad de almacenamiento de la composición medicinal se produzca por medio de goteo de la composición para absorción transdérmica sobre el soporte, a menos que el tamaño de huecos del soporte sea suficientemente más grande que el tamaño de partícula del principio activo, los cristales del principio activo son capturados en las proximidades de la superficie del soporte. Como resultado de ello, el principio activo se localiza en la proximidad de la superficie del soporte. Por consiguiente, en tal caso, es preferible que el principio activo esté localizado sobre la superficie de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, en el caso de que el principio activo esté localizado sobre la superficie como se ha descrito anteriormente, cuando se aplica la preparación como si estuviera con la superficie que transporta el principio activo que mira hacia la piel, el polvo del principio activo puede permanecer sobre la piel en el momento de completar la aplicación de la preparación dependiendo de la disponibilidad del principio activo, lo cual no resulta preferido. Por consiguiente, es preferible colocar el polvo del principio activo sobre la superficie opuesta a la superficie a aplicar sobre la piel o para proporcionar la capa 4 de protección de fármaco que tiene permeabilidad frente a líquidos para retener el polvo del principio activo con el fin de cubrir el polvo del principio activo.

Como ejemplo específico de la capa 4 de protección de fármaco que tiene permeabilidad frente a líquidos, se puede proporcionar una película de celulosa, acetato de celulosa, nitrocelulosa o una película plástica porosa. Entre éstas, se prefiere una placa lisa formada por fibra de celulosa, un filtro de membrana formado por un éster mixto de celulosa (acetato de celulosa y nitrocelulosa) o una película plástica microporosa, y se prefiere de forma particular una película plástica microporosa.

Además, la preparación para absorción transdérmica de la invención preferentemente tiene una película desprendible 7 al liberar en el momento de uso sobre la superficie a aplicar a la piel de la unidad 2 de almacenamiento de la composición medicinal.

La preparación para absorción transdérmica descrita anteriormente se puede producir por medio de cualesquiera métodos conocidos y como capa adhesiva 5, la capa 6 de transporte de adhesivo y la película desprendible 7 a usar para la preparación, se pueden usar materiales conocidos. Como ejemplo de los métodos de producción específicos, se puede proporcionar un método donde se proporciona una capa 4 de protección de fármaco, según sea necesario, sobre la unidad 2 de almacenamiento de la composición medicinal producida previamente, y además, se laminan cualquier tipo de capa 3 impermeable frente a fármaco, capa adhesiva 5 y capa 6 de transporte de adhesivo sobre la superficie opuesta a la superficie a aplicar a la piel. En particular, cuando se usa un miembro donde la capa adhesiva 5 y la capa 6 de transporte de adhesivo se han integrado previamente, la preparación se puede producir de

manera más eficaz.

De acuerdo con la invención, se ha hecho posible proporcionar una preparación de morfina o una de sus sales para absorción transdérmica de liberación sostenida, que no has logrado por medio de ninguno de los diversos intentos
5 llevados a cabo en el pasado en el mundo. Esta es una preparación innovadora que mejora significativamente el valor de QOL del paciente en el mundo de los que sufren dolor, en particular dolor oncológico.

Actualmente, no está necesariamente claro por medio de qué mecanismo la morfina o una de sus sales se absorbe por vía transdérmica o su liberación es sostenida cuando se aplica la composición medicinal, la unidad de
10 composición medicinal o la preparación para absorción transdérmica de la invención. Aunque la siguiente descripción es una simple conjetura por parte de los inventores de la presente solicitud por este motivo, básicamente, se considera que el mecanismo es el siguiente.

(1) En comparación con otras preparaciones para absorción transdérmica comunes, debido a la presencia
15 excesiva del vehículo de retención de principio activo (normalmente líquido o semi-sólido) que tiene fluidez, la piel se pone en estado altamente húmedo y, por tanto, se reduce la función de barrera de la piel.

(2) El principio activo en forma disuelta penetra en el vaso sanguíneo bajo la piel junto con el acelerador para absorción transdérmica y se absorbe.

(3) Cuando disminuye el principio activo en forma disuelta, el principio activo en forma cristalina se disuelve en el
20 vehículo de retención de principio activo para compensar la disminución. De esta forma, se logra la liberación sostenida.

(4) Además, mediante el transporte de la composición medicinal sobre el soporte que tiene huecos para formar la unidad de almacenamiento de la composición medicinal, al flujo del vehículo de retención de principio activo se
25 inhibe de forma moderada y se obtiene una aptitud de liberación sostenida más elevada.

(5) Además, mediante la colocación de la capa impermeable frente a fármaco sobre la superficie trasera de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal, se obtiene una técnica de apósito oclusivo (ODT), y se
mejora de forma adicional la absorción transdérmica.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con detalle mostrando los Ejemplos, aunque la invención no se encuentra limitada en modo alguno a estos Ejemplos.

Ejemplo 1

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina (fabricada por Sankyo Company, Limited, Japanese Pharmacopeia, clorhidrato de morfina, contenido de agua: 14,4 %), 6,3 partes en masa de parafina líquida, 40,7 partes en masa de propileno glicol, 20,3 partes en masa de polietileno glicol 400, 2,7 partes en masa de crotamiton, 5,6 partes en masa de alcohol oleílico, 13,7 partes en masa de éter de polioxietileno (9) laurilo y 0,7 partes en masa de ácido láctico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron aproximadamente 1,4 g de la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se añadieron gota a gota uniformemente sobre el área completa del disco de celulosa (fabricado por Advantec Toyo Kaisha, Ltd. lecho adsorbente para medio líquido, Modelo N.º: M-085, diámetro: aproximadamente 47 mm, espesor: aproximadamente 1 mm), de modo que se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

Además, sobre la superficie de la unidad de almacenamiento de composición medicinal sobre la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó un filtro de membrana (fabricado por Millipore Corporation, Modelo N.º: HAWP-04700, tamaño de poro: 0,45 µm, diámetro: 47 mm, formado por un éster mixto de celulosa (acetato de celulosa + nitrocelulosa)) como capa de protección de fármaco. Además, sobre la superficie opuesta a la superficie en la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó una cinta adhesiva en la cual se laminó un adhesivo acrílico sobre una película de cloruro de vinilo (fabricado por Kyowa Limited, Modelo N.º: AKH-HZL 60 µm, espesor total: aproximadamente 100 µm) y que se cortó en un círculo con un diámetro de aproximadamente 70 mm, como capa impermeable, y sobre su superficie trasera, además se cortó una película de poliuretano (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º: MA-E150-A, espesor: 30 µm) en aproximadamente 15 m x 15 cm y se colocó en forma de capa adhesiva y capa de retención de adhesivo, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de manera que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de la aplicación, y la cantidad de mezcla del principio activo por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo 2

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 6,3 partes en masa de parafina líquida, 40,7 partes en masa de propilen glicol, 20,3 partes en masa de polietilen glicol 400, 2,7 partes en masa de crotamiton, 5,6 partes en masa de alcohol oleílico, 13,7 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,7 partes en masa de ácido láctico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron aproximadamente 1,4 g de la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se añadieron gota a gota uniformemente sobre el área completa del disco de celulosa (fabricado por Advantec Toyo Kaisha, Ltd. lecho adsorbente para medio líquido, Modelo N.º: M-085, diámetro: aproximadamente 47 mm, espesor: aproximadamente 1 mm), de modo que se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal. Además, por medio del mismo procedimiento, se añadieron gota a gota aproximadamente 1,3 g de la composición medicinal para absorción transdérmica sobre otro lecho adsorbente para medio líquido del mismo tipo, de modo que se produjo la unidad B de almacenamiento de la composición medicinal. Posteriormente, se laminó la unidad B sobre la unidad A de forma que la superficie de la unidad B sobre la cual se añadió gota a gota la composición miraba hacia la unidad A sobre la cual no se añadió gota a gota la composición, de modo que se obtuvo la unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, sobre la superficie de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal que comprendía la unidad A y la unidad B, sobre cuya superficie se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó un filtro de membrana (fabricado por Millipore Corporation, Modelo N.º: HAWP-04700, tamaño de poro: 0,45 μm , diámetro: 47 mm, formado por un éster mixto de celulosa (acetato de celulosa + nitrocelulosa)) como capa de protección de fármaco. Además, sobre la superficie opuesta a la superficie en la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó una cinta adhesiva en la cual se laminó un adhesivo acrílico sobre una película de cloruro de vinilo (fabricado por Kyowa Limited, Modelo N.º: AKH-HZL 60 μm , espesor de película: 60 μm , espesor total; aproximadamente 100 μm) y que se cortó en un círculo con un diámetro de aproximadamente 70 mm, como capa impermeable, y sobre su superficie trasera, además se colocó una película de poliuretano adicional (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º: MA-E150-A, espesor: 30 μm) que se cortó en aproximadamente 15 m x 15 cm en forma de capa adhesiva y capa de retención de adhesivo, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de manera que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de la aplicación, y la cantidad de mezcla del principio activo por dosis individual en términos de base fue de 410 mg.

