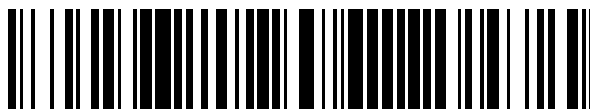


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 887**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2007 PCT/JP2007/062906**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2008 WO08007554**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007 E 07767707 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2042174**

54 Título: **Preparación adhesiva**

30 Prioridad:

14.07.2006 JP 2006194624

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

07.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HONMA, SACHIKO y
TATEISHI, TETSURO**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 657 887 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

Preparación adhesiva

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una preparación de parche y más particularmente, a una preparación de parche que contiene fentanilo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

Antecedentes de la técnica

- 10 El fentanilo, un agonista selectivo de opioides μ , es un complemento analgésico o anestésico. Últimamente, se ha avanzado particularmente en el tratamiento paliativo de dolor provocado por cáncer, y el fentanilo ha establecido una condición segura como alternativa con fármacos opioides a la morfina. Además, cuando se considera la QOL (*quality of life*, calidad de vida) de un paciente con dolor provocado por cáncer, la administración transdérmica es una de las vías más convenientes.

- 15 Una de las realizaciones preferidas de la administración transdérmica es usar una preparación de parche en la que una capa de fármaco (que contiene un fármaco y un adhesivo sensible a la presión), formada sobre una capa de respaldo, está cubierta con un revestimiento antiadherente. En general, cuando se administra un fármaco por vía transdérmica usando una preparación de parche, se desea que se disuelva el fármaco en un adhesivo en vista de su difusión y permeación a través de la piel. Además, para asegurarse de que se absorba una cantidad predeterminada de un fármaco, se desea mezclar un potenciador de la absorción transdérmica en un adhesivo sensible a la presión.

- 20 Por tanto, resulta común que un adhesivo sensible a la presión contenga componentes líquidos tales como solubilizantes, adyuvantes de solubilización, potenciadores de la absorción transdérmica, y similares. Sin embargo, el que contuviese tales componentes planteó un problema porque se reducía la fuerza de cohesión de una base de adhesivo. Cuando se reduce la fuerza de cohesión de una base de adhesivo, también tiende a reducirse la permeabilidad a través de la piel de un fármaco. Por este motivo, si se aumentan los componentes líquidos en un adhesivo sensible a la presión con el fin de potenciar la difusión y permeación a través de la piel de un fármaco, por el contrario, puede deteriorarse la permeabilidad a través de la piel del fármaco.

- 25 Generalmente, los fármacos básicos tales como fentanilo tienen baja permeabilidad a través de la piel. Debido a esta propiedad, cuando está contenido fentanilo en un adhesivo sensible a la presión, resulta imperativo añadir una gran cantidad de componentes líquidos en el adhesivo sensible a la presión para obtener una difusión y permeación a través de la piel del fármaco adecuadas. Sin embargo, puesto que una gran cantidad de componentes líquidos añadidos provoca una fuerza de cohesión reducida de una base de adhesivo debido al motivo descrito anteriormente, surgió el problema de que no pudo lograrse una suficiente permeabilidad a través de la piel de un fármaco.

- 30 Para resolver el problema anterior, se dan a conocer preparaciones de parche que contienen fentanilo en los documentos de patente 1 a 4. Más específicamente, las preparaciones de parche conocidas incluyen; preparaciones de parche en formulación de depósito y formulación multilaminada (documento de patente 1), una preparación de parche que contiene una sal de ácido orgánico, un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno (documento de patente 2), una preparación de parche que contiene N-metil-2-pirrolidona (documento de patente 3) y una preparación de parche en la que se suspenden partículas de fentanilo en más de 1 adhesivo sensible a la presión basado en silicona solvatado (documento de patente 4).

Documento de patente 1: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 61-37725

- 40 Documento de patente 2: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 10-45570

El documento WO 2004/098567 da a conocer formas de dosificación transdérmica que comprenden un componente que contiene principio activo que comprende un material polimérico y un principio activo (por ejemplo, fentanilo). El material polimérico puede ser un adhesivo sensible a la presión, tal como un acrilato, poliisobutileno, un polímero de silicio y mezclas de los mismos.

- 45 El documento WO 93/00058 da a conocer composiciones transdérmicas que comprenden un fármaco, un polímero de acrilato y un polisiloxano. Como fármaco activo, se menciona el fentanilo.

- El documento WO 2004/017941 da a conocer una forma de dosificación transdérmica que comprende una matriz de adhesivo que tiene disperso a través de la misma un principio activo que está soportado sobre una capa de respaldo. Como materiales adecuados para la matriz de adhesivo sensible a la presión, se mencionan poliisobutilenos y polisiloxanos. Como principio activo, se menciona el fentanilo.

