

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 911**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/EP2013/002096**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14012653**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13737149 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2872126**

54 Título: **Parche farmacéutico para la administración transdérmica de tapentadol**

30 Prioridad:

16.07.2012 EP 12005221

16.07.2012 US 201261671975 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2018

73 Titular/es:

GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)

Zieglerstrasse 6

52078 Aachen, DE

72 Inventor/es:

FRIEDRICH, INGO;

MIKYNA, MARTIN y

GEDAT, SANDRA

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 661 911 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 farmacéutico para la administración transdérmica de tapentadol

- La invención se refiere a un parche farmacéutico para la administración transdérmica del ingrediente farmacológicamente activo Tapentadol como definen las reivindicaciones, comprendiendo el parche una capa superficial, una capa adhesiva, que comprende un adhesivo sensible a la presión y al menos una parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico, y una capa protectora despegable, estando dispuesta la capa adhesiva entre la capa superficial y la capa protectora despegable.
- El tapentadol, cuyo nombre químico es 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol ((-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metilpropil)fenol), es un analgésico sintético no AINE que resulta eficaz para el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a moderadamente fuerte o crónico. El compuesto puede emplearse en forma de base libre o de sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables. La preparación de la base libre se conoce del documento EP 693 475.
- El tapentadol es un analgésico de acción central investigado con un modo doble de acción que consiste en un agonismo del receptor opioide μ (MOR) y una inhibición de la recaptación de norepinefrina (NE). La eficacia, la seguridad y el perfil farmacocinético del tapentadol indican que el fármaco puede ser útil para tratar dolor tanto agudo como crónico. En el documento US 2011/0281855 se describen nuevas y potentes formas de dosificación de tapentadol.
- Aunque el ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención tiene una suficiente biodisponibilidad, de modo que puede administrarse vía oral, es deseable proporcionar una vía alternativa de administración sistémica. Es sabido que la administración transdérmica de un ingrediente farmacológicamente activo puede ser ventajosa en comparación con su administración oral, por ejemplo en cuanto a su biodisponibilidad o al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
- El principio de funcionamiento de un parche farmacéutico para la administración transdérmica depende de la liberación del ingrediente farmacológicamente activo desde el parche, su penetración por la barrera cutánea y a través de la misma y su entrada en la circulación sistémica a través del tejido subcutáneo perfundido, donde después desarrolla su efecto farmacológico en los receptores objetivo. La penetración de un ingrediente farmacológicamente activo a través de la piel está determinada en gran medida por sus propiedades físicoquímicas y hasta ahora solo existen relativamente pocas preparaciones de ingredientes farmacológicamente activos adecuadas para la administración transdérmica.
- En general, además del efecto farmacológico deseado del alivio del dolor, un parche farmacéutico para la administración transdérmica de un analgésico debería satisfacer los siguientes requisitos:
- una buena adhesión a la piel sin irritaciones cutáneas en la zona de contacto, incluso después de una aplicación de larga duración;
 - un tamaño apropiado lo más discreto posible;
 - una buena vida útil y estabilidad de almacenamiento, por ejemplo, ausencia de recristalización del ingrediente farmacológicamente activo, reducción o incluso supresión de la degradación química del ingrediente farmacológicamente activo;
 - un contenido bajo de ingrediente farmacológicamente activo, pero suficiente para mantener concentraciones en suero terapéuticas durante periodos de tiempo prolongados; y/o
 - una velocidad de flujo bien ajustada para proporcionar al paciente la mayor cantidad posible de ingrediente farmacológicamente activo contenido en el parche farmacéutico durante un periodo de tiempo predeterminado a una velocidad de flujo constante o prácticamente constante.
- La solicitud de patente US 2011/0244022 describe una composición adecuada para el uso en un parche de liberación transdérmica para la administración de un opioide, comprendiendo la composición un compuesto de fosfato de tocoferol y un vehículo polimérico.
- El documento US20072980941 describe un TTS (sistema terapéutico transdérmico) que comprende opioides como tapentadol que pueden estar comprendidos en la capa adhesiva, estando situada la capa adhesiva directamente a continuación de una capa soporte y siendo el espesor de la capa adhesiva de menos de 7,0 μm . Un objetivo de la invención es proporcionar una preparación farmacéutica de tapentadol ventajosa como definen las reivindicaciones.

Este objetivo se logra mediante el objeto de las reivindicaciones.

5 Sorprendentemente se ha comprobado que el tapentadol, en forma de base libre o en forma de sus sales fisiológicamente aceptables, puede administrarse vía transdérmica, es decir, se pueden encontrar formulaciones farmacéuticas que liberan el ingrediente farmacológicamente activo en una forma capaz de penetrar la barrera cutánea y atravesar el tejido subcutáneo perfundido en una cantidad y a una velocidad suficientes para desarrollar su efecto analgésico deseado.

10 Además, se ha descubierto sorprendentemente que ciertos adhesivos sensibles a la presión proporcionan un comportamiento de permeación (es decir velocidad de flujo) del tapentadol a través de la piel que es superior al de otros adhesivos sensibles a la presión. Parece que, en particular los adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato modificados con grupos hidroxilo, proporcionan un comportamiento de permeación superior del tapentadol.

Un efecto beneficioso de un adhesivo sensible a la presión específico sobre el comportamiento de permeación en la piel depende de las interacciones individuales del ingrediente farmacológicamente activo y los constituyentes del adhesivo sensible a la presión. Tales interacciones individuales son específicas para cada ingrediente farmacológicamente activo y no pueden predecirse.

15 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa superficial, una capa adhesiva y una capa protectora despegable, estando situada la capa adhesiva entre la capa superficial y la capa protectora despegable.

20 La capa adhesiva está situada entre la capa superficial y la capa protectora despegable. Preferiblemente, la capa superficial forma la superficie exterior del parche farmacéutico, es decir, cuando el parche farmacéutico se aplica a la piel, la capa superficial es la capa visible del parche farmacéutico.

Preferiblemente, una de las dos superficies opuestas de la capa adhesiva está en contacto íntimo con la capa protectora despegable, es decir, está en posición adyacente a ésta.

25 En una realización preferente, la otra de las dos superficies opuestas de la capa adhesiva está en contacto íntimo con la capa superficial, que a su vez preferiblemente conforma sobre su superficie exterior la superficie exterior del parche farmacéutico. De acuerdo con esta realización de la invención, el parche farmacéutico preferiblemente consiste en la capa superficial, la capa adhesiva y la capa protectora despegable, de modo que la capa adhesiva contiene esencialmente la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico (fármaco en adhesivo).

