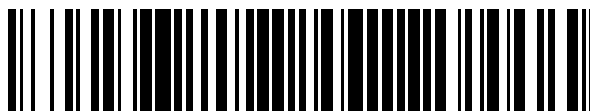


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 197**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/04** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2009 PCT/JP2009/052175**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009 WO09107476**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009 E 09715635 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2255809**

54 Título: **Parque medicado**

30 Prioridad:

**27.02.2008 JP 2008046804**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MORIMOTO, KUMI;**  
**TAKEUCHI, AKIO;**  
**YASUKOCHI, TAKASHI;**  
**YAMAGUCHI, KAORI y**  
**ISHIGAKI, KENJI**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 648 197 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Parche medicado

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche medicado.

**5 Técnica anterior**

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

10 Sin embargo, no todos los agentes medicinales presentan una absorción tisular satisfactoria con la administración transdérmica, administración transmucosa o administración a través de las uñas, y se ha realizado mucha investigación para mejorar la absorción tisular.

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

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

El documento WO 2007/012963 da a conocer sistemas transdérmicos que comprenden una capa de vareniclina y una capa de adhesivo sensible a la presión, que presentan buena permeación de la piel.

25 El documento US 5830497 da a conocer emplastos compuestos por un soporte flexible y una capa de adhesivo sensible a la presión, en el que dicha capa de adhesivo sensible a la presión tiene una superficie expuesta con un pH de 7 o superior y contiene una sal de un medicamento básico y una sustancia básica.

El documento US 2005/0074487 da a conocer sistemas transdérmicos que comprenden un potenciador de la permeación básico, en el que dicho potenciador comprende una base farmacéuticamente aceptable y está presente una cantidad eficaz para proporcionar un pH dentro del intervalo de aproximadamente 8 a 13.

30 El documento EP 0887075 da a conocer parches de administración de fármacos transdérmicos que comprenden un agente farmacéuticamente activo desprotonado y un material de adhesivo. Dicho agente farmacéuticamente activo tiene un  $pK_b$  de al menos aproximadamente 4,5 y de no más de aproximadamente 11,5.

El documento JP 2007-16020 describe preparaciones farmacéuticas de tipo absorción percutánea que contienen un adhesivo, un cloruro de metal y un fármaco.

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

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

**Divulgación de la invención**Problemas a solucionar mediante la invención

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

45 Además, los presentes inventores encontraron que cuando se usa vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de vareniclina como agente medicinal, también se producen reacciones que provocan coloración además de los problemas mencionados anteriormente, y a menudo no es posible obtener propiedades de absorción y estabilidad suficientes como parche medicado.

50 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche medicado que comprende vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de vareniclina como agente medicinal, que tiene una alta permeabilidad cutánea

para el agente medicinal, y que tiene una excelente estabilidad farmacéutica y excelentes propiedades farmacéuticas.

#### Medios para solucionar los problemas

Dicho objeto se logra mediante un parche medicado según la reivindicación adjunta 1.

- 5 El índice de acidez del parche medicado es el valor calculado mediante la siguiente fórmula (1), según la Farmacopea Japonesa.

Índice de acidez =  $[56,11 \text{ (g/mol)} \times \text{cantidad de hidróxido de potasio necesaria para la neutralización (mmol)}] / \text{peso de parche medicado (g)}$  (1)

- 10 El parche medicado de la invención tiene un pH de 7,5 o superior y más preferiblemente de 9,0 o superior. El pH del parche medicado es el pH de una disolución acuosa obtenida mezclando el parche medicado en agua para disolver los componentes solubles en agua. Si el pH del parche medicado es de 7,5 o superior, la permeabilidad cutánea tenderá a mejorar significativamente.

- 15 Según la invención, el material de base de adhesivo es un polímero de base acrílica y no contiene grupos carboxilo. Un polímero de base acrílica de este tipo permitirá que el índice de acidez se reduzca fácilmente por debajo del valor recomendado, de modo que la estabilidad farmacéutica pueda mejorarse incluso adicionalmente. El polímero de base acrílica también tiene preferiblemente un grupo hidroxilo. Un polímero de base acrílica de este tipo puede mejorar adicionalmente la permeabilidad tisular (permeabilidad cutánea) del agente medicinal. El polímero de base acrílica tampoco contiene preferiblemente acetato de vinilo como unidad de monómero. Un polímero de base acrílica de este tipo puede inhibir adicionalmente la descomposición del agente medicinal en el parche medicado, e impedir la coloración del parche medicado.
- 20

- Desde el punto de vista de presentar más notablemente el efecto de la invención, el agente medicinal se produce a partir de una sal de adición de ácido de vareniclina. La sal de adición de ácido de vareniclina es un clorhidrato, una sal de ácido acético, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido maleico, sal de ácido oxálico, sal de ácido cítrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido mesílico, sal de ácido tartárico o sal de ácido succínico de vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de vareniclina.
- 25

- El parche medicado de la invención comprende además una sal. La sal contiene una sustancia, o su componente constituyente, que puede enlazarse con el agente medicinal para formar una sal de agente medicinal, y el contenido de sal no es mayor que el número de moles de la sustancia o su componente constituyente que se enlaza con el agente medicinal para formar la sal de agente medicinal, cuando se ha formado una sal de agente medicinal con el mismo número de moles que el agente medicinal en el parche medicado.
- 30

- Se explicará ahora un ejemplo de la sal. Si el agente medicinal se representa como "A", la sustancia que puede enlazarse con el agente medicinal "A" para formar la sal de adición de ácido de agente medicinal se representa como "HX" y la sal de adición de ácido de agente medicinal se representa como "A·HX", entonces la reacción de neutralización puede representarse mediante  $A \cdot HX + MOH \rightarrow A + MX + H_2O$ , en donde la sal producida mediante la reacción de neutralización es "MX". La sal en el parche medicado de la invención es "MX" en este ejemplo, y contiene el componente constituyente "X" de la sustancia que puede enlazarse con el agente medicinal "A" para formar la sal de agente medicinal "HX". El contenido de "MX" no es mayor que el número de moles de "HX" en "A·HX".
- 35

- La sal puede producirse durante la producción del parche medicado descrito anteriormente, o puede producirse en el parche medicado tras la producción (es decir, durante el almacenamiento tras la producción y antes de su uso).
- 40

- La sal es preferiblemente al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal, sales de metal de ácido orgánico y sales de amonio, y más preferiblemente es al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro de estaño, cloruro férrico, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio y succinato de sodio.
- 45

El parche medicado de la invención comprende además un adsorbente. El adsorbente es una sustancia de material inorgánico y/u orgánico que adsorbe el disolvente polar en el parche medicado, es decir un disolvente polar tal como agua producida y acumulada en el parche medicado durante la reacción de neutralización, o agua usada y acumulada en el parche medicado durante el procedimiento de producción, metanol o etanol.

- 50 Los presentes inventores han encontrado que cuando se forman una forma libre de agente medicinal y sal de metal (cloruro de sodio) mediante reacción de neutralización de la sal de adición de ácido del agente medicinal, y la sal de metal se neutraliza junto con un material de base de adhesivo sin eliminación mediante tratamiento por filtración, para la aplicación de un método de producción más conveniente, la sal de metal generada mediante la reacción de neutralización puede experimentar deposición de cristales, y los cristales agregarse y crecer con el tiempo, afectando así de manera no deseada a la eficacia de producción, la estabilidad farmacéutica y las propiedades
- 55

farmacéuticas del parche medicado.

5 Los presentes inventores han encontrado también que las sales derivadas de sales de adición de ácido de agente medicinal producidas tras la reacción de neutralización pueden experimentar agregación y crecimiento centrado en residuos traza del disolvente polar (tales como agua, metanol o etanol) usados para la producción del parche medicado y para la reacción de neutralización, y que tal agregación y crecimiento pueden inhibirse incluyendo un adsorbente en la capa de adhesivo sensible a la presión.