El documento WO 2005/123046 da a conocer una preparación transdérmica que comprende una capa de matriz de adhesivo sensible a la presión polimérico hidrófobo. Como adhesivo sensible a la presión, se mencionan adhesivos sensibles a la presión de silicio, y como adhesivo sensible a la presión basado en caucho, se menciona el poliisobutileno. El principio activo contenido en la capa de matriz de la preparación transdérmica puede ser fentanilo.

El documento US 2006/078604 describe un sistema de administración de fármacos transdérmico que comprende una capa de composición de portador que incorpora un principio activo y una capa de respaldo que no contiene fármaco. La composición de portador puede comprender polímeros basados en silicio o poliisobutilenos. El documento menciona el fentanilo como uno de los posibles analgésicos que van a incorporarse en el sistema de administración de fármacos transdérmico.

VENKATRAMAN S ET AL "Skin adhesives and skin adhesion-1. Transdermal drug delivery systems", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 19, n.º 13, es un artículo de revisión que describe sistemas de administración de fármacos transdérmicos. Menciona un sistema de administración transdérmico comercial que contiene fentanilo que contiene un adhesivo de contacto basado en silicio.

Documento de patente 3: Patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2000-44476

Documento de patente 4: Solicitud de patente japonesa (solicitud internacional) abierta a consulta por el público n.º 2006-513160

Divulgación de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

Sin embargo, las preparaciones de parche que contienen fentanilo conocidas mencionadas anteriormente tenían los siguientes inconvenientes.

Más específicamente, la preparación de parche de depósito que contiene fentanilo dada a conocer en el documento de patente 1 tiene una capa de depósito de fármaco en la que está encerrado un fármaco en una forma de disolución o semisólida. Por este motivo, requiere procedimientos de fabricación de alta precisión para impedir la volatilización y el escape del fármaco. Además, puesto que una preparación de parche de depósito de este tipo requiere a nivel estructural una membrana de control de la tasa de liberación de fármaco, aumenta el número de partes que componen una preparación de parche, etc., planteando de ese modo un problema al complicar el procedimiento de fabricación.

Además, la preparación de parche multilaminado que contiene fentanilo dada a conocer en el documento de patente 1 requiere que contenga una gran cantidad (por ejemplo, del 10 al 30%) de fentanilo en un adhesivo sensible a la presión, en la que es probable que el fentanilo cristalice a lo largo del tiempo, provocando un problema no deseado desde los puntos de vista de la adhesión y liberación de fármaco.

Las preparaciones de parche que contienen fentanilo dadas a conocer en los documentos de patente 2 y 3 requieren varias restricciones en las condiciones de los procedimientos de fabricación (pulverización, mezclado, formación de película y secado), que complican el método de producción, lo que es problemático. Además, la preparación de parche que contiene fentanilo dada a conocer en el documento de patente 3 tenía alta capacidad de liberación o absorción de fármaco, provocando de ese modo un problema porque el fármaco tiende a agotarse rápidamente cuando se aplica. Además, la preparación de parche que contiene fentanilo del documento de patente 3 tenía el problema denominado de "despegado".

Más específicamente, la preparación de parche se acondiciona normalmente de manera individual en un material de acondicionamiento impermeable al agua para impedir que el fármaco contenido se volatilice o vea afectado por la humedad. Sin embargo, tal preparación de parche acondicionada de manera individual tenía el problema denominado de "despegado", lo que provoca que un adhesivo sensible a la presión sobresalga del borde de una preparación de parche y se pegue a la superficie interna del material de acondicionamiento o un adhesivo sensible a la presión se extienda por detrás de la capa de respaldo, haciendo que sea difícil coger la preparación de parche para su uso. En particular, cuando el adhesivo sensible a la presión contiene un plastificante, agente de adhesividad, solubilizante, etc., estos agentes se despegan del borde de la capa de fármaco y se unen a (extienden por) la parte posterior de la capa de respaldo o revestimiento antiadherente, incluso a la superficie interna del material de acondicionamiento. Por consiguiente, la preparación de parche se adhiere a la superficie interna del material de acondicionamiento, haciendo que sea difícil coger la preparación de parche.

La preparación de parche que contiene fentanilo dada a conocer en el documento de patente 4 planteó problemas tales como baja adhesión, escaso desprendimiento del revestimiento antiadherente.

La presente invención se ha realizado a la luz de las circunstancias descritas anteriormente. Un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación de parche que contiene fentanilo que se fabrique fácilmente, impida suficientemente el despegado y la formación de cristales, y confiera buena permeabilidad del fármaco a través de la piel.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios y hallaron que se logra el objeto anterior mediante una preparación de parche que comprende una capa de respaldo y una capa de fármaco laminada sobre la capa de

respaldo, en la que la capa de fármaco consiste en un adhesivo sensible a la presión que comprende poliisobutileno, un polímero que contiene silicio y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y la razón en masa del poliisobutileno y el polímero que contiene silicio en el adhesivo sensible a la presión es de 20:1 a 7:3.