30 En otra realización preferente, la otra de las dos superficies opuestas de la capa adhesiva no está en contacto íntimo con la capa superficial, que a su vez preferiblemente conforma en su superficie exterior la superficie exterior del parche farmacéutico. Por tanto, de acuerdo con esta realización, al menos una capa adicional está presente entre la capa superficial y la capa adhesiva. De acuerdo con esta realización de la invención, el parche farmacéutico preferiblemente comprende la capa superficial, la capa adhesiva, la capa protectora despegable y una, dos, tres o más capas adicionales entre la capa adhesiva y la capa superficial, de modo que al menos parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo está presente en la capa adhesiva (fármaco en adhesivo), mientras que el resto del ingrediente farmacológicamente activo puede estar presente en cualquiera de dichas capas adicionales.

40 El espesor total del parche farmacéutico no está sometido a ninguna limitación particular. Preferiblemente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro de un intervalo de 20 a 1.000 μm , más preferiblemente de 40 a 800 μm , de forma todavía más preferente de 60 a 650 μm , de forma aún más preferente de 80 a 550 μm , de forma totalmente preferente de 100 a 450 μm y en particular de 150 a 400 μm . En una realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 100 ± 75 μm (es decir de 25 μm a 175 μm), preferiblemente de 100 ± 50 μm . En otra realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 150 ± 100 μm , preferiblemente 150 ± 75 μm , de forma más preferente 150 ± 50 μm . En otra realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 200 ± 150 μm , preferiblemente 200 ± 100 μm , más preferiblemente 200 ± 50 μm . En otra realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 300 ± 250 μm , preferiblemente 300 ± 200 μm , más preferiblemente 300 ± 150 μm , de forma todavía más preferente 300 ± 100 μm y de forma incluso más preferente 300 ± 50 μm . En otra realización preferente más, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 400 ± 350 μm , preferiblemente 400 ± 300 μm , más preferiblemente 400 ± 250 μm , de forma todavía más preferente 400 ± 200 μm , de forma aún más preferente 400 ± 150 μm , de forma incluso más preferente 400 ± 100 μm y de forma totalmente preferente 400 ± 50 μm . En otra realización preferente más, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 500 ± 400 μm , preferiblemente 500 ± 350 μm , de forma más preferente 500 ± 300 μm , de forma todavía más preferente 500 ± 250 μm , de forma aún más preferente 500 ± 200 μm , de forma incluso más preferente 500 ± 150 μm , de forma totalmente preferente 500 ± 100 μm y en particular 500 ± 50 μm . En realizaciones preferentes, los valores

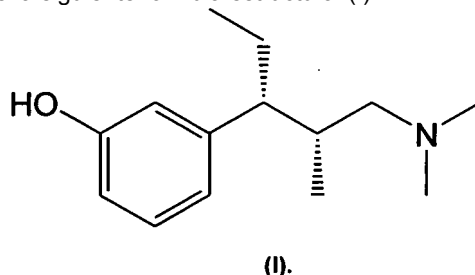
arriba mencionados incluyen la capa protectora despegable. En otra realización preferente, los valores arriba mencionados excluyen la capa protectora despegable.

La capa adhesiva comprende al menos parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico.

- 5 Preferiblemente, la capa adhesiva comprende al menos un 10% en peso, más preferiblemente al menos un 25% en peso, aún más preferiblemente al menos un 50% en peso, con una preferencia aun mayor al menos un 75% en peso, con una preferencia incluso mayor al menos un 85% en peso, con la máxima preferencia al menos un 90% en peso y en particular al menos un 95% en peso de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico.
 - 10 En una realización preferente, la capa adhesiva está en posición adyacente a la capa protectora despegable y/o a la capa superficial. Preferiblemente, la capa adhesiva está en posición adyacente a la capa protectora despegable y a la capa superficial. En una realización particularmente preferente, el parche farmacéutico está compuesto por la capa superficial, la capa adhesiva y la capa protectora despegable y no contiene ninguna capa adicional.
 - 15 En otra realización preferente, el parche farmacéutico comprende además al menos una capa de fármaco, que incluye al menos parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico, es decir al menos parte de la cantidad del ingrediente farmacológicamente activo no contenida en la capa adhesiva.
 - 20 Preferiblemente, la capa de fármaco comprende al menos un 10% en peso, más preferiblemente al menos un 25% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 50% en peso de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico.
- En una realización preferente, la capa de fármaco está situada entre la capa adhesiva y la capa superficial. La capa de fármaco puede estar separada de la capa adhesiva por una membrana o puede estar en contacto íntimo con la capa adhesiva, es decir, estar en posición adyacente a ésta.
- 25 En una realización preferente, la capa de fármaco comprende una parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo y la capa adhesiva comprende otra parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico.
 - 30 Preferiblemente, cuando el parche farmacéutico comprende una capa de fármaco que está separada de la capa adhesiva, la capa de fármaco está situada entre la capa adhesiva y la capa superficial, en particular está en posición adyacente a la capa adhesiva. En otra realización preferente, tanto la capa de fármaco como al menos una parte de la capa adhesiva están en contacto con la misma cara de la capa protectora despegable, mientras que el área de la capa de fármaco preferiblemente es menor que el área de la capa protectora despegable. La capa adhesiva se puede solapar con la capa de fármaco, o puede estar presente únicamente en la parte de la capa protectora despegable que no está en contacto con la capa de fármaco, por ejemplo formando un anillo o un marco alrededor de la capa de fármaco.
 - 35 En una realización preferente, el material de la capa adhesiva solo cubre una parte de la(s) capa(s) adyacente(s), por ejemplo adopta la forma de una rejilla o cualquier otro diseño adecuado.
- La capa de fármaco puede estar presente en forma de una matriz polimérica líquida, semisólida o sólida.
- 40 En una realización preferente, la capa de fármaco comprende un líquido que contiene el ingrediente farmacológicamente activo en forma de solución o suspensión.
 - En otra realización preferente, la capa de fármaco es una matriz polimérica semisólida, tal como un gel, o una matriz polimérica sólida en la que está disperso el ingrediente farmacológicamente activo.
 - En una realización preferente, la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de dispersión molecular.
 - 45 En otra realización preferente, únicamente parte del ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de dispersión molecular, mientras que el resto del ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de dispersión no molecular (por ejemplo en forma de gotitas, cristales y similares), que sirve como un depósito, también denominado "microdepósito".

El ingrediente farmacológicamente activo contenido en el parche farmacéutico de acuerdo con la invención es tapentadol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

La base libre de tapentadol tiene la siguiente fórmula estructural (I):



- 5 Para los objetivos de la especificación, el término "tapentadol" incluye 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol en forma de base libre, es decir el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en cualquier forma posible, incluyendo solvatos, cocrystalos y polimorfos, y sus sales fisiológicamente aceptables, en particular sales de adición de ácido y solvatos, cocrystalos y polimorfos correspondientes.

