

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 834**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012** **E 12184298 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017** **EP 2570115**

54 Título: **Composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco y preparación de parche**

30 Prioridad:

13.09.2011 JP 2011200023

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

24.11.2017

73 Titular/es:

NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-2, Shimohozumi 1-chome
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP

72 Inventor/es:

OKAZAKI, ARIMICHI;
MUKOBATA, TSUYOSHI;
SAKAMOTO, SACHIKO y
HANATANI, AKINORI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 643 834 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 para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco y preparación de parche

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que muestra un efecto mejorador suficientemente alto sobre la absorción transdérmica de un fármaco.

Antecedentes de la invención

La preparación de absorción transdérmica tiene muchas ventajas en que se puede evitar el efecto de primer paso en el hígado o en el tracto gastrointestinal, se puede mantener una concentración sanguínea estable durante la adhesión, ya que el fármaco se absorbe desde la piel durante un período prolongado; la administración puede interrumpirse cuando se expresan efectos secundarios y similares. Sin embargo, dado que muchos fármacos muestran baja permeabilidad cutánea, no hay muchos fármacos realmente formulados en las preparaciones de absorción transdérmicas, y se ha deseado una técnica para mejorar la absorbabilidad transdérmica de un fármaco.

Se han considerado hasta ahora varios métodos para mejorar la absorbabilidad transdérmica de un fármaco. Como uno de ellos, se ha intentado diseñar adecuadamente una solución que se utilice para disolver un fármaco para mejorar la absorbabilidad transdérmica del fármaco. Por ejemplo, el documento WO2009 / 066457 enseña que una composición de preparación externa que comprende un líquido iónico de ácido graso como ingrediente activo mejora la absorbabilidad transdérmica del fármaco. Para ser específico, en el documento WO2009/066457, un ácido graso que tiene 5 - 20 átomos de carbono, una amina orgánica que tiene 4 - 12 átomos de carbono, etanol y isopropanol, que son alcoholes inferiores, y propilenglicol, que es un alcohol polivalente, se utilizan para composiciones de preparación externas. Además, el documento WO00/53226 muestra que una composición que contiene un alcohol superior que tiene 8 - 12 átomos de carbono y un alcohol polivalente mejora la absorbabilidad transdérmica de un fármaco.

Sin embargo, de acuerdo al estudio de los presentes inventores, dichas composiciones que supuestamente mejoran la absorbabilidad transdérmica de fármacos convencionales no proporcionan una absorbabilidad transdérmica estable, ya que la volatilización de los disolventes cambia la composición, o no proporcionan una preparación de absorción transdérmica que expresa un esperado efecto farmacológico ya que la cantidad de permeación de la piel del fármaco no puede ser suficientemente aumentada, o muestran un efecto mejorador de la absorción transdérmica sólo para un fármaco en particular, y ninguno de ellos mostró un efecto mejorador de la absorción suficientemente superior y amplia utilidad. Para mejorar notablemente la absorbabilidad transdérmica de un fármaco, es necesaria una mejora más drástica de la composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco.

Compendio de la invención

La presente invención reivindicada se ha realizado en vistas de la situación mencionada más arriba y está dirigida a proporcionar una composición para mejorar la absorción transdérmica, que muestra un efecto mejorador suficientemente alto sobre la absorción transdérmica de un fármaco, particularmente, una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que muestra un efecto mejorador suficientemente alto sobre la absorción transdérmica de un fármaco ácido.

Además, tiene como objetivo proporcionar una preparación de parche que muestre absorbabilidad transdérmica de un fármaco suficiente alta, particularmente una preparación de parche que muestre una absorbabilidad transdérmica de un fármaco ácido suficientemente alta.

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos para intentar solucionar los problemas antes mencionados y descubrieron que una combinación de un alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono y un alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono actúa sumamente en forma ventajosa sobre la mejora de absorbabilidad transdérmica de un fármaco, y que la combinación adicional de una amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono con tal alcohol superior no saturado y alcohol polivalente mejora notablemente la absorbabilidad transdérmica de, particularmente, un fármaco ácido. Han realizado estudios adicionales basados en los hallazgos anteriores, y han completado la presente invención.

El documento EP0811381 describe un gel para mejorar la absorción transdérmica que comprende un fármaco (en algunos ejemplos estradiol), con mejorador de permeación que son *principalmente alcohol laurílico (no un alcohol superior no saturado) pero se divulga que el alcohol laurílico puede reemplazarse por alcohol oleílico (no saturado), *un alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono y *amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono. Sin embargo la cantidad de alcohol polivalente con respecto a 100 partes en peso del peso total de alcohol polivalente, alcohol superior y amina orgánica está entre 69 y 80 partes en peso (véanse los ejemplos 14-17).

El documento WO 2010/103845 describe una preparación externa que contiene (A) un agente analgésico / antiinflamatorio no esteroideo, (B) un alcohol polihidroxílico, y (C) un éter de polioxialquilenalquilo y / o un éter de

alquileno de polioxialquileno.

Por consiguiente, la esencia de la presente invención reivindicada es lo siguiente.

[1] Una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que comprende un alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono, un alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono y una amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono, en donde la cantidad de alcohol polivalente con respecto a 100 partes en peso del peso total de alcohol polivalente, alcohol superior y amina orgánica es 90 - 97 partes en peso.

[2] La composición del punto [1] mencionado más arriba, en donde el alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono es un alcohol de cadena lineal.

[3] La composición del punto [1] mencionado más arriba, en donde el alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono contiene alcohol oleílico.

[4] La composición de uno cualquiera de los puntos [1] a [3] mencionados más arriba, en donde el alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono es una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en propilenglicol, butilenglicol, glicerol, dipropilenglicol y octanediol.

[5] La composición de uno cualquiera de los puntos [1] a [4] mencionados más arriba, en donde la amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono es una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en monoetanolamina, monoisopropanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, triisopropanolamina, etilenediamina y tris(hidroximetil)aminometano.

[6] La composición de uno cualquiera de los puntos [1] a [5] mencionados más arriba, en donde la composición se utiliza para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco ácido.

[7] La composición de uno cualquiera de los puntos [1] a [6] mencionados más arriba, en donde la composición se utiliza para una preparación de parche.

[8] Una preparación de parche que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene fármaco o una capa de depósito de fármaco en una superficie del soporte, en donde cada una de las capas comprende la composición de uno cualquiera de los puntos [1] a [6] mencionados más arriba y un fármaco.

La presente invención puede lograr una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que puede proporcionar un efecto mejorador suficientemente alto sobre la absorción transdérmica de incluso un fármaco con poca absorbabilidad transdérmica.