- 5 Una preparación de parche que contiene fentanilo de este tipo se fabrica fácilmente, se impide suficientemente el despegado y la formación de cristales y confiere buena permeabilidad a través de la piel. Aún está por descubrir el motivo que produce estos efectos. Sin embargo, presumiblemente se debe al menos al uso de una mezcla de poliisobutileno y un polímero que contiene silicio como sustancia adhesiva sensible a la presión (denominada a veces a continuación en el presente documento "base de adhesivo") en la que va a estar contenido el fentanilo y
- 10 también fija la razón en masa para tal mezcla dentro del intervalo especificado.

Además, la preparación de parche que tiene la estructura anterior requiere un pequeño número de partes para la fabricación y es menos restrictiva en cuanto a las condiciones del procedimiento de fabricación, proporcionando de ese modo un efecto de que el procedimiento de fabricación es más fácil que aquellos para preparaciones de parche conocidas.

- 15 Además, es probable que las preparaciones de parche que contienen fentanilo convencionales dejen el adhesivo sensible a la presión sobre la piel (denominado a continuación en el presente documento "residuo de adhesivo") cuando se desprende una preparación de parche de la piel, imponiendo una carga a un paciente. Sin embargo, según la preparación de parche que contiene fentanilo de la presente invención, el residuo de adhesivo puede impedirse suficientemente.
- 20 Se prefiere que el poliisobutileno mencionado anteriormente comprenda un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio de 800.000 a 1.600.000 y un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio de 30.000 a 80.000. Puede mejorarse así la adhesión de la preparación de parche.

- Se prefiere que el polímero que contiene silicio descrito anteriormente sea un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano (preferiblemente un esqueleto de organopolisiloxano) o una composición que contiene un
- 25 polímero de este tipo. Polímeros que tienen un esqueleto de organopolisiloxano preferidos tienen grupos hidroxilo de los mismos al menos parcialmente terminado por un grupo trimetilsililo. El polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano en el que al menos una parte de sus grupos hidroxilo están terminados por un grupo trimetilsililo tiene un pequeño número de grupos silanol libres, y así tiene una baja interacción con un fármaco (por ejemplo, enlace químico y físico), mediante lo cual tiende a aumentar la capacidad de liberación del fármaco.

- 30 Tal como se describió anteriormente, aunque el polímero que contiene silicio puede ser una composición que contiene un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano, se prefiere que la composición sea una composición sensible a la presión. Una composición de este tipo no deteriora la adhesión de un adhesivo que constituye una capa de fármaco y mantiene una buena capacidad de liberación de fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Además, el adhesivo sensible a la presión preferiblemente contiene un potenciador de la absorción transdérmica. El uso de un potenciador de este tipo permite la absorción eficaz del fármaco en la piel.

- Además, el potenciador de la absorción transdérmica anterior es preferiblemente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monooleato de sorbitano, alcohol oleílico, propilenglicol, dipropilenglicol, octil-dodecanol. El uso de un potenciador de este tipo permite que se
- 40 mejore adicionalmente la permeabilidad a través de la piel del fármaco.

El área de la capa de fármaco que va a entrar en contacto con la piel es preferiblemente de 5 a 50 cm².

Efectos de la invención

- Según la presente invención, se proporciona la preparación de parche que contiene fentanilo, que se fabrica fácilmente, impide suficientemente el despegado y la formación de cristales, y tiene buena permeabilidad a través de
- 45 la piel, adhesión y adhesividad a la piel. Además, según la presente preparación de parche que contiene fentanilo, el residuo de adhesivo se impide adecuadamente y el fármaco se absorbe durante un tiempo más largo que las preparaciones de parche que contienen fentanilo convencionales, aliviando de ese modo la carga de los pacientes.

Breve descripción de los dibujos

- La figura 1 es un gráfico que muestra los cambios a lo largo del tiempo en la permeabilidad del fármaco cuando la
- 50 preparación de parche de la presente invención se aplica a la piel.

Mejores modos de llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento se describen en detalle realizaciones preferidas de la preparación de parche según la presente invención. En la memoria descriptiva, "%" se refiere a "% en masa", a menos que se especifique de otro modo.

La preparación de parche según la presente invención comprende una capa de respaldo y una capa de fármaco en la que la capa de fármaco consiste en un adhesivo específico y se lamina sobre la capa de respaldo.

El adhesivo sensible a la presión comprende un fármaco que tiene al menos una actividad (potencia del fármaco) seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y una base de adhesivo que comprende poliisobutileno y un polímero que contiene silicio.

El adhesivo sensible a la presión puede contener, como fármaco activo, fentanilo y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo independientemente o de manera conjunta como una mezcla. Sin embargo, se prefiere que contenga fentanilo individualmente porque tiene que estar contenido un fármaco activo en el adhesivo sensible a la presión en estado disuelto.