- 10 Para los objetivos de la especificación, las dosis de tapentadol se refieren a la base libre. Por tanto, cuando en su lugar se utiliza una sal fisiológicamente aceptable, la dosis de ésta ha de adaptarse a la dosis equivalente de la base libre. Por ejemplo, una dosis de "200 mg" significa una cantidad de 200 mg de base libre o cualquier cantidad equivalente de una sal o solvato fisiológicamente aceptable correspondiente a 200 mg de base libre (por ejemplo aproximadamente 233 mg del clorhidrato).

- 15 El ingrediente farmacológicamente activo puede estar presente en el parche farmacéutico de acuerdo con la invención en forma de base libre o como un derivado de la misma en cualquier forma posible, incluyendo en particular solvatos y polimorfos, sales, en particular sales de adición de ácido y solvatos y polimorfos correspondientes.

- 20 El ingrediente farmacológicamente activo puede estar presente en el parche farmacéutico de acuerdo con la invención en forma de una sal de adición de ácido, pudiendo utilizarse cualquier ácido adecuado capaz de formar dicha sal de adición. La conversión del ingrediente farmacológicamente activo en una sal de adición correspondiente, por ejemplo por reacción con un ácido adecuado, se puede llevar a cabo de forma bien conocida por los expertos en la técnica. Sales fisiológicamente aceptables adecuadas incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico (Tapentadol HCl), bromhídrico y sulfúrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como los ácidos metanosulfónico, fumárico, maleico, acético, oxálico, succínico, málico, tartárico, mandélico, láctico, cítrico, glutámico, acetilsalicílico, nicotínico, aminobenzoico, ácido α -lipónico, ácido hipúrico y ácido aspártico. La sal preferente es la sal clorhidrato.

No obstante, preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de base libre. Parece que la permeabilidad transdérmica del tapentadol en forma de base libre es mayor que la permeabilidad de su sal de adición clorhidrato.

- 30 En lo que sigue, a no ser que se indique expresamente otra cosa, todos los porcentajes en peso se refieren al peso total del parche farmacéutico o al peso total de una capa específica del mismo en términos de total por unidad seca. A este respecto, "unidad seca" ha de incluir todos los constituyentes, independientemente de si están presentes en forma sólida, semisólida o líquida, pero no ha de incluir disolventes volátiles que se evaporan durante la preparación del parche farmacéutico, tales como etanol, heptano, acetato de etilo y similares. Por tanto, "unidad seca" ha de incluir solamente el contenido residual de disolvente(s) volátil(es), si hay alguno.

Preferiblemente, la mayor parte del ingrediente farmacológicamente activo está contenida en la capa adhesiva, aunque cierta parte del ingrediente farmacológicamente activo puede estar contenida en las capas adyacentes, por ejemplo debido a migración y/o difusión.

- 40 Preferiblemente, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva está en el intervalo de al menos un 1,0 a un 20,0% en peso, más preferiblemente en el intervalo de al menos un 2,0 a un 17,0% en peso, de forma todavía más preferente en el intervalo de al menos un 3,0 a un 15,0% en peso, de forma totalmente preferente en el intervalo de al menos un 4,0 a un 13,0% en peso y en particular en el intervalo de al menos un 4,5 a un 12,0% en peso.

En una realización preferente, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 1,0% en peso, más preferiblemente al menos un 1,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 1,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 1,6% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 1,8% en peso y en particular al menos un 2,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. En otra realización preferente, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 3,0% en peso, más preferiblemente al menos un 3,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 3,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 3,6% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 3,8% en peso y en particular al menos un 4,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. En otra realización preferente más, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 4,0% en peso, más preferiblemente al menos un 4,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 4,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 4,6% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 4,8% en peso y en particular al menos un 5,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. En otra realización preferente más, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 5,0% en peso, más preferiblemente al menos un 5,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 5,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 5,6% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 5,8% en peso y en particular al menos un 6,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. En una realización preferente adicional, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 7,0% en peso, más preferiblemente al menos un 7,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 7,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 7,6% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 7,8% en peso y en particular al menos un 8,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. En otra realización preferente adicional, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 9,0% en peso, más preferiblemente al menos un 9,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 9,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 9,6% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 9,8% en peso y en particular al menos un 10,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. En otra realización preferente adicional más, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 11,0% en peso, más preferiblemente al menos un 11,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 11,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 11,6% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 11,8% en peso y en particular al menos un 12,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. En otra realización preferente, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 15,0% en peso, más preferiblemente al menos un 15,2% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 15,4% en peso, de forma aún más preferente al menos un 15,6% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 15,8% en peso y en particular al menos un 16,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva.

Es deseable principalmente proporcionar el ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva en concentraciones comparativamente altas, dado que esto puede influir positivamente en la velocidad de flujo. La concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva preferiblemente es de como máximo un 75% en peso, o como máximo un 50% en peso, o como máximo un 40% en peso, o como máximo un 30% en peso, o como máximo un 20% en peso, o como máximo un 10% en peso, más preferiblemente como máximo un 7,5% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 5,0% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 2,5% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 1,50% en peso y en particular como máximo un 1,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva, (total por unidad seca).

La dosis total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico no está sometida a ninguna limitación particular y puede depender de diversos factores, como el peso corporal del sujeto a tratar y la duración de la aplicación en la piel. El ingrediente farmacológicamente activo está contenido en el parche farmacéutico en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía de acuerdo con la forma del ingrediente farmacológicamente activo presente, la afección que se está tratando, la gravedad de dicha afección, el paciente que se está tratando y la duración prescrita de la aplicación del parche farmacéutico en la piel.