Además, la composición reivindicada para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que muestra una mejora en el efecto mejorador sobre la absorción transdérmica de, en particular, un fármaco ácido, se puede realizar combinando una amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono.

Además, utilizando la composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco de la presente invención, puede proporcionarse una preparación de parche de tipo matriz o de tipo depósito que muestra superior absorbabilidad transdérmica de un fármaco.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en sección esquemática de una realización de la preparación de parche de tipo matriz de la presente invención.

La Fig. 2 es una vista en sección esquemática de una realización de la preparación de parche de tipo depósito de la presente invención.

En las Figuras, 1 es un revestimiento desprendible, 2 es una capa adhesiva que contiene fármaco, 2' es una capa adhesiva, 3 es una película de control de permeación de fármaco, 4 es una capa de depósito de fármaco, y 5 es un soporte.

Descripción de las realizaciones

La presente invención se explica a continuación haciendo referencia a las realizaciones de la misma.

La composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco de la presente invención (de aquí en adelante referida simplemente como "la composición de la presente invención") principalmente comprende un alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono y un alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono y una amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono, en donde la cantidad de alcohol polivalente con respecto a 100 partes en peso del peso total de alcohol polivalente, alcohol superior y amina orgánica es 90 - 97 partes en peso.

Como el alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono, se usa generalmente un alcohol monovalente. La estructura del mismo no está particularmente limitada, y puede ser una cadena lineal o ramificada,

preferentemente una cadena lineal. Además, el número de enlaces no saturados puede ser uno o más, preferentemente uno o dos. Los ejemplos específicos incluyen alcohol oleílico, trans-2-dodecenol, 2,4-dodecadien-1-ol, trans-2-tridecen-1-ol, trans-9-octadecenol, cis,cis-9,12-octadecadien-1-ol y similares. Se pueden utilizar uno o más tipos de alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono.

5 Como alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono (de aquí en adelante también denominado simplemente "alcohol polivalente"), puede utilizarse un alcohol divalente o trivalente, y su estructura no está particularmente limitada. Los ejemplos específicos incluyen propilenglicol, butilenglicol, glicerol, dipropilenglicol, octanodiol y similares. De estos, es preferible uno que tiene 3 - 4 átomos de carbono, y son particularmente preferidos propilenglicol y butilenglicol. Se pueden utilizar uno o más tipos de alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono.

10 La composición de la presente invención además contiene una amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono. La amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono muestra una acción para aumentar la solubilidad de un fármaco, particularmente un fármaco ácido, en una preparación y la piel, y es ventajosa para la absorbabilidad transdérmica de un fármaco ácido. Como la amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono, se puede usar una amina primaria, secundaria o terciaria. Aunque su estructura no está particularmente limitada, son preferibles monoetanolamina, monoisopropanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, triisopropanolamina, etilendiamina, tris (hidroximetil) aminometano y similares. Son más preferidas dietanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, triisopropanolamina y similares.

15 La composición de la presente invención puede mejorar la absorción transdérmica de varios fármacos. Es decir, una composición farmacéutica superior en absorbabilidad transdérmica se puede producir combinando un compuesto básico para ser utilizado como ingrediente activo de diversos productos farmacéuticos o una sal del mismo, y la composición de la presente invención. El fármaco no está particularmente limitado, siempre y cuando tenga la propiedad que permita la administración a través de la piel de un mamífero tal como seres humanos y similares, es decir, absorbabilidad transdérmica. Los ejemplos específicos incluyen anestésicos generales, sedantes hipnóticos, fármacos antiepilépticos, fármacos antiflogísticos analgésicos antipiréticos, fármacos antivertiginosos, fármacos psiconeuróticos, anestésicos tópicos, relajantes de los músculos esqueléticos, fármacos autonómicos, fármacos antispasmódicos, fármacos antiparkinsonianos, fármacos anti-histamínicos, estimulantes cardíacos, fármacos para la arritmia, diuréticos, fármacos hipotensores, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos para la arteriosclerosis, fármacos para el órgano circulatorio, anapnoicos, expectorantes antitusivos, fármacos hormonales, fármacos externos para las enfermedades purulentas, fármacos analgésicos, antipruríticos-estípticos-antifoligísitos, fármacos para enfermedades parásitas de la piel, fármacos hemostáticos, fármacos para el tratamiento de la gota, fármacos para la diabetes, fármacos antineoplásicos, antibióticos, fármacos para la terapia química, narcóticos, fármacos anti-esquizofrénicos, antidepresivos, auxiliares para dejar de fumar y similares.

20 La composición de la presente invención que contiene una amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono es particularmente ventajosa para la mejora de la absorción transdérmica de un fármaco ácido. Esto se considera atribuible a la acción de la amina orgánica para mejorar notablemente la solubilidad de un fármaco ácido en una preparación y la piel. En la presente invención, se entiende por "fármaco ácido" un compuesto que tiene un grupo funcional ácido tal como un grupo carboxi, un grupo sulfa, un grupo tiol, un grupo ácido fosfórico, un grupo hidroxilo aromático y similar en una molécula, que se utiliza como ingrediente activo de diversos productos farmacéuticos, o una de sus sales, independientemente de la presencia o ausencia de un grupo funcional básico en la molécula. Cuando el fármaco ácido es particularmente un compuesto que tiene varios grupos funcionales en una molécula, todos los grupos funcionales plurales son preferentemente grupos funcionales ácidos.

25 El "fármaco básico" significa un compuesto que tiene un grupo funcional básico tal como un grupo amino, un grupo imino y similar pero que no tiene un grupo funcional ácido en una molécula, que se utiliza como un ingrediente activo de diversos productos farmacéuticos, o una sal del mismo. El "fármaco neutro" significa un compuesto libre de grupo funcional y grupo funcional básico en una molécula, que se utiliza como ingrediente activo de diversos productos farmacéuticos.

30 El contenido de cada componente en la composición de la presente invención puede determinarse en forma apropiada de acuerdo a la clase de un fármaco deseado para mostrar una mejora en la absorción transdérmica, tasa de absorción transdérmica deseada y similar. La cantidad de alcohol polivalente en el peso total de alcohol polivalente, alcohol superior no saturado y amina orgánica (100 partes en peso) es 90 - 97 partes en peso, siendo el resto alcohol superior y amina orgánica. La relación en peso de la mezcla de alcohol superior y amina orgánica (alcohol superior:amina orgánica) es preferentemente 0,01:99,99 - 99,99:0,01, more preferentemente 0,1:99,9 - 99,9:0,1, particularmente preferentemente 1:99 - 99:1, mucho más preferentemente 30:70 - 70:30.