Ejemplo 3

Se mezclaron 20,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 23,4 partes en masa de propilen glicol, 13,3 partes en masa de polietilen glicol 400, 23,3 partes en masa de alcohol oleílico y 20,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron aproximadamente 1,4 g de la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se añadieron gota a gota uniformemente sobre el área completa de una espuma de esponja de polietileno de célula abierta (fabricada por Inoac Corporation, nombre comercial: MAPS, Modelo N.º: ST-15, tamaño celular: aproximadamente 55 μm , relación de huecos: aproximadamente un 85 %, espesor: aproximadamente 1 mm) que se perforó en un círculo con un diámetro de aproximadamente 47 mm, de modo que se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

Además, sobre la superficie de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal sobre la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó una cinta adhesiva en la cual se laminó un adhesivo acrílico sobre una película de cloruro de vinilo (fabricado por Kyowa Limited, Modelo N.º: AKH-HZL 60 μm , espesor de película: 60 μm , espesor total; aproximadamente 100 μm) y que se cortó en un círculo con un diámetro de aproximadamente 70 mm, como capa impermeable, y sobre su superficie trasera, además se colocó una película de poliuretano adicional (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º: MA-E150-A, espesor: 30 μm) que se cortó en aproximadamente 15 m x 15 cm en forma de capa adhesiva y capa de retención de adhesivo, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de manera que se proporcionó una de sus láminas como dosis individual en el momento de la aplicación, y la cantidad de mezcla del principio activo por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo 4

Se mezclaron 20,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 23,4 partes en masa de propilen glicol, 13,3 partes en masa de polietilen glicol 400, 23,3 partes en masa de alcohol oleílico y 20,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron aproximadamente 1,4 g de la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se añadieron gota a gota uniformemente sobre el área completa de una espuma de esponja de polietileno de célula abierta (fabricada por Inoac Corporation, nombre comercial: MAPS, Modelo N.º: ST-15, tamaño celular: aproximadamente 55 μm , relación de huecos: aproximadamente un 85 %, espesor: aproximadamente 1 mm) que se perforó en un círculo con un diámetro de aproximadamente 47 mm, de modo que se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

Además, sobre la superficie de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal sobre la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó una cinta adhesiva en la cual se laminó un adhesivo acrílico sobre una película de cloruro de vinilo (fabricado por Kyowa Limited, Modelo N.º: AKH-HZL 60 μm , espesor de película: 60 μm , espesor total; aproximadamente 100 μm) y que se cortó en un círculo con un diámetro de aproximadamente 70 mm, como capa impermeable, y sobre su superficie trasera, además se colocó una película de poliuretano adicional (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º: MA-E150-A, espesor: 30 μm) que se cortó en aproximadamente 15 m x 15 cm en forma de capa adhesiva y capa de retención de adhesivo.

Además, sobre la superficie opuesta a la superficie sobre la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó una película de polipropileno (diámetro: aproximadamente 70 mm, espesor: aproximadamente 60 μm , tamaño de poro: aproximadamente 500 μm , relación de apertura: aproximadamente 9 %), de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de manera que se proporcionó una de sus láminas como dosis individual en el momento de la aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo 5

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 40,0 partes en masa de 1,3-butilen glicol, 25,0 partes en masa de polietilen glicol 400, 10,0 partes en masa de alcohol oleílico y 15,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, sobre la superficie de la unidad de almacenamiento de la composición medicinal sobre la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó un filtro de membrana (fabricado por Millipore Corporation, Modelo N.º: HAWP-04700, tamaño de poro: 0,45 μm , diámetro: 47 mm, formado por un éster mixto de celulosa (acetato de celulosa + nitrocelulosa)) en forma de capa de protección de fármaco. Además, sobre la superficie opuesta a la superficie sobre la cual se añadió gota a gota la composición medicinal para absorción transdérmica, se colocó una película de poliuretano (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º: MA-E150-A, espesor: 30 μm) que se cortó en aproximadamente 15 cm x 15 cm, como capa adhesiva y capa de retención de adhesivo, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de manera que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de la aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo 6

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 66,8 partes en masa de aceite de silicona (1000 cSt), 2,5 partes en masa de crotamiton, 6,0 partes en masa de alcohol oleílico, 14,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,7 partes en masa de ácido láctico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión

blanco.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, se procesó la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo 7

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 5,0 partes en masa de parafina líquida, 40,0 partes en masa de propilen glicol, 20,0 partes en masa de polietilen glicol 400 y 25,0 partes en masa de alcohol oleílico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo 8

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 5,0 partes en masa de parafina líquida, 40,0 partes en masa de propilen glicol, 20,0 partes en masa de polietilen glicol 400 y 25,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo 9

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 5,0 partes en masa de parafina líquida, 40,0 partes en masa de propilen glicol, 20,0 partes en masa de polietilen glicol 400 y 25,0 partes en masa de ácido laurico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

5 Ejemplo 10

10 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 5,0 partes en masa de parafina líquida, 40,0 partes en masa de propilen glicol, 20,0 partes en masa de polietilen glicol 400 y 25,0 partes en masa de ácido oleico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión blanco.

15 Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

20 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

25 Ejemplo 11

30 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 10,0 partes en masa de alcohol oleílico, 15,0 partes en masa de éter de polioxietilen laurilo (9), 11,0 partes en masa de ceramida y 11,0 partes en masa de colesterol y 43,0 partes en masa de palmitato de isopropilo por medio de calentamiento a aproximadamente 50 °C, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión amarillo claro-blanco.

35 Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

40 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

45 Ejemplo 12

50 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 41,5 partes en masa de polietilen glicol 400, 10,0 partes en masa de alcohol oleílico, 15,0 partes en masa de éter de polioxietilen laurilo (9), 5,0 partes en masa de ceramida, 5,0 partes en masa de colesterol, 10,2 partes en masa de palmitato de isopropilo y 3,3 partes en masa de ácido palmítico por medio de calentamiento a aproximadamente 50 °C, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión amarillo claro-blanco.

55 Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

60 Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

65

Ejemplo 13

Se mezclaron 9,7 partes en masa de clorhidrato de morfina, 40,2 partes en masa de polietilén glicol 400, 3,2 partes en masa de polivinilpirrolidona, 9,7 partes en masa de alcohol oleílico, 14,5 partes en masa de éter de polioxietilén laurilo (9), 4,8 partes en masa de ceramida, 4,8 partes en masa de colesterol, 9,9 partes en masa de palmitato de isopropilo y 3,2 partes en masa de ácido palmítico por medio de calentamiento a aproximadamente 50 °C, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido de suspensión amarillo claro-blanco.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma forma que en el Ejemplo 1, de manera que se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 207 mg.

Ejemplo Comparativo 1

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 26,5 partes en masa de goma de éster, 17,5 partes en masa de poli(acetato de vinilo), 2,0 partes en masa de parafina líquida, 20,0 partes en masa de propilén glicol, 10,0 partes en masa de éter de polioxietilén laurilo (9), 2,0 partes en masa de monooleato de sorbitán y 5,0 partes en masa de caolín por medio de calentamiento a aproximadamente 50 °C, de manera que se obtuvo una composición medicinal de tipo lodo para absorción transdérmica.

Posteriormente, se trató la composición obtenida de este modo a una película donde se laminó una película de poli(tereftalato de etileno) sobre una prenda no tejida, y además, se colocó una película desprendible de papel revestido de silicona sobre la superficie a la cual se aplicó la composición. Después, se perforó el artículo resultante para dar lugar a un cuadrado con una longitud de lado de 5,5 cm, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

La preparación obtenida de este modo se obtuvo de forma que se proporcionaron dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 155 mg.

Ejemplo Comparativo 2

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 24,0 partes en masa de goma de éster, 15,0 partes en masa de poli(acetato de vinilo), 2,0 partes en masa de parafina líquida, 20,0 partes en masa de propilén glicol, 10,0 partes en masa de éter de polietilén glicol 400, 2,0 partes en masa de crotamiton, 5,0 partes en masa de éter laurílico de polioxietileno (9), 2,0 partes en masa de monooleato de sorbitán y 10,0 partes en masa de estearato de magnesio por medio de calentamiento a aproximadamente 50 °C, de manera que se obtuvo una composición medicinal de tipo lodo para absorción transdérmica.

