

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 038**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/70</b>	(2006.01) <b>A61K 47/38</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/138</b>	(2006.01) <b>A61K 47/44</b>	(2007.01)
<b>A61K 47/06</b>	(2006.01) <b>A61P 9/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/10</b>	(2007.01) <b>A61K 31/15</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/12</b>	(2006.01) <b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/14</b>	(2007.01)	
<b>A61K 47/16</b>	(2006.01)	
<b>A61K 47/18</b>	(2007.01)	
<b>A61K 47/20</b>	(2006.01)	
<b>A61K 47/32</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2010 PCT/JP2010/057659**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10126124**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2010 E 10769822 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2425827**

54 Título: **Preparado transdérmico**

30 Prioridad:

**01.05.2009 JP 2009112234**

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

**01.12.2017**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.  
(100.0%)  
408, Tashirodaikanmachi Tosu-shi  
Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**AMANO, SATOSHI;  
SHINODA, TOMOHIRO y  
KASE, NATSUMI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 645 038 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

Preparado transdérmico

## [Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un preparado transdérmico que suministra de forma continua una cierta cantidad de bisoprolol a través de la piel.

## [Antecedentes de la técnica]

10 Para obtener efectos farmacológicos a partir de un fármaco mediante su administración, se utiliza generalmente un método de administración oral; sin embargo, los métodos de administración transdérmica presentan numerosas ventajas sobre los métodos de administración oral. Por ejemplo, en un método de administración oral, el fármaco absorbido en el intestino, antes de que muestre un efecto farmacológico en un lugar deseado, se metaboliza en primer lugar en el hígado y la mayor parte de su cantidad se descompone; mientras que en un método de administración transdérmica, puesto que el fármaco absorbido no pasa en primer lugar a través del hígado durante su circulación por el cuerpo, el efecto farmacológico no se reduce de forma significativa mediante el metabolismo en el hígado. Además, los métodos de administración transdérmica presentan las ventajas adicionales de que los efectos farmacológicos son de larga duración y los métodos tienen un cierto tipo de características de liberación de fármacos.

20 Asimismo, como ventaja de los métodos de administración transdérmica, se espera una mitigación de los efectos secundarios al mantener una concentración sanguínea constante del fármaco mediante su liberación sostenida. En particular, existe una tendencia a que se prefieran los preparados para administración transdérmica que se pueden administrar durante un periodo de tiempo prolongado (de 1 día a 7 días) desde el punto de vista del cumplimiento de los pacientes. Para fabricar un preparado con una administración a largo plazo (de 1 día a 7 días) de este tipo, una cantidad eficaz del fármaco se debe absorber transdérmicamente durante el periodo de administración; por consiguiente, se debe retener una gran cantidad del fármaco en el preparado. Teniendo en cuenta el área y espesor viables de los preparados, se requiere que un preparado contenga la concentración más elevada posible (al menos un 10% en masa o superior, preferentemente un 20% en masa o superior, y más preferentemente un 30% en masa o superior) de un fármaco. Sin embargo, debido a que muchos fármacos básicos son poco solubles en adhesivos de goma y adhesivos de silicona, es muy difícil que estos adhesivos contengan un fármaco básico con un 10% en masa o superior a la vez que mantienen las propiedades de los adhesivos. En cambio, para producir un preparado de administración transdérmica que comprende un fármaco básico con la concentración elevada de un 10% en masa o superior es conveniente el uso de un adhesivo acrílico que tenga una polaridad elevada en términos de solubilidad de fármacos; sin embargo, numerosos fármacos básicos reaccionan con un éster alquílico del ácido acrílico o con ácido acrílico, es decir, un monómero constitutivo de los adhesivos acrílicos, lo que posiblemente deriva en un problema de disminución del contenido de fármaco, etc.

35 El bisoprolol es un fármaco básico, el cual es un  $\beta$  bloqueante que bloquea selectivamente los receptores  $\beta_1$  del sistema nervioso simpático, no presenta un efecto simpaticomimético intrínseco y es un fármaco terapéutico de la hipertensión esencial.

40 Actualmente, el bisoprolol solo se utiliza en forma de preparado oral en el ámbito clínico y tiene efectos relativamente menores en los conductos bronquiales debido a su elevada selectividad por los  $\beta_1$ . Sin embargo, cuando el bisoprolol se administra oralmente, posiblemente puede inducir síntomas tales como bradicardia, mareos y malestar; desde el punto de vista de la estabilidad de la concentración sanguínea durante un periodo de tiempo prolongado y la sostenibilidad de efectos, se ha deseado el desarrollo de preparados para administración transdérmica tales como parches adhesivos, en lugar de administración oral.

La fluvoxamina es un fármaco básico también, el cual es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), que actúa sobre la reabsorción de serotonina en las sinapsis y es un antidepresivo.

45 Cuando se administra oralmente un SSRI tal como fluvoxamina a un paciente, están involucrados efectos secundarios tales como náuseas, diarrea y trastornos del tracto gastrointestinal, y tiene lugar un defecto de cumplimiento reducido tal como la suspensión de la toma del fármaco. Por lo tanto, en los últimos años se investigan métodos de administración distintos de la administración oral.

50 Teniendo en cuenta tal situación actual, se ha propuesto la preparación de un preparado transdérmico que comprende bisoprolol, en particular, la preparación de un parche adhesivo (bibliografía de patentes 1-4). Por ejemplo, la bibliografía de patentes 4 describe un preparado transdérmico que puede administrar transdérmicamente un fármaco de forma estable durante un periodo de tiempo prolongado, laminando una capa de adhesión a la piel sobre un soporte y una capa de depósito de fármaco que comprende bisoprolol. Sin embargo, puesto que se utiliza un adhesivo acrílico para la capa de depósito de fármaco, el contenido de fármaco tiende a disminuir durante un

periodo prolongado de almacenamiento.

Además, la bibliografía de patentes 5 describe un parche adhesivo que comprende un constituyente selectivo de la inhibición de recaptación de serotonina como componente farmacológicamente activo. Sin embargo, en esta bibliografía, no se da el caso de que el parche adhesivo contenga una elevada concentración de un fármaco básico por medio de la inclusión de un polímero hidrosoluble y no se proporciona tampoco un medio para lograr esto.

Además, en la bibliografía de patentes 6, un dispositivo terapéutico transdérmico que tiene al menos tres capas constituidas por una capa de soporte en la que no penetra el fármaco, una capa de depósito de fármaco que comprende un antagonista de receptores de serotonina situada entre la capa de soporte y una capa de liberación de fármaco, y la capa de liberación de fármaco constituida por una capa adhesiva sensible a la presión que puede controlar la liberación del fármaco. Sin embargo, esta bibliografía no posibilita la contención de un fármaco básico en una concentración elevada ni proporciona un medio para lograr esto.