10 Puesto que un parche medicado que comprende además el adsorbente mencionado anteriormente tiene el tipo y contenido de sal limitados tal como se explicó anteriormente y también incluye un adsorbente que adsorbe el disolvente polar, la agregación y el crecimiento de las sales producidas con el tiempo puede inhibirse incluso cuando se neutraliza la sal de agente medicinal para producir el parche medicado, y esto mejora la eficacia de producción, la estabilidad farmacéutica y las propiedades farmacéuticas del parche medicado.

15 Para lograr un alto poder de adsorción del disolvente polar en el parche medicado, el adsorbente es preferiblemente al menos un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en talco, caolín, bentonita, sílice hidratada, sílice pirogénica, polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, polímero de carboxivinilo, ácido láctico, ácido acético, óxido de zinc, dextrina y gel de hidróxido de aluminio seco.

El parche medicado de la invención puede aplicarse directamente sobre la piel como una "pomada", o puede formarse una capa de adhesivo sensible a la presión sobre un soporte e incluirse el parche medicado en la capa de adhesivo sensible a la presión para su aplicación como un emplasto.

#### **Efecto de la invención**

20 Según la invención, es posible proporcionar un parche medicado que comprende vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de vareniclina como agente medicinal, que tiene una alta permeabilidad cutánea para el agente medicinal, y que tiene una excelente estabilidad farmacéutica.

#### **Breve descripción de los dibujos**

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

25 La figura 2 es un gráfico que muestra el efecto sobre la permeabilidad cutánea en ratón mediante la presencia o ausencia de una estructura de unidad derivada de acetato de vinilo en un material de base de adhesivo sin grupos funcionales.

30 La figura 3 es un gráfico que muestra el efecto sobre la permeabilidad cutánea en ratón mediante la presencia o ausencia de una unidad estructural derivada de acetato de vinilo en un material de base de adhesivo que tiene una estructura de unidad derivada de un monómero que contiene grupos hidroxilo.

La figura 4 es un gráfico que muestra el efecto sobre la permeabilidad cutánea en ratón mediante la presencia o ausencia de una unidad estructural derivada de acetato de vinilo en un material de base de adhesivo que tiene una estructura de unidad derivada de un monómero que contiene grupos carboxilo.

35 La figura 5 es un gráfico que muestra el efecto sobre la permeabilidad cutánea en ratón mediante el tipo de grupo funcional en el material de base de adhesivo.

La figura 6 es una fotografía que muestra el grado de coloración del parche medicado del ejemplo 11.

La figura 7 es una fotografía que muestra el grado de coloración del parche medicado del ejemplo 12.

La figura 8 es una fotografía que muestra el grado de coloración del parche medicado del ejemplo 13.

La figura 9 es una fotografía que muestra el grado de coloración del parche medicado del ejemplo 14.

40 La figura 10 es una fotografía que muestra el grado de coloración del parche medicado del ejemplo 15.

La figura 11 es una fotografía que muestra el grado de coloración del parche medicado del ejemplo 16.

La figura 12 es una fotografía que muestra el grado de coloración del parche medicado del ejemplo comparativo 3.

#### Explicación de los símbolos

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

#### **45 Mejores modos para llevar a cabo la invención**

Se explicarán ahora en detalle realizaciones preferidas, con referencia a los the dibujos adjuntos. Además, algunos de los dibujos tienen un tamaño exagerado para una ilustración más fácil, y las proporciones de las dimensiones no

coincidirán necesariamente con las de la explicación.

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización preferida del parche medicado de la invención. En la figura 1, el parche medicado 1 comprende un soporte 2, una capa de adhesivo sensible a la presión 3 laminada sobre el soporte 2, y una lámina desprendible 4 unida a la capa de adhesivo sensible a la presión 3. La capa de adhesivo sensible a la presión 3 es un parche medicado que comprende un agente medicinal y un material de base de adhesivo, en el que el agente medicinal es vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de vareniclina.

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

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

La capa de adhesivo sensible a la presión 3 contiene un material de base de adhesivo. El material de base de adhesivo puede servir como base de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 y no está particularmente restringido siempre que el índice de acidez del parche medicado no sea mayor de 28, y sea un polímero de base acrílica que no tiene grupos carboxilo.

El polímero de base acrílica no está particularmente restringido siempre que el índice de acidez del parche medicado no sea mayor de 28, y no contenga grupos carboxilo. Un polímero de base acrílica de este tipo permitirá que el índice de acidez se reduzca fácilmente por debajo del valor prescrito, de modo que la estabilidad farmacéutica puede incluso mejorarse adicionalmente. El polímero de base acrílica también tiene preferiblemente un grupo hidroxilo. Un polímero de base acrílica de este tipo puede mejorar además la permeabilidad tisular (permeabilidad cutánea) del agente medicinal. El polímero de base acrílica tampoco contiene preferiblemente acetato de vinilo como unidad de monómero. Un polímero de base acrílica de este tipo puede inhibir además la descomposición del agente medicinal en el parche medicado, e impedir la coloración del parche medicado.

Ejemplos de polímeros de base acrílica sin grupos carboxilo incluyen DURO-TAK900A, DURO-TAK2510, DURO-TAK4098, DURO-TAK2287 y DURO-TAK2516 (Henkel Japan, Ltd.). Los ejemplos de polímeros de base acrílica que no contienen acetato de vinilo como unidades de monómero incluyen DURO-TAK900A, DURO-TAK2510 y DURO-TAK2100 (Henkel Japan, Ltd.). Los ejemplos de polímeros de base acrílica que contienen grupos hidroxilo incluyen DURO-TAK2510A, DURO-TAK2287 y DURO-TAK2516 (Henkel Japan, Ltd.).

Tales materiales de base de adhesivo pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más. El contenido del material de base de adhesivo es preferiblemente del 10-99% en peso, más preferiblemente del 15-90% en peso y lo más preferiblemente del 20-85% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, en consideración de la formación de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 y la permeabilidad tisular del principio activo.

El tipo y contenido del material de base de adhesivo se selecciona preferiblemente de modo que la capa de adhesivo sensible a la presión 3 tenga una propiedad adhesiva. La frase "tiene una propiedad adhesiva" significa que "presenta una complianza de fluencia de 1 segundo mayor de  $1 \times 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/dina" a la temperatura aplicada (por ejemplo, 30°C-40°C) (véase Handbook of Pressure-sensitive Adhesive Technology, editado por D. Satas, pág. 172, (1989)).

La capa de adhesivo sensible a la presión 3 comprende vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de vareniclina, como agente medicinal. El agente medicinal contiene la forma libre de la sal de agente medicinal obtenida a partir de la reacción de neutralización, y la forma de sal que queda de la neutralización incompleta.

Dos o más de estos agentes medicinales pueden usarse en combinación si es necesario, si esto no presenta una inconveniencia por interacción. Desde el punto de vista de obtener un efecto farmacológico suficiente como parche medicado y en consideración de las propiedades físicas y absorción tisular de la preparación, el contenido es preferiblemente del 0,5-50% en peso y lo más preferiblemente del 1-30% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3.

Desde el punto de vista de la estabilidad en almacenamiento antes de la producción, el agente medicinal es un agente medicinal producido a partir de una sal de adición de ácido seleccionada de clorhidratos, sales de ácido acético, sales de ácido sulfúrico, sales de ácido maleico, sales de ácido oxálico, sales de ácido cítrico, sales de ácido yodhídrico, sales de ácido bromhídrico, sales de ácido mesílico, sales de ácido tartárico y sales de ácido succínico.

Puesto que se usa una sal de adición de ácido del agente medicinal como material de partida en la capa de adhesivo sensible a la presión 3, se produce una reacción de neutralización con la sal de adición de ácido de agente

medicinal mediante mezcla con un neutralizador, para añadir la forma de base libre del agente medicinal que tiene una mayor permeabilidad cutánea.

El tipo de sal producida por la reacción de neutralización (reacción de desalación) se determina por la sal de agente medicinal y el neutralizador usados para la neutralización. Se produce una sal de metal mediante la reacción de neutralización. La sal producida cuando la sal de adición de ácido del agente medicinal se neutraliza es preferiblemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal, sales de metal de ácido orgánico y sales de amonio, y entre estas es preferiblemente al menos un tipo seleccionado de cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro de estaño, cloruro férrico, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio y succinato de sodio.