Posteriormente, se aplicó la composición obtenida de este modo a una película donde se laminó una película de poli(tereftalato de etileno) sobre una prenda no tejida, y además, se colocó una película desprendible de papel revestido de silicona sobre la superficie a la cual se aplicó la composición. Después, se perforó el artículo resultante para dar lugar a un cuadrado con una longitud de lado de 5,5 cm, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

La preparación obtenida de este modo se usó de forma que se proporcionaron dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 74 mg.

Ejemplo Comparativo 3

Se mezclaron 19 partes en masa de clorhidrato de morfina, 49,4 partes en masa de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, 24,8 partes en masa de una goma de éster, 5,0 partes en masa de éter de polioxietilén (9) laurilo y 1,0 partes en masa de ácido láctico por medio de calentamiento a aproximadamente 160 °C, de manera que se obtuvo una composición medicinal semi-sólida para absorción transdérmica.

Posteriormente, se aplicó la composición obtenida de este modo a una película de poli(tereftalato de etileno) y además se colocó una película desprendible de poli(tereftalato de etileno) revestida con silicona sobre la superficie en la cual se aplicó la composición. Después, se perforó el artículo resultante en un cuadrado con una longitud de lado de 2,8 cm, de manera que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

5 La preparación obtenida de este modo se usó de forma que se proporcionaron diez de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 289 mg.

10 **Ejemplo Comparativo 4**

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 25,7 partes en masa de una goma de éster, 31,2 partes en masa de poli(acetato de vinilo), 2,3 partes en masa de parafina líquida, 15,0 partes en masa de propilen glicol, 7,5 partes en masa de polietilen glicol 400, 1,0 parte en masa de crotamitón, 2,0 partes en masa de alcohol oleílico, 5,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,3 partes en masa de ácido láctico por medio de calentamiento a aproximadamente 50 °C, de manera que se obtuvo una composición medicinal de tipo lodo para absorción transdérmica.

20 Posteriormente, se aplicó la composición obtenida de este modo a una película de poli(tereftalato de etileno) y además se colocó una película desprendible de poli(tereftalato de etileno) revestida con silicona sobre la superficie en la cual se aplicó la composición. Después, se perforó el artículo resultante en un cuadrado con una longitud de lado de 5,5 cm, de manera que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

25 La preparación obtenida de este modo se usó de forma que se proporcionaron diez de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 166 mg.

Ejemplo Comparativo 5

30 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 25,7 partes en masa de una goma de éster, 31,2 partes en masa de poli(acetato de vinilo), 2,3 partes en masa de parafina líquida, 15,0 partes en masa de propilen glicol, 7,5 partes en masa de polietilen glicol 400, 1,0 parte en masa de crotamitón, 2,0 partes en masa de alcohol oleílico, 5,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,3 partes en masa de ácido láctico por medio de calentamiento a aproximadamente 50 °C, de manera que se obtuvo una composición medicinal de tipo lodo para absorción transdérmica.

40 Posteriormente, se aplicó la composición obtenida de este modo a una película de poli(tereftalato de etileno) sobre una prenda no tejida, y además, se colocó una película desprendible de papel revestido con silicona sobre la superficie en la cual se aplicó la composición. Después, se perforó el artículo resultante en un cuadrado con una longitud de lado de 5,5 cm, de manera que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

45 La preparación obtenida de este modo se usó de forma que se proporcionaron dos de sus láminas como dosis individual en el momento de aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 126 mg.

Ejemplo Comparativo 6

50 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 8,4 partes en masa de parafina líquida, 54,4 partes en masa de propilen glicol, 27,2 partes en masa de polietilen glicol 400 y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar de manera uniforme el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

55 Posteriormente, se trató la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se produjo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose una preparación para absorción transdérmica.

60 La preparación obtenida de este modo se usó de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de la aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo Comparativo 7

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 66,8 partes en masa de glicerina, 2,5 partes en masa de crotamitón, 6,0 partes en masa de alcohol oleílico, 14,0 partes en masa de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,7 partes en masa de ácido láctico, obteniéndose de este modo una composición medicinal incolora para absorción transdérmica.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se produjo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose una preparación para absorción transdérmica.

La preparación obtenida de este modo se usó de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de la aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo Comparativo 8

Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 2,8 partes en masa de parafina líquida, 18,0 partes en masa de propilen glicol, 9,0 partes en masa de polietilen glicol 400, 1,3 partes en masa de crotamitón, 2,5 partes en masa de alcohol oleílico, 6,2 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo, 0,3 partes en masa de ácido láctico y 50,0 partes en masa de agua, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

Posteriormente, se trató la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica de la misma manera que en el Ejemplo 1, de modo que se produjo una unidad de almacenamiento de la composición medicinal

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma manera que en el Ejemplo 1, obteniéndose una preparación para absorción transdérmica.

La preparación obtenida de este modo se usó de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de la aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo Comparativo 9

Se mezclaron 20,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 5,6 partes en masa de parafina líquida, 36,2 partes en masa de propilen glicol, 18,0 partes en masa de polietilen glicol 400, 5,0 partes en masa de crotamitón, 5,0 partes en masa de alcohol oleílico, 12,1 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,6 partes en masa de ácido láctico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron 2,8 g de la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se colocaron en una bolsa cuadrada de 6 cm x 6 cm formada por una película de copolímero de acetato de etilen vinilo (espesor: 40 µm, contenido de acetato de vinilo: aproximadamente 10 %). Se termo-selló la bolsa de forma que se dejó cantidad de aire muy pequeña en el interior de la misma, de modo que se obtuvo una preparación de depósito.

Además, se usó la preparación obtenida de forma que se proporcionó una de sus láminas como dosis individual en el momento de la aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 426 mg.

Ejemplo Comparativo 10

Se mezclaron 11,9 partes en masa de clorhidrato de morfina, 3,3 partes en masa de parafina líquida, 21,6 partes en masa de propilen glicol, 10,7 partes en masa de polietilen glicol 400, 1,5 partes en masa de crotamitón, 3,0 partes en masa de alcohol oleílico, 7,2 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo, 0,4 partes en masa de ácido láctico y 40,4 partes en masa de etanol, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron 4,7 g de la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se colocaron en una bolsa cuadrada de 6 cm x 6 cm formada por una película de

copolímero de acetato de etilen vinilo (espesor: 40 μm , contenido de acetato de vinilo: aproximadamente 10 %). Se termo-selló la bolsa de forma que se dejó cantidad de aire muy pequeña en el interior de la misma.

5 Además, sobre la superficie de la bolsa, se laminó una cinta adhesiva con un adhesivo acrílico sobre una película de cloruro de vinilo (fabricado por Kyowa Limited, Modelo N.º: AKH-HZL 60 μm , espesor de película: 60 μm , espesor total: aproximadamente 100 μm) y que se cortó en aproximadamente 10 cm x 10 cm, como capa impermeable, de manera que se obtuvo una preparación de depósito.

10 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó una de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 426 mg.

Ejemplo de referencia 1

15 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 5,9 partes en masa de parafina líquida, 38,5 partes en masa de propilen glicol, 19,2 partes en masa de polietilen glicol 400, 25 partes en masa de crotamitón, 5,3 partes en masa de alcohol oleílico, 13,0 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo, 0,6 partes en masa de ácido láctico y 5,0 partes en masa de agua, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

20 Posteriormente, se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se sometió la unidad resultante a ensayo en forma de preparación para absorción transdérmica como tal.