#### [Lista de citas]

##### Bibliografía de patentes

- Bibliografía de patentes 1: JP A 2007-99759
- 15 Bibliografía de patentes 2: JP A 2003-313122
- Bibliografía de patentes 3: JP A 2008-247899
- Bibliografía de patentes 4: WO 2007/99966
- Bibliografía de patentes 5: JP A 2007-284378
- Bibliografía de patentes 6: WO 98/25592
- 20 Las solicitudes de patente WO 2009/026133 A2, WO 2009/026135 A2 y US 2008/292685 A1 son técnica anterior relevante adicional.

#### [Compendio de la invención]

##### Problema técnico

En tales circunstancias, los inventores de la presente se han percatado de que se deben producir preparados transdérmicos que se puedan administrar de forma estable durante un largo plazo, a la vez que comprendan el fármaco básico bisoprolol en concentraciones elevadas en el preparado y que tengan propiedades excelentes del preparado y estabilidad del bisoprolol a lo largo del tiempo (estabilidad en el contenido). En concreto, un problema que se ha de resolver mediante la presente invención es la provisión de un preparado transdérmico que pueda liberar el fármaco básico bisoprolol de forma continua con una concentración constante durante un largo plazo (1-7 días) y donde su disminución a lo largo del tiempo en contenido de fármaco sea reducida, aunque el preparado contenga una gran cantidad de bisoprolol, y cuyo proceso de producción sea sencillo.

##### Solución al problema

Los inventores de la presente han investigado intensivamente con el fin de resolver el problema anterior y han descubierto que un preparado transdérmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-15 que tiene una configuración en la que una capa adhesiva que comprende el fármaco básico bisoprolol y un polímero hidrosoluble está en el lado de soporte posibilita contener el fármaco básico en concentraciones elevadas y, por tanto, han completado la presente invención.

En concreto, la presente invención se refiere a un preparado transdérmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-15 que tiene un soporte y una capa adhesiva, donde la capa adhesiva comprende un fármaco básico y un polímero hidrosoluble.

Además, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-15 en el que la capa adhesiva está compuesta por múltiples capas, donde la capa adhesiva comprende una capa de depósito de fármaco y una capa de adhesión a la piel, y dicha capa de depósito de fármaco comprende un 30-60% en masa de un fármaco básico y un polímero hidrosoluble.

Asimismo, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde el polímero hidrosoluble es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por un derivado de celulosa, polivinilpirrolidona y copolímero de (met)acrilato de aminoalquilo.

Además, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde el derivado de celulosa es

hidroxipropilcelulosa.

Asimismo, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde la relación en peso del fármaco respecto al polímero hidrosoluble en la capa de depósito de fármaco es de 15:85 a 70:30.

5 Además, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde la capa de adhesión a la piel comprende un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

Asimismo, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde la capa de adhesión a la piel comprende además uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por una goma sintética que no sea un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, una resina fijadora y un plastificante.

10 Además, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde la goma sintética que no sea un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por poliisobutileno, goma de isopreno, copolímero de estireno-butadieno-estireno y goma de estireno-butadieno.

15 Asimismo, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde la resina fijadora es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por un derivado de rosina, una resina de hidrocarburo alicíclico saturado, una resina de hidrocarburo alifático, una resina terpénica y una resina de ácido maleico.

Además, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde el plastificante es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por aceite de petróleo, escualano, escualeno, aceite vegetal, aceite de silicona, ésteres de ácidos dibásicos, goma líquida, ésteres de ácidos grasos líquidos, dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato glicólico, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y crotamitón.

20 Asimismo, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde la capa adhesiva comprende además uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por un solubilizante, un potenciador de la absorción transdérmica, un antioxidante, un relleno, un agente de reticulación, un conservante y un absorbente de UV.

25 Además, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde el solubilizante y/o el potenciador de absorción es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por un ácido graso con un número de 6-20 carbonos en la cadena, alcohol graso, éteres, amida, éster de ácido graso, ácido orgánico aromático, alcohol aromático, éter y éster de ácido orgánico aromático (que puede ser saturado o insaturado, cíclico, lineal o ramificado), así como ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido acético, compuestos monoterpénicos, compuestos sesquiterpénicos, Azone, derivados de Azone, pirotidecano, ésteres de ácidos grasos y glicerina, ésteres de ácidos grasos y propilenglicol, ésteres de ácidos grasos y sorbitán (Span), polisorbato (Tween), ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, aceites de ricino endurecidos con polioxietileno, éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos y sacarosa y aceite vegetal.

30

Asimismo, la presente invención se refiere a dicho preparado transdérmico, donde la relación del espesor de la capa de depósito de fármaco respecto al de la capa de adhesión a la piel es de 1:3 a 5:1.

35 Además, la presente invención se refiere a un método de acuerdo con la reivindicación 16 para producir dicho preparado transdérmico laminando la capa de depósito de fármaco con la capa de adhesión a la piel.

### **Efectos ventajosos de la invención**

40 En cuanto al preparado transdérmico de la presente invención, su proceso de producción es sencillo y el fármaco se puede absorber transdérmicamente con una tasa de permeación cutánea estable de forma continua durante un periodo de tiempo prolongado y la estabilidad del fármaco a lo largo del tiempo es buena, y su adhesión a la piel es buena, con solo una ligera irritación de la piel; por consiguiente, el preparado transdérmico de la presente invención es extremadamente eficaz para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos.

### **[Breve descripción de los dibujos]**

45 [Fig. 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de permeación cutánea de ratones lampiños. (Ejemplo de prueba 3)

[Fig. 2] La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de permeación cutánea de pieles humanas. (Ejemplo de prueba 4)

### **[Descripción de las realizaciones]**

El preparado transdérmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-15 es un parche adhesivo que está constituido por

un soporte y una capa adhesiva, donde la capa adhesiva comprende un fármaco básico y un polímero hidrosoluble.

Además, en el preparado transdérmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, la capa adhesiva está dividida en dos o más, una pluralidad de capas y hay presente una capa de adhesión a la piel como una capa para adherirse a la piel que se sitúa en la parte más alejada del soporte y hay presente una capa de depósito de fármaco entre el soporte y la capa de adhesión a la piel; se prefiere esta configuración en términos de liberación sostenida de fármacos.