El neutralizador usado para la reacción de neutralización es un hidróxido de metal alcalino. Los ejemplos específicos de neutralizadores incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de magnesio, entre los que se prefiere especialmente hidróxido de sodio. El neutralizador se añade para convertir todo o una parte del agente medicinal básico en una base libre (forma libre). Con el fin de evitar la descomposición del agente medicinal mediante neutralizador en exceso, el neutralizador se añade preferiblemente en un intervalo de 0,5-4 equivalentes y más preferiblemente en un intervalo de 0,5-1 equivalentes con respecto a los equivalentes de ácido-base del agente medicinal. La adición puede ser toda de una vez o dividida en varias dosis durante el procedimiento de producción.

El parche medicado 1 producido mediante la reacción de neutralización comprende una sal producida por neutralización en la capa de adhesivo sensible a la presión 3.

La sal en la capa de adhesivo sensible a la presión 3 tenderá a experimentar agregación y crecimiento centrado en residuos traza del disolvente polar (tal como agua, metanol o etanol) usado para la producción del parche medicado o para la reacción de neutralización, pero la agregación y el crecimiento de la sal se inhiben incluyendo un adsorbente en la capa de adhesivo sensible a la presión 3. Añadir un adsorbente puede garantizar una dispersión uniforme de los cristales. Esto mejorará la eficacia de producción, la estabilidad farmacéutica y las propiedades farmacéuticas del parche medicado 1.

Se añade, por tanto, un adsorbente. Los adsorbentes adecuados incluyen los materiales inorgánicos y materiales orgánicos que se mencionan que tienen higroscopicidad, propiedades de adsorción y resistencia a humedad entre los aditivos mencionados en "Dictionary of Drug Additives 2000, 28 de abril de 2000, primera impresión", así como copolímeros de metacrilato de aminoalquilo y óxido de zinc, que no se mencionan en "Dictionary of Drug Additives 2000" pero que se sabe que tienen propiedades de adsorción. De estos se prefieren minerales tales como talco, caolín y bentonita; compuestos de silicio tales como sílice pirogénica (AEROSIL<sup>®</sup>) y sílice hidratada; compuestos de metal tales como óxido de zinc y gel de hidróxido de aluminio seco; ácidos débiles tales como ácido láctico y ácido acético; azúcares tales como dextrina; y polímeros de alto peso molecular tales como polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona y polímero de carboxivinilo, que también pueden usarse en combinaciones de dos o más si es necesario.

El contenido del adsorbente en la capa de adhesivo sensible a la presión 3 es preferiblemente del 0,5-50% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3. Al 0,5% en peso o menos, puede no ser posible obtener un efecto suficiente de inhibición de la agregación y el crecimiento de los cristales de sal y dispersión uniforme de los cristales. A por encima del 50% en peso, la fuerza del adhesivo sensible a la presión de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 tenderá a reducirse dificultando, por tanto, la unión.

Preferiblemente, está contenido un ácido acético y/o sal de ácido acético en el parche medicado, del cual todo o una porción del agente medicinal es esencialmente una base libre de vareniclina. Un parche medicado que contiene ácido acético y/o una sal de ácido acético es resistente a la descomposición del agente medicinal con el tiempo y tiene una excelente estabilidad del contenido.

El parche medicado 1 de la invención también puede contener un agente de pegajosidad, plastificante, acelerador de la absorción, antioxidante, carga, agente de reticulación, conservante o absorbente ultravioleta según sea necesario, además de la composición descrita anteriormente.

Los ejemplos de agentes de pegajosidad incluyen resinas a base de colofonia tales como ESTER GUM (nombre comercial de Arakawa Chemical Industries, Ltd.), HARIESTER (nombre comercial de Harima Chemicals, Inc.), PENTALYN (nombre comercial de Eastman Chemical Company) y FORAL (nombre comercial de Eastman Chemical Company), resinas a base de terpeno tales como YS Resin (nombre comercial de Yasuhara Chemical Co., Ltd.) y Piccolyte (nombre comercial de Loos & Dilworth, Inc.), resinas de petróleo tales como ARKON (nombre comercial de Arakawa Chemical Industries, Ltd.), REGALREZ (nombre comercial de Eastman Chemical Company), PICCOLASTIC (nombre comercial de Eastman Chemical Company), ESCOREZ (nombre comercial de Exxon Corp.), WINGTACK (nombre comercial de Goodyear) y QUINTONE (nombre comercial de Zeon Corp.), y resinas a base de fenol, resinas a base de xileno y similares.

Estos agentes de pegajosidad pueden usarse como tipos individuales solos, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. El contenido del agente de pegajosidad es preferiblemente del 10-90% en peso, más

preferiblemente del 15-70% en peso y lo más preferiblemente del 20-60% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, en consideración de una fuerza suficiente del adhesivo sensible a la presión del parche medicado 1 y una baja irritación local durante el desprendimiento.

5 Los ejemplos de plastificantes incluyen aceites a base de petróleo tales como aceites de proceso a base de parafina, aceites de proceso a base de nafteno y aceites de proceso a base de compuestos aromáticos; escualano y escualeno; aceites a base de plantas tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de sebo y aceite de cacahuete; ésteres de ácidos dibásicos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; y dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol. Cualquiera de estos puede usarse solo o en combinaciones de dos o más.

10 Se prefieren especialmente parafina líquida y polibuteno líquido para su uso para esta realización.

El contenido del plastificante en la capa de adhesivo sensible a la presión 3 es preferiblemente del 1-60% en peso, más preferiblemente del 2-50% en peso y lo más preferiblemente del 3-40% en peso basándose en el peso total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, en consideración de mantener una fuerza suficiente del adhesivo sensible a la presión como parche medicado 1.

15 Como aceleradores de la absorción pueden usarse adecuadamente alcoholes alifáticos tales como alcohol isoestearílico, ácidos grasos tales como ácido cáprico, derivados de ácidos grasos tales como monolaurato de propilenglicol y miristato de isopropilo, y propilenglicol, polietilenglicol y laurato de dietanolamina. Estos aceleradores de la absorción pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más. El contenido del acelerador de la absorción es preferiblemente del 1-30% en peso, más preferiblemente del 3-20% en peso y lo más preferiblemente del 5-15% en peso basándose en el peso total del parche medicado 1, en consideración de obtener una permeabilidad suficiente y una baja irritación local del principio activo con respecto al tejido, para el parche obtenido.

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

25 Los ejemplos de absorbentes ultravioletas incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos a base de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.

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

Se explicará ahora un ejemplo de un método para producir el parche medicado 1.

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

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

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

50 Cuando va a almacenarse dentro de un envase, el parche medicado 1 producido se almacena preferiblemente en presencia de un estabilizador de almacenamiento. Como estabilizadores de almacenamiento pueden usarse desecantes, desoxidantes, y los ejemplos de materiales comunes como desecantes incluyen cualquier sustancia con la capacidad de adsorción física o química, entre las que pueden mencionarse zeolita, gel de sílice, alúmina, tamices moleculares y montmorillonita. Específicamente, pueden mencionarse Sorb-It (Absorbents & Desiccants Corporation of America) y PharmaKeep (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.). El desoxidante usado para la invención no está particularmente restringido siempre que pueda absorber, adsorber o eliminar oxígeno. También pueden usarse diversos desoxidantes conocidos. Los ejemplos incluyen óxido de hierro activo, hidrosulfito y butilhidroxitolueno, en forma de polvo, granular o de comprimido. Los productos comerciales incluyen AGELESS (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.) y VITALON (Toagosei Co., Ltd.).

## Ejemplos

La presente invención se explicará ahora en detalle mediante ejemplos. Los valores de “%” a lo largo de todos los ejemplos significan todos % en peso.