En una realización preferente, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 20 ± 15 mg (es decir de 5 mg a 35 mg), más preferiblemente de $20 \pm 12,5$ mg, de forma todavía más preferente de 20 ± 10 mg, de forma totalmente preferente de $20 \pm 7,5$ mg y en particular de 20 ± 5 mg. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de

- aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 50 ± 40 mg, más preferiblemente de 50 ± 35 mg, de forma todavía más preferente de 50 ± 30 mg, de forma aún más preferente de 50 ± 25 mg, de forma incluso más preferente de 50 ± 20 mg, de forma totalmente preferente de 50 ± 15 mg y en particular de 50 ± 10 mg. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 75 ± 65 mg, más preferiblemente de 75 ± 55 mg, de forma todavía más preferente de 75 ± 45 mg, de forma aún más preferente de 75 ± 35 mg, de forma incluso más preferente de 75 ± 25 mg, de forma totalmente preferente de 75 ± 20 mg y en particular de 75 ± 10 mg. En una realización preferente adicional, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 100 ± 90 mg, más preferiblemente de 100 ± 80 mg, de forma todavía más preferente de 100 ± 60 mg, de forma aún más preferente de 100 ± 50 mg, de forma incluso más preferente de 100 ± 40 mg, de forma totalmente preferente de 100 ± 30 mg y en particular de 100 ± 20 mg. En otra realización preferente adicional, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 150 ± 140 mg, más preferiblemente de 150 ± 120 mg, de forma todavía más preferente de 150 ± 100 mg, de forma aún más preferente de 150 ± 80 mg, de forma incluso más preferente de 150 ± 60 mg, de forma totalmente preferente de 150 ± 40 mg y en particular de 150 ± 20 mg. En otra realización preferente adicional más, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 200 ± 180 mg, más preferiblemente de 200 ± 150 mg, de forma todavía más preferente de 200 ± 120 mg, de forma aún más preferente de 200 ± 90 mg, de forma incluso más preferente de 200 ± 70 mg, de forma totalmente preferente de 200 ± 40 mg y en particular de 200 ± 20 mg. En otra realización preferente, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 300 ± 270 mg, más preferiblemente de 300 ± 220 mg, de forma todavía más preferente de 300 ± 170 mg, de forma aún más preferente de 300 ± 120 mg, de forma incluso más preferente de 300 ± 80 mg, de forma totalmente preferente de 300 ± 50 mg y en particular de 300 ± 20 mg. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 400 ± 350 mg, más preferiblemente de 400 ± 300 mg, de forma todavía más preferente de 400 ± 250 mg, de forma aún más preferente de 400 ± 200 mg, de forma incluso más preferente de 400 ± 150 mg, de forma totalmente preferente de 400 ± 100 mg y en particular de 400 ± 50 mg. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 500 ± 450 mg, más preferiblemente de 500 ± 350 mg, de forma todavía más preferente de 500 ± 250 mg, de forma aún más preferente de 500 ± 150 mg, de forma incluso más preferente de 500 ± 100 mg, de forma totalmente preferente de 500 ± 75 mg y en particular de 500 ± 50 mg. En una realización preferente adicional, el parche farmacéutico contiene el ingrediente farmacológicamente activo en una cantidad tal que, durante 12 horas, o durante 24 horas, o durante 48 horas, o durante 72 horas, o durante 96 horas, o incluso durante 168 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, se administre al día de manera sistémica una cantidad de 600 ± 400 mg, más preferiblemente de 600 ± 300 mg, de forma todavía más preferente de 600 ± 200 mg, de forma aún más preferente de 600 ± 150 mg, de forma incluso más preferente de 600 ± 100 mg, de forma totalmente preferente de 600 ± 75 mg y en particular de 600 ± 50 mg.

Preferiblemente, la dosis total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico satisface el siguiente requisito:

$$\text{dosis contenida en parche [mg]} = \frac{\text{duración de aplicación prevista [días]} \cdot \text{dosis sistémica diaria deseada [mg]}}{\text{biodisponibilidad [\%]}} \cdot 100$$

- 5 En una realización preferente, la dosis diaria deseada (dosis sistémica diaria deseada) asciende a 20 ± 15 mg (es decir de 5 mg a 35 mg), más preferiblemente 20 ± 10 mg; o a 50 ± 20 mg, más preferiblemente 50 ± 10 mg; o a 75 ± 40 mg, más preferiblemente 75 ± 20 mg; o a 100 ± 80 mg, más preferiblemente 100 ± 40 mg; o a 150 ± 100 mg, más preferiblemente 150 ± 50 mg; o a 200 ± 150 mg, más preferiblemente 200 ± 75 mg; o a 300 ± 180 mg, más preferiblemente 300 ± 80 mg; o a 400 ± 200 mg, más preferiblemente 400 ± 100 mg; o a 500 ± 300 mg, más preferiblemente 500 ± 150 mg; o a 600 ± 350 mg, más preferiblemente 600 ± 100 mg. La duración prevista de la aplicación es preferiblemente de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días. La biodisponibilidad es preferiblemente lo más alta posible y puede determinarse para un cierto parche farmacéutico mediante experimentación rutinaria.

Preferiblemente, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un 1 a un 100%.

- 15 En una realización preferente, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un $5,0 \pm 4,5\%$ (es decir de un 0,5% a un 9,5%), más preferiblemente un $5,0 \pm 4,0\%$, de forma todavía más preferente un $5,0 \pm 3,5\%$, de forma aún más preferente un $5,0 \pm 3,0\%$, de forma incluso más preferente un $5,0 \pm 2,5\%$, de forma totalmente preferente un $5,0 \pm 2,0\%$ y en particular un $5,0 \pm 1,5\%$. En otra realización preferente, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un $10 \pm 8\%$, más preferiblemente un $10 \pm 7\%$, de forma todavía más preferente un $10 \pm 6\%$, de forma aún más preferente un $10 \pm 5\%$, de forma incluso más preferente un $10 \pm 4\%$, de forma totalmente preferente un $10 \pm 3\%$ y en particular un $10 \pm 2\%$. En otra realización preferente más, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un $30 \pm 28\%$, más preferiblemente un $30 \pm 25\%$, de forma todavía más preferente un $30 \pm 22\%$, de forma aún más preferente un $30 \pm 18\%$, de forma incluso más preferente un $30 \pm 12\%$, de forma totalmente preferente un $30 \pm 8\%$ y en particular un $30 \pm 5\%$. En otra realización preferente más, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un $50 \pm 45\%$, más preferiblemente un $50 \pm 35\%$, de forma todavía más preferente un $50 \pm 25\%$, de forma aún más preferente un $50 \pm 15\%$, de forma incluso más preferente un $50 \pm 10\%$, de forma totalmente preferente un $50 \pm 8\%$ y en particular un $50 \pm 5\%$. En una realización preferente adicional, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un $70 \pm 65\%$, más preferiblemente un $70 \pm 55\%$, de forma todavía más preferente un $70 \pm 45\%$, de forma aún más preferente un $70 \pm 35\%$, de forma incluso más preferente un $70 \pm 25\%$, de forma totalmente preferente un $70 \pm 15\%$ y en particular un $70 \pm 5\%$. En otra realización preferente adicional, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un $95 \pm 75\%$, más preferiblemente un $95 \pm 60\%$, de forma todavía más preferente un $95 \pm 45\%$, de forma aún más preferente un $95 \pm 35\%$, de forma incluso más preferente un $95 \pm 25\%$, de forma totalmente preferente un $95 \pm 15\%$ y en particular un $95 \pm 5\%$.

- 35 Preferiblemente, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva y la capa de fármaco, respectivamente, está dentro del intervalo de 1 a $1.500 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$.