25 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación. La cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

30 Ejemplo de referencia 2

35 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 5,6 partes en masa de parafina líquida, 36,0 partes en masa de propilen glicol, 18,1 partes en masa de polietilen glicol 400, 2,5 partes en masa de crotamitón, 5,0 partes en masa de alcohol oleílico, 12,2 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo, 0,6 partes en masa de ácido láctico y 10,0 partes en masa de agua, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

40 Posteriormente, se trató la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

45 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

50 Ejemplo de referencia 3

55 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 4,9 partes en masa de parafina líquida, 31,7 partes en masa de propilen glicol, 15,8 partes en masa de polietilen glicol 400, 2,2 partes en masa de crotamitón, 4,3 partes en masa de alcohol oleílico, 10,6 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo, 0,5 partes en masa de ácido láctico y 20,0 partes en masa de agua, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

60 Posteriormente, se trató la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

65 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo de referencia 4

5 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 4,2 partes en masa de parafina líquida, 27,1 partes en masa de propilen glicol, 13,6 partes en masa de polietilen glicol 400, 1,8 partes en masa de crotamitón, 3,7 partes en masa de alcohol oleílico, 9,1 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo, 0,5 partes en masa de ácido láctico y 30,0 partes en masa de agua, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

10 Posteriormente, se trató la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

15 Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

20 Ejemplo de referencia 5

25 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 11,5 partes en masa de parafina líquida, 37,1 partes en masa de polietilen glicol 400, 5,0 partes en masa de crotamitón, 10,2 partes en masa de alcohol oleílico, 25,0 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo y 1,2 partes en masa de ácido láctico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

30 Posteriormente, se trató la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

35 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

40 Ejemplo de referencia 6

45 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 8,2 partes en masa de parafina líquida, 52,5 partes en masa de propilen glicol, 3,6 partes en masa de crotamitón, 7,2 partes en masa de alcohol oleílico, 17,6 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,9 partes en masa de ácido láctico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

50 Posteriormente, se trató la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

55 Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se usó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

Ejemplo de referencia 7

60 Se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de morfina, 43,7 partes en masa de propilen glicol, 21,8 partes en masa de polietilen glicol 400, 3,0 partes en masa de crotamitón, 6,0 partes en masa de alcohol oleílico, 14,8 partes de éter de polioxietilen (9) laurilo y 0,7 partes en masa de ácido láctico, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, obteniéndose de este modo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

65

Posteriormente, se trató la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, y se produjo de este modo una unidad de almacenamiento de composición medicinal.

5 Además, se trató la unidad de almacenamiento de la composición medicinal obtenida de este modo de la misma forma que en el Ejemplo 1, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se usó un conjunto que incluyó dos de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla de morfina por dosis individual en términos de base fue de 213 mg.

10

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo de disponibilidad de principio activo

15 Por medio del uso de animales experimentales, se midió la concentración en plasma del principio activo tras la preparación aplicada, con el tiempo para las preparaciones obtenidas en los Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Ejemplos Comparativos anteriormente mencionados según el procedimiento siguiente. Además, se midió la cantidad de principio activo restante en cada una de las preparaciones una vez usadas en este ensayo, y se determinó la cantidad residual de principio activo. Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos, Ejemplos Comparativos y
20 Ejemplos de Referencia para estos ensayos se muestran en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3, respectivamente.

(Tratamiento de los animales experimentales)

25 Se usaron conejos blancos macho japoneses (peso corporal: aproximadamente 2,0 kg) en el experimento tras condiciones de no ayuno. El número de animales en cada grupo fue de 1 a 3. Se proporcionó básicamente pienso a los conejos y agua a demanda durante todo el período del experimento. Un día cuando se fue a aplicar la preparación para absorción transdérmica, se afeitó la espalda de cada ratón con una maquinilla eléctrica. En este momento, se prestó atención a no lesionar la piel con la maquinilla eléctrica, y se afeitó el pelo hasta una longitud de
30 aproximadamente 0,1 a 0,5 mm.

Posteriormente, se aplicó un número necesario de láminas de la preparación para absorción transdérmica para lograr un área para absorción transdérmica eficaz en cada tabla, sobre la espalda de cada conejo. Posteriormente, se envolvió el torso del conejo con una vendaje adhesivo no tejido (cinta de poro Mesh, Nichiban Co., Ltd., Modelo N°: 50F, 5,0 cm (anchura) x aproximadamente 50 cm (longitud)) con una anchura de aproximadamente 15 cm una
35 vez o dos veces para cubrir y fijar la preparación. Se ajustó el tiempo de aplicación durante 24 horas, 48 horas y 72 horas para cada muestra de ensayo. Una vez aplicada la preparación, se recogió sangre con el tiempo a través de cada vena de la oreja.

(Recogida y tratamiento de sangre)

40 Se recogieron aproximadamente 4 ml de sangre de cada conejo a través de la oreja inmediatamente antes de la aplicación de la preparación para absorción transdérmica (0 horas) y 24, 48 y 72 horas tras la aplicación de la preparación (no obstante, hasta el tiempo máximo de aplicación de la preparación para absorción transdérmica). Después, se puso la sangre en un tubo al cual se había añadido previamente heparina (40 U/40 µl (disolución salina fisiológica)), que posteriormente se transfirió a un tubo de recogida de sangre y se enfrió en hielo. Después, el tubo se centrifugó a 3000 rpm durante 20 minutos para obtener plasma, que se sometió a crioconservación a -20 °C,
45 según fue necesario hasta medir la concentración del principio activo.

(Medición de la concentración de principio activo en plasma)

50 A 2 ml del plasma, se añadieron 2 ml de un tampón de borato de sodio 0,1 M (pH 9,5) y se mezcló con un mezclador. Después, se añadieron 10 ml de acetato de etilo/acetona (3:1 (v/v)) al mismo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en un agitador durante 10 minutos. Posteriormente, se centrifugó la mezcla a 3000 rpm durante 10 minutos a 20 °C y se recogió la capa orgánica de sobrenadante resultante. Además, al residuo, se
55 añadieron 10 ml de acetato de etilo/acetona (3:1 (v/v)) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en un agitador durante 10 minutos. Posteriormente, se centrifugó la mezcla a 3000 rpm durante 10 minutos a 20 °C y se recogió el sobrenadante resultante y se combinó con el sobrenadante previamente recogido. El sobrenadante recogido de este modo se concentró con un evaporador y se disolvió el residuo en 0,4 ml de agua destilada. Se centrifugó la solución obtenida a 14.800 rpm durante 10 minutos a 4 °C y se sometió el sobrenadante resultante a cromatografía de
60 líquidos de alto rendimiento para medir la concentración de principio activo en el plasma.

Las condiciones de medición para la cromatografía de líquidos de alto rendimiento fueron las siguientes.

Detector: dispositivo de absorción ultravioleta (longitud de onda de medición: 215 nm)

65 Columna: una columna obtenida por medio de relleno de gel de sílice octadecilsililada para cromatografía de líquidos químicamente modificada con silicio fluorado con una tamaño de partícula de 5 µm en un tubo de acero

inoxidable con un diámetro interno de 4,6 mm y una longitud de 25 cm.

Temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 40 °C

Fase móvil: una fase móvil obtenida por medio de adición de 0,5 % p/v de dodecil sulfato de sodio y 0,4 % p/v de ácido acético con respecto a agua/acetonitrilo (65:35)

5 Caudal: se ajustó el caudal de manera que el tiempo de transporte del principio activo fue de aproximadamente 20 minutos.

(Medición de la relación residual de principio activo)

10 Se recogió cada preparación para absorción transdérmica tras aplicación al conejo en el Ejemplo de Ensayo 1 y se cortó o retiró la parte que no se adhirió a la composición medicinal y se usó la parte restante como muestra de ensayo. Posteriormente, a esta muestra de ensayo, se añadieron 30 ml de metanol/hexano (1:1 (v/v)) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente en un agitador durante 10 minutos. Después, se añadieron 15 ml de agua a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en un agitador durante 10 minutos. Posteriormente, se centrifugó la mezcla a 3000 rpm durante 10 minutos a 20 °C y después, se retiró el hexano y se recogió el sobrenadante inferior. Además, al residuo, se añadieron 20 ml de metanol/hexano (1:1 (v/v)) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en un agitador durante 10 minutos. Después, se añadieron 10 ml de agua a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en un agitador durante 10 minutos. Posteriormente, se centrifugó la mezcla a 3000 rpm durante 10 minutos a 20 °C, y después, se recogió el sobrenadante inferior y se combinó con el sobrenadante inferior previamente recogido.

El sobrenadante inferior obtenido de este modo se concentró con un evaporador y se disolvió el residuo en 100 ml de agua destilada. Se filtró la solución obtenida a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm. Se diluyó el filtrado resultante y se sometió a cromatografía de líquidos de alto rendimiento para medir la concentración del principio activo en la muestra de ensayo. Las condiciones de medición para la cromatografía de líquidos de alto rendimiento son las mismas que anteriormente.

Por casualidad, se usó como control la preparación que no se aplicó a los conejos, y se corrigieron los resultados de ensayo tomando la cantidad residual del principio activo a partir del control como 100 % y se calculó la relación residual. Además, a partir de la relación residual obtenida y la cantidad de principio activo por dosis individual de cada preparación, se calculó la cantidad disponible del principio activo en la preparación para absorción transdérmica. Los resultados de las preparaciones de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos para este ensayo se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente.