35 La composición de la presente invención se utiliza para la preparación de una preparación de absorción transdérmica junto con un fármaco. Los ejemplos de la forma de dosificación de la preparación de absorción transdérmica incluyen ungüento, crema, líquido, loción, linimento, cataplasma, emplasto (yeso), preparación adhesiva y similar. En muchos casos, la composición de la presente invención se prepara generando una composición que contiene fármaco que además contiene un fármaco. Desde el aspecto de mejorar el efecto sobre la

absorción transdérmica de un fármaco, el contenido del fármaco en la composición que contiene fármaco es preferentemente una concentración de saturación o no inferior al 80% en peso de la concentración de saturación. Típicamente, 0,1 - 40 partes en peso, more preferentemente 0,5 - 35 partes en peso, particularmente preferentemente 1,0 - 30 partes en peso, de un fármaco está preferentemente contenido en la cantidad total de alcohol polivalente, alcohol superior y amina orgánica (100 partes en peso).

A continuación se explica una preparación de parche que utiliza la composición de la presente invención.

La preparación de parche de la presente invención puede ser, lo que se llama, una preparación de parche matriz de tipo que tiene una capa adhesiva que contiene fármaco provista en una superficie de un soporte o, lo que se llama, una preparación de parche de tipo depósito que tiene una capa adhesiva y una capa de depósito de fármaco provista en una superficie de un soporte.

<Preparación de parche de tipo matriz>

Fig. 1 muestra una realización típica de una preparación de parche de tipo matriz, en donde una capa adhesiva que contiene fármaco (2) y un revestimiento desprendible (1) se laminan en este orden sobre la superficie de un soporte (5). En una preparación de parche de tipo matriz, una capa adhesiva que contiene fármaco que contiene la composición de la presente invención se forma sobre una superficie de un soporte.

La capa adhesiva que contiene fármaco puede formarse a través del siguiente proceso:

mezclar la composición que contiene fármaco que se menciona anteriormente preparada añadiendo un fármaco a la composición de la presente invención, aproximadamente 40 - 1900% en peso (preferentemente aproximadamente 67 - 900% en peso) de un polímero adhesivo en base a la composición que contiene fármaco mencionada más arriba y una cantidad adecuada de un disolvente para preparar una composición para formar una capa adhesiva; aplicar la composición para formar una capa adhesiva sobre una superficie de un soporte o una superficie tratada de desprendimiento de un revestimiento desprendible para formar un laminado; y secar del laminado.

Aunque el disolvente no está particularmente limitado, son preferibles acetato de etilo, tolueno, hexano y similares. La capa adhesiva que contiene fármaco puede reticularse y, en este caso, se puede añadir adicionalmente un agente reticulante a la composición para formar una capa adhesiva. La composición para formar una capa adhesiva se puede aplicar a una superficie de un soporte o revestimiento desprendible por, por ejemplo, fundición, impresión, y otra técnica conocida per se por los expertos en la materia. Después de formar una capa adhesiva que contiene fármaco, un revestimiento desprendible o soporte se adhiere preferentemente al mismo para protección, conservación y similares de la capa adhesiva que contiene fármaco.

El polímero adhesivo antes mencionado no está particularmente limitado, y se pueden mencionar polímero acrílico que contiene polímero de éster de ácido (met)acrílico; polímero de caucho tal como copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno y similares; polímero de silicona tal como caucho de silicona, base de dimetilsiloxano, base de difenilsiloxano y similares; polímero de éter vinílico tal como polivinil metil éter, polivinil etil éter, polivinil isobutil éter y similares; polímero de éster de vinilo tal como copolímero de acetato de vinilo-etileno y similares; polímero de éster que consta de un componente de ácido carboxílico tal como tereftalato de dimetilo, isoftalato de dimetilo, ftalato de dimetilo y similares, y un componente de alcohol polivalente tal como etilenglicol y similares.

De estos, un polímero acrílico es preferible desde el aspecto de la compatibilidad con el alcohol polivalente.

Como polímero acrílico, se prefiere uno obtenido por copolimerización de éster alquílico de ácido (met)acrílico como un componente principal y un monómero funcional. Es decir, es preferible un copolímero que comprende 50 - 99 % en peso (preferentemente 60 - 95 % en peso) de un componente monomérico constituido por éster alquílico de ácido (met)acrílico, en donde el resto del componente monomérico es un monómero funcional. El componente principal aquí significa un componente monomérico contenido en una proporción de no menos del 50% en peso del peso total del componente monomérico que constituye el copolímero.

El éster alquílico de ácido (met)acrílico (de ahora en adelante también denominado monómero de componente principal) es generalmente aquel en donde el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 4 - 13 átomos de carbono (por ejemplo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo y similares), y se utilizan uno o más tipos de los mismos.

El monómero funcional tiene al menos un enlace doble no saturado, que está implicado en una reacción de copolimerización, en una molécula y un grupo funcional en la cadena lateral. Ejemplos de los mismos incluyen monómero que contiene grupo carboxilo tal como ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico y similares, monómero que contiene grupo hidroxilo tal como éster hidroxietílico de ácido (met)acrílico, éster hidroxipropílico de ácido (met)acrílico y similares; monómero que contiene grupo sulfoxilo tal como ácido estirenosulfónico, ácido alilsulfónico, (met)acrilato de sulfopropilo, ácido (met)acriloloxinaftalenosulfónico, ácido acrilamida metilpropanosulfónico y similares; monómero que contiene grupo amino tal como éster aminoetilico del ácido (met)acrílico, éster dimetilaminoetilico del ácido (met)acrílico, éster terc-butilaminoetilico del ácido (met)acrílico

y similares; monómero que contiene grupo amida tal como (met)acrilamida, dimetil (met) acrilamida, N-metilol (met) acrilamida, N-metilolpropano (met) acrilamida, N-vinilacetazido y similares; monómero que contiene grupo alcoilo tal como pester metoxietílico de ácido (met)acrílico, éster etoxietílico del ácido (met)acrílico, éster metoxietilenglicol del ácido (met)acrílico, éster metoxi-dietilenglicol del ácido (met)acrílico, éster metoxipolietilenglicol del ácido (met)acrílico, éster de metoxipolipropilenglicol de ácido (met)acrílico, éster de tetrahidrofurilo de ácido (met)acrílico y similares.

Se pueden usar uno o más tipos de tales monómeros funcionales. De éstos, es preferible un monómero que contiene grupo carboxilo, y el ácido (met)acrílico es particularmente preferible a partir de los aspectos de adhesividad sensible a la presión de una capa adhesiva, cohesividad, capacidad de liberación de un fármaco contenido en la capa adhesiva y similares.

Como polímero acrílico, se puede utilizar también uno obtenido por copolimerización adicional del antes mencionado copolímero de éster alquílico del ácido (met)acrílico (monómero del componente principal) y un monómero funcional con otro monómero.