5

10

El soporte del preparado transdérmico de la presente invención no está particularmente limitado siempre que pueda retener la capa adhesiva; se puede utilizar cualquier soporte que se pueda estirar o que no se pueda estirar. Los ejemplos no están limitados de forma particular y se pueden seleccionar entre tela tejida, tela entrelazada, tela no tejida, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno, lámina de aluminio, etc., o un material complejo de estos o un laminado de estos.

En particular, se prefiere una lámina que se pueda estirar o que no se pueda estirar a base de tereftalato de polietileno.

15

La capa adhesiva del preparado transdérmico de la presente invención comprende bisoprolol y un polímero hidrosoluble. El polímero hidrosoluble no está limitado de forma particular y algunos ejemplos incluyen derivados de celulosa (hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etc.), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico y copolímero de (met)acrilato de aminoalquilo.

20

Entre estos, desde el punto de vista de que se pueda retener una gran cantidad (concentración elevada) de bisoprolol y que sea excelente en la estabilidad del contenido de fármaco, y excelente en las propiedades de la capa adhesiva (buenas características de cohesión sin sangrado ni flujo en frío), se utilizan preferentemente hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y copolímero de (met)acrilato de aminoalquilo.

La capa adhesiva que comprende un polímero hidrosoluble de este tipo puede comprender bisoprolol a concentraciones elevadas de manera estable, y presenta buenas propiedades de capa adhesiva.

25

La capa adhesiva de la presente invención preferentemente no comprende agua ni alquilos inferiores que tengan un número de carbonos de 1-6, con el fin de garantizar unas buenas propiedades (buenas características de cohesión sin sangrado ni flujo en frío).

El peso molecular (viscosidad nominal) del polímero hidrosoluble afecta a propiedades tales como la cohesión y dureza de la capa adhesiva. En particular, el peso molecular de la hidroxipropilcelulosa (viscosidad real) es preferentemente 1.0 mPA·s - 4000 mPA·s, más preferentemente 1.0 mPA·s - 400 mPA·s.

30

El fármaco utilizado en el preparado transdérmico de la presente invención es bisoprolol. Asimismo, el bisoprolol se utiliza como una base libre o una sal farmacológicamente aceptable.

Las sales farmacológicamente aceptables no están limitadas de forma particular y algunos ejemplos incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, fosfato, formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, citrato, malonato, metanosulfonato y similares.

35

El contenido de bisoprolol mezclado en el preparado transdérmico de la presente invención es, a fin de lograr la administración transdérmica del fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo de aplicación a largo plazo (1-7 días), de un 30-60% en masa, más preferentemente de un 30-50% en masa, basado en la cantidad total de la capa adhesiva o de la capa de depósito de fármaco. El bisoprolol puede estar contenido en la capa de depósito de fármaco en un estado disuelto, estado cristalino supersaturado o estado dispersado.

40

Cuando el contenido de bisoprolol mezclado en el preparado transdérmico es de un 10% en masa o inferior en relación a la cantidad total de la capa adhesiva o la capa de depósito de fármaco, puede que no sea preferible ya que no se puede obtener suficiente permeación cutánea durante el periodo de administración del preparado; cuando el contenido es de un 60% en masa o superior, en ocasiones no se puede mantener suficiente cohesión como parche adhesivo o se puede reducir la estabilidad del contenido. Puesto que el preparado transdérmico de la presente invención comprende un polímero hidrosoluble, este puede retener una gran cantidad de bisoprolol con elevada polaridad o sales farmacológicamente aceptables de este; y de forma simultánea, presenta un bajo grado de

45

disminución del contenido.

En el preparado transdérmico de la presente invención, la relación del contenido de bisoprolol respecto al de polímero hidrosoluble en la capa adhesiva o en la capa de depósito de fármaco es preferentemente de 15:85 a 70:30, más preferentemente de 25:75 a 55:45 y aún más preferentemente de 35:65 a 55:45, desde el punto de vista de garantizar la estabilidad del fármaco a lo largo del tiempo y las propiedades de la capa adhesiva (garantizar cohesión, prevención de sangrado y flujo en frío).

50

En el preparado transdérmico de acuerdo con las reivindicaciones 1-15, es preferible que la capa adhesiva tenga

una configuración en la que cuente con una capa de depósito de fármaco y una capa de adhesión a la piel, donde la capa de depósito de fármaco comprende un fármaco básico y un polímero hidrosoluble y la capa de adhesión a la piel está laminada sobre la capa de depósito de fármaco y ha de estar en contacto con la piel. Asimismo, el preparado transdérmico de la presente invención puede estar además provisto de múltiples capas entre el soporte y la capa de depósito de fármaco o entre la capa de depósito de fármaco y la capa de adhesión a la piel, siempre que se pueda lograr el objeto de la presente invención.

Los ejemplos de agente base de la capa de adhesión a la piel no están limitados de forma particular e incluyen, por ejemplo, adhesivos de goma, adhesivos de silicona y adhesivos acrílicos; preferentemente se incluye un adhesivo de goma como constituyente adhesivo. Como constituyente adhesivo de goma, se utiliza preferentemente en particular copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

En la presente invención, si bien el polímero hidrosoluble utilizado en la capa de depósito de fármaco presenta una polaridad elevada, puesto que el constituyente adhesivo de goma consta de un constituyente monomérico que no posee un grupo funcional de este tipo, este presenta una polaridad baja y propiedades físicas y químicas significativamente diferentes. Puesto que se utiliza bisoprolol como fármaco en la presente invención, laminando la capa de adhesión a la piel que posee un constituyente adhesivo de goma sobre la capa de depósito de fármaco que comprende un polímero hidrosoluble, se puede controlar de forma eficaz el suministro de bisoprolol, que posee una elevada polaridad, desde la capa de depósito de fármaco hacia la capa de adhesión a la piel, de modo que se pueda lograr una absorción transdérmica de bisoprolol sostenida y estable a largo plazo.

El contenido de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno en la capa de adhesión a la piel es preferentemente de un 5 a un 30% en masa; esto se debe a que cuando el contenido es de un 5% en masa o inferior, existe una tendencia a que no se pueda mantener suficiente permeación y cohesión en forma de parche adhesivo, mientras que cuando el contenido es de un 30% en masa o superior, no se puede mantener suficiente fuerza adhesiva en forma de parche adhesivo.