El contenido de fentanilo en la capa de fármaco es preferiblemente del 1 al 6% basado en la masa total de la capa de fármaco. Un contenido de fentanilo del 1% o más permite fácilmente que la preparación de parche suministre una permeación de fármaco suficiente a través de la piel, y un contenido de fentanilo del 6% o menos puede eliminar firmemente la influencia adversa en las propiedades físicas de la preparación de parche provocada por la formación de cristales. Con un contenido de fentanilo del 1 al 6%, puede lograrse un alto nivel en sangre cuando se administra el fármaco por vía transdérmica. Para impedir el residuo de adhesivo y la formación de cristales del fármaco, el contenido de fentanilo es más preferiblemente del 1 al 4%, y más preferiblemente aún del 2 al 4%, basado en la masa total de la capa de fármaco.

En vista de la adhesión, se prefiere que el poliisobutileno comprenda un poliisobutileno de alto peso molecular y un poliisobutileno de bajo peso molecular. El peso molecular promedio viscoso (Staudinger) del poliisobutileno de alto peso molecular es preferiblemente de 800.000 a 1.600.000, más preferiblemente de 900.000 a 1.500.000, y preferiblemente aún de 1.000.000 a 1.400.000. El peso molecular promedio viscoso (Staudinger) del poliisobutileno de bajo peso molecular es preferiblemente de 30.000 a 80.000, más preferiblemente de 35.000 a 70.000, y preferiblemente aún de 35.000 a 60.000. Los pesos moleculares promedio anteriores son pesos moleculares promedio viscosos (Staudinger) medidos según un método de viscosidad.

Además, la razón en masa del poliisobutileno de alto peso molecular con respecto al poliisobutileno de bajo peso molecular es preferiblemente de 1:9 a 2:3, y más preferiblemente de 1:7 a 1:3. Ajustando la razón en masa del poliisobutileno de alto peso molecular con respecto al poliisobutileno de bajo peso molecular dentro del intervalo anterior, se impiden firmemente la cohesión del adhesivo sensible a la presión y el residuo de adhesivo.

Además, el contenido de poliisobutileno en la capa de fármaco es preferiblemente del 40 al 94%, más preferiblemente del 50 al 90%, y preferiblemente aún del 60 al 85%, basado en la masa total de la capa de fármaco. Cuando el contenido de poliisobutileno es inferior al 40%, no puede lograrse una adhesión suficiente, mientras que cuando el contenido de poliisobutileno supera el 94%, puede provocarse la cohesión del adhesivo sensible a la presión y el residuo de adhesivo.

El polímero que contiene silicio contenido en la capa de fármaco se refiere a polímeros que contienen silicio en el esqueleto químico. Se prefieren, cuando se mezclan con el poliisobutileno, aquellos que no afectan a la absorción transdérmica del fármaco, e incluso se prefieren más aquellos que potencian la absorción transdérmica. Ejemplos preferidos de tales polímeros que contienen silicio son aquellos que tienen un esqueleto de organopolisiloxano o composiciones que contienen un polímero de este tipo. Se prefieren más estas últimas composiciones.

Cuando un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene un grupo hidroxilo (por ejemplo, grupo silanol), al menos uno de los grupos hidroxilo está terminado preferiblemente por un grupo trimetilsililo. Además, la composición anterior debe ser adhesiva. La terminación por un grupo trimetilsililo engloba una forma en la que el grupo silanol terminal del polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano está terminado en el extremo por un grupo trimetilsililo.

Los ejemplos del polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano incluyen polidimetilsiloxano (polímeros indicados como MQ según la norma ASTM-D-1418), polimetilvinilsiloxano (polímeros indicados como VMQ según la norma ASTM-D-1418), polimetilfenilsiloxano (polímeros indicados como PVMQ según la norma ASTM-D-1418).

Composiciones preferidas que contienen el polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano son aquellas conocidas como adhesivos sensibles a la presión de silicona. Los ejemplos de una composición de este tipo incluyen aquellas que contienen un caucho de silicona en bruto, tal como polímero de polidimetilsiloxano, polimetilvinilsiloxano, polimetilfenilsiloxano, y una resina MQ (resinas de silicona con estructura tridimensional que se componen de una "unidad M" tal como $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{1/2}$ y una "unidad Q" tal como SiO_2).

Composiciones que contienen el polímero de polidimetilsiloxano (y/o polimetilfenilsiloxano) y resina MQ que pueden usarse son aquellas en las que se introduce una reticulación, tal como $2\text{Si-CH}_3 \rightarrow \text{Si-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Si}$, usando un agente de reticulación que comprende un peróxido orgánico. Composiciones que contienen el polimetilvinilsiloxano y resina MQ que pueden usarse son aquellas en las que se experimenta una reacción de hidrosililación usando un agente de reticulación que tiene un grupo SiH. Cuando se mezclan el caucho de silicona en bruto y la resina MQ descritos anteriormente, el grupo silanol terminal del caucho de silicona en bruto y el grupo silanol en la resina MQ pueden

deshidratarse y condensarse usando, por ejemplo, un catalizador alcalino.