35 (Resultados)

Los resultados de la medición de la concentración de principio activo en plasma con el tiempo tras aplicar la preparación y los resultados de la medición de la cantidad residual del principio activo de la preparación tras el uso de la misma en este ensayo de las preparaciones de los Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Referencia se muestran en la Tabla 1, Tablas y Tabla 3, respectivamente.

[Tabla 1]

Preparación	Cantidad de principio activo por dosis individual (mg)	Área eficaz para absorción transdérmica (cm ²)	Concentración en plasma tras aplicación (ng/ml)			Relación residual de principio activo (%)	Cantidad disponible de principio activo (mg)
			24 h	48 h	72 h		
Ejemplo 1	213	34,7	280	115	28	5	202,4
Ejemplo 2	410	34,7	328	245	119	7	381,3
Ejemplo 3	213	17,4	293	79	26	15	181,1
Ejemplo 4	213	17,4	275	121	63	10	191,7
Ejemplo 5	213	34,7	87	156	71	34	140,6
Ejemplo 6	213	34,7	217	150	74	16	178,9
Ejemplo 7	213	34,7	97	65	21	27	155,5
Ejemplo 8	213	34,7	108	128	60	11	189,6
Ejemplo 9	213	34,7	125	67	37	12	187,4
Ejemplo 10	213	34,7	97	121	46	31	147
Ejemplo 11	213	34,7	50	133	103	54	98
Ejemplo 12	213	34,7	107	375	222	17	176,8
Ejemplo 13	207	34,7	92	246	108	16	173,9

(Nota) La cantidad de principio activo se muestra en términos de base de morfina.

[Tabla 2]

Preparación	Cantidad de principio activo por dosis individual (mg)	Área eficaz para absorción transdérmica (cm ²)	Concentración en plasma tras aplicación (ng/ml)			Relación residual de principio activo (%)	Cantidad disponible de principio activo (mg)
			24 h	48 h	72 h		
Ejemplo Comparativo 1	155	60,5	12	11	N/A	N/A	N/A
Ejemplo Comparativo 2	74	60,5	17	2	N/A	(37)	N/A
Ejemplo Comparativo 3	289	78,4	0	N/A	N/A	(79)	N/A
Ejemplo Comparativo 4	166	60,5	97	30	16	37	-
Ejemplo Comparativo 5	126	60,5	42	7	5	65	44,1
Ejemplo Comparativo 6	213	34,7	0	N/A	N/A	(100)	N/A
Ejemplo Comparativo 7	213	34,7	14	10	19	60	68,2
Ejemplo Comparativo 8	213	34,7	11	55	31	48	127,8
Ejemplo Comparativo 9	426	36,0	3	N/A	N/A	(97)	N/A
Ejemplo Comparativo 10	426	36,0	0	N/A	N/A	(107)	N/A

Nota 1) La cantidad de principio activo se muestra en términos de base de morfina.
 Nota 2) N/A indica que los datos no se han medido. Nota 3) El valor numérico entre paréntesis significa una relación residual basada en el valor de medición de la concentración de principio activo en el plasma final.
 Nota 4) La relación residual del principio activo del Ejemplo Comparativo 4 no se ha corregido para el valor de control.

[Tabla 3]

Preparación	Cantidad de principio activo por dosis individual (mg)	Área eficaz para absorción transdérmica (cm ²)	Concentración en plasma tras aplicación de 24 horas (ng/ml)	Relación residual de principio activo tras aplicación de 24 h (%)
Ejemplo de Referencia 1	213	34,7	150	59
Ejemplo de Referencia 2	213	34,7	138	59
Ejemplo de Referencia 3	213	34,7	112	57
Ejemplo de Referencia 4	213	34,7	35	50
Ejemplo de Referencia 5	213	34,7	287	53
Ejemplo de Referencia 6	213	34,7	338	26
Ejemplo de Referencia 7	213	34,7	243	38

Nota) La cantidad de principio activo se muestra en términos de base de morfina

A partir de los resultados, en el caso de la preparación donde la base tiene aptitud de conservación de forma, es decir, el vehículo de retención de principio activo no tiene fluidez como en el Ejemplo Comparativo 1 a 5, la concentración de principio activo en plasma no fue suficiente.

5 Además, en el caso de la preparación donde se omitieron todos los aceleradores para absorción transdérmica como en el Ejemplo Comparativo 6, la absorción transdérmica del principio activo no apreció al menos a las 24 horas posteriores a la aplicación.

10 Además, en el caso de la preparación donde el principio activo se disolvió por completo como en el Ejemplo Comparativo 7, la concentración de principio activo en plasma no fue suficiente.

15 Además, también en el caso de la preparación de reserva donde se encapsuló la composición medicinal en una película de acetato de etilen vinilo como en el Ejemplo Comparativo 9, la concentración de principio activo en plasma no fue suficiente.

20 Por otra parte, en el caso de la preparación que comprende el soporte que tiene huecos con el cual se transporta la composición para absorción transdérmica donde se mezcla el principio activo en una cantidad tal como la correspondiente a la solubilidad de saturación o más en el vehículo de retención de principio activo que tiene una fluidez a una temperatura de aproximadamente la temperatura de la superficie cutánea humana y al menos una parte del principio activo se mantuvo en forma cristalina como en los Ejemplos 1 a 13, se obtuvo una concentración de principio activo en plasma suficiente. En particular, con las preparaciones de los Ejemplos 2, 4, 5, 6, 8 y 10 a 13, se obtuvo una concentración de principio activo en plasma elevada incluso tras 72 horas de aplicación.

25 Además, a partir de los resultados de las preparaciones que tienen un contenido de agua de un 5 a un 50 % (Ejemplo Comparativo 8 y Ejemplos de Referencia 1 a 4), se apreció una tendencia a que la absorción transdérmica del principio activo disminuyera a medida que aumentó la cantidad de mezcla de agua (Figura 2).

Ejemplo de Ensayo 2

30 Ensayo para la determinación de la relación de principio activo disuelto

35 De acuerdo con el procedimiento, para las preparaciones en las cuales se confirmó visualmente que al menos una parte del principio activo estuvo presente en forma cristalina en la composición medicinal para absorción transdérmica, se determinó la relación de la morfina disuelta con respecto a la morfina total presente. Es decir, cada una de las composiciones medicinales en las cuales se confirmó la presencia del principio activo en forma cristalina se mezcló uniformemente, y se pesó una de sus cantidades predeterminadas y se colocó en una unidad de filtro centrífuga (ULTRAFREE-MC, Amicon Co., Modelo N.º: UFC30HV00, unidad de filtro de 0,45 µm) y después se sometió a filtración centrífuga a 12.000 G durante 5 minutos a 20 °C. Posteriormente, se tomó una parte del filtrado y se diluyó con un buen disolvente para el principio activo (en el caso donde el principio activo es clorhidrato de morfina, el disolvente bueno es agua purificada) y se sometió a cromatografía de líquidos de alto rendimiento para medir la cantidad de principio activo en el filtrado. Además, la relación del principio activo disuelto se calculó para este valor, la cantidad de vehículo de retención de principio activo y la cantidad de mezcla del principio activo. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Por casualidad, las condiciones de medición para la cromatografía de líquidos de alto rendimiento son las mismas que en el Ejemplo de Ensayo 1.

45 (Resultados)

[Tabla 4]

Preparación N.º	Relación de principio activo disuelto a 20 °C (%)
Ejemplo 1	23,1
Ejemplo 2	23,1
Ejemplo 3	5,5
Ejemplo 4	5,5
Ejemplo 5	N/A
Ejemplo 6	0,1
Ejemplo 7	30,4
Ejemplo 8	20,0
Ejemplo 9	24,3
Ejemplo 10	23,9
Ejemplo 11	0,0
Ejemplo 12	N/A
Ejemplo 13	N/A
Ejemplo Comparativo 6	40,1
Ejemplo Comparativo 8	43,5

A partir de estos resultados, se apreció una tendencia a que la formulación donde la relación del principio activo disuelto fue elevada mostrara una absorción transdérmica baja.

Ejemplo 14

Se mezclaron los componentes respectivos en la relación para cada una de las preparaciones A a C mostradas en la Tabla 5, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de modo que se obtuvieron composiciones medicinales para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron aproximadamente 0,3 g de cada una de las composiciones medicinales obtenidas para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se añadieron gota a gota uniformemente sobre el área completa de una espuma de esponja de polietileno de célula abierta (fabricada por Inoac Corporation, nombre comercial: MAPS, Modelo N°. ST-15, tamaño de célula: aproximadamente 55 μm , relación de huecos: aproximadamente 85 %, espesor: aproximadamente 1 mm) que se había fijado por medio de fusión sobre una película depositada de aluminio (fabricada por Mitsubishi Plastics, Inc., PE (12 μm) /PET (15 μm) / A1 (9 μm) / PE (30 μm)) por medio de sellado térmico de manera que obtuvo un cuadrado con una longitud de lado de aproximadamente 22 mm, de manera que se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal integrada con una capa impermeable.