Ejemplos de tales otros monómeros incluyen (met)acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, vinilpiridina, vinilpiperidona, vinilpirimidina, vinilpiperazina, vinilpirrol, vinilimidazol, vinilcaprolactama, viniloxazol y similares. Se pueden usar uno o más tipos de los mismos.

La cantidad de dicho otro monómero que se va a emplear es generalmente preferentemente de aproximadamente 0 a 40% en peso, más preferentemente de aproximadamente 10 a 30% en peso, con respecto al peso total del éster alquílico de ácido (met)acrílico (monómero componente principal) y el monómero funcional.

Como polímero acrílico, se prefiere un terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo como éster alquílico de ácido (met)acrílico, ácido acrílico y N-vinil-2-pirrolidona, y un copolímero obtenido copolimerizando acrilato de 2-etilhexilo, ácido acrílico y N-vinilo -2-pirrolidona en una relación en peso de 40 - 99,8: 0,1 - 10: 0,1 - 50, preferentemente 50 - 89: 1 - 8:10 - 40, es más preferible, ya que se puede lograr una buena adhesividad a la piel humana, y la adhesión y el desprendimiento se pueden repetir fácilmente.

Como polímero de caucho, uno que contiene al menos un tipo seleccionado de poliisobutileno, poliisopreno y copolímero de bloque de estireno-dieno-estireno (copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (SSS), copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, etc.) ya que el componente principal es preferible. Puesto que se puede conseguir simultáneamente elevada estabilidad del fármaco y fuerza adhesiva necesaria y resistencia a la cohesión, es particularmente preferible una mezcla de poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio en viscosidad de 500.000 - 2.100.000, y un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio en viscosidad de 10.000 - 200.000 en una proporción en peso de 95: 5 - 5:95.

El peso molecular medio en viscosidad se obtiene aquí calculando el índice de Staudinger (J_0) de acuerdo a la ecuación de Schulz-Blaschke a partir del tiempo de flujo de capilaridad del viscosímetro de Ubbelohde a 20 ° C, y aplicando el valor de J_0 a las siguientes ecuaciones.

[Fórmula 1]

$J_0 = n_{sp} / \{ c (1 + 0,31 n_{sp}) \}$ (ecuación de Schulz-Blaschke)

$n_{sp} = t/t_0 - 1$

t: tiempo de flujo de la solución (de acuerdo a una corrección de Hagenbach-couette)

t_0 : tiempo de flujo del disolvente (de acuerdo a una corrección de Hagenbach-couette)

c: concentración de la solución (g / cm³)

$J_0 = 3,06 \times 10^{-2} Mv^{0,65}$

Mv: peso molecular medio en viscosidad

Cuando se utiliza un polímero de caucho, es preferible añadir adicionalmente un agente de pegajosidad, ya que puede mejorar la adhesividad de una capa adhesiva que contiene fármaco a temperatura ambiente. El agente de pegajosidad no está particularmente limitado, y pueden seleccionarse apropiadamente y utilizarse los conocidos en el campo técnico. Los ejemplos de los mismos incluyen resina de petróleo (por ejemplo, resina de petróleo aromática, resina de petróleo alifática y similares), resina terpénica, resina de colofonia, resina de cumarona indeno, resina de estireno (por ejemplo, resina de estireno, poli (α-metilestireno) y similares), resina de petróleo hidrogenado (por ejemplo, resina de hidrocarburo saturado alicíclico y similares) y similares. De éstos, es preferible una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, ya que la estabilidad del fármaco se hace fina. Una o más clases de agentes de pegajosidad se pueden utilizar en combinación, y la cantidad del agente de pegajosidad es generalmente 33 - 300% en peso, preferentemente 50 - 200% en peso, con respecto al peso total del polímero de caucho.

En la preparación de parche de la presente invención, el contenido de la composición para mejorar la absorción transdérmica del fármaco de la presente invención en la capa adhesiva que contiene fármaco es preferentemente 5 - 70 % en peso, más preferentemente 10 - 60 % en peso, de la capa adhesiva que contiene fármaco como 100 % en peso.

- 5 Cuando se desea, la capa adhesiva que contiene fármaco puede contener además un plastificante. El plastificante no está particularmente limitado, siempre que plastifique el adhesivo para conferir una sensación suave a la capa adhesiva, y reducir el dolor y la irritación de la piel causada por la fuerza de adhesión de la piel durante el desprendimiento de la preparación de parche de la piel. Cuando se añade un plastificante a una capa adhesiva que contiene fármaco, éste se añade, junto a la composición de la presente invención, a una composición para formar
10 una capa adhesiva durante la preparación de la composición. Un plastificante se añade preferentemente en una proporción de 1 - 70% en peso, más preferentemente 20 - 60% en peso, de la capa adhesiva que contiene fármaco como 100% en peso.

- Los ejemplos preferibles del plastificante incluyen grasas y aceites tales como aceite de oliva, aceite de ricino, escualeno, lanolina, disolventes orgánicos tales como sulfóxido de decilmetilo, sulfóxido de metiloctilo, sulfóxido de
15 dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, metilpirrolidona, dodecilpirrolidona, tensioactivos tales como éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, éster de sorbitán de ácido graso, éster de ácido graso de polioxietileno, ésteres de ácido graso tales como ftalato de dibutilo, ftalato de diheptilo, ftalato de dioctilo y similares, ésteres de ácido sebacato tales como sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dioctilo y similares, e hidrocarburos tales como parafina líquida, ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, adipato de diisopropilo, palmitato de
20 isopropilo, palmitato de octilo, miristato de isopropilo, miristato de isotridecilo, laurato de etilo y similares, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de propilenglicol, alcohol estearílico etoxilado, éster de ácido carboxílico de pirrolidona y similares. Cualquiera de estos tipos se pueden usar solos, o se pueden usar dos o más de ellos en combinación.

- Se puede introducir una estructura de reticulación en la capa adhesiva que contiene fármaco. Para este fin, la capa
25 adhesiva que contiene fármaco puede someterse a un tratamiento físico de reticulación por irradiación tal como irradiación UV, irradiación por haz de electrones y similares, o un tratamiento químico de reticulación que utiliza varios agentes reticulantes tales como compuestos de isocianato (por ejemplo, isocianatos trifuncionales y similares), peróxido orgánico, sal organometálica, alcoholato metálico, compuesto quelato metálico, compuesto polifuncional (agentes reticulantes externos polifuncionales y monómeros polifuncionales para reticulación interna tales como
30 diacrilato, dimetacrilato y similares) y similares. Cuando se realiza un tratamiento químico de reticulación, se añade un agente de reticulación, junto con la composición de la presente invención, a una composición para formar una capa adhesiva, se aplica la composición para formar una capa adhesiva sobre una superficie de un soporte o de una superficie tratada de desprendimiento de un revestimiento desprendible y se seca para formar una capa adhesiva que contenga fármaco, el revestimiento desprendible o el soporte se adhiere sobre la capa adhesiva que contiene
35 fármaco, y el laminado se deja derecho a 60 - 90 ° C, preferentemente 60 - 70 ° C, durante 24 - 48 horas para mejorar la reacción de reticulación, por lo que se forma una capa adhesiva que contiene fármaco que tiene una estructura de reticulación.