(Ejemplo 1)

5 Se usó una mezcladora para premezclar tartrato de vareniclina, hidróxido de sodio, crospovidona y metanol (disolvente), y luego se añadió un material de base (A) (material de base de adhesivo acrílico sin un grupo funcional en el monómero) y se mezcló con el mismo para obtener una disolución de adhesivo sensible a la presión. Se extendió esto sobre una película tratada desprendible, se eliminó el disolvente mediante secado para formar una  
10 capa de adhesivo sensible a la presión, y luego se colocó un soporte sobre la misma y se transfirió por contacto la capa de adhesivo sensible a la presión para obtener un parche medicado. La tabla 1 muestra el contenido para cada uno de los ejemplos 1-3 y el ejemplo comparativo 1.

(Ejemplo 2 y ejemplo (de referencia) 3)

15 Se obtuvieron parches medicados para los ejemplos 2 y 3 de la misma manera que el ejemplo 1, excepto porque las fases usadas fueron material de base (B) (material de base de adhesivo acrílico con un grupo hidroxilo en el monómero) y material de base (C) (material de base de adhesivo acrílico con un grupo carboxilo en el monómero, en lugar de material de base (A).

(Ejemplo comparativo 1)

20 Se obtuvo un parche medicado para el ejemplo comparativo 1 de la misma manera que el ejemplo 1, excepto porque se usó material de base (D) (material de base de adhesivo acrílico con un grupo carboxilo en el monómero) en lugar de material de base (A).

(Medición del índice de acidez)

25 Se midió el índice de acidez para los parches medicados de los ejemplos 1-3 y el ejemplo comparativo 1. Los resultados se muestran en la tabla 2. Se midió el índice de acidez mediante el siguiente procedimiento, como índice de acidez para los ejemplos 1-3 y el ejemplo comparativo 1 según la definición de índice de acidez en la Farmacopea Japonesa. Se añadió una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua a la capa de adhesivo sensible a la  
30 presión 1, y se sometió a tratamiento ultrasónico para producir una dispersión uniforme. Se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido de potasio (abreviada a continuación en el presente documento KOH) a la disolución y se midió el pH con un electrodo de vidrio/electrodo de referencia. El punto de neutralización es el punto central (punto de inflexión) en el que el pH cambia abruptamente, y cuando existen múltiples puntos de inflexión, el punto de neutralización es el punto de inflexión de pH más alto. La cantidad de adición gota a gota calculada de la misma  
35 manera con el disolvente solo se restó como blanco de la cantidad de adición gota a gota hasta el punto de neutralización y se consideró la cantidad necesaria real de KOH, y se calculó el índice de acidez a partir de la fórmula (1).

Índice de acidez =  $[56,11 \text{ (g/mol)} \times \text{cantidad de hidróxido de potasio necesaria para la neutralización (mmol)}] / \text{peso de parche medicado (g)}$  (1)

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

40 Se desprendió la piel del lomo de un ratón sin pelo y se ajustó en una célula de flujo pasante (5 cm<sup>2</sup>) con el lado de la dermis sobre el lado de la capa de receptor, y con circulación exterior de agua caliente fijada de modo que la temperatura de la superficie de la piel era de 32°C. Los parches de los ejemplos 1-3 y el ejemplo comparativo 1 se unieron cada uno al lado del estrato córneo, y se usó solución salina tamponada con fosfato a pH 7,4 sobre la capa  
45 de receptor para la toma de muestras hasta 24 horas cada 120 minutos, a una velocidad de 5 ml/h. Se midió la velocidad de flujo de la disolución de receptor obtenida de manera precisa cada hora, y se midió la concentración de agente medicinal mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). Se calculó la velocidad de permeación por hora a partir de los valores medidos para la velocidad de flujo y la concentración de agente medicinal, y se determinó la velocidad de permeación de la piel máxima (flujo máximo) para cada ejemplo. Los resultados se muestran en la tabla 2.

[Tabla 1]

		(Referencia)			
		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ej. comp. 1
Tartrato de vareniclina		10,0	10,0	10,0	10,0
Hidróxido de sodio		2,2	2,2	2,2	2,2
Crospovidona		3,0	3,0	3,0	3,0
Material de base	Material de base (A)	85,8	-	-	-
	Material de base (B)	-	85,8	-	-



	Material de base (C)	-	-	85,8	-
	Material de base (D)	-	-	-	85,8

(Unidades: partes en peso)

[Tabla 2]

	(Referencia)			
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ej. comp. 1
Índice de acidez	0,6	0,0	20,8	34,8
FLUJO máximo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	22,5	34,1	6,8	0,3

(Ejemplo 4)

- 5 Se añadió un disolvente orgánico a y se mezcló con tartrato de vareniclina, hidróxido de sodio, crosprovidona y el material de base de adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2510 de Henkel Japan, Ltd.), para obtener una disolución de recubrimiento uniforme. Se extendió esto sobre una película tratada desprendible, se eliminó el disolvente mediante secado para formar una capa de adhesivo sensible a la presión, y luego se colocó un soporte sobre la misma y se transfirió por contacto la capa de adhesivo sensible a la presión para obtener un parche medicado. El contenido se muestra en la tabla 3.

- 10 (Ejemplo 5 y ejemplos (de referencia) 6-8)

Se obtuvieron parches medicados para los ejemplos 5-8 de la misma manera que el ejemplo 4, excepto porque las sustancias básicas usadas fueron hidróxido de potasio, acetato de sodio, carbonato de sodio y trietanolamina, en lugar de hidróxido de sodio. El contenido se muestra en la tabla 3.

(Ejemplo comparativo 2)

- 15 Se produjo un parche medicado de la misma manera que el ejemplo 1, excepto porque no se añadió sustancia básica. El contenido se muestra en la tabla 3.

Se determinaron los valores de índice de acidez y flujo máximo para los parches medicados de los ejemplos 4-8 y el ejemplo comparativo 2, mediante el mismo método que el ejemplo 1. Se midió el pH de cada parche mediante el siguiente método. Los resultados se muestran en la tabla 4.

- 20 (Prueba de medición del pH del parche)

Se retiró la lámina desprendible del parche medicado y se usó una porción para 20 mg del peso de la capa de adhesivo sensible a la presión como muestra. Tras añadir 20 ml de agua a la muestra, irradiarla con ondas ultrasónicas durante 6 horas y luego agitar durante 3 horas, se midió el pH de la disolución obtenida con un peachímetro que comprende un electrodo de vidrio/electrodo de referencia.

- 25 [Tabla 3]

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6 (Ref.)	Ejemplo 7 (Ref.)	Ejemplo 8 (Ref.)	Ej. comp. 2
Tartrato de vareniclina	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Sustancia básica	Hidróxido de sodio	2,2	-	-	-	-
	Hidróxido de potasio	-	3,1	-	-	-
	Acetato de sodio	-	-	4,5	-	-
	Carbonato de sodio	-	-	-	2,9	-
	Trietanolamina	-	-	-	-	8,3
Crosprovidona	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
DURO-TAK 387-2510	84,8	83,9	82,5	84,1	78,7	87,0

(Unidades: partes en peso)

[Tabla 4]

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6 (Ref.)	Ejemplo 7 (Ref.)	Ejemplo 8 (Ref.)	Ej. comp. 2
Índice de acidez	0,0	0,6	6,7	6,2	20,8	29,7
pH del parche	9,27	9,09	8,78	7,66	7,81	4,79

FLUJO máximo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	35,4	21,2	11,9	7,5	5,0	0,1
--	------	------	------	-----	-----	-----

(Ejemplos 9 y 10)

Se obtuvieron los parches medicados para los ejemplos 9 y 10 de la misma manera que el ejemplo 4 (2,0 equivalentes), excepto porque las cantidades de hidróxido de sodio fueron de 1,6 y 1,2 equivalentes con respecto al agente medicinal. Se usó el ejemplo comparativo 2 (0 equivalentes) como control. El contenido se muestra en la tabla 5, y los valores de pH y flujo máximo medidos de la misma manera que el ejemplo 4 se muestran en la tabla 6.