Los ejemplos de la composición que contiene un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano en el que al menos uno de los grupos hidroxilo está terminado por un grupo trimetilsililo incluyen adhesivos sensibles a la presión producidos por Dow Corning (BIO-PSA 7-4101, BIO-PSA 7-4102, BIO-PSA 7-4103, BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4202, BIO-PSA 7-4203, BIO-PSA 7-4301, BIO-PSA 7-4302, BIO-PSA 7-4303). Entre estos, se prefiere particularmente BIO-PSA 7-4102 de Dow Corning, un adhesivo sensible a la presión. Un polímero de este tipo que contiene silicio puede usarse individualmente o pueden usarse dos o más mediante mezclado.

La razón en masa del poliisobutileno con respecto al polímero que contiene silicio en la capa de fármaco es de 20:1 a 7:3. Cuando el poliisobutileno y el polímero que contiene silicio se proporcionan en una forma que contiene un componente volátil tal como disolventes orgánicos, se calcula la razón en masa anterior restando el componente volátil. Cuando el polímero que contiene silicio es una composición, se usa la masa total de la composición. Con la razón en masa del poliisobutileno con respecto al polímero que contiene silicio dentro del intervalo anterior, puede obtenerse una preparación de parche que impide suficientemente el despegado y la formación de cristales y que tiene buena permeabilidad del fármaco a través de la piel. En vista de impedir la formación de cristales y de la permeabilidad del fármaco a través de la piel de la preparación de parche, la razón en masa del poliisobutileno con respecto al polímero que contiene silicio en la capa de fármaco es preferiblemente de 15:1 a 6:1, y más preferiblemente de 10:1 a 8:1.

Se prefiere que la base de adhesivo usada en la preparación de parche de la presente invención esté sustancialmente libre de agua. El término "sustancialmente" usado en el presente documento significa que el procedimiento de fabricación no incluye la etapa en la que se añade agua de manera intencionada a la base de adhesivo. No excluye el contenido de humedad en materias primas o la humedad tal como sudor o similar absorbida por el adhesivo sensible a la presión mientras se aplica la preparación de parche a la piel.

El adhesivo sensible a la presión de la presente invención puede contener un potenciador de la absorción transdérmica. El potenciador de la absorción transdérmica puede ser uno o más compuestos que presentan la acción de fomentar la absorción transdérmica del fármaco, y los ejemplos incluyen ácidos grasos que tienen una cadena de 6 a 20 carbonos, alcoholes alifáticos, ésteres de ácidos grasos, alquil éteres, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres orgánicos aromáticos y aril éteres. Ejemplos adicionales incluyen ésteres de lactato, ésteres de acetato, compuestos de base monoterpénica, compuestos de base sesquiterpénica, Azone o derivados del mismo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, ésteres de sorbinato de ácidos grasos, polisorbato, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, aceites de ricino hidrogenados de polioxietileno, ésteres de sacarosa de ácidos grasos.

Ejemplos preferidos más específicamente del potenciador de la absorción transdérmica incluyen ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol cetílico, octildodecanol, laurato de metilo, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, acetato de etilo, acetato de propilo, palmitato de isopropilo, monooleato de sorbitano, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, HCO-60 (aceite de ricino hidrogenado), y 1-[2-(deciltio)etil]azacíclopentan-2-ona, prefiriéndose particularmente los ésteres de ácidos grasos y los alcoholes alifáticos. Entre estos, se prefieren miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monooleato de sorbitano, octildodecanol y alcohol oleílico.

El contenido del potenciador de la absorción transdérmica en la capa de fármaco es preferiblemente del 0,01 al 20%, más preferiblemente del 0,1 al 15% en masa, y preferiblemente aún del 0,5 al 10%, basado en la masa total de la capa de fármaco. Cuando el contenido del potenciador de la absorción transdérmica en la capa de fármaco supera el 20%, pueden producirse irritaciones de la piel, tales como enrojecimiento, ampollas y/o similares. Cuando el contenido es menor del 0,01%, puede no lograrse el beneficio de la adición del potenciador de la absorción transdérmica.

La preparación de parche de la presente invención puede contener además, si es necesario, un polímero hidrófilo para permitir que la preparación de parche absorba el sudor y líquidos similares secretados por la piel. Ejemplos preferidos del polímero hidrófilo incluyen ácido silícico anhidro ligero, derivados de celulosa (carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilcelulosa sódica (CMCNa), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC)), derivados de almidón (pululano), poli(alcohol vinílico) (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), poli(acetato de vinilo) (VA), polímero de carboxivinilo (CVP), copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA), Eudragit, gelatina, poli(ácidos acrílicos), poli(ácido acrílico)-sosa, copolímero de poliisobutileno-anhídrido maleico, ácido alginico, alginato de sodio, carragenanos, goma arábica, goma tragacanto, goma karaya y poli(metacrilatos de vinilo), prefiriéndose particularmente ácido silícico anhidro ligero, derivados de celulosa (CMCNa, HPMC, HPC, MC y Eudragit. El contenido del polímero hidrófilo es preferiblemente del 0,1 al 20%, y de manera particularmente preferible del 0,5 al 10%, basado en la masa total de la capa de fármaco.