La capa de adhesión a la piel del preparado transdérmico de la presente invención puede comprender asimismo gomas sintéticas además del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno mencionado anteriormente y en cuanto a las gomas sintéticas, se pueden utilizar preferentemente, sin carácter limitante, poliisobutileno, goma de isopreno, copolímero de estireno-butadieno-estireno, goma de estireno-butadieno, polisiloxano, etc. Cada una de estas gomas sintéticas se puede utilizar por separado o en una combinación de dos o más tipos. Entre ellas, es especialmente preferible el poliisobutileno y es más preferible que se utilicen dos o más poliisobutilenos que tengan diferentes pesos moleculares combinados. En cuanto al contenido de goma sintética que no sea un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno en la capa de adhesión a la piel, es preferible un 1-30% en masa y es más preferible un 5-20% en masa.

Asimismo, en caso de que se utilicen copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS, por sus siglas en inglés) y poliisobutileno (PIB) para la capa de adhesión a la piel del preparado transdérmico de la presente invención, el grado de adherencia a la piel se puede variar arbitrariamente variando la relación de composición de estos. Por ejemplo, si se aumenta la relación de mezcla del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, se puede reducir la fuerza adhesiva y, por el contrario, si se aumenta la relación de mezcla del poliisobutileno, se puede aumentar la fuerza adhesiva. La relación de mezcla preferible de SIS respecto a PIB en la capa de adhesión a la piel para que se mantenga la fuerza adhesiva que se pueda adherir durante un periodo prolongado y para evitar que quede residuo adhesivo en la piel después de que se desprenda es SIS/PIB = 70/30 a 40/60.

Asimismo, la capa de adhesión a la piel de la presente invención preferentemente contiene una resina fijadora en caso de que la fuerza adhesiva no sea suficiente para mantener la aplicación durante al menos 12 horas y, como resinas fijadoras que se pueden utilizar, los ejemplos no están limitados de forma particular e incluyen derivados de rosina (p. ej., rosina, ésteres glicéricos de rosina, rosina hidrogenada, ésteres glicéricos de rosina hidrogenada, ésteres pentaeritritólicos de rosina, etc.), resinas de hidrocarburos alicíclicos saturados (p. ej., Arkon (marca registrada) P-100, Arakawa Chemical Industries, Ltd.), resinas de hidrocarburos alifáticos (p. ej., Quintone (marca registrada) B170, Zeon Corporation), resinas terpénicas (p. ej., Clearon (marca registrada) P-125, Yasuhara Chemical, Co., Ltd.), resinas de ácido maleico y similares. En particular, son preferibles los ésteres glicéricos de rosina hidrogenada, resinas de hidrocarburos alicíclicos saturados y resinas terpénicas.

Estas resinas fijadoras se pueden utilizar por separado o en una combinación de dos o más tipos. La cantidad de mezcla no está limitada de forma particular, si bien es preferible un 10-60% en masa en la capa de adhesión a la piel, es más preferible un 20-60% en masa y es particularmente preferible un 30-50% en masa.

Además, la capa de adhesión a la piel del preparado transdérmico de la presente invención puede contener un plastificante. Los plastificantes no están limitados de forma particular y algunos ejemplos incluyen aceites de petróleo (p. ej., aceite de proceso parafínico, aceite de proceso nafténico, aceite de proceso aromático, etc.), escualano, escualeno, aceites vegetales (p. ej., aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de pino, aceite de cacahuete), aceite de silicona, ésteres de ácidos dibásicos (p. ej., ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo,

etc.), goma líquida (p. ej., polibuteno, goma de isopreno líquida), ésteres de ácidos grasos líquidos (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato glicólico, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón y similares. En particular, son preferibles la parafina líquida, polibuteno líquido, miristato de isoropilo, sebacato de dietilo y laurato de hexilo.

- 5 Estos plastificantes se pueden utilizar por separado o en una combinación de dos o más tipos. La cantidad de mezcla de estos plastificantes no está limitada de forma particular, si bien es preferible un 5-50% en masa en la capa de adhesión a la piel, es más preferible un 10-40% en masa y es particularmente preferible un 20-30% en masa.

- 10 Además, en la presente invención, si se requiere, se pueden mezclar solubilizantes, potenciadores de absorción transdérmica, antioxidantes, rellenos, agentes de reticulación, conservantes o absorbentes de UV, y similares en la capa de depósito de fármaco y/o en la capa de adhesión a la piel.

Como solubilizante, se pueden utilizar cualesquiera compuestos que tengan un efecto disolvente para los fármacos. Además, como potenciador de absorción, se pueden utilizar cualesquiera compuestos de los que se haya confirmado de forma convencional que poseen un efecto potenciador de absorción en la piel.

- 15 Los solubilizantes y/o potenciadores de absorción no están limitados de forma particular e incluyen, por ejemplo, un ácido graso con un número de 6-20 carbonos en la cadena, alcohol graso, éter, amida o éster de ácido graso, ácido orgánico aromático, alcohol aromático, éter o éster orgánico aromático (que puede ser saturado o insaturado, cíclico, lineal o ramificado), así como también ésteres del ácido láctico, ésteres del ácido acético, compuestos monoterpénicos, compuestos sesquiterpénicos, Azone, derivados de Azone, pirotiodecano, ésteres de ácidos grasos y glicerina, ésteres de ácidos grasos y propilenglicol, ésteres de ácidos grasos y sorbitán (Span), polisorbato (Tween), ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, aceites de ricino endurecidos con polioxietileno (HCO, por sus siglas en inglés), éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos y sacarosa, y aceites vegetales, etc.

- 20 Los antioxidantes no están limitados de forma particular y algunos ejemplos preferibles incluyen tocoferol y sus derivados de tipo éster, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol; los rellenos no están limitados de forma particular, y algunos ejemplos preferibles incluyen carbonato cálcico, carbonato magnésico, silicato (p. ej., silicato de aluminio, silicato de magnesio, betonita, caolín, etc.), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc, óxido de titanio; los agentes de reticulación no están limitados de forma particular y algunos ejemplos deseables incluyen resinas de termofijado tales como resinas amínicas, resinas fenólicas, resinas epoxi, resinas alquídicas, poliéster insaturado y otros, compuestos de isocianato, compuestos de bloque de isocianato, agentes de reticulación orgánicos y agentes de reticulación inorgánicos tales como un metal o compuesto metálico. Asimismo, los conservantes no están limitados de forma particular y algunos ejemplos preferibles incluyen *p*-hidroxibenzoato de etilo, *p*-hidroxibenzoato de propilo y *p*-hidroxibenzoato de butilo; los absorbentes de UV no están limitados de forma particular y algunos ejemplos preferibles incluyen derivados del ácido *p*-aminobenzoico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos aminoacídicos, derivados imidazolínicos, derivados pirimidínicos y derivados de dioxano.