[Tabla 5]

	Ejemplo 4	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ej. comp. 2
Tartrato de vareniclina	10,0	10,0	10,0	10,0
Hidróxido de sodio	2,2 (2,0 equiv.)	1,8 (1,6 equiv.)	1,3 (1,2 equiv.)	-
Crospovidona	3,0	3,0	3,0	3,0
DURO-TAK 387-2510	84,8	85,2	85,7	87,0

(Unidades: partes en peso)

[Tabla 6]

	Ejemplo 4	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ej. comp. 2
pH del parche	9,27	8,75	8,43	4,79
FLUJO máximo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	35,4	12,4	8,5	0,1

(Ejemplo 11)

Se añadió un disolvente orgánico a y se mezcló con tartrato de vareniclina, hidróxido de sodio, crospovidona y un material de base de adhesivo acrílico (DURO-TAK 87-900A de Henkel Japan, Ltd.), para obtener una disolución de recubrimiento uniforme. Se extendió esto sobre una película tratada desprendible, se eliminó el disolvente mediante secado para formar una capa de adhesivo sensible a la presión, y luego se colocó un soporte sobre la misma y se transfirió por contacto la capa de adhesivo sensible a la presión para obtener un parche medicado. La tabla 7 muestra el contenido para cada uno de los ejemplos 11-16 y el ejemplo comparativo 3. En la tabla 7, “(ninguno)” indica que el monómero en el material de base de adhesivo no contenía esencialmente grupos funcionales, “(-OH)” indica que el monómero en el material de base de adhesivo contenía grupos hidroxilo, y “(-COOH)” indica que el monómero en el material de base de adhesivo contenía grupos carboxilo.

(Ejemplo 12)

Se obtuvo un parche medicado (usando DURO-TAK 387-2510 como material de base) de la misma manera que el ejemplo 4.

(Ejemplo (de referencia) 13 y ejemplos 14-16)

Se obtuvieron los parches medicados para los ejemplos 10-14 de la misma manera que el ejemplo 8, excepto porque se usaron DURO-TAK 87-2100, DURO-TAK 87-4098, DURO-TAK 87-2287, DURO-TAK 87-2516 y DURO-TAK 87-2196 (todos productos de Henkel Japan, Ltd.) en lugar de DURO-TAK 87-900A como materiales de base.

Se midieron los índices de acidez para los parches medicados de los ejemplos 11-13 y el ejemplo comparativo 3, mediante el mismo método que el ejemplo 4. Además, se midieron los valores de flujo máximo y pH del parche para los parches medicados de los ejemplos 11-16 y el ejemplo comparativo 3, mediante el mismo método que el ejemplo 4. Se midieron el contenido en agente medicinal en el peso del emplasto y la coloración del parche mediante los siguientes métodos. Los resultados se muestran en la tabla 8. En las figuras 2 a 5 se muestran los perfiles de transmisión en la prueba de permeación en piel de ratón sin pelo. En los gráficos, “acetato de vinilo (+)” indica que el material de base de adhesivo tenía una estructura de unidades derivada de monómero de acetato de vinilo, y “acetato de vinilo (-)” indica que el material de base de adhesivo no tenía esencialmente estructura de unidades derivada de monómero de acetato de vinilo. Las figuras 6 a 12 muestran el grado de coloración para los parches medicados de los ejemplos 11-16 y el ejemplo comparativo 3, como ejemplos concretos de resultados de evaluación de la coloración.

(Prueba de contenido en agente medicinal)

Se extrajo la vareniclina en cada uno de los parches medicados obtenidos mediante adición de tetrahidrofurano y metanol, agitación y tratamiento ultrasónico, y se midió el contenido en agente medicinal para cada parche individual mediante HPLC. Los resultados se muestran como contenido en agente medicinal (%) del peso del emplasto.

(Coloración del parche)

Se evaluó el grado de coloración de cada parche medicado obtenido tras su preparación basándose en la siguiente escala:

A: Prácticamente sin coloración (amarillo tenue)

B: Algo de coloración (amarillo tenue-amarillo)

5 C: Coloración fuerte (naranja-marrón).

[Tabla 7]

		(Referencia)						
		Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ej. comp. 3
Tartrato de vareniclina		10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Hidróxido de sodio		2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Crospovidona		3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Adhesivo sensible a la presión	DURO-TAK 87-900A	85,8 (ninguno)	-	-	-	-	-	-
	DURO-TAK 387-2510	-	85,8 (-OH)	-	-	-	-	-
	DURO-TAK 87-2100	-	-	85,8 (-COOH)	-	-	-	-
	DURO-TAK 87-4098	-	-	-	85,8 (ninguno)	-	-	-
	DURO-TAK 87-2287	-	-	-	-	85,8 (-OH)	-	-
	DURO-TAK 87-2516	-	-	-	-	-	85,8 (-OH)	-
	DURO-TAK 87-2196	-	-	-	-	-	-	85,8 (-COOH)

(Unidades: partes en peso)

[Tabla 8]

	(Referencia)						
	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ej. comp. 3
Índice de acidez	0,6	0,0	20,8	-	-	-	34,8
Contenido en el emplasto (%)	99,8	99,5	94,6	79,8	65,5	78,2	80,5
Evaluación de la coloración del parche	A	A	A	A	B	C	C
FLUJO máximo (µg/cm <sup>2</sup> /h)	27,0	36,3	5,5	19,3	14,7	19,3	0,5

(Ejemplo 17)

- 10 Se usó una mezcladora para premezclar tartrato de vareniclina, hidróxido de sodio y parafina líquida, y luego se añadió a los mismos DURO-TAK 87-900A y una disolución mezclada preparada por separado que comprendía SIS (copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno), resina de hidrocarburo alicíclico y tolueno (disolvente) y se mezcló con los mismos para obtener una disolución de adhesivo sensible a la presión. Se extendió esto sobre una película tratada desprendible, se eliminó el disolvente mediante secado para formar una capa de adhesivo sensible a la presión, y luego se colocó un soporte sobre la misma y se transfirió por contacto la capa de adhesivo sensible a la presión para obtener un parche medicado. En la tabla 9 se muestran los valores de contenido y flujo máximo. Las unidades de los valores para el contenido son partes en peso.

[Tabla 9]

		Ejemplo 17
Tartrato de vareniclina		10,0
Hidróxido de sodio		2,2
Crospovidona		3,0
Parafina líquida		18,1
Material de base y resina fijadora	DURO-TAK 87-900A	34,9
	SIS	15,9

Resina de hidrocarburo alicíclico	15,9
FLUJO máximo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	32,5

(Ejemplo 18)

5 Se adjuntó PharmaKeep (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.) como conservante junto con el parche medicado del ejemplo 4 durante su almacenamiento dentro de un envase. PharmaKeep es un conservante con principalmente una función de secado y función desoxidante, y el tipo usado para este ejemplo se seleccionó para mantener el interior del envase a una humedad del 30%.

(Ejemplo 19)

Se almacenó el parche medicado de la misma manera que el ejemplo 18, excepto porque se usó Sorb-It (Adsorbents & Desiccants Corporation of America) como conservante. Sorb-It es un conservante con una función de secado que mantiene un estado seco dentro de los envases.

10 (Ejemplo 20)

Se almacenó el parche medicado de la misma manera que el ejemplo 18, excepto porque se usó AGELESS (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.) como conservante. AGELESS es un conservante con una función desoxidante, que mantiene una concentración de oxígeno de no más del 0,1% dentro de los envases.

(Ejemplo 21)

15 Se almacenó el parche medicado de la misma manera que el ejemplo 18, excepto porque no se incluyó conservante.

(Prueba de estabilidad del contenido)

20 Para los parches medicados de los ejemplos 18-21, se midió el contenido en agente medicinal en los parches inmediatamente tras la preparación del parche (inicial) y tras 1 mes de almacenamiento en condiciones de 40°C, el 75% de humedad mediante la prueba de contenido en agente medicinal descrita anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla 10, como contenido (%) con respecto a los valores iniciales. En la tabla 10, "+" indica que se incluyó el conservante correspondiente, y "-" indica que no se incluyó el conservante correspondiente.