La preparación de parche de la presente invención puede contener, según sea necesario, antioxidantes, agentes de carga, agentes de reticulación, conservantes, agentes de disminución del punto de fusión, absorbentes de ultravioleta y aceites minerales. Los ejemplos del antioxidante incluyen tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT), butil-hidroxianisol.

- 5 Ejemplos deseados del agente de carga incluyen talco, caolín, agua sílice, ácido silícico anhidro ligero, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicato (por ejemplo, silicato de aluminio, silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc, óxido de titanio.

- Ejemplos deseados del agente de reticulación incluyen resinas termoendurecibles, tales como aminorresinas, resinas fenólicas, resinas epoxídicas, resinas alquídicas, poliésteres insaturados, etc. compuestos de isocianato, compuestos de isocianato de bloques, agentes de reticulación orgánicos y agentes de reticulación inorgánicos tales como metales o compuestos de metal.
- 10

Ejemplos deseados del conservante incluyen edetato de disodio, edetato de tetrasodio, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de butilo. Agentes de disminución del punto de fusión deseados son ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido láctico, ácido benzoico y ácido salicílico.

- 15 Ejemplos preferidos del absorbente de ultravioleta son derivados del ácido p-aminobenzoico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos basados en aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano. Un aceite mineral preferido es parafina líquida.

- Estos antioxidantes, agentes de carga, agentes de reticulación, conservantes, agentes de disminución del punto de fusión, absorbentes de ultravioleta y aceites minerales pueden estar contenidos en una proporción total de preferiblemente el 30% o menos, más preferiblemente el 20% o menos, y de manera particularmente preferible el 10% o menos, basado en la masa total de la capa de fármaco.
- 20

- La preparación de parche de la presente invención puede fabricarse mediante métodos convencionales, tales como métodos con disolvente, método de fusión en caliente. Por ejemplo, cuando se emplea un método con disolvente para la fabricación, se añaden otros componentes a la disolución en disolvente orgánico de la base de adhesivo que va a estar contenida, y se agita la mezcla, se extiende sobre la capa de respaldo, y se seca para formar una capa de fármaco, mediante lo cual se obtiene la preparación de parche de la presente invención. Alternativamente, cuando la base de adhesivo que va a estar contenida puede aplicarse mediante un método de fusión en caliente, la base de adhesivo se disuelve a alta temperatura, se añaden otros componentes a la misma, se agita la mezcla y se extiende sobre la capa de respaldo para formar una capa de fármaco, mediante lo cual se obtiene la preparación de parche de la presente invención.
- 25
- 30

La preparación de parche de la presente invención también puede obtenerse formando una capa de fármaco usando, en lugar de la capa de respaldo, un revestimiento antiadherente que va a describirse más adelante, y uniendo una capa de respaldo a la capa de fármaco.

- Además, la preparación de parche de la presente invención no está limitada en cuanto a otras capas o componentes que constituyen las capas en la medida en que la preparación de parche esté dotada de la capa de fármaco que comprende tal adhesivo sensible a la presión descrito anteriormente y una capa de respaldo que soporta la capa de fármaco. Por ejemplo, la preparación de parche de la presente invención puede contener, además de una capa de respaldo y una capa de fármaco, un revestimiento antiadherente proporcionado sobre la capa de fármaco.
- 35

- La capa de respaldo no está limitada, y los ejemplos preferidos que pueden usarse incluyen tela, material textil no tejido, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno), papel, láminas de aluminio, o materiales compuestos de los mismos.
- 40

El revestimiento antiadherente no está limitado siempre que tenga una buena liberación de la capa de fármaco, y los ejemplos preferidos que pueden usarse incluyen una película de poli(tereftalato de etileno) (PET), película de polietileno, película de polipropileno, película de politetrafluoroetileno.

- Según la preparación de parche de la presente invención, también puede ajustarse fácilmente la dosificación de fármaco activo según los síntomas, la edad, el peso corporal, sexo, etc., de un paciente mediante el corte, o similar, de la preparación de parche. Según la preparación de parche de la presente invención, el área de la capa de fármaco que va a entrar en contacto con la piel no está limitada, pero es preferiblemente de 5 a 50 cm², más preferiblemente de 5 a 30 cm², y más preferiblemente aún de 5 a 10 cm². Cuando el área de la capa de fármaco de la preparación de parche que va a entrar en contacto con la piel es de 50 cm² o menos, la preparación de parche se manipula de manera conveniente cuando se aplica, mientras que cuando el área es de 5 cm² o más, puede mantenerse una permeabilidad a través de la piel del fármaco suficiente.
- 45
- 50

Ejemplos

- La presente invención se describirá adicionalmente en detalle con referencia a los ejemplos, pero la preparación de parche de la presente invención no se limita a los mismos.
- 55

(Ejemplo 1)