- 40 En una realización preferente, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $1,00 \pm 0,85 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ (es decir de $0,15 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ a $1,85 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$), más preferiblemente $1,00 \pm 0,80 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $1,00 \pm 0,75 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $1,00 \pm 0,70 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $1,00 \pm 0,65 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $1,00 \pm 0,60 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular $1,00 \pm 0,55 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$. En otra realización preferente, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $5 \pm 4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente $5 \pm 3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $5 \pm 2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $5 \pm 1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular $5 \pm 0,5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$. En otra realización preferente más, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $10 \pm 8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente $10 \pm 7 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $10 \pm 6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $10 \pm 5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $10 \pm 4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $10 \pm 3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular $10 \pm 2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$. En otra realización preferente más, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $50 \pm 45 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente $50 \pm 35 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $50 \pm 25 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $50 \pm 20 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $50 \pm 15 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $50 \pm 10 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular $50 \pm 5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$. En una realización preferente adicional, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $100 \pm 80 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente $100 \pm 60 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $100 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $100 \pm 40 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $100 \pm 30 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $100 \pm 20 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular $100 \pm 10 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$. En otra realización preferente adicional, la concentración por unidad de área del

ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $150 \pm 120 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente $150 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $150 \pm 80 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $150 \pm 60 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $150 \pm 40 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $150 \pm 20 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular $150 \pm 15 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$. En otra realización preferente adicional más, la concentración por unidad de área del

5 ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $300\pm250\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, más preferiblemente $300\pm220\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $300\pm200\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $300\pm170\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $300\pm150\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $300\pm120\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ y en particular $300\pm100\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$. En otra realización preferente, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $500\pm400\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, más preferiblemente $500\pm350\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $500\pm300\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $500\pm250\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $500\pm200\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $500\pm150\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ y en particular $500\pm100\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$. En otra realización preferente más, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $700\pm600\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, más preferiblemente $700\pm500\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $700\pm400\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $700\pm350\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $700\pm300\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $700\pm250\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ y en particular $700\pm200\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$. En otra realización preferente más, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de $1.000\pm850\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, más preferiblemente $1.000\pm800\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente $1.000\pm750\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente $1.000\pm700\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente $1.000\pm650\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente $1.000\pm600\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ y en particular $1.000\pm550\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$.

Preferiblemente, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 8 horas, de forma todavía más preferente al menos 10 horas, de forma aún más preferente al menos 12 horas, de forma incluso más preferente al menos 18 horas, de forma totalmente preferente al menos 24 horas, en particular al menos 36 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad en el intervalo de al menos 1,0 a 100.000 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$.

En una realización preferente, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de al menos $1,0 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $5,0 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $10 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; más preferiblemente al menos $20 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $40 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $60 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; de forma todavía más preferente al menos $80 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $100 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $120 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente al menos $150 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $250 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $350 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; y en particular al menos $500 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $1.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $10.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, o al menos $100.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$.

En una realización preferente, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $10 \pm 8 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ (es decir de $2 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ a $18 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$), más preferiblemente $10 \pm 7 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $10 \pm 6 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $10 \pm 5 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $10 \pm 4 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente $10 \pm 3 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $10 \pm 2 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En otra realización preferente, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $50 \pm 45 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $50 \pm 35 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $50 \pm 30 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $50 \pm 25 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $50 \pm 20 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente $50 \pm 15 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $50 \pm 10 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $100 \pm 80 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $100 \pm 70 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $100 \pm 60 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $100 \pm 50 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $100 \pm 40 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente $100 \pm 30 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $100 \pm 20 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $150 \pm 100 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $150 \pm 80 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $150 \pm 60 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $150 \pm 50 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $150 \pm 40 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente $150 \pm 30 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $150 \pm 20 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En una realización preferente adicional, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $300 \pm 250 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $300 \pm 200 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $300 \pm 160 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún

- más preferente $300 \pm 120 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $300 \pm 100 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente $300 \pm 80 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $300 \pm 50 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En otra realización preferente adicional, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas,
- 5 una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $500 \pm 450 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $500 \pm 350 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $500 \pm 300 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $500 \pm 250 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $500 \pm 200 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente $500 \pm 150 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $500 \pm 100 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En otra realización preferente adicional más, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de
- 10 al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $1.000 \pm 800 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $1.000 \pm 700 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $1.000 \pm 600 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $1.000 \pm 500 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $1.000 \pm 400 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente 1.000 ± 300 y en particular $1.000 \pm 200 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En otra realización preferente,
- 15 el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $10.000 \pm 8.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $10.000 \pm 7.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $10.000 \pm 6.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $10.000 \pm 5.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente 10.000 ± 4.000
- 20 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente $10.000 \pm 3.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $10.000 \pm 2.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, de forma todavía más preferente al menos 24 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de $100.000 \pm 80.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente $100.000 \pm 70.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente $100.000 \pm 60.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente $100.000 \pm 50.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente $100.000 \pm 40.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente 100.000 ± 30.000
- 25 $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular $100.000 \pm 20.000 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$.

- Una concentración en suero baja de tapentadol es suficiente para demostrar un efecto en individuos que son relativamente sensibles, siendo necesarias mayores concentraciones en suero de tapentadol para demostrar
- 30 un efecto en personas relativamente poco sensibles. Los ensayos clínicos preliminares han puesto de manifiesto que se observa un considerable efecto de tratamiento del dolor con concentraciones en suero en el intervalo de aproximadamente $5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ (aproximadamente -2 mm escala visual analógica (EVA) en una media poblacional) a aproximadamente $300 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ (aproximadamente -15 mm escala visual analógica (EVA) en una media poblacional).

- 35 En una realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, dentro del intervalo de $0,1$ a $10.000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, más preferiblemente $1,0$ a $9.000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $2,0$ a 8.000
- 40 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $3,0$ a $5.000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $4,0$ a $500 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ y en particular $5,0$ a $300 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$.