- 25 La cantidad de mezcla de cada uno de los solubilizantes, potenciadores de absorción transdérmica, antioxidantes, rellenos, agentes de reticulación, conservantes y absorbentes de UV anteriores no está limitada de forma particular, si bien la cantidad total del solubilizante, potenciador de absorción transdérmica, antioxidante, relleno, agente de reticulación, conservante y absorbente de UV, en función de la cantidad total de todos los constituyentes de la capa adhesiva o en función de la cantidad total de todos los constituyentes contenidos en cada una de entre la capa de depósito de fármaco y la capa de adhesión a la piel calculada separadamente para cada capa, es preferentemente un 0.01-20% en masa, más preferentemente un 0.1-10% en masa y preferentemente en particular un 0.1-5% en masa.

- 45 Además, el preparado transdérmico de la presente invención puede estar provisto de capas adicionales entre el soporte y la capa de depósito de fármaco, o entre la capa de depósito de fármaco y la capa de adhesión a la piel, tales como, sin carácter limitante, capas de adhesivo acrílico, adhesivo de goma, polímero hidrosoluble y membrana de control de la liberación.

- 50 El espesor de la capa de depósito de fármaco no está limitado siempre que esté contenida y retenida una cantidad suficiente de modo que la cantidad terapéutica del fármaco se pueda administrar durante un periodo predeterminado (1-7 días); el espesor es preferentemente de 25-400  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de 50-300  $\mu\text{m}$ .

El espesor de la capa de adhesión a la piel no está limitado de forma particular siempre que el preparado se pueda adherir firmemente durante el periodo de aplicación y que también se pueda controlar la tasa de liberación de fármaco; el espesor es preferentemente de 10-200  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de 20-150  $\mu\text{m}$ .

- 55 El espesor de la capa adhesiva completa que combina la capa de depósito de fármaco y la capa de adhesión a la piel no está limitado de forma particular; en materia de sensación de confort en la adhesión sin sensación

desagradable, es preferentemente de 35-600  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de 70-450  $\mu\text{m}$ .

Además, la relación del espesor de la capa de depósito de fármaco respecto al de la capa de adhesión a la piel se puede determinar arbitrariamente teniendo en cuenta la estabilidad, control de liberación de fármaco y adhesión característicos del preparado; en general, la relación se encuentra preferentemente en el intervalo de 1:5 a 5:1 y más preferentemente de 1:3 a 5:1.

La capa adhesiva del preparado adhesivo de la presente invención se puede proporcionar con una lámina despegable en el lado en contacto con la piel, que está opuesto al soporte. La lámina despegable no está limitada de forma particular y algunos ejemplos incluyen una película tal como de poliésteres tales como tereftalato de polietileno, cloruro de polivinilo y cloruro de polivinilideno; y una película laminada de poliolefina y papel de alta calidad. Estas laminas despegables están preferentemente siliconizadas en la superficie del lado en contacto con la capa adhesiva. La siliconización posibilita que la lámina despegable se despegue fácilmente de la capa adhesiva en el momento del uso.

El proceso para producir el preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 16 no está limitado de forma particular; como una realización de este, por ejemplo, se puede producir de la siguiente manera: se disuelven un polímero hidrosoluble y bisoprolol en un disolvente tal como agua y etanol, etc., y tras aplicar la disolución obtenida sobre una película de liberación y secar, se adhiere un soporte a la capa de depósito de fármaco; mientras tanto se recubre una lámina despegable con una disolución de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, una goma sintética, una resina fijadora y un plastificante disueltos en un disolvente orgánico, y se seca para preparar una capa de adhesión a la piel; a continuación, la capa de adhesión a la piel y la capa de depósito de fármaco previamente obtenida, de la cual se despega la película de liberación, se laminan juntas para producir un preparado.

Utilizando el preparado transdérmico de la presente invención, se puede administrar bisoprolol de forma estable durante un periodo prolongado (de 1 día a 7 días). En concreto, los preparados transdérmicos que poseen la configuración de la realización ilustrativa de la presente invención pueden mantener una tasa de permeación cutánea elevada (valor de flujo) con una variación baja a lo largo del tiempo tras el inicio de la adherencia y pueden mantener la concentración sanguínea de forma estable durante un periodo prolongado, de modo que es excelente en materia de cumplimiento del tratamiento de la hipertensión y la depresión. Además, el preparado se puede producir mediante un proceso de producción sencillo en el que, según se ha mencionado anteriormente, se forman dos capas separadamente por medio de un método de recubrimiento con disolvente habitual y, a continuación, se laminan juntas y, además, posee una excelente fuerza adhesiva y una baja estimulación de la piel, y no se desprende incluso durante un tiempo prolongado después de que se haya adherido, sin irritación de la piel, y el grado de disminución de contenido del fármaco a lo largo del tiempo es reducido; por consiguiente, es útil como preparado transdérmico.

### [Ejemplos]

En lo que sigue, la presente invención se explica en más detalle mediante ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos. Además, "%" se refiere a "% en masa" a menos que se indique expresamente lo contrario.

### [Evaluación de la capa de depósito de fármaco]

[Tabla 1]

Tabla 1.

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7
Polivinil-pirrolidona (bajo peso molecular)	60%	55%	50%	-	-	-	-
Polivinil-pirrolidona (alto peso molecular)	-	-	-	60%	55%	50%	-

## ES 2 645 038 T3

Hidroxipropil-celulosa	-	-	-	-			60%
Eudragit(R)EPO	-	-	-	-	-	-	-
Adhesivo acrílico (del tipo que contiene grupos -COOH)	-	-	-	-	-	-	-
Bisoprolol	40%	45%	50%	40%	45%	50%	40%

	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3
Polivinil-pirrolidona (bajo peso molecular)	-	-	-	-	-	-	-	-
Polivinil-pirrolidona (alto peso molecular)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hidroxipropil-celulosa	55%	50%	-	-		-	-	-
Eudragit(R)EPO	-	-	60%	55%	50%	-	-	-
Adhesivo acrílico (del tipo que contiene grupos -COOH)	-	-	-	-	-	60%	55%	50%
Bisoprolol	45%	50%	40%	45%	50%	40%	45%	50%

### Ejemplos 1-12

- 5 De acuerdo con la relación de mezcla recogida en la tabla de formulación anterior, se añadió y se disolvió etanol en cada polímero, y se añadió bisoprolol y se agitó lo suficiente para proporcionar una disolución de recubrimiento. A continuación, se recubrió una película de liberación de tereftalato de polietileno con la disolución de recubrimiento obtenida, el etanol a modo de disolvente se eliminó mediante secado para formar una capa adhesiva. Tras obtener un espesor predeterminado (200  $\mu\text{m}$ ), la capa adhesiva se laminó con un soporte de tereftalato de polietileno, lo que proporcionó un preparado transdérmico (Ejemplos 1-12) de la presente invención.