Se disolvieron un poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-100, producto de Exxon Mobil) que tenía un peso molecular promedio viscoso de 1.200.000 y un poliisobutileno de bajo peso molecular (Oppanol B11, producto de BASF) que tenía un peso molecular promedio viscoso de 35.000 en tolueno, y se añadió a los mismos una composición que contenía un polímero que tenía un esqueleto de organopolisiloxano BIO-PSA•7-4102 (adhesivo de silicona sensible a la presión) para preparar una disolución de base de adhesivo. Se agitaron un fármaco activo que comprendía fentanilo y otros componentes que comprendían miristato de isopropilo y alcohol oleílico a temperatura ambiente, se añadió a los mismos la disolución de base de adhesivo anterior, y se agitó la mezcla para preparar una disolución de adhesivo sensible a la presión. Se aplicó la disolución de adhesivo sensible a la presión así obtenida a una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con fluorocarbono (revestimiento antiadherente), y posteriormente se secó para formar una capa de fármaco que tenía un grosor de 90 µm. Se unió una película de PET, es decir, una capa de respaldo de 76,2 µm de grosor, sobre la capa de fármaco para obtener la preparación de parche de la presente invención. En la tabla 1, se muestra la razón en masa de cada componente.

(Ejemplos 2 a 5)

Se fabricaron las preparaciones de parche de los ejemplos 2 a 5 de la misma manera que en el ejemplo 1, siempre que las razones en masa de las bases de adhesivo, fármacos activos y otros componentes fuesen tal como se muestra en la tabla 1.

[Tabla 1]

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Base de adhesivo	Poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-100)	18	17	9,5	11,8	12
	Poliisobutileno de bajo peso molecular (Oppanol B11)	72	68	56,5	70,7	74
	Adhesivo de silicona sensible a la presión	4,5	9,5	28,4	9,0	4,4
Fármaco activo	Fentanilo	2,5	2,5	2,5	-	-
	Citrato de fentanilo	-	-	-	2,5	2,5
Otros componentes	Miristato de isopropilo	2,0	3,0	3,0	-	6,0
	Palmitato de cetilo	-	-	-	2,0	-
	Alcohol oleílico	1,0	-	-	-	-
	Parafina líquida	-	-	-	4,0	-
	CMC-Na	-	-	1,0	-	1,0
	BHT	-	-	0,1	-	0,1
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Poliisobutileno/ adhesivo de silicona sensible a la presión	20/1	9/1	7/3	9/1	20/1

(Ejemplos comparativos 1 a 8)

Se fabricaron las preparaciones de parche de los ejemplos comparativos 1 a 8 de la misma manera que en el ejemplo 1, siempre que las razones en masa de las bases de adhesivo, los fármacos activos y otros componentes fuesen tal como se muestra en la tabla 2. Para los ejemplos comparativos 5 a 7, no se mezclaron las disoluciones de adhesivo sensible a la presión, haciendo que fuese difícil fabricar las preparaciones de parche. Por este motivo, estas preparaciones de parche no pudieron elegirse para las siguientes evaluaciones.

[Tabla 2]

		Ej. com. 1	Ej. com. 2	Ej. com. 3	Ej. com. 4	Ej. com. 5	Ej. com. 6	Ej. com. 7	Ej. com. 8
Base de adhesivo	Poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-100)	19	18	18,2	18,3	6,5	3,9	0,95	-
	Poliisobutileno de bajo peso molecular (Oppanol B11)	75,5	71,5	72,5	73,2	39,5	23,5	8,45	-
	Adhesivo de silicona sensible a la presión	-	-	1,8	3,0	46,0	65,0	85,1	93,4
Fármaco	Fentanilo	2,5	-	2,5	2,5	-	2,5	2,5	-

activo	Citrato de fentanilo		2,5			2,5		-	2,5
Otros componentes	Miristato de isopropilo	2,0	-	3,0	3,0	-	3,0	3,0	3,0
	Palmitato de cetilo	-	3,0	-	-	3,0	-	-	-
	Alcohol oleílico	1,0		2,0	-	-	-	-	-
	Parafina líquida	-	5,0	-	-	2,5	-	-	-
	CMC-Na	-	-	-	-	-	2,0	-	1,0
	BHT	-	-	-	-	-	0,1	-	0,1
	Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Poliisobutileno/ adhesivo de silicona sensible a la presión	Sólo poliisobutileno	Sólo poliisobutileno	50/1	30/1	5/5	3/7	1/9	Sólo silicona

[Evaluación de preparación de parche]

Se evaluaron las preparaciones de parche fabricadas en los ejemplos 1 a 3, y los ejemplos comparativos 1 a 4 y 8 descritas anteriormente para determinar la permeabilidad a través de la piel, adhesividad, estabilidad a lo largo del tiempo y formación de cristales a lo largo del tiempo según los siguientes métodos de prueba.