[Tabla 10]

Conservantes (función)	Ejemplo 18	Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21
PharmaKeep (secado, desoxidante)	+	-	-	-
SORB-IT (secado)	-	+	-	-
AGELESS (desoxidante)	-	-	+	-
Contenido (%: peso inicial)	99,5	99,1	98,7	91,2

(Ejemplo 22)

25 Se usó una mezcladora antes de la adición y el mezclado de un disolvente orgánico con tartrato de vareniclina, hidróxido de sodio, crospovidona, ácido acético, acetato de sodio y un material de base de adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2510 de Henkel Japan, Ltd.), y se obtuvo una disolución de recubrimiento uniforme. Se extendió esto sobre una película tratada desprendible, se eliminó el disolvente mediante secado para formar una capa de adhesivo sensible a la presión, y luego se colocó un soporte sobre la misma y se transfirió por contacto la capa de adhesivo sensible a la presión para obtener un parche medicado. El contenido se muestra en la tabla 11.

30 (Ejemplo 23)

Se obtuvo un parche medicado de la misma manera que el ejemplo 22, excepto porque no se añadió ácido acético o acetato de sodio, y la cantidad de hidróxido de sodio añadida fue de 1,6 equivalentes, que estaba por debajo del equivalente de desalación (2,0).

(Ejemplo 24)

35 Se obtuvo un parche medicado (usando DURO-TAK 387-2510 como material de base) de la misma manera que el ejemplo 4.

(Prueba de estabilidad del contenido)

40 Para los parches medicados de los ejemplos 22-24, se midió el contenido en agente medicinal en los parches inmediatamente tras la preparación de cada parche (inicial) y tras 2 semanas de almacenamiento en condiciones de 60°C, el 75% de humedad mediante la prueba de contenido en agente medicinal descrita anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla 11, como contenido (%) con respecto a los valores iniciales.

[Tabla 11]

	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
Tartrato de vareniclina	10,0	10,0	10,0
Hidróxido de sodio	2,2	1,8	2,2
Crospovidona	3,0	3,0	3,0
DURO-TAK 387-2510	82,8	85,2	84,8
Ácido acético	0,7	-	-
Acetato de sodio	1,3	-	-
Contenido (%: peso inicial)	99,1	98,9	97,1

(Unidades de adición: partes en peso)

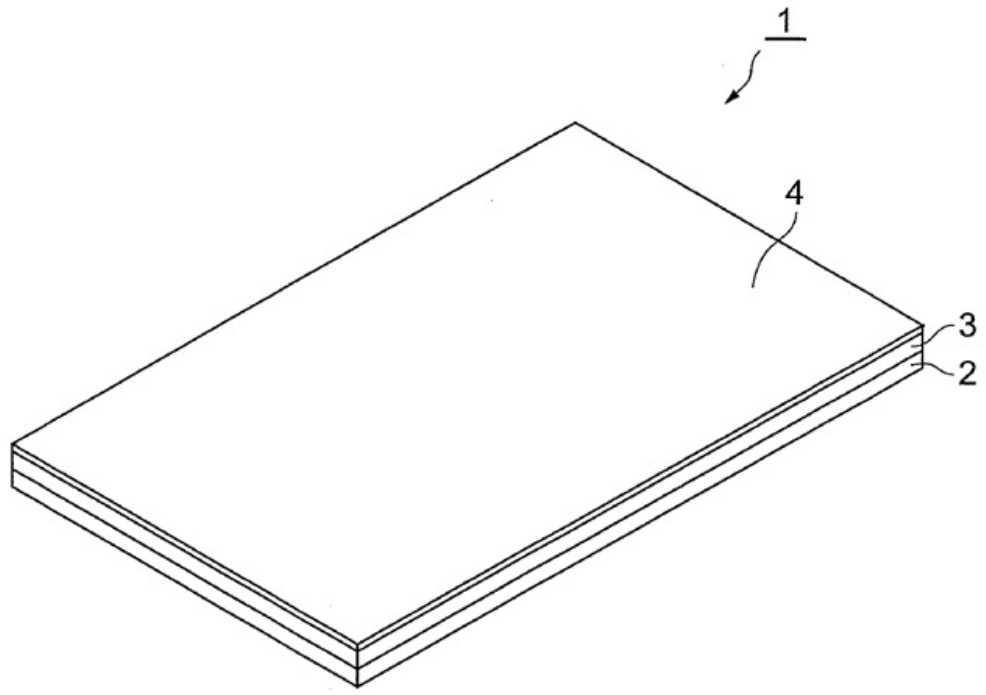
#### Aplicabilidad industrial

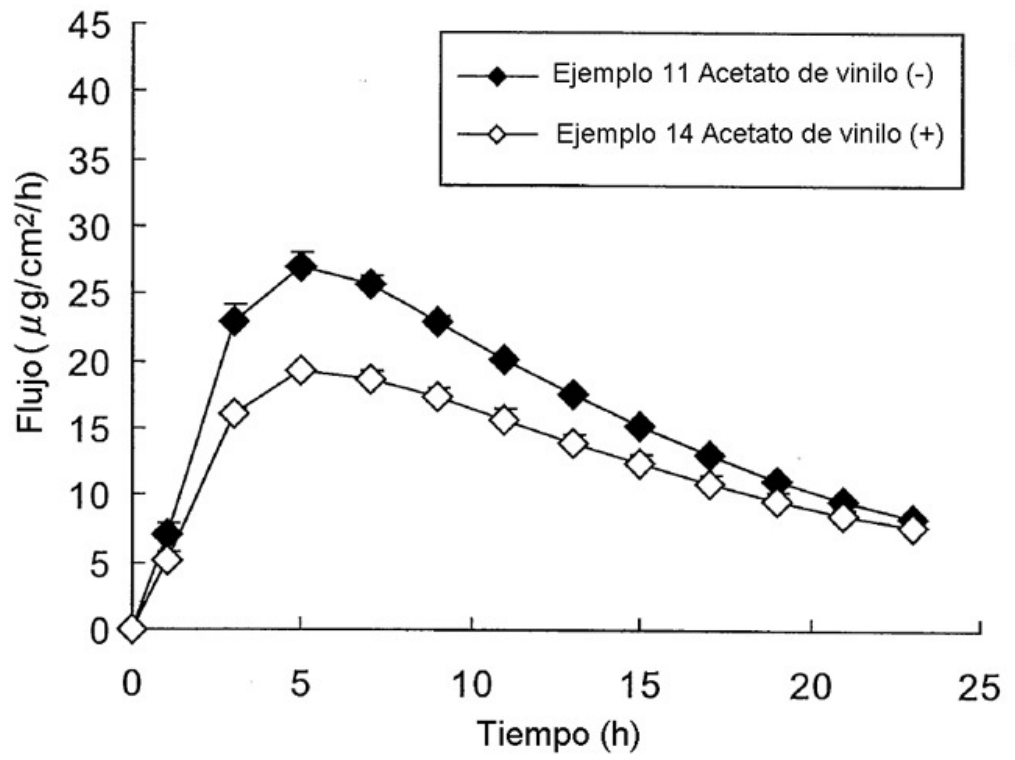
- 5 Según la invención, es posible proporcionar un parche medicado que comprende vareniclina o una sal farmacéuticamente aceptable de vareniclina como agente medicinal, que tiene una alta permeabilidad cutánea para el agente medicinal, y que tiene una excelente estabilidad farmacéutica.