Además, sobre la superficie del lado de la capa impermeable de la unidad de almacenamiento de composición medicinal obtenida de este modo, integrada con una capa impermeable, se colocó una película de poliuretano (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N°. MA-E150-A, espesor: 30 μm) que se cortó en aproximadamente 10 cm x 10 cm, en forma de capa adhesiva y capa de retención de adhesivo, de modo que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de manera que se proporcionó una de sus láminas en forma de dosis individual en el momento de la aplicación y la cantidad de mezcla del principio activo por dosis individual en términos de base fue de 45,6 mg.

Ejemplo de ensayo 3

Ensayo de disponibilidad del principio activo (ratas sin pelo)

Por medio del uso de ratas sin pelo como animales experimentales, se midió la concentración de principio activo en plasma tras la aplicación de la preparación con el tiempo para las preparaciones obtenidas en el Ejemplo 14 de acuerdo con el siguiente procedimiento.

(Tratamiento de los animales experimentales)

Se usaron ratas macho sin pelo (peso corporal: aproximadamente 200 g) en el experimento en condiciones de no ayuno. El número de animales de cada grupo se ajustó en 3. Se proporcionó básicamente pienso y agua a ratas sin pelo a demanda durante todo el período del experimento. El día de aplicación de la preparación para absorción transdérmica, se frotó el área abdominal de cada rata con un trapo no tejido que contenía agua y se secó, y después, se sometió la rata al experimento.

Posteriormente, se aplicó una lámina de preparación para absorción transdérmica al área abdominal de la rata sin pelo. Después, se vendó el torso de la rata sin pelo con un vendaje adhesivo no tejido (cinta de poro Mesh, Nichiban co., Ltd., Modelo N°. 50 F, 5,0 cm (anchura) x aproximadamente 20 cm (longitud)) con una anchura de aproximadamente 15 cm una vez o dos veces para cubrir y fijar la preparación. Se fijó el tiempo de aplicación en 24 horas y 48 horas para cada muestra de ensayo. Tras aplicar la preparación, se recogió la sangre con el tiempo a través de la vena yugular.

(Recogida y tratamiento de la sangre)

Se recogieron aproximadamente 2 ml de sangre a partir de cada rata sin pelo, por medio de la vena yugular, inmediatamente antes de la aplicación de la preparación para absorción transdérmica (0 horas) y 24 y 48 horas tras la aplicación de la preparación. Después, se puso la sangre en un tubo al cual se había añadido previamente heparina (40 U/40 μl (disolución salina fisiológica)), que posteriormente se transfirió a un tubo de recogida de sangre y se enfrió en hielo. Después, el tubo se centrifugó a 3000 rpm durante 20 minutos para obtener el plasma, que se sometió a crioconservación a -20 °C, según fue necesario, hasta medir la concentración del principio activo.

(Medición de la concentración de principio activo en plasma)

A un 1 ml de plasma, se añadieron 3 ml de un tampón de amoníaco 0,5 M (pH 9,3) y 0,2 ml de sulfonato de pentano 0,1 M y se mezclaron con un mezclador. Después, se añadió la mezcla resultante a un cartucho de extracción en

fase sólida (fabricado por Varian Inc., Bond Elut C18) acondicionado con 2 ml de metanol y 2 ml de tampón de amoníaco (pH 9,3). Después, se lavó el cartucho por medio de adición secuencial de 10 ml de un tampón de amoníaco 5 mM (pH 9,3) y 0,5 ml de agua destilada. Se secó el cartucho a presión reducida y después se eluyó con 3 ml de metanol. Se concentró la fracción sometida a elución con un evaporador y se disolvió el residuo en 0,4 ml de agua destilada. Se filtró la solución obtenida a través de un filtro de membrana (fabricado por Millipore Corporation, nombre comercial: Millex LH, tamaño de poro: 0,45 μm). Se sometió el filtrado a cromatografía de líquidos de alto rendimiento para medir la concentración del principio activo en plasma.

Las condiciones de medición de la concentración de fármaco en plasma por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento son las siguientes.

Detector: dispositivo electroquímico (tensión: 0,6 V, sensibilidad: 0,1)

Columna: una columna obtenida por medio de relleno de gel de sílice octadecilsililada para cromatografía de líquidos químicamente modificada con silicio fluorado con un tamaño de partícula de 5 μm en un tubo de acero inoxidable con un diámetro interno de 3,0 mm y una longitud de 15 cm.

Temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 35 °C

Fase móvil: solución de acetato de amonio 50 mM/acetronitrilo (9:1)

Caudal: se ajustó el caudal de manera que el tiempo de retención del principio activo fue de aproximadamente 20 minutos.

(Resultados)

Los resultados de la medición de la concentración de plasma del principio activo tras la aplicación de la preparación se muestran en la Tabla 5.

Ejemplo 15

Se mezclaron los respectivos componentes en la relación para una preparación B que se muestra en la Tabla 5, y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de manera que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron aproximadamente 3,0 g de la composición medicinal obtenida de este modo para absorción transdérmica con una pipeta de Pasteur y se añadieron gota a gota uniformemente sobre el área completa de una espuma de esponja de polietileno de célula abierta (fabricada por Inoac Corporation, nombre comercial: MAPS, Modelo N.º: ST-15, tamaño de célula: aproximadamente 55 μm , relación de huecos: aproximadamente un 85 %, espesor: aproximadamente 1 mm) que se había fijado por medio de fusión sobre una película depositada de aluminio (fabricada por Mitsubishi Plastics, Inc., PE (12 μm) /PET (15 μm) /Al (9 μm)/PE (30 μm)) por medio de sellado térmico de manera que se obtuvo un cuadrado con una longitud de lado de aproximadamente 55 mm, de forma que se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal integrada con una capa impermeable.

Además, sobre la superficie del lado de la capa impermeable de la unidad de almacenamiento de composición medicinal obtenida de este modo integrada con una capa impermeable, se colocó una película de poliuretano (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º: MA-E150-A, espesor; 30 μm) que se cortó en aproximadamente 10 cm x 10 cm en forma de capa adhesiva y capa de retención de adhesivo, de forma que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionó una de sus capas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla del principio activo por dosis individual en términos de base fue de 455,5 mg.

Ejemplo de ensayo 4

Ensayo de disponibilidad del principio activo (cerdos enanos)

Por medio del uso de cerdos enanos como animales experimentales, se midió la concentración del principio activo en plasma tras la aplicación de la preparación, para la preparación obtenida en el Ejemplo anterior de acuerdo con el siguiente procedimiento.

(Tratamiento de animales experimentales)

Se usaron cerdos enanos macho (NIBS) (peso corporal: aproximadamente 23 kg) en el experimento en condiciones de no ayuno. El número de animales fue de 4. Se proporcionó básicamente pienso y agua a los cerdos enanos a demanda durante todo el período de experimento. Un día antes de aplicar la preparación para absorción

transdérmica, se afeitó la espalda de cada uno de los cerdos enanos con una maquinilla eléctrica. En este momento, se prestó atención para no lesionar la piel con la maquinilla eléctrica. En el día experimental, se lavó el punto de aplicación deseado con un jabón medicinal y se secó, y después, se sometió el cerdo al experimento.

5 Posteriormente, se aplicó una lámina de preparación para absorción transdérmica a la espalda de cada cerdo enano. Después, se vendó el torso del cerdo enano con un vendaje adhesivo no tejido (cinta de poro Mesh, Nichiban Co., Ltd., Modelo N.º: 50F, 5,0 cm (anchura) x aproximadamente 30 cm (altura)) con una anchura de aproximadamente 15 cm una vez o dos veces para cubrir y fijar la preparación. Se ajustó el tiempo de aplicación en 24 horas o más. Tras aplicar la preparación, se recogió la sangre con el tiempo.