### Ejemplos comparativos 1-3

- 10 Se añadió bisoprolol a una disolución de adhesivo acrílico (del tipo que contiene grupos -COOH o del tipo que contiene grupos -OH, disolvente: acetato de etilo/tolueno) y se agitó bien para proporcionar una disolución de recubrimiento. A continuación, se recubrió una película de liberación de tereftalato de polietileno con la disolución de recubrimiento obtenida, el acetato de etilo y tolueno a modo de disolventes se eliminaron mediante secado para formar una capa adhesiva. Tras obtener un espesor predeterminado (200  $\mu\text{m}$ ), la capa adhesiva se laminó con un soporte de tereftalato de polietileno, lo que proporcionó los preparados transdérmicos de los Ejemplos comparativos 1-3.

[Tabla 2]

Tabla 2.

	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	19.0%	13.5%	-
Poliisobutileno (bajo peso molecular)	5.5%	9.5%	73.0%
Poliisobutileno (alto peso molecular)	2.5%	4.0%	12.0%
Resina de hidrocarburo alicíclico saturado	41.0%	41.0%	-
Parafina líquida	22.0%	22.0%	5.0%

	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7	Ej. comp. 8
Bisoprolol	10.0%	10.0%	10.0%

Ejemplos comparativos 6-8

De acuerdo con la relación de mezcla mostrada en la tabla de formulación anterior, se disolvieron el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno (alto peso molecular), poliisobutileno (bajo peso molecular), resina de hidrocarburos alicíclicos saturados y parafina líquida en tolueno, a continuación, se añadió bisoprolol y se agitó bien para proporcionar una disolución de recubrimiento. A continuación, se recubrió una película de liberación de tereftalato de polietileno con la disolución de recubrimiento obtenida, se eliminó el disolvente mediante secado para formar una capa adhesiva. Tras obtener un espesor predeterminado (100 µm), se laminó la capa adhesiva con un soporte de tereftalato de polietileno, lo que proporcionó los preparados transdérmicos de los Ejemplos comparativos 6-8.

Ejemplo de prueba 1

[Prueba de estabilidad del contenido de fármaco]

Los preparados transdérmicos producidos en los Ejemplos 1, 4, 7 y 10, y en el Ejemplo comparativo 1 se cortaron con un tamaño de 10 cm<sup>2</sup> para proporcionar las muestras utilizadas para la prueba. Cada muestra se almacenó en una cámara termohigrostática a la temperatura de 60 °C y humedad de un 75% durante 2 semanas o 1 mes, a continuación, se midieron los contenidos de bisoprolol (N<sub>i</sub>); estos valores y los contenidos de bisoprolol en la medición de la muestra inicial (N<sub>0</sub>) se sustituyeron en la siguiente ecuación relacional (1) para obtener los valores de (R<sub>i</sub>), los cuales se designaron como el porcentaje (%) de bisoprolol posterior al almacenaje respecto al valor inicial en cada muestra en cada condición.

$$R_i (\%) = N_i / N_0 \times 100 \dots (1)$$

(Método de extracción)

Se introdujo una capa adhesiva, tetrahidrofurano (10 mL) en un tubo de centrifugación y se agitó durante 1 h. Se añadió una sustancia patrón interno (disolución de 4-amino benzoato de isopropilo/metanol), a continuación, el volumen se ajustó a 50 mL añadiendo metanol y se agitó durante 1 h adicional. A continuación, se cuantificó el contenido de bisoprolol en cada muestra de prueba mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Tabla 3. Estabilidad del contenido de fármaco

		Valor inicial	60 °C	
			2 semanas	1 mes
Ej. 1 Bisoprolol en polivinilpirrolidona (bajo peso molecular)	Media	103.5	103.2	102.4
	Relativo al valor inicial	100.0	99.7	98.9
Ej. 4 Bisoprolol en polivinilpirrolidona (alto peso molecular)	Media	106.3	105.7	105.2
	Relativo al valor inicial	100.0	99.4	99.0
Ej. 7 Bisoprolol en hidroxipropilcelulosa	Media	102.5	102.2	101.7
	Relativo al valor inicial	100.0	99.7	99.2

		Valor inicial	60 °C	
			2 semanas	1 mes
Ej. 10 Bisoprolol en Eudragit (RT) EPO	Media	103.4	102.8	101.7
	Relativo al valor inicial	100.0	99.4	98.4
Ej. comp. 1 Bisoprolol en adhesivo acrílico (del tipo que contiene grupos -COOH)	Media	101.6	99.1	96.5
	Relativo al valor inicial	100.0	97.5	95.0
Ej. 13 Fluvoxamina en hidroxipropilcelulosa	Media	82.7	56.0	-
	Relativo al valor inicial	100.0	67.7	-
Ej. comp. 4 Fluvoxamina en adhesivo acrílico (del tipo que contiene grupos -OH)	Media	55.8	18.4	-
	Relativo al valor inicial	100.0	33.0	-

(El Ejemplo 13 y el Ejemplo comparativo 4 no pertenecen a la presente invención)

5 Según se muestra en la Tabla 3, se observa una gran disminución en el contenido de fármaco con el tiempo en la capa adhesiva que tiene un adhesivo acrílico como agente base (Ejemplo comparativo 1); por el contrario, la capa adhesiva que tiene un polímero hidrosoluble como agente base (Ejemplos 1, 4, 7 y 10) tiene una excelente estabilidad del contenido de fármaco.

Ejemplo de prueba 2

[Evaluación de propiedades físicas]

10 Las propiedades físicas de los preparados transdérmicos que comprendían la capa adhesiva que contenía bisoprolol de los Ejemplos 1, 4, 5, 7, 8 y 10, y de los Ejemplos comparativos 1, 2, 6, 7 y 8 se evaluaron en términos de fuerza de cohesión y presencia/ausencia de sangrado.