- En una realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en
- 45 condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $10 \pm 8 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, más preferiblemente $10 \pm 7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $10 \pm 6 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $10 \pm 5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $10 \pm 4 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $10 \pm 3 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ y en particular $10 \pm 2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. En otra realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de
- 50 al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $20 \pm 16 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, más preferiblemente $20 \pm 14 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $20 \pm 12 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $20 \pm 10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $20 \pm 8,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $20 \pm 6,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ y en particular $20 \pm 4,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. En otra realización preferente más, el parche
- 55 farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $30 \pm 16 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, más preferiblemente $30 \pm 14 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $30 \pm 12 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $30 \pm 10 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma incluso
- 60 más preferente $30 \pm 8,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $30 \pm 7,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ y en particular $30 \pm 6,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona

- concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $40 \pm 32 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $40 \pm 28 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $40 \pm 24 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $40 \pm 20 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $40 \pm 16 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $40 \pm 12 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $40 \pm 8,0 \text{ ng.ml}^{-1}$. En una realización preferente adicional, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $50 \pm 35 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $50 \pm 30 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $50 \pm 25 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $50 \pm 20 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $50 \pm 15 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $50 \pm 10 \text{ ng.ml}^{-1}$. En otra realización preferente adicional, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $60 \pm 45 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $60 \pm 35 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $60 \pm 30 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $60 \pm 25 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $60 \pm 20 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $60 \pm 15 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $60 \pm 10 \text{ ng.ml}^{-1}$. En otra realización preferente adicional más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $75 \pm 64 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $75 \pm 56 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $75 \pm 48 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $75 \pm 40 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $75 \pm 32 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $75 \pm 24 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $75 \pm 16 \text{ ng.ml}^{-1}$. En otra realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $90 \pm 60 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $90 \pm 50 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $90 \pm 40 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $90 \pm 35 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $90 \pm 30 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $90 \pm 25 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $90 \pm 20 \text{ ng.ml}^{-1}$. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $150 \pm 128 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $150 \pm 112 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $150 \pm 96 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $150 \pm 80 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $150 \pm 64 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $150 \pm 48 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $150 \pm 32 \text{ ng.ml}^{-1}$. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $300 \pm 256 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $300 \pm 224 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $300 \pm 192 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $300 \pm 160 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $300 \pm 128 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $300 \pm 96 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $300 \pm 64 \text{ ng.ml}^{-1}$. En una realización preferente adicional, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $600 \pm 512 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $600 \pm 448 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $600 \pm 384 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $600 \pm 320 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $600 \pm 256 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $600 \pm 192 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $600 \pm 128 \text{ ng.ml}^{-1}$. En otra realización preferente adicional, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $1.000 \pm 800 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $1.000 \pm 700 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $1.000 \pm 600 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $1.000 \pm 500 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $1.000 \pm 400 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $1.000 \pm 300 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $1.000 \pm 200 \text{ ng.ml}^{-1}$. En otra realización preferente adicional más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, con repetidas aplicaciones en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de $10.000 \pm 8.000 \text{ ng.ml}^{-1}$, más preferiblemente $10.000 \pm 7.000 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma todavía más preferente $10.000 \pm 6.000 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma aún más preferente $10.000 \pm 5.000 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma incluso más preferente $10.000 \pm 4.000 \text{ ng.ml}^{-1}$, de forma totalmente preferente $10.000 \pm 3.000 \text{ ng.ml}^{-1}$ y en particular $10.000 \pm 2.000 \text{ ng.ml}^{-1}$.

El parche farmacéutico de acuerdo con la invención contiene preferiblemente un inhibidor de cristalización que inhibe la cristalización del ingrediente farmacológicamente activo dentro de la capa adhesiva y la capa de fármaco, respectivamente. Por tanto, el inhibidor de cristalización está contenido preferiblemente en la misma capa que el ingrediente farmacológicamente activo. Preferiblemente, el contenido del inhibidor de cristalización dentro de dicha capa está dentro del intervalo de un 1,0 a un 20% en peso, más preferiblemente un 2,5 a un 17,5% en peso, de forma todavía más preferente un 5,0 a un 15% en peso, de forma aún más preferente un 6,0 a un 14% en peso, de forma incluso más preferente un 7,0 a un 13% en peso, de forma totalmente preferente un 8,0 a un 12% en peso y en particular un 9,0 a un 11% en peso, en relación con el peso total de dicha capa. Los inhibidores de cristalización preferentes incluyen, de forma no exclusiva, polivinilpirrolidonas (povidona, polividona) (por ejemplo Kollidon 25), homopolímeros de N-vinil-1-azacicloheptan-2-ona, homopolímeros de N-vinilpiperidin-2-ona, polietilenglicol, poloxámero (por ejemplo Lutrol F127) y copovidona (por ejemplo Kollidon VA64).

Preferiblemente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de 10.000:1 a 1:10.000, más preferiblemente 5.000:1 a 1:5.000, de forma todavía más preferente 1.000:1 a 1:1.000, de forma aún más preferente 500:1 a 1:500, de forma incluso más preferente 100:1 a 1:100, de forma totalmente preferente 50:1 a 1:50 y en particular 1:1.

En una relación preferente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de $1:10 \pm 7$ (es decir de 1:3 a 1:17), más preferiblemente $1:10 \pm 6$, de forma todavía más preferente $1:10 \pm 5$, de forma aún más preferente $1:10 \pm 4$, de forma incluso más preferente $1:10 \pm 3$, de forma totalmente preferente $1:10 \pm 2$ y en particular $1:10 \pm 1$. En otra realización preferente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de $1:20 \pm 14$, más preferiblemente $1:20 \pm 12$, de forma todavía más preferente $1:20 \pm 10$, de forma aún más preferente $1:20 \pm 8$, de forma incluso más preferente $1:20 \pm 6$, de forma totalmente preferente $1:20 \pm 4$ y en particular $1:20 \pm 2$. En otra realización preferente más, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de $1:45 \pm 37$, más preferiblemente $1:45 \pm 35$, de forma todavía más preferente $1:45 \pm 33$, de forma aún más preferente $1:45 \pm 31$, de forma incluso más preferente $1:45 \pm 29$, de forma totalmente preferente $1:45 \pm 27$ y en particular $1:45 \pm 25$. En otra realización preferente más, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de $1:70 \pm 42$, más preferiblemente $1:70 \pm 36$, de forma todavía más preferente $1:70 \pm 30$, de forma aún más preferente $1:70 \pm 24$, de forma incluso más preferente $1:70 \pm 18$, de forma totalmente preferente $1:70 \pm 12$ y en particular $1:70 \pm 6$. En una realización preferente adicional, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de $1:90 \pm 70$, más preferiblemente $1:90 \pm 60$, de forma todavía más preferente $1:90 \pm 50$, de forma aún más preferente $1:90 \pm 40$, de forma incluso más preferente $1:90 \pm 30$, de forma totalmente preferente $1:90 \pm 20$ y en particular $1:90 \pm 10$. En otra realización preferente adicional, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de $1:110 \pm 70$, más preferiblemente $1:110 \pm 60$, de forma todavía más preferente $1:110 \pm 50$, de forma aún más preferente $1:110 \pm 40$, de forma incluso más preferente $1:110 \pm 30$, de forma totalmente preferente $1:110 \pm 20$ y en particular $1:110 \pm 10$. En otra realización preferente adicional más, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de $1:1.000 \pm 700$, más preferiblemente $1:1.000 \pm 600$, de forma todavía más preferente $1:1.000 \pm 500$, de forma aún más preferente $1:1.000 \pm 400$, de forma incluso más preferente $1:1.000 \pm 300$, de forma totalmente preferente $1:1.000 \pm 200$ y en particular $1:1.000 \pm 100$.