- En la preparación de parche de la presente invención, si bien el espesor de la capa adhesiva que contiene fármaco no es particularmente limitado, éste es preferentemente 20 - 300 µm, más preferentemente 30 - 300 µm, mucho
40 más preferentemente 50 - 300 µm. Cuando el espesor de la capa adhesiva es inferior a 20 µm, puede ser difícil obtener suficiente fuerza adhesiva y contener una cantidad eficaz de un fármaco. Cuando el espesor de la capa adhesiva excede de 300 µm, la formación de una capa adhesiva puede resultar difícil (dificultad de recubrimiento).

- Aunque el soporte no está particularmente limitado, es específicamente, por ejemplo, una única película tal como poliéster (por ejemplo, tereftalato de polietileno) (PET), nylon, cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno,
45 copolímero de etileno-acetato de vinilo, politetrafluoroetileno, resina de ionómero y similar, lámina de metal, o una película laminada de dos o más tipos de películas seleccionadas a partir de los mismos y similares. Para mejorar la adhesividad (propiedad de anclaje) de un soporte a una capa adhesiva, el soporte es preferentemente una película laminada de una película no porosa constituida por el material antes mencionado y una película porosa mencionada a continuación, y una capa adhesiva se forma preferentemente en la lado de la película porosa. El espesor de la
50 película no porosa es preferentemente 2 - 100 µm, más preferentemente 2 - 50 µm.

- La película porosa no está particularmente limitada siempre que mejore la propiedad de anclaje a una capa adhesiva y, por ejemplo, se puede mencionar papel, tela tejida, tela no tejida (por ejemplo, poliéster (por ejemplo, poli
55 (tereftalato de etileno) (PET) y similar) tela no tejida y similar), la película mencionada más arriba con perforación mecánica (por ejemplo, películas simples tales como poliéster, nylon, Saran (marca comercial), polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, copolímero de etileno - acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, lámina de metal, poli (tereftalato de etileno) y similar, y una película laminada por laminación de uno o más tipos de estos y similares) y similares. Particularmente, se prefieren papel, tela tejida y tela no tejida (por ejemplo, tela no tejida de poliéster, tela no tejida de poli (tereftalato de etileno) y similar) para proporcionar flexibilidad del soporte. Cuando se utiliza una película porosa, por ejemplo, tela tejida o no tejida, su peso es
60 preferentemente 5 - 30 g / m² para mejorar la propiedad de anclaje.

La película laminada como un soporte se produce por un método de producción conocido de una película laminada tal como método de laminación en seco, método de laminación en húmedo, método de laminación por extrusión, método de laminación en caliente, método de laminación por coextrusión y similares.

- 5 Aunque el espesor del soporte no está particularmente limitado, es preferentemente 2 - 200 μm , más preferentemente 10 - 50 μm . Cuando es inferior a 2 μm , la propiedad de manipulación tal como la propiedad de autosuporte y similar tiende a disminuir, y cuando supera las 200 μm , se produce una sensación desagradable (sensación de rigidez) hasta degradar a menudo la capacidad de seguimiento.

- 10 Los Ejemplos del revestimiento desprendible incluyen un revestimiento desprendible que tiene una capa con tratamiento de desprendimiento compuesta por un agente de tratamiento de desprendimiento, que se forma sobre la superficie de un sustrato para un revestimiento desprendible, una película plástica que tiene alta capacidad de separación en sí misma, un revestimiento desprendible que tiene una capa de liberación comprendida por la mencionada película plástica que tiene una alta capacidad de separación, que se forma sobre la superficie de un sustrato para revestimiento desprendible y similar. La superficie de liberación del revestimiento desprendible puede ser solamente una superficie del sustrato o ambas superficies del mismo.

- 15 En tal revestimiento desprendible, el agente de tratamiento de desprendimiento no está particularmente limitado y ejemplos de los mismos incluyen agentes de liberación tales como un polímero que contiene grupo alquilo de cadena larga, polímero de silicona (agente de liberación de silicona), polímero de flúor (agente de liberación de flúor) y similares. Ejemplos del sustrato para un revestimiento desprendible incluyen películas plásticas tales como película de poli(tereftalato de etileno) (PET), película de poliimida, película de polipropileno, película de polietileno, 20 película de policarbonato, película de poliéster (excluyendo PET) y similares y película plástica de deposición en fase vapor de un metal obtenida por deposición en fase vapor de un metal sobre estas películas; papeles tales como papel japonés, papel extranjero, papel craft, papel glassine, papel de calidad y similares; sustratos hechos de un material fibroso tal como tela no tejida, tela y similares; papel metálico y similares.

- 25 Los ejemplos de la película de plástico que tiene una alta capacidad de separación en sí misma incluyen copolímeros de etileno- α -olefina (copolímero de bloques o copolímero aleatorio) tales como polietileno (polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, etc.), polipropileno, copolímero de etileno-propileno y similar, película de poliolefina fabricada de una resina de poliolefina constituida por una mezcla de los mismos; película de Teflón (marca registrada) y similares.

- 30 Una capa de liberación sobre la superficie del sustrato antes mencionado para un revestimiento desprendible se puede formar laminando o recubriendo un material de la película de plástico mencionada anteriormente que tiene alta separabilidad sobre el sustrato mencionado anteriormente para un revestimiento desprendible.

Aunque el espesor (espesor total) del revestimiento desprendible no está particularmente limitado, generalmente no es superior a 200 μm , preferentemente 25 - 100 μm .

<Preparación de parche de tipo depósito>

- 35 La Fig. 2 muestra un ejemplo típico de una preparación de parche de tipo depósito, en donde una capa de depósito de fármaco (4), una película de control de permeación de fármaco (3), una capa adhesiva (2'), y un revestimiento desprendible (1) se laminan en este orden sobre una superficie de un soporte (5).

- 40 En una preparación de parche de tipo depósito la composición de la presente invención en general se utiliza para una capa de depósito de fármaco. Es decir, se añade un fármaco a la composición de la presente invención para dar una composición que contiene fármaco, que se aplica a una capa de depósito de fármaco. La composición que contiene fármaco puede contener además un estabilizador de fármaco, un agente gelificante y similares. Además, también puede aplicarse a una capa de depósito de fármaco por impregnación de una tela no tejida y similar con una composición que contiene fármaco.