[Tabla 4]

Tabla 4. Evaluación de las propiedades físicas

	Cohesión	Sangrado
Ej. 1	Δ	○
Ej. 4	○	○
Ej. 5	○	○
Ej. 7	○	○
Ej. 8	○	○

	Cohesión	Sangrado
Ej. 10	X	o
Ej. comp. 1	o	o
Ej. comp. 2	o	o
Ej. comp. 6	X	X
Ej. comp. 7	X	X
Ej. comp. 8	X	X
Cohesión o: Sin adhesivo filamentosos, sin exudado Δ: Exudado a 60°C, pero no a temperatura normal X: Adhesivo filamentosos y exudado a temperatura normal Sangrado o: Sin sangrado X: Sangrado		

5 A partir de los resultados de la Tabla 4, tuvo lugar sangrado de fármaco y disminuyó la cohesión con los preparados transdérmicos que comprendían la capa adhesiva que tenía un adhesivo de goma como agente base (Ejemplos comparativos 6-8); por lo tanto, no se pudo contener una concentración de fármaco elevada. Por el contrario, los preparados transdérmicos que tenían la capa adhesiva que comprendía un adhesivo acrílico como agente base (Ejemplos comparativos 1 y 2) mostraron buenas propiedades. Además, los preparados transdérmicos que tenían la capa adhesiva que comprendía un polímero hidrosoluble, es decir, polivinilpirrolidona (Ejemplos 1, 4 y 5) o hidroxipropilcelulosa (Ejemplos 7 y 8) mostraron una cohesión fuerte sin sangrado y buenas propiedades.

10 Los resultados del ejemplo de prueba 1 mostraron que la capa de depósito de fármaco que comprende un polímero hidrosoluble y un fármaco tiene mejor estabilidad del contenido de fármaco en comparación con la capa de depósito de fármaco de los ejemplos comparativos y los resultados del ejemplo de prueba 2 mostraron que la hidroxipropilcelulosa y la polivinilpirrolidona presentan buenas propiedades tales como cohesión y sangrado.

[Evaluación de los preparados transdérmicos]

Ejemplos 15 y 16, Ejemplo comparativo 9

15 [Formulación de la capa de adhesión a la piel]

[Tabla 5]

Tabla 5.

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	18%
Poliisobutileno (alto peso molecular)	6%
Poliisobutileno (bajo peso molecular)	12%
Resina de hidrocarburo alicíclico saturado	42%
Parafina líquida	22%

20 De acuerdo con la relación de mezcla mostrada en la formulación anterior, se disolvieron copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno (alto peso molecular), poliisobutileno (bajo peso molecular), resina de hidrocarburo alicíclico saturado y parafina líquida en tolueno para proporcionar una disolución de recubrimiento, con la cual se recubrió una película de liberación de tereftalato de polietileno, y se eliminó el disolvente mediante secado para formar una capa de adhesión a la piel del preparado transdérmico de la presente invención que tenía un

espesor del emplasto predeterminado (50 µm).

A continuación, las capas adhesivas obtenidas en los Ejemplos 4 y 7, y en el Ejemplo comparativo 1 como capa de depósito de fármaco se unieron a la capa de adhesión a la piel, lo que proporcionó los preparados transdérmicos de los Ejemplos 15 y 16, y del Ejemplo comparativo 9.

5 Ejemplo de prueba 3

[Prueba de permeación cutánea de ratones lampiños]

10 Se adhirió el preparado transdérmico (3 cm<sup>2</sup>) obtenido en los Ejemplos 15, 16 o en el Ejemplo comparativo 9 al lado del estrato córneo de la piel (lado del cuerpo) extraída a partir de un ratón lampiño de 7-10 semanas de edad y la muestra se colocó sobre una celda de difusión de tipo flujo continuo con su lado de la dermis situado en el lado de la capa receptora. Se hizo circular solución salina tamponada con fosfato de pH 7.4 en el lado de la capa receptora de modo que la temperatura en la superficie de la piel alcanzase 32 ± 1 °C. En la condición de tasa de flujo del líquido receptor: 4 mL/h y muestreo: cada 4 h, se midió la concentración de bisoprolol mediante cromatografía líquida de alta resolución.

15 La Figura 1 muestra la tasa de permeación por 1 h para los Ejemplos 15, 16 y el Ejemplo comparativo 9, obtenida a partir de las mediciones de tasa de flujo y concentración de bisoprolol.

20 Según se muestra en la Fig. 1, la tasa de permeación cutánea para el Ejemplo 15 (polivinilpirrolidona) aumentó temporalmente, después disminuyó, lo que indica que no se pueden mantener tasas de permeación cutánea suficientes; mientras que en el Ejemplo 16 (hidroxipropilcelulosa), igual que en el Ejemplo comparativo 9 (adhesivo acrílico), se exhibe una tasa de permeación cutánea suficiente y, lo que es más, la tasa de permeación cutánea se puede mantener de forma continua.

Ejemplo de prueba 4

[Prueba de permeación cutánea de seres humanos]

25 Utilizando piel humana (abdomen) para la prueba que tenía un espesor de aproximadamente 500 µm procedente del estrato córneo, se adhirió el preparado transdérmico obtenido en el Ejemplo 16 o el Ejemplo comparativo 9, que se colocó en una celda de difusión de tipo flujo continuo con el lado de la dermis situado en el lado de la capa receptora. Se hizo circular solución salina tamponada con fosfato de pH 7.4 en el lado de la capa receptora de modo que la temperatura en la superficie de la piel alcanzase 32 ± 1 °C. En la condición de tasa de flujo del líquido receptor: 4 mL/h y muestreo: cada 4 h, se midió la concentración de bisoprolol mediante cromatografía líquida de alta resolución.

30 Según se muestra en la Fig. 2, el preparado del Ejemplo 16 exhibió sostenibilidad de la permeación cutánea durante 1 semana, de forma similar al preparado del Ejemplo comparativo 9.

35 Según se ha descrito anteriormente, el preparado transdérmico de la presente invención muestra únicamente una ligera disminución del contenido de fármaco con el tiempo incluso cuando la capa de depósito de fármaco contiene una concentración elevada de bisoprolol y tiene buena cohesión, sin provocar sangrado ni flujo en frío, y también presenta excelentes propiedades. Asimismo, puede efectuar la absorción transdérmica de bisoprolol de forma continua durante 1 semana con una tasa estable; por lo tanto, el preparado inventivo es extremadamente útil para el tratamiento de trastornos para los que el bisoprolol es un agente terapéutico eficaz.