El parche farmacéutico de acuerdo con la invención contiene preferiblemente un componente de permeación que mejore la penetración percutánea y la permeación del ingrediente farmacológicamente activo a través de piel humana, es decir uno o más intensificadores de la penetración percutánea. Los expertos en la técnica conocen intensificadores de penetración percutánea (véase, por ejemplo, Smith et al. Percutaneous Penetration Enhancers, CRC Press, 1995).

Preferiblemente, la capa del parche farmacéutico que contiene el ingrediente farmacológicamente activo, es decir la capa adhesiva y/o la capa de fármaco, contiene al menos un intensificador de la penetración percutánea.

Preferiblemente, la relación en peso relativa entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 1.000:1 a 1:1.000, más preferiblemente 500:1 a 1:500, de forma todavía más preferente 100:1 a 1:100, de forma totalmente preferente 50:1 a 1:50 y en particular 25:1 a 1:25.

Preferiblemente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 10.000:1 a 1:10.000, más preferiblemente 5.000:1 a 1:8.000, de forma todavía más preferente 1.000:1 a 1:5.000, de forma aún más preferente 500:1 a 1:1.000, de forma totalmente preferente 200:1 a 1:500 y en particular 100:1 a 1:100.

- En una realización preferente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 1:10±8 (es decir de 1:2 a 1:18), más preferiblemente 1:10±6, de forma totalmente preferente 1:10±4 y en particular 1:10±2. En otra realización preferente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 1:110±70, más preferiblemente 1:110±60, de forma todavía más preferente 1:110±50, de forma aún más preferente 1:110±40, de forma incluso más preferente 1:110±30, de forma totalmente preferente 1:110±20 y en particular 1:110±10. En otra realización preferente más, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 10±8:1 (es decir de 2:1 a 18:1), más preferiblemente 10±6:1, de forma totalmente preferente 10±4:1 y en particular 10±2:1. En otra realización preferente más, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 110±70:1, más preferiblemente 110±60:1, de forma todavía más preferente 110±50:1, de forma aún más preferente 110±40:1, de forma incluso más preferente 110±30:1, de forma totalmente preferente 110±20:1 y en particular 110±10:1.
- Preferiblemente, el componente de permeación está contenido en la misma capa del parche farmacéutico que también contiene el ingrediente farmacológicamente activo o al menos parte del mismo.
- En una realización preferente, en particular cuando el componente de permeación comprende miristato de isopropilo, ácido oleico, dodecanol o sorbitano éster de ácido graso, preferiblemente monoestearato de sorbitano (Span 60), el contenido del componente de permeación dentro de dicha capa está dentro del intervalo de un 0,1 a un 20% en peso, más preferiblemente un 0,3 a un 16% en peso, de forma todavía más preferente un 0,5 a un 14% en peso, de forma aún más preferente un 0,6 a un 12% en peso, de forma incluso más preferente un 0,7 a un 10% en peso, de forma totalmente preferente un 0,8 a un 8% en peso y en particular un 0,9 a un 6% en peso, en relación con el peso total de dicha capa.
- En otra realización preferente, en particular cuando el componente de permeación comprende una cera sintética, el contenido del componente de permeación dentro de dicha capa está dentro del intervalo de un 0,1 a un 20% en peso, más preferiblemente un 0,5 a un 19% en peso, de forma todavía más preferente un 1,0 a un 18% en peso, de forma aún más preferente un 1,3 a un 17% en peso, de forma incluso más preferente un 1,6 a un 16% en peso, de forma totalmente preferente un 1,9 a un 15% en peso y en particular un 2 a un 14% en peso, en relación con el peso total de dicha capa.
- En una realización preferente, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de la penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo (*hydrophilic-lipophilic balance*)) dentro del intervalo de 1,0±0,8 (es decir de 0,2 a 1,8), más preferiblemente 1,0±0,7, de forma todavía más preferente 1,0±0,6, de forma aún más preferente 1,0±0,5, de forma incluso más preferente 1,0±0,4, de forma totalmente preferente 1,0±0,3 y en particular 1,0±0,2. En otra realización preferente, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de la penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de 4,0±3,5, más preferiblemente 4,0±3,0, de forma todavía más preferente 4,0±2,5, de forma aún más preferente 4,0±2,0, de forma incluso más preferente 4,0±1,5, de forma totalmente preferente 4,0±1,0 y en particular 4,0±0,5. En otra realización preferente más, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de la penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de 8±7, más preferiblemente 8±6, de forma todavía más preferente 8±5, de forma aún más preferente 8±4, de forma incluso más preferente 8±3, de forma totalmente preferente 8±2 y en particular 8±1. En otra realización preferente más, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de la penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de 12±7, más preferiblemente 12±6, de forma todavía más preferente 12±5, de forma aún más preferente 12±4, de forma incluso más preferente 12±3, de forma totalmente preferente 12±2 y en particular 12±1. En una realización preferente adicional, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de la penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de 16±7, más preferiblemente 16±6, de forma todavía más preferente 16±5, de forma aún más preferente 16±4, de forma incluso más preferente 16±3, de forma totalmente preferente 16±2 y en particular 16±1. En otra realización preferente adicional, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de la penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de 20±7, más preferiblemente 20±6, de forma todavía más preferente 20±5, de forma aún más preferente 20±4, de forma incluso más preferente 20±3, de forma totalmente preferente 20±2 y en particular 20±1. En otra realización preferente adicional más, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de la penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de 24±7, más preferiblemente 24±6, de forma todavía más preferente 24±5, de forma aún más preferente 24±4, de forma incluso más preferente 24±3, de forma totalmente preferente 24±2 y en particular 24±1.