10

(Recogida y tratamiento de la sangre)

Se recogieron aproximadamente 6 ml de sangre a partir de cada cerdo enano, por medio del seno yugular de la vena cava, inmediatamente antes de la aplicación de la preparación para absorción transdérmica (0 horas) y 8 y 24 horas tras la aplicación de la preparación. Después, se puso la sangre en un tubo al cual se había añadido previamente heparina (40 U/40 µl (disolución salina fisiológica)), que posteriormente se transfirió a un tubo de recogida de sangre y se enfrió en hielo. Después, el tubo se centrifugó a 3000 rpm durante 20 minutos para obtener el plasma, que se sometió a crioconservación a -20 °C, según fue necesario, hasta medir la concentración del principio activo.

15

20

(Medición de la concentración de principio activo en plasma)

El filtrado obtenido por medio del mismo procedimiento que el ensayo de disponibilidad del principio activo usando ratas sin pelo, se sometió a cromatografía de líquidos de alto rendimiento para medir la concentración de principio activo en plasma.

25

Las condiciones de medición para medir la concentración de fármaco en plasma por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento son también las mismas que en el ensayo de disponibilidad del principio activo que usa las ratas sin pelo.

30

(Resultados)

Los resultados de la medición de la concentración del principio activo en plasma tras aplicar la preparación se muestran en la Tabla 5.

35

Ejemplo de ensayo 5

Ensayo de irritación de piel humana

40

Se colocó una unidad de almacenamiento de composición medicinal preparada de la misma forma que en el Ejemplo 14 (no obstante, el clorhidrato de morfina no estaba presente y no se usó la capa impermeable) sobre la piel del lado interno del brazo superior o el brazo inferior de cada uno de tres adultos macho sanos y se aplicó una película de poliuretano (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º.: MA-E150-A, espesor: 30 µm) cortada en aproximadamente 10 cm x 10 cm al mismo para cubrir la unidad y fijarla. Después, se permitió que los sujetos de ensayos llevaran a cabo actividades diarias normales durante 48 horas al tiempo que se aplicó la unidad. Transcurridas 48 horas desde la aplicación, se observó la condición cutánea donde se había colocado la unidad de almacenamiento de la composición medicinal y también se examinó la sensación cutánea de los sujetos de ensayo durante su aplicación. Los resultados de ensayo se muestran en la Tabla 5.

45

50

[Tabla 5]

	Preparación A	Preparación B	Preparación C
Hidrocloruro de morfina	2,0	2,0	2,0
Propilen glicol	0,5	1,5	2,5
Glicerina concentrada	5,5	4,0	2,0
Éter de polioxietilen (9) laurilo	0,5	1,0	2,0
Butilhidroxianisol	0,02	0,02	0,02
Ácido ascórbico	0,01	0,01	0,01
1,3-Butilen glicol	0,5	0,5	0,5
Agua	0,97	0,97	0,97
Total	10,0	10,0	10,0
Concentración en plasma 24 horas después de al aplicación en ratas sin pelo (ng/ml)	64,9	197,6	201,4

	Preparación A	Preparación B	Preparación C
Concentración en plasma 48 horas después de la aplicación en ratas sin pelo (ng/ml)	133,0	166,1	156,9
Concentración en plasma 24 horas después de la aplicación en cerdos enanos (ng/ml)	-	48,8	-
Nota) Este ensayo se interrumpió para un sujeto 24 horas después de la aplicación de la preparación C en el ensayo de irritación de piel humana debido al prurito.			

A partir de los resultados anteriores, se encontró que todas las preparaciones A a C mostraron buena absorción transdérmica en las especies de animales plurales y los efectos de las preparaciones se asociaron de forma estrecha con las concentraciones de propileno glicol, 1,3-butileno glicol, éter de polioxietileno laurilo y glicerina. Además, en comparación entre las preparaciones B y C, se encontró que incluso al aumentar las concentraciones de los componentes anteriores, el efecto de incremento de la absorción transdérmica alcanzó un límite máximo y únicamente aumentó la irritación cutánea.

Ejemplo 16

Se mezclaron los respectivos componentes en la relación que se muestra en la Tabla 6 y se agitó la mezcla resultante durante aproximadamente 1 minuto en un baño de ultrasonidos para dispersar uniformemente el clorhidrato de morfina, de modo que se obtuvo una composición medicinal para absorción transdérmica en forma de líquido en suspensión blanco.

Posteriormente, se tomaron aproximadamente 3,0 g de la composición medicinal para absorción transdérmica obtenida de este modo con una pipeta de Pasteur y se añadieron gota a gota uniformemente sobre el área completa de una espuma de esponja de polietileno de célula abierta (fabricada por Inoac Corporation, nombre comercial: MAPS, Modelo N.º: ST-15, tamaño de célula: aproximadamente 55 µm, relación de huecos: aproximadamente un 85 %, espesor: aproximadamente 1 mm) que se había fijado por medio de fusión sobre una película depositada de aluminio (fabricada por Mitsubishi Plastics, Inc., PE (12 µm) /PET (15 µm) /Al (9 µm)/PE (30 µm)) por medio de sellado térmico de manera que se obtuvo un cuadrado con una longitud de lado de aproximadamente 5,5 mm, de forma que se produjo una unidad de almacenamiento de composición medicinal con una capa impermeable.

Además, sobre la superficie del lado de la capa impermeable de la unidad de almacenamiento de composición medicinal obtenida de este modo integrada con una capa impermeable, se colocó una película de poliuretano (fabricada por Kyowa Limited, Million Aid Dressing Tape, Modelo N.º: MA-E150-A, espesor; 30 µm) que se cortó en aproximadamente 10 cm x 10 cm en forma de capa adhesiva y capa de retención de adhesivo, de forma que se obtuvo una preparación para absorción transdérmica.

Se usó la preparación obtenida de este modo de forma que se proporcionaron dos capas en forma de dosis individual en el momento de aplicación, y la cantidad de mezcla del principio activo por dosis individual en términos de base fue de 911,0 mg.

Ejemplo de ensayo 6

Ensayo de disponibilidad del principio activo (cerdos enanos)

Por medio del uso de un cerdo enano como animal experimental, se midió la concentración del principio activo en plasma tras la aplicación de la preparación, para la preparación obtenida en el Ejemplo anterior.

(Tratamiento del animal experimental)

Se usó un cerdo enano macho (NIBS) (peso corporal: aproximadamente 23 kg) en el experimento en condiciones de no ayuno. El número de animales fue de 1. Se proporcionó básicamente pienso y agua al cerdo enano a demanda durante todo el período experimental. Un día antes de aplicar la preparación para absorción transdérmica, se afeitó la espalda del cerdo enano con una maquinilla eléctrica. En este momento, se prestó atención para no lesionar la piel con la maquinilla eléctrica. En el día experimental, se lavó el punto de aplicación deseado con un jabón medicinal y se secó, y después, se sometió el cerdo al experimento.

Posteriormente, se aplicó una lámina de preparación para absorción transdérmica a la espalda del cerdo enano. Después, se vendó el torso del cerdo enano con un vendaje adhesivo no tejido (cinta de poro Mesh, Nichiban Co., Ltd., Modelo N.º: 50F, 5,0 cm (anchura) x aproximadamente 30 cm (altura)) con una anchura de aproximadamente 15 cm una vez o dos veces para cubrir y fijar la preparación. Se ajustó el tiempo de aplicación en 48 horas o más. Tras aplicar la preparación, se recogió la sangre con el tiempo.

(Recogida y tratamiento de la sangre)

Se recogieron aproximadamente 6 ml de sangre a partir del cerdo enano, por medio del seno yugular de la vena cava, inmediatamente antes de la aplicación de la preparación para absorción transdérmica (0 horas) y 24 y 48 horas tras la aplicación de la preparación. Después, se puso la sangre en un tubo al cual se había añadido previamente heparina (40 U/40 µl (disolución salina fisiológica)), que posteriormente se transfirió a un tubo de recogida de sangre y se enfrió en hielo. Después, el tubo se centrifugó a 3000 rpm durante 20 minutos para obtener el plasma, que se sometió a crioconservación a -20 °C, según fue necesario, hasta medir la concentración del principio activo.

(Medición de la concentración de principio activo en plasma)

Se midió la concentración del principio activo en plasma de la misma forma que en el Ejemplo de Ensayo 4. Las condiciones de medición de la concentración de fármaco en plasma por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento también fueron las mismas que en el Ejemplo de Ensayo 4.

(Resultados)

Los resultados de la medición de la concentración del principio activo en plasma tras aplicar la preparación se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

	Ejemplo 16
Hidrocloruro de morfina	2,0
Propilen glicol	2,0
Polietilen glicol 400	3,5
Alcohol oleílico	1,0
Lauril éter de polioxietileno (4.2)	1,5
Total	10,0
Concentración en plasma 24 horas después de al aplicación (ng/ml)	41,4
Concentración en plasma 48 horas después de al aplicación (ng/ml)	48,9

A partir de los resultados anteriores, se encontró que la formulación mostrada en la Tabla 6 también proporciona buena absorción sostenida.

Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la invención, resulta posible proporcionar una preparación de morfina para absorción transdérmica de liberación sostenida o una de sus sales, que no se había logrado por parte de ninguno de los intentos anteriores en el mundo en el pasado. Esta es una preparación innovadora que significativamente mejora el valor de QOL del paciente que sufre dolor, en particular dolo oncológico, y que se puede usar ampliamente en el campo de la medicina clínica.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1]. La Figura 1 es una vista que muestra esquemáticamente la preparación para absorción transdérmica de acuerdo con una realización de la invención.

[Figura 2]. La Figura 2 es un gráfico que muestra la relación entre la cantidad de agua presente en una preparación y una concentración de morfina en plasma tras 24 h de aplicación de la preparación.

Descripción de los números y rótulos de referencia

1. Preparación para absorción transdérmica
2. Unidad de almacenamiento de composición medicinal
3. Capa impermeable
4. Capa de protección de fármaco
5. Capa adhesiva
6. Capa de retención de adhesivo
7. Película desprendible

REIVINDICACIONES

1. Una unidad de almacenamiento de composición medicinal que comprende un soporte que tiene huecos con el cual se transporta la composición medicinal para absorción transdérmica, donde la composición para absorción transdérmica es una composición medicinal para absorción transdérmica donde se mezcla un principio activo seleccionado entre morfina y una de sus sales en un vehículo de retención de principio activo que tiene una fluidez a una temperatura de aproximadamente la temperatura de la superficie cutánea humana que es de 28 a 38 °C, en una cantidad que corresponde a la solubilidad de saturación o más, y al menos una parte del principio activo se mantiene en forma cristalina,
 5 donde
 10 el vehículo de retención de principio activo contiene uno o más vehículos seleccionados entre una sustancia que incluye una mezcla de hidrocarburos como componente principal, un glicol, un poliéter, un aceite de silicona, un éster de alquilo de ácido graso de cadena larga, un ácido graso superior saturado, un ácido graso superior insaturado, un alcohol superior, un aducto de óxido de alquileo de un alcohol superior, un derivado de crotonotoluidina, un hidroxí ácido y agua; y
 15 en el caso de aplicar una preparación obtenida a partir de la composición medicinal para absorción transdérmica a la piel no lesionada de la espalda de un conejo blanco que ha sido afeitado con maquinilla eléctrica durante 72 horas, la cantidad disponible de principio activo por dosis individual de la preparación es de 10 mg a 400 mg en términos de base de morfina, y las concentraciones de principio activo en plasma 24 horas y 48 horas después de la aplicación de la preparación en las condiciones, son cada una de 40 ng/ml en términos de base de morfina.
 20 donde el vehículo de retención de principio activo contiene un acelerador para absorción transdérmica, donde el contenido de agua en la composición medicinal para absorción transdérmica es menor de un 50 % en masa, y
 25 donde el soporte que tiene huecos es un miembro o una mezcla o un complejo de dos o más miembros seleccionados entre el grupo que consiste en un cuerpo sometido a compresión de una sustancia fibrosa, un cuerpo sometido a compresión de una sustancia en forma de polvo y una espuma de esponja.
2. La unidad de almacenamiento de composición medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, donde el principio activo seleccionado entre morfina y una de sus sales es una sal o sales de morfina, preferentemente la sal o sales de morfina es un compuesto o son una mezcla de dos o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, gluconato de morfina, tartrato de morfina, lactato de morfina, metano sulfonato de morfina y fosfato de morfina.
 30
3. La unidad de almacenamiento de composición medicinal de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde al menos un 30 % en masa del principio activo se mantiene en forma cristalina.
 35
4. La unidad de almacenamiento de composición medicinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el vehículo de retención de principio activo contiene uno o más vehículos seleccionados entre parafina líquida, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, polietilen glicol, polivinilpirrolidona, un aceite de silicona, ceramida, palmitato de isopropilo, ácido laurico, ácido palmítico, ácido oleico, alcohol oleílico, éter de polioxietilen laurilo, crotamiton, ácido láctico y agua.
 40
5. La unidad de almacenamiento de la composición medicinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el acelerador para absorción transdérmica es uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en un ácido graso superior saturado, un ácido graso superior insaturado, un alcohol superior, un aducto de óxido de alquileo o un alcohol superior, un derivado de crotonotoluidina e hidroxí ácido, más preferentemente un acelerador para absorción transdérmica es uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en ácido laurico, ácido palmítico, ácido oleico, alcohol oleílico, éter de polioxitilen laurilo, crotamiton y ácido láctico.
 45
6. La unidad de almacenamiento de composición medicinal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el cuerpo sometido a compresión de una sustancia fibrosa es una placa lisa formada por fibra de celulosa, y/o una espuma de esponja tiene una estructura de célula abierta.
 50
7. La unidad de almacenamiento de la composición medicinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la espuma de esponja está formada por uno o más materiales seleccionados entre el grupo que consiste en plástico y un caucho, preferentemente el plástico es un o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(tereftalato de etileno) y poli(acetato de vinilo).
 55
8. La unidad de almacenamiento de la composición medicinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la cantidad de retención de la composición medicinal para absorción transdérmica por dosis individual es de 0,1 g a 10 g, y/o donde el área eficaz para absorción transdérmica por dosis individual es de 3 cm² a 100 cm².
 60
9. La unidad de almacenamiento de composición medicinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación de huecos del soporte es de un 50 % a un 95 %.
 65

- 5 10. La unidad de almacenamiento de composición medicinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el principio activo en forma cristalina está localizado y es transportado en el interior del soporte que tiene huecos o sobre su superficie, preferentemente un punto donde el principio activo en forma cristalina está presente sobre la superficie del soporte que tiene huecos.
- 10 11. Una preparación para absorción transdérmica que comprende la unidad de almacenamiento de composición medicinal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y, secuencialmente laminada sobre su superficie opuesta a la superficie a aplicar sobre la piel, una capa impermeable que prácticamente no permite que el principio activo y el vehículo de retención de principio activo experimenten permeabilidad a través de la misma, una capa adhesiva y una capa de retención de adhesivo.
- 15 12. La preparación para absorción transdérmica de acuerdo con la reivindicación 11, donde la capa de protección de fármaco que tiene permeabilidad frente a líquidos se proporciona de forma adicional sobre la superficie a aplicar a la piel de la unidad de almacenamiento de composición medicinal.
- 20 13. La preparación para absorción transdérmica de acuerdo con la reivindicación 12, donde la capa de protección de fármaco que tiene permeabilidad frente a líquidos es una película de plástico porosa.
- 25 14. La preparación para absorción transdérmica de acuerdo con la reivindicación 12, donde la capa de protección de fármaco que tiene permeabilidad frente a líquidos está formada por uno o más materiales seleccionados entre celulosa, acetato de celulosa y nitrocelulosa.
15. La unidad de almacenamiento de composición medicinal o preparación para absorción transdérmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento del dolor.

FIG. 1

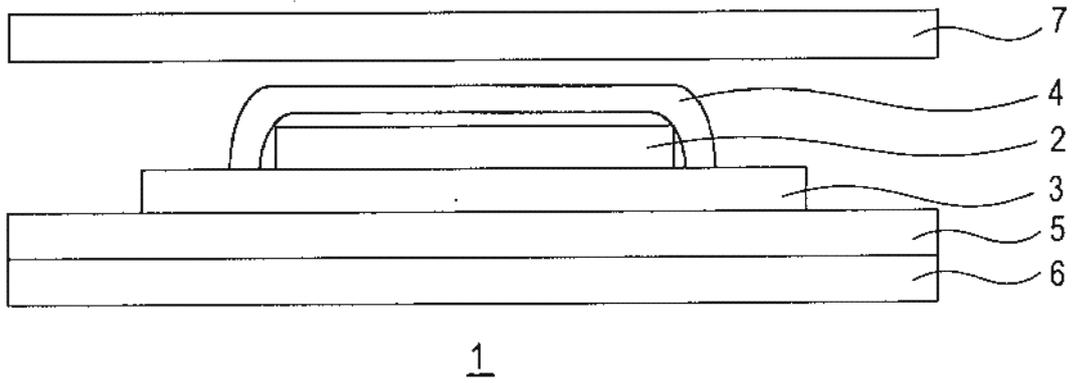


FIG.2