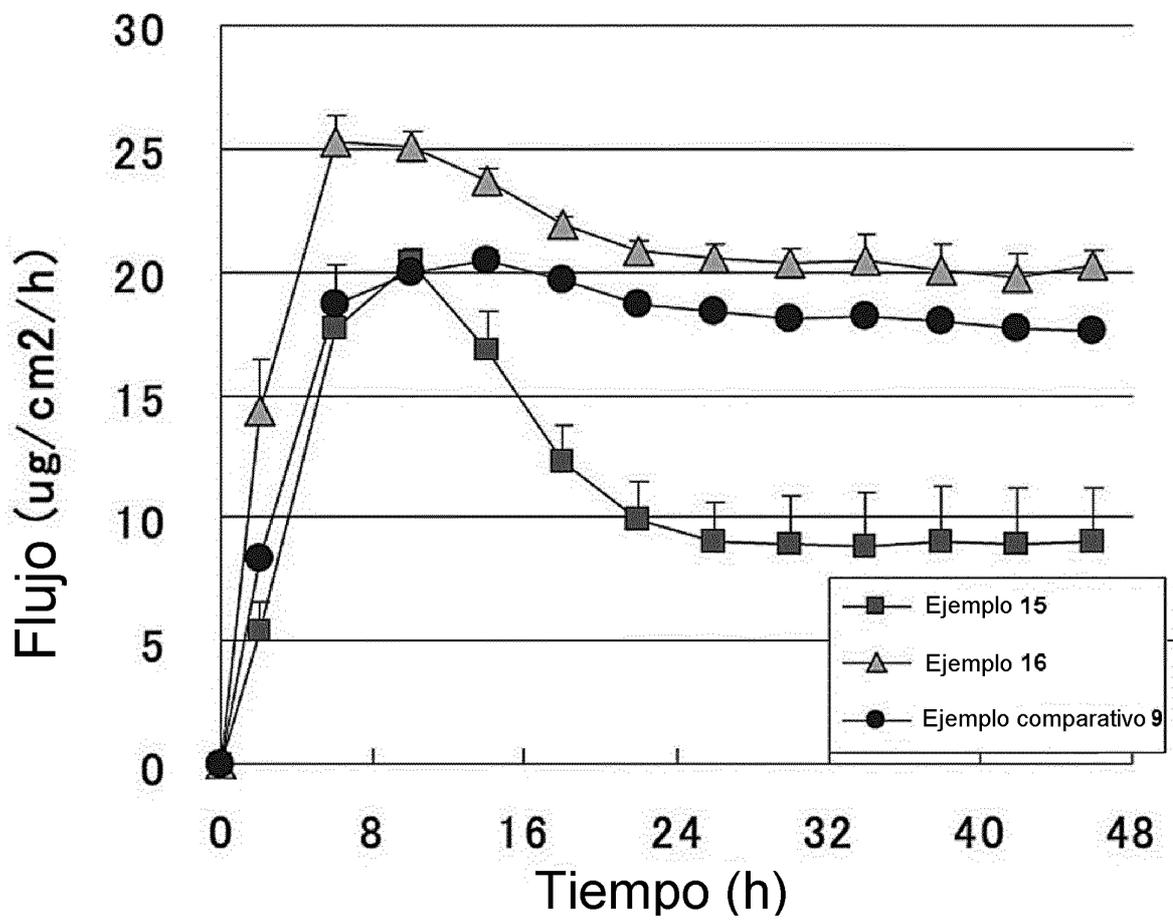
## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un preparado transdérmico que tiene un soporte y una capa adhesiva, en el que la capa adhesiva está constituida por múltiples capas, donde la capa adhesiva comprende una capa de depósito de fármaco y una capa de adhesión a la piel, y dicha capa de depósito de fármaco comprende bisoprolol como fármaco básico en un 30-60% en masa y un polímero hidrosoluble, donde la relación en peso del fármaco respecto al polímero hidrosoluble en la capa de depósito de fármaco es de 15:85 a 70:30.
- 10 2. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha capa de depósito de fármaco comprende el polímero hidrosoluble en un 50-60% en masa.
3. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicha capa de depósito de fármaco está constituida por bisoprolol como fármaco básico y un polímero hidrosoluble.
4. El preparado transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el polímero hidrosoluble es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por un derivado de celulosa, polivinilpirrolidona y copolímero de (met)acrilato de aminoalquilo.
- 15 5. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 4, donde el derivado de celulosa es hidroxipropilcelulosa.
6. El preparado transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la relación en peso del fármaco respecto al polímero hidrosoluble en la capa de depósito de fármaco es de 25:75 a 55:45.
- 20 7. El preparado transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la capa de adhesión a la piel comprende un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
8. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 7, donde la capa de adhesión a la piel comprende un 5-30% en masa de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
- 25 9. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, donde la capa de adhesión a la piel comprende además uno o más tipos seleccionados del grupo constituido por una goma sintética que no sea un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, una resina fijadora y un plastificante.
- 30 10. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 9, donde la goma sintética que no sea un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por poliisobutileno, goma de isopreno, copolímero de estireno-butadieno-estireno y goma de estireno-butadieno.
- 35 11. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde la resina fijadora es de uno o más tipos seleccionados del grupo constituido por un derivado de rosina, una resina de hidrocarburo alicíclico saturado, una resina de hidrocarburo alifático, una resina terpénica y una resina de ácido maleico.
12. El preparado transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde el plastificante es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por aceite de petróleo, escualano, escualeno, aceite vegetal, aceite de silicona, ésteres de ácidos dibásicos, goma líquida, ésteres de ácidos grasos líquidos, dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato glicólico, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y crotamitón.
- 40 13. El preparado transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la capa adhesiva comprende además uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por un solubilizante, un potenciador de absorción transdérmica, un antioxidante, un relleno, un agente de reticulación, un conservante y un absorbente de UV.
- 45 14. El preparado transdérmico de acuerdo con la reivindicación 13, donde el solubilizante y/o el potenciador de absorción es de uno o más tipos seleccionados a partir del grupo constituido por un ácido graso con un número de 6-20 carbonos en la cadena, alcohol graso, éteres, amida, éster de ácido graso, ácido orgánico aromático, alcohol aromático, éter y éster de ácido orgánico aromático (que puede ser saturado o insaturado, cíclico, lineal o ramificado); así como también ésteres del ácido láctico, ésteres del ácido acético, compuestos monoterpénicos, compuestos sesquiterpénicos, Azone, derivados de Azone, pirotiodecano, ésteres de ácidos grasos y glicerina, ésteres de ácidos grasos y propilenglicol, ésteres de ácidos grasos y sorbitán (Span), polisorbato (Tween), ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, aceites de ricino endurecidos con polioxietileno, éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos y sacarosa, y aceite vegetal.
- 50

15. El preparado transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la relación del espesor de la capa de depósito de fármaco respecto al de la capa de adhesión a la piel es de 1:3 a 5:1.
16. Un método para producir el parche transdérmico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 laminando la capa de depósito de fármaco con la capa de adhesión a la piel.

[Fig. 1]

**Prueba de permeación cutánea de ratones lampiños**



[Fig. 2]

**Prueba de permeación cutánea de seres humanos**