5 (Prueba de permeación a través de la piel)

En primer lugar, se extirpó la piel dorsal de un ratón sin pelo y se montó, con el lado dérmico contra un lado de capa receptora, en una celda de flujo directo en la que se hizo circular agua caliente a 33°C alrededor de la parte exterior. Entonces, se aplicó cada preparación de parche (área de aplicación de la capa de fármaco: 5 cm²) de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 4 y 8 al lado de estrato córneo de la piel, y se llevó a cabo una toma de muestras para la disolución receptora cada hora durante 12 horas a una velocidad de 10 ml/h usando solución salina como capa receptora, mediante lo cual se midió la cantidad de flujo, y también se midió la concentración de fármaco mediante una cromatografía de líquidos de alta resolución. Se calculó la tasa de permeación de fármaco por hora a partir de los valores medidos para determinar la tasa de permeación de fármaco por área unitaria de la piel en estado estacionario. En la tabla 1, se muestran las tasas de permeación a través de la piel del fármaco a lo largo del tiempo desde el inicio de la prueba, y en la tabla 3, se muestran los valores máximos de tasa de permeación a través de la piel del fármaco (máxima tasa de permeación a través de la piel) obtenidos durante 12 horas.

(Prueba de adhesión)

Se cortó cada preparación de parche de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 4 y 8 para dar una muestra de lámina circular de 25 mm de diámetro, se desprendió un revestimiento antiadherente, y se aplicó la capa de fármaco a una placa de baquelita para el análisis sensorial de la adhesión. En la tabla 3, se muestran los resultados obtenidos. A continuación se muestran los criterios de evaluación para la adhesión.

A: Mostró buena adhesión

B: Mostró adhesión pero se desprendió fácilmente

C: No mostró adhesión

25 (Prueba de estabilidad para almacenamiento a largo plazo)

Se acondicionó cada preparación de parche de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 4 y 8 en un material de acondicionamiento de Cellonium, y se selló el envase y se almacenó a 25°C durante 1 mes para evaluar la estabilidad a lo largo del tiempo (despegado: una parte de un fármaco (base) sobresale de entre una capa de respaldo y la base. En la tabla 3, se muestran los resultados obtenidos. A continuación se muestran los criterios de evaluación para la estabilidad.

A: No se observó despegado, fácil de extraer de un envase

B: Se observó un ligero despegado, no es fácil de extraer de un envase

C: Se observó despegado, difícil de extraer de un envase

(Prueba de formación de cristales para el almacenamiento a largo plazo)

35 Se acondicionó cada preparación de parche de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 1 a 4 y 8 en un material de acondicionamiento de Cellonium, y se selló el envase y se almacenó a 25°C durante un mes para la inspección visual de la formación de cristales. En la tabla 3, se muestran los resultados obtenidos. A continuación se muestran los criterios de evaluación para la formación de cristales.

A: No se observó formación de cristales después de almacenarse a 25°C durante 1 mes

B: Se observó formación de cristales después de almacenarse a 25°C durante 1 mes

[Tabla 3]

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. com. 1	Ej. com. 2	Ej. com. 3	Ej. com. 4	Ej. com. 5
Máxima tasa de permeación transdérmica ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	4,65	5,85	7,91	4,77	5,67	5,48	5,73	8,49
Adhesión	A	A	B	B	A	A	A	C
Estabilidad	A	A	A	C	C	C	B	A
Formación de cristales	A	A	A	A	C	A	A	C

REIVINDICACIONES

1. Preparación de parche que comprende una capa de respaldo y una capa de fármaco laminada sobre dicha capa de respaldo,
5 en la que dicha capa de fármaco consiste en un adhesivo sensible a la presión que comprende poliisobutileno, un polímero que contiene silicio y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en fentanilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y una razón en masa de dicho poliisobutileno y dicho polímero que contiene silicio en dicho adhesivo sensible a la presión es de 20:1 a 7:3.
- 10 2. Preparación de parche según la reivindicación 1, en la que dicho poliisobutileno comprende un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscoso de 800.000 a 1.600.000 y un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscoso de 30.000 a 80.000.
3. Preparación de parche según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho polímero que contiene silicio es un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano o una composición que contiene dicho polímero.
- 15 4. Preparación de parche según la reivindicación 3, en la que dicho polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene grupos hidroxilo y al menos uno de los grupos hidroxilo está terminado por un grupo trimetilsililo.
5. Preparación de parche según las reivindicaciones 3 ó 4, en la que dicho esqueleto de organopolisiloxano es un esqueleto de polidimetilsiloxano.
- 20 6. Preparación de parche según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que dicha composición es una composición sensible a la presión.
7. Preparación de parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho adhesivo sensible a la presión contiene además un potenciador de la absorción transdérmica.
- 25 8. Preparación de parche según la reivindicación 7, en la que dicho potenciador de la absorción transdérmica es al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monooleato de sorbitano, alcohol oleílico, propilenglicol, dipropilenglicol y octil-dodecanol.
9. Preparación de parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el área de la capa de fármaco que va a entrar en contacto con la piel es de 5 a 50 cm².

Fig.1