- 45 Los materiales, grosor, etc. que se utilizan para el soporte (5) y revestimiento desprendible (1) son básicamente los mismos que los de la preparación de parche de tipo matriz antes mencionados. Como una película de control de la permeación de fármaco (3), se puede mencionar una película de micro poros que tiene un tamaño medio de poro de 0,1 - 1 μm . Como material para la película de micro poros, se utilizan poliolefina, tal como polipropileno, polietileno y similares, politetrafluoroetileno y similares. Aunque el espesor de la película de control de la penetración del fármaco es generalmente de 1 μm - 200 μm , es deseable que sea de 10 μm - 100 μm , particularmente por los aspectos de 50 facilidad de producción, rigidez apropiada y similar.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos Comparativos, que no deben ser interpretados como limitativos. En la siguiente descripción, partes o % significa partes en peso o % en peso.

<Preparación de la composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco>

Ejemplos 1 - 6 y Ejemplos Comparativos 1 – 11

- 5 Los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 1 se mezclaron, se añadió además un fármaco en una cantidad de una concentración de saturación o superior, y la mezcla se agitó completamente y se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de 0,45 µm para dar una composición que contiene fármaco para la preparación de parche, que contenía el fármaco en una concentración de saturación. Como el fármaco, se utilizó la indometacina, que es un fármaco ácido. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

Tabla 1

	PG	SA	ISA	OA	MEA	DEA	DIPA	TEA	TIPA	IND
Ejemplo 1	98			2						saturado
Ejemplo 2	96			2			2			saturado
Ejemplo 3	96			2	2					saturado
Ejemplo 4	96			2		2				saturado
Ejemplo 5	96			2				2		saturado
Ejemplo 6	98			2					2	saturado
Ejemplo Comparativo 1	98	2								saturado
Ejemplo Comparativo 2	98		2							saturado
Ejemplo Comparativo 3	96		2				2			saturado
Ejemplo Comparativo 4	100									saturado
Ejemplo Comparativo 5			100							saturado
Ejemplo Comparativo 6				100						saturado
Ejemplo Comparativo 7	98				2					saturado
Ejemplo Comparativo 8	98					2				saturado
Ejemplo Comparativo 9	98						2			saturado
Ejemplo Comparativo 10	98							2		saturado
Ejemplo Comparativo 11	98								2	saturado

- 10 Las abreviaturas en la Tabla 1 significan lo siguiente. PG: propilenglicol, LA: alcohol laurílico, ISA: alcohol isostearílico, OA: alcohol oleílico, MEA: monoetanolamina, DEA: dietanolamina, DIPA: diisopropanolamina, TEA: trietanolamina, TIPA: triisopropanolamina, IND: indometacina

Para evaluar la permeabilidad cutánea de la indometacina en los Ejemplos 1 - 6 y Ejemplos Comparativos 1 - 11, se realizó el siguiente ensayo (Ejemplo Experimental 1). La Tabla 2 muestra los resultados del mismo.

Ejemplo Experimental 1 (ensayo de permeabilidad de la piel)

La piel aislada de un ratón sin pelo se montó en una célula para el experimento de permeación de la piel (área efectiva 9 mm²) de manera que el lado del estrato córneo era una fase del donante y el lado del corium era una fase del receptor, se añadió una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco (127 µl) que contiene un fármaco desde la parte superior y se llevó a cabo un experimento de permeación cutánea durante 24 horas. Como solución receptora, se usó una solución de PBS (-) desaireada (solución salina tamponada con fosfato). La solución del receptor se muestreó en el tiempo y la concentración del fármaco permeado se cuantificó por HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento).

Tabla 2

	Cantidad de permeación acumulada de 8 horas (µg/cm ² /8 h)	Cantidad de permeación acumulada de 24 horas (µg /cm ² /24 h)
Ejemplo 1	643,42	1826,33
Ejemplo 2	869,97	4842,33
Ejemplo 3	636,61	3187,64
Ejemplo 4	1187,03	6287,47
Ejemplo 5	1109,44	4587,85
Ejemplo 6	839,03	3366,34
Ejemplo Comparativo 1	1,9,33	2415,06
Ejemplo Comparativo 2	134,13	673,72
Ejemplo Comparativo 3	234,91	1581,73
Ejemplo Comparativo 4	0	30,31
Ejemplo Comparativo 5	9,07	67,64
Ejemplo Comparativo 6	10,83	68,41
Ejemplo Comparativo 7	2,49	272,47
Ejemplo Comparativo 8	14,12	66,29
Ejemplo Comparativo 9	0,31	274,4
Ejemplo Comparativo 10	1,11	17,56
Ejemplo Comparativo 11	1,78	341,01

En la Tabla 2, por comparación del Ejemplo 1 y Ejemplos Comparativos 4, 6, la permeabilidad del fármaco fue muy baja en el Ejemplo Comparativo 4 que utiliza solamente propilenglicol, que es un alcohol polivalente, y Ejemplo Comparativo 6 que utiliza solamente alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, pero aumentó marcadamente en el Ejemplo 1 que utiliza propilenglicol y alcohol oleílico en combinación en comparación con los Ejemplos Comparativos 4, 6, donde el efecto mejorador en la absorción transdérmica de un fármaco por la combinación fue sinérgica.

A partir de estos resultados, se ha aclarado que la combinación de propilenglicol, que es un alcohol polivalente, y alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, mejora marcadamente la permeabilidad transdérmica de un fármaco ácido.

Por comparación del Ejemplo 2 y Ejemplos Comparativos 4, 6, 9 la permeabilidad del fármaco fue muy baja en el Ejemplo Comparativo 4 que utiliza solamente propilenglicol, que es un alcohol polivalente, y Ejemplo Comparativo 6 que utiliza solamente alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, pero mejoró en el Ejemplo Comparativo 9 que utiliza propilenglicol y diisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación en comparación con los Ejemplos Comparativos 4, 6. En el Ejemplo 2 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico y diisopropanolamina en combinación, la permeabilidad del fármaco además aumentó marcadamente, donde el efecto

mejorador en la absorción transdérmica de un fármaco por la combinación fue sinérgica.

Por comparación del Ejemplo 3 y Ejemplos Comparativos 4, 6, 7 la permeabilidad del fármaco fue muy baja en el Ejemplo Comparativo 4 que utiliza solamente propilenglicol, que es un alcohol polivalente, y Ejemplo Comparativo 6 que utiliza solamente alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, pero mejoró en el Ejemplo Comparativo 7 que utiliza propilenglicol y monoetanolamina, que es una amina orgánica, en combinación en comparación con los Ejemplos Comparativos 4, 6. En el Ejemplo 3 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico y monoetanolamina en combinación, la permeabilidad del fármaco además aumentó marcadamente, donde el efecto mejorador en la absorción transdérmica de un fármaco por la combinación fue sinérgica.