**REIVINDICACIONES**

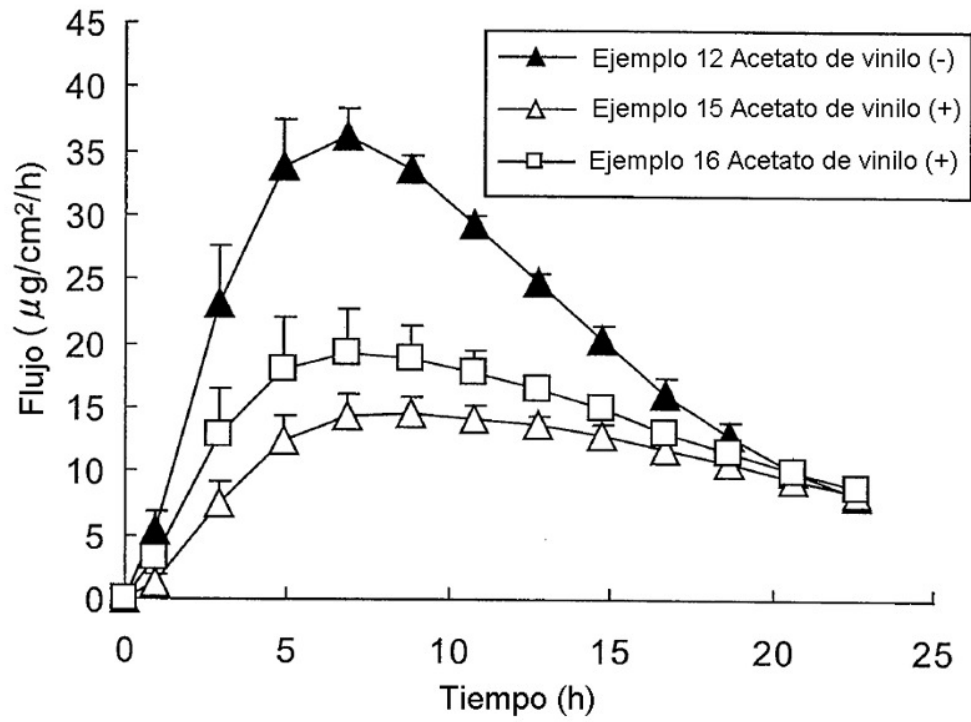
1. Parche medicado que comprende un soporte y una capa de adhesivo sensible a la presión proporcionada sobre el soporte y que tiene un índice de acidez de no más de 28,  
 5 en el que la capa de adhesivo sensible a la presión comprende una composición que contiene, como agente medicinal, vareniclina en su forma de base libre, una sal de metal, un material de base de adhesivo y un adsorbente que adsorbe un disolvente polar en la composición,  
 en el que pueden obtenerse vareniclina en su forma de base libre y la sal de metal mediante una reacción de neutralización entre una sal de adición de ácido de vareniclina y un hidróxido de metal alcalino, que se añade en una cantidad para convertir toda o una porción de la vareniclina en la forma de base libre,  
 10 en el que la sal de adición de ácido de agente medicinal se selecciona de clorhidrato, sal de ácido acético, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido maleico, sal de ácido oxálico, sal de ácido cítrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido mesílico, sal de ácido tartárico o sal de ácido succínico del agente medicinal,  
 en el que la composición tiene un pH de 7,5 o mayor, siendo el pH el pH de una disolución acuosa obtenida mezclando el parche medicado en agua para disolver los componentes solubles en agua, y en el que el material de base de adhesivo es un polímero de base acrílica que no contiene grupos carboxilo.  
 15
2. Parche medicado según la reivindicación 1, en el que el pH es de 9,0 o mayor.
3. Parche medicado según la reivindicación 1 ó 2, en el que la sal de metal contiene una sustancia, o su componente constituyente, que puede enlazarse con el agente medicinal para formar una sal de agente medicinal, y el contenido de sal no es mayor que el número de moles de la sustancia o su componente constituyente que se enlaza con el agente medicinal para formar la sal de agente medicinal, cuando se ha formado la sal de agente medicinal con el mismo número de moles que el agente medicinal en el parche medicado.  
 20
4. Parche medicado según la reivindicación 3, en el que la sal de metal es al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal, sales de metal de ácido orgánico y sales de amonio.  
 25
5. Parche medicado según la reivindicación 3 ó 4, en el que la sal de metal es al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro de estaño, cloruro férrico, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio y succinato de sodio.  
 30
6. Parche medicado según la reivindicación 1, en el que el adsorbente es al menos un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en talco, caolín, bentonita, sílice hidratada, sílice pirogénica, polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, polímero de carboxivinilo, ácido láctico, ácido acético, óxido de zinc, dextrina y gel de hidróxido de aluminio seco.  
 35

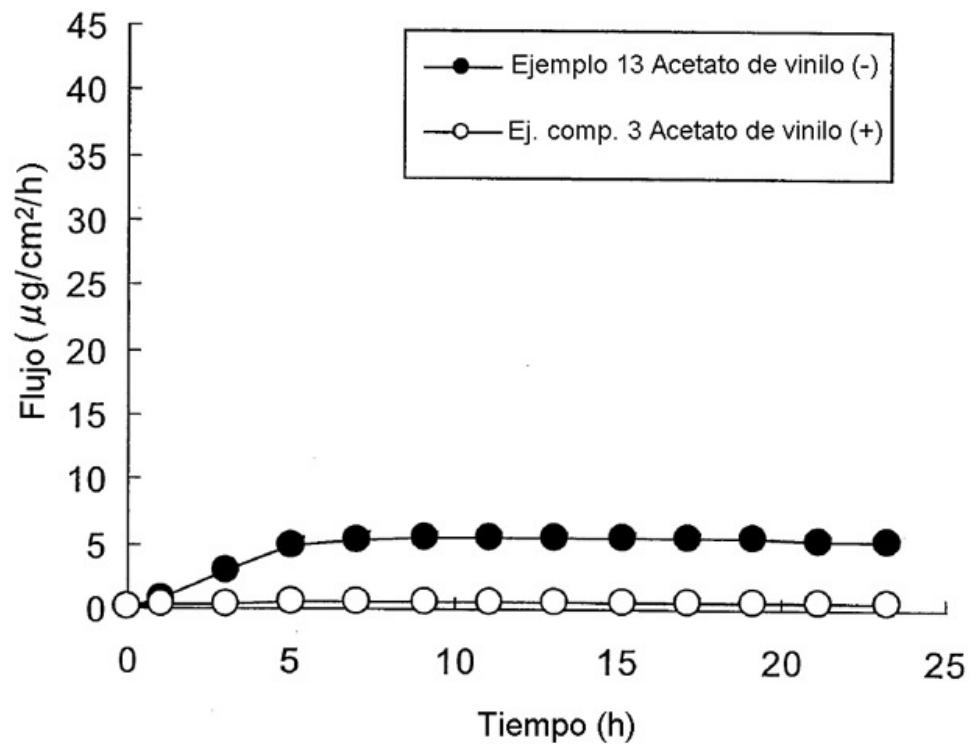
**Fig.1**

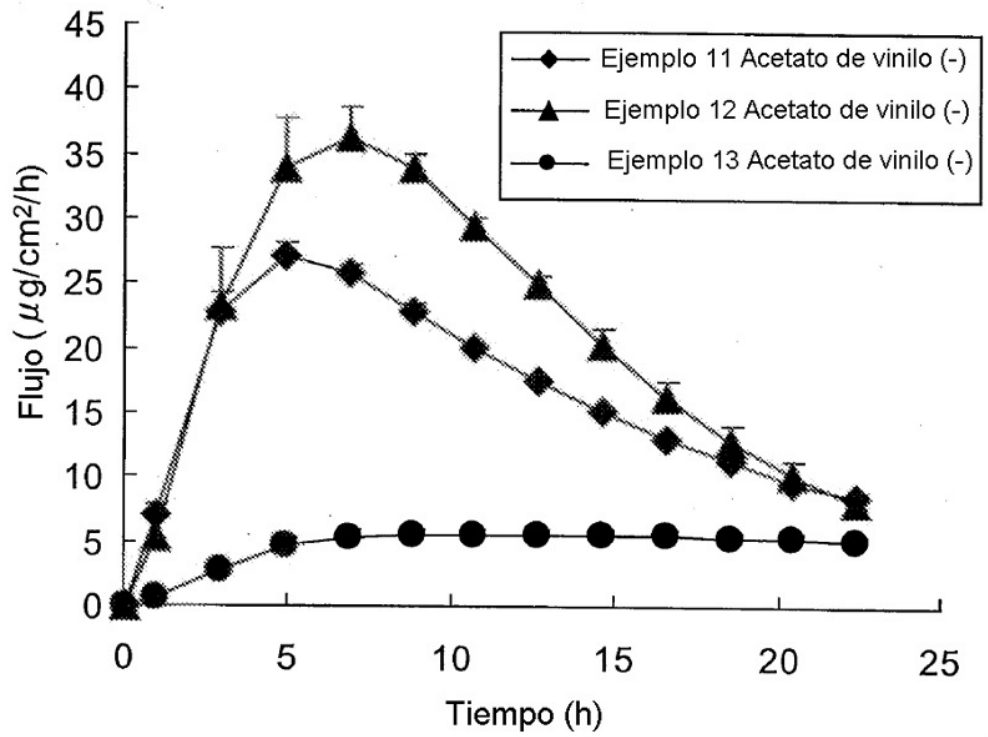


**Fig.2**

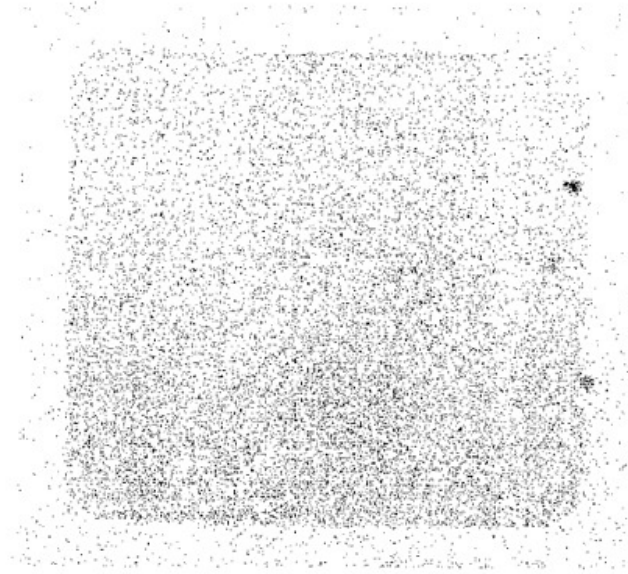


**Fig.3**

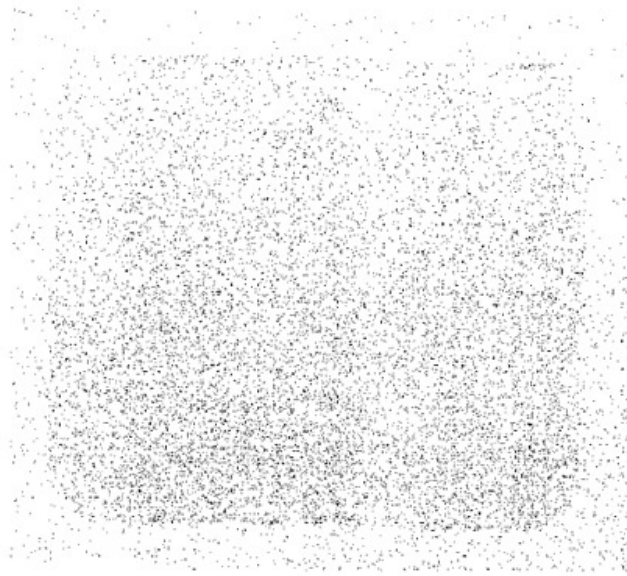
**Fig.4**

**Fig.5**

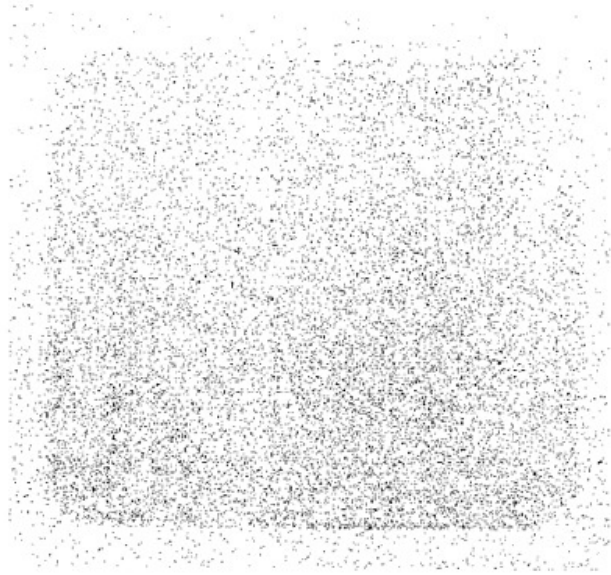
***Fig.6***



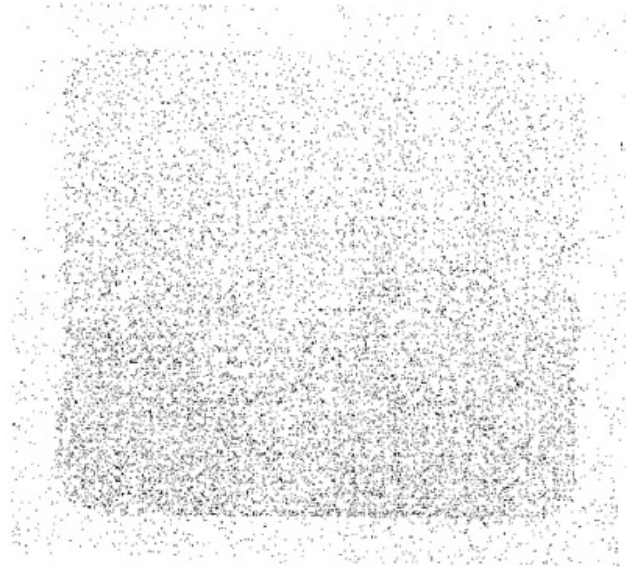
**Fig.7**



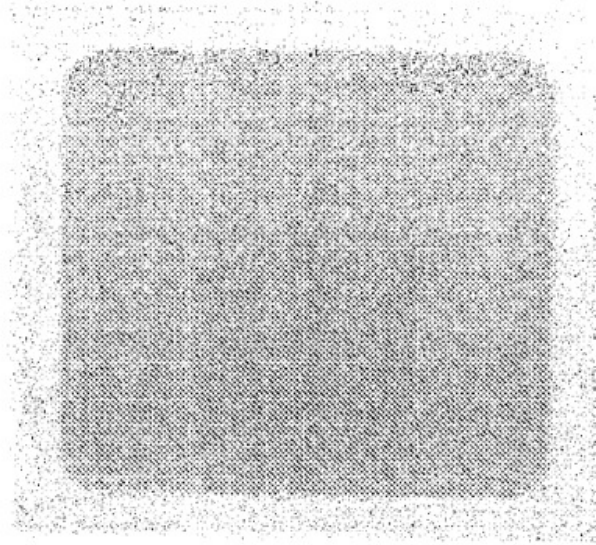
***Fig.8***



***Fig.9***

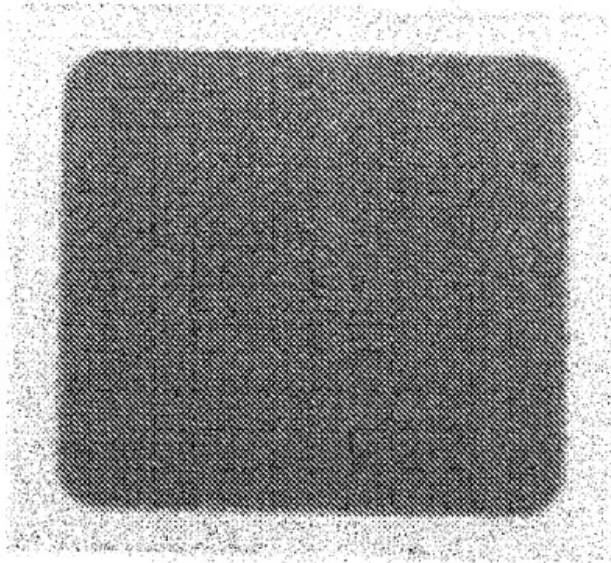


**Fig.10**





**Fig.11**



***Fig.12***