Por comparación del Ejemplo 4 y Ejemplos Comparativos 4, 6, 8 la permeabilidad del fármaco fue muy baja en el Ejemplo Comparativo 4 que utiliza solamente propilenglicol, que es un alcohol polivalente, y Ejemplo Comparativo 6 que utiliza solamente alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, pero mejoró en el Ejemplo Comparativo 8 que utiliza propilenglicol y dietanolamina, que es una amina orgánica, en combinación en comparación con los Ejemplos Comparativos 4, 6. En el Ejemplo 4 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico y dietanolamina en combinación, la permeabilidad del fármaco además aumentó marcadamente, donde el efecto mejorador en la absorción transdérmica de un fármaco por la combinación fue sinérgica.

Por comparación del Ejemplo 5 y Ejemplos Comparativos 4, 6, 10 la permeabilidad del fármaco fue muy baja en el Ejemplo Comparativo 4 que utiliza solamente propilenglicol, que es un alcohol polivalente, y Ejemplo Comparativo 6 que utiliza solamente alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, pero mejoró en el Ejemplo Comparativo 10 que utiliza propilenglicol y trietanolamina, que es una amina orgánica, en combinación en comparación con los Ejemplos Comparativos 4, 6. En el Ejemplo 5 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico y trietanolamina en combinación, la permeabilidad del fármaco además aumentó marcadamente, donde el efecto mejorador en la absorción transdérmica de un fármaco por la combinación fue sinérgica.

Por comparación del Ejemplo 6 y Ejemplos Comparativos 4, 6, 11 la permeabilidad del fármaco fue muy baja en el Ejemplo Comparativo 4 que utiliza solamente propilenglicol, que es un alcohol polivalente, y Ejemplo Comparativo 6 que utiliza solamente alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, pero mejoró en el Ejemplo Comparativo 11 que utiliza propilenglicol y triisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación en comparación con los Ejemplos Comparativos 4, 6. En el Ejemplo 6 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico y triisopropanolamina en combinación, la permeabilidad del fármaco además aumentó marcadamente, donde el efecto mejorador en la absorción transdérmica de un fármaco por la combinación fue sinérgica.

A partir de los resultados anteriores, se ha aclarado que la combinación de alcohol polivalente, alcohol superior no saturado y amina orgánica mejora notablemente la permeabilidad transdérmica de un fármaco ácido.

Ejemplo 7 y Ejemplos Comparativos 12, 13

Se mezclaron los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 3, se añadió adicionalmente un fármaco en una cantidad de una concentración de saturación o superior, y la mezcla se agitó completamente y se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de 0,45 µm para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica, que contenía el fármaco en una concentración de saturación. Como el fármaco, se utilizó valsartán, que es un fármaco ácido. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

Tabla 3

	PG	OA	DIPA	VAL
Ejemplo 7	96	2	2	saturado
Ejemplo Comparativo 12	100			saturado
Ejemplo Comparativo 13	98		2	saturado

Nota) PG: propilenglicol, OA: alcohol oleílico, DIPA: diisopropanolamina, VAL: valsartán

Las composiciones del Ejemplo 7 y Ejemplos Comparativos 12, 13, que contienen valsartán en una concentración de saturación, se sometieron a un ensayo de permeabilidad cutánea similar al del Ejemplo Experimental 1 antes mencionado. La Tabla 4 muestra los resultados del mismo.

Tabla 4

	Cantidad de permeación acumulada de 8 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{ h}$)	Cantidad de permeación acumulada de 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{ h}$)
Ejemplo 7	310,92	1564,86
Ejemplo Comparativo 12	0	4,25
Ejemplo Comparativo 13	0	9,35

Por comparación del Ejemplo 7 y Ejemplos Comparativos 12, 13, la permeabilidad del fármaco fue muy baja en el Ejemplo Comparativo 12 que utiliza solamente propilenglicol, que es un alcohol polivalente, pero mejoró algo en el Ejemplo Comparativo 13 que utiliza propilenglicol y diisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación en comparación con Ejemplo Comparativo 12. En contraste, en el Ejemplo 7 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, y diisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación, la permeabilidad del fármaco aumentó marcadamente, donde el efecto mejorador sobre la absorción transdérmica de un fármaco por la combinación fue sinérgica.

Ejemplos 8, 9 y Ejemplos Comparativos 14, 15

Los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 5 se mezclaron, se mezcló adicionalmente un fármaco en una cantidad de una concentración de saturación o superior, y la mezcla se agitó completamente y se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de $0,45\text{ }\mu\text{m}$ para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que contenía el fármaco en una concentración de saturación. Como fármaco, se utilizó zolmitriptán, que es un fármaco básico. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

Tabla 5

	PG	OA	DIPA	ZLM
Ejemplo Comparativo 14	100			saturado
Ejemplo Comparativo 15	98		2	saturado
Ejemplo 8	98	2		saturado
Ejemplo 9	96	2	2	saturado

Nota) PG: propilenglicol, OA: alcohol oleílico, DIPA: diisopropanolamina, ZLM: zolmitriptán

Las composiciones de los Ejemplos 8, 9 y Ejemplos Comparativos 14, 15, que contienen zolmitriptán en una concentración de saturación, se sometieron a un ensayo de permeabilidad cutánea similar al del Ejemplo Experimental 1 antes mencionado. La Tabla 6 muestra los resultados del mismo.

Tabla 6

	Cantidad de permeación acumulada de 8 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{ h}$)	Cantidad de permeación acumulada de 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{ h}$)
Ejemplo Comparativo 14	0,35	9,03
Ejemplo Comparativo 15	0,4	6,72
Ejemplo 8	366,76	2185,14
Ejemplo 9	268,17	1615,29

A partir de la Tabla 6, en comparación con el Ejemplo Comparativo 14 que utiliza solamente propilenglicol y Ejemplo Comparativo 15 que utiliza propilenglicol y diisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación, la permeabilidad del fármaco aumentó marcadamente en el Ejemplo 8 que utiliza propilenglicol y alcohol oleílico, que

es un alcohol superior no saturado, en combinación y Ejemplo 9 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, y diisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación. Sin embargo, el Ejemplo 9 mostró permeabilidad algo más baja que el Ejemplo 8, a partir de lo cual se descubrió que la aplicación de una composición que contiene alcohol polivalente, alcohol superior no saturado y amina orgánica en combinación a un fármaco básico no proporciona un remarcado efecto mejorador de permeabilidad del fármaco atribuible a la combinación con una amina orgánica, a diferencia de su aplicación a un fármaco ácido.

Ejemplos 10, 11 y Ejemplos Comparativos 16, 17

Los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 7 se mezclaron, se mezcló adicionalmente un fármaco en una cantidad de una concentración de saturación o superior e, y la mezcla se agito completamente y se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de 0,45 µm para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que contenía el fármaco en una concentración de saturación. Como el fármaco, se utilizó estradiol, que es un fármaco neutral. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

Tabla 7

	PG	OA	DIPA	EST
Ejemplo Comparativo 16	100			saturado
Ejemplo Comparativo 17	98		2	saturado
Ejemplo 10	98	2		saturado
Ejemplo 11	96	2	2	saturado

Nota) PG: propilenglicol, OA: alcohol oleílico, DIPA: diisopropanolamina, EST: estradiol

Las composiciones de los Ejemplos 10, 11 y Ejemplos Comparativos 16, 17, que contienen estradiol a una concentración de saturación, se sometieron a un ensayo de permeabilidad cutánea similar al del Ejemplo Experimental 1 antes mencionado. La Tabla 8 muestra los resultados de los mismos.

Tabla 8

	Cantidad de permeación acumulada de 8 horas (µg/cm ² /8 h)	Cantidad de permeación acumulada de 24 horas (µg/cm ² /24 h)
Ejemplo Comparativo 16	2,27	26,19
Ejemplo Comparativo 17	2,05	8,67
Ejemplo 10	13,64	29,56
Ejemplo 11	15,69	27,48

A partir de la Tabla 8, en comparación con el Ejemplo Comparativo 16 que utiliza solamente propilenglicol y Ejemplo Comparativo 17 que utiliza propilenglicol y diisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación, la permeabilidad del fármaco aumentó en el Ejemplo 10 que utiliza propilenglicol y alcohol oleílico que es un alcohol superior no saturado, en combinación y Ejemplo 11 que utiliza propilenglicol, alcohol oleílico, que es un alcohol superior no saturado, y diisopropanolamina, que es una amina orgánica, en combinación. Sin embargo, la permeabilidad del Ejemplo 10 y el Ejemplo 11 fue equivalente, de la cual se ha descubierto que la aplicación de una composición que contiene alcohol polivalente, alcohol superior no saturado y amina orgánica en combinación con un fármaco neutro no proporciona un notable efecto de mejora de permeabilidad atribuible a la combinación con una amina orgánica, a diferencia de su aplicación de la misma con un fármaco ácido.

<Formulación de preparación de parche>

(Ejemplo 12)

(1) Preparación de una solución de polímero acrílico

Bajo una atmósfera de gas inerte, se añadieron acrilato de 2-etilhexilo (75 partes), N-vinil-2-pirrolidona (22 partes), ácido acrílico (3 partes) y azobisisobutironitrilo (0,2 partes) a acetato de etilo. Se realizó la polimerización de la solución a 60 ° C para dar una solución de polímero acrílico (contenido de sólidos poliméricos: 28a).

(2) Formulación de preparación de parche acrílico

- 5 A la composición antes mencionada para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco de la presente invención (30 partes), que contiene el fármaco, se añade una solución de polímero acrílico en una cantidad para obtener un contenido de sólido polimérico de 49,7 partes, miristato de isopropilo (20 partes), y 0,3 partes de un agente de reticulación, y la mezcla se agita completamente para dar una composición (solución de revestimiento) para formar una capa adhesiva. Esto se aplica a una superficie de una película de poli (tereftalato de etileno) (en lo sucesivo referida como PET) (espesor 75µm) como un revestimiento desprendible de tal manera que el espesor después del secado sea de 200 µm, y se seca para formar una capa adhesiva.
- 10 A la capa adhesiva se adhiere una superficie de tela no tejida de una película de PET (espesor 2 µm) –laminado de tela no tejida (peso de la tela 12 g / m2) como soporte, y el laminado es sometido a un tratamiento de envejecimiento (tratamiento de reticulación de capa adhesiva) a 70 ° C durante 48 horas para dar una hoja laminada.
- 15 La hoja laminada se corta en forma de una preparación de parche, y se envasa en un recipiente de envase en una atmósfera con una concentración de oxígeno de 3% o menos para dar una preparación de parche.
- 15 Dado que la composición de la presente invención puede aumentar la absorbabilidad transdérmica de un fármaco, en particular un fármaco ácido, se puede preparar una preparación de absorción transdérmica de un fármaco, particularmente un fármaco ácido que hasta ahora ha sido difícil de formular debido a su baja absorbabilidad transdérmica, aplicando la composición de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que comprende un alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono, un alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono y una amina orgánica que tiene 2 a 9 átomos de carbono, en donde la cantidad de alcohol polivalente con respecto a 100 partes en peso del peso total de alcohol polivalente, alcohol superior y amina orgánica es 90 - 97 partes en peso.
2. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono es un alcohol de cadena lineal.
3. La composición de acuerdo a la reivindicación 1, en donde el alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono comprende alcohol oleílico.
4. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono es una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en propilenglicol, butilenglicol, glicerol, dipropilenglicol y octanediol.
5. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono es una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en monoetanolamina, monoisopropanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, triisopropanolamina, etilenediamina y tris(hidroximetil)aminometano.
6. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición se utiliza para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco ácido.
7. La composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición se utiliza para una preparación de parche.
8. Una preparación de parche que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene fármaco o una capa de depósito de fármaco en una superficie del soporte, en donde la capa adhesiva o capa de depósito de fármaco comprende la composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un fármaco.
9. Uso de una composición que comprende un alcohol superior no saturado que tiene 12 - 20 átomos de carbono, un alcohol polivalente que tiene 3 - 8 átomos de carbono y una amina orgánica que tiene 2 - 9 átomos de carbono, en donde la cantidad de alcohol polivalente con respecto a 100 partes en peso de alcohol polivalente, alcohol superior y amina orgánica es 90 - 97 partes en peso, para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco.

FIG. 1

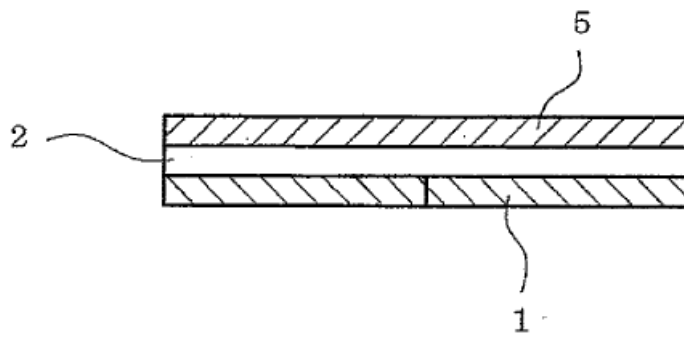


FIG. 2