Los intensificadores de penetración percutánea preferentes incluyen, de forma no exclusiva:

- a) sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO) y decilmetilsulfóxido;
- b) éteres, como monoetil dietilenglicol éter (transcutol) y monometil dietilenglicol éter;
- c) agentes tensioactivos, como laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, poloxámeros, polisorbatos y lecitina;
- 5 d) azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, como 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona;
- e) alcoholes y alcoholes grasos(C₁₀-C₃₀), como etanol, propanol, octanol, dodecanol, alcohol oleílico, alcohol bencílico y similares;
- f) polioles, ésteres de polioles y éteres de polioles, como propilenglicol, etilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, butanodiol, polietilenglicol y monolaurato de polietilenglicol;
- 10 g) ácidos orgánicos, como ácido salicílico y salicilatos, ácido cítrico y ácido succínico;
- h) ácidos grasos(C₁₀-C₃₀), como ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácido graso (incluyendo ceras sintéticas), como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, metilpropionato, oleato de etilo, y sorbitano ésteres de ácido graso (por ejemplo monoestearato de sorbitano (Span 60));
- 15 i) amidas y otros compuestos nitrogenados, como urea, dimetilacetamida; dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina;
- j) terpenos;
- k) alcanonas;
- l) +otros oligómeros y polímeros;

y mezclas de cualesquiera de los arriba mencionados.

- 20 Preferiblemente, el componente de permeación comprende como intensificador de penetración percutánea un alcohol y/o un ácido graso y/o un éster de ácido graso.

En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea miristato de isopropilo y/o ácido oleico y/o dodecanol y/o un sorbitano éster de ácido graso, por ejemplo monoestearato de sorbitano (Span 60).

- 25 En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea un éster de un ácido graso(C₁₀-C₃₀) con un alcohol(C₁-C₁₂), pudiendo el ácido graso y el alcohol ser, independientemente uno de otro, saturados o insaturados, lineales o ramificados, seleccionándose el ácido graso preferiblemente del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido
- 30 lignocérico, ácido cerótico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoelaídico, ácido α-linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico y ácido docosahexaenoico; y siendo el alcohol preferiblemente un monoalcohol, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, sec-butanol y terc-butanol. Esta realización es particularmente preferente cuando la capa adhesiva
- 35 comprende un adhesivo sensible a la presión obtenido de adhesivos sensibles a la presión basados en copolímeros en bloque de estireno y/o adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato, preferiblemente adhesivos sensibles a la presión basados de forma híbrida en caucho-acrílico o adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato-acetato de vinilo, conteniendo el adhesivo sensible a la presión de forma totalmente preferente un polímero obtenido de una composición monomérica que comprende unidades
- 40 monoméricas que tienen al menos un grupo funcional hidroxilo.

En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea miristato de isopropilo (HLB ~ 11,5) en un intervalo de un 0,5 a un 13,5% en peso, más preferiblemente un 2 a un 8% en peso, en relación con el peso total de la capa donde está contenido dicho componente.

- 45 En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea un ácido graso(C₁₀-C₃₀), que puede ser saturado o insaturado, lineal o ramificado, y que preferiblemente se selecciona del grupo consistente en ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido vaccénico, ácido
- 50 linoleico, ácido linoelaídico, ácido α-linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico y ácido docosahexaenoico. Esta realización es particularmente preferente cuando la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión obtenido de adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato.

- 55 En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea ácido oleico (HLB ~ 1) en un intervalo de un 0,1 a un 8,5% en peso, más preferiblemente un 1 a un 5% en peso, en relación con el peso total de la capa donde está contenido dicho componente.

En una realización preferente, el componente de permeación comprende un alcohol graso (C_{10} - C_{30}) como intensificador de la penetración percutánea, que puede ser saturado o insaturado, lineal o ramificado, y que preferiblemente se selecciona del grupo consistente en decanol, dodecanol, tetradecanol, hexadecanol y octadecanol. Esta realización es particularmente preferente cuando la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión obtenido de adhesivos sensibles a la presión basados en copolímeros en bloque de estireno y/o adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato, preferiblemente adhesivos sensibles a la presión basados de forma híbrida en caucho-acrílico.

En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea dodecanol (HLB ~ 1) en un intervalo de un 0,1 a un 11% en peso, más preferiblemente un 1,5 a un 6% en peso, en relación con el peso total de la capa donde está contenido dicho componente.

En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea un éster, preferiblemente un monoéster, de un ácido graso (C_{10} - C_{30}) con sorbitano, pudiendo el ácido graso ser saturado o insaturado, lineal o ramificado, y seleccionándose el ácido graso preferiblemente del grupo consistente en los ácidos caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, cerótico, miristoleico, palmitoleico, sapiénico, oleico, elaidico, vaccénico, linoleico, linoeláidico, α -linolénico, araquidónico, eicosapentaenoico, erúxico y docosahexaenoico. Los representantes preferentes incluyen, de forma no exclusiva, monolaurato de sorbitano (Span® 20), monopalmitato de sorbitano (Span® 40), monoestearato de sorbitano (Span® 60), triestearato de sorbitano (Span® 65), monooleato de sorbitano (Span® 80) y trioleato de sorbitano (Span® 85). Esta realización es particularmente preferente cuando la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión obtenido de adhesivos sensibles a la presión basados en silicona y/o adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato, preferiblemente adhesivos sensibles a la presión basados de forma híbrida en caucho-acrílico o adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato-acetato de vinilo, conteniendo el adhesivo sensible a la presión de forma totalmente preferente un polímero obtenido de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas que tienen al menos un grupo funcional hidroxilo.

En una realización preferente, el componente de permeación comprende como intensificador de la penetración percutánea un éster de ácido graso de sorbitano, por ejemplo monoestearato de sorbitano (Span 60) (HLB $\sim 4,7$) en un intervalo de un 0,1 a un 7% en peso, más preferiblemente un 0,5 a un 4% en peso, en relación con el peso total de la capa donde está contenido dicho componente.

Preferiblemente, los sorbitano ésteres de ácido graso son eficaces como agentes solubilizantes.

Preferiblemente, el parche farmacéutico tiene un área de al menos 5 cm², más preferiblemente al menos 7,5 cm², de forma todavía más preferente al menos 10 cm² y de forma totalmente preferente al menos 15 cm². En una realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área, es decir un área superficial total cuando está aplicado en la piel, dentro del intervalo de 200±150 cm² (es decir de 50 cm² a 350 cm²), más preferiblemente 200±125 cm², de forma todavía más preferente 200±100 cm², de forma aún más preferente 200±75 cm², de forma incluso más preferente 200±50 cm², de forma totalmente preferente 200±25 cm² y en particular 200±10 cm². En otra realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 300±150 cm², más preferiblemente 300±125 cm², de forma todavía más preferente 300±100 cm², de forma aún más preferente 300±75 cm², de forma incluso más preferente 300±50 cm², de forma totalmente preferente 300±25 cm² y en particular 300±10 cm². En otra realización preferente más, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 400±150 cm², más preferiblemente 400±125 cm², de forma todavía más preferente 400±100 cm², de forma aún más preferente 400±75 cm², de forma incluso más preferente 400±50 cm², de forma totalmente preferente 400±25 cm² y en particular 400±10 cm².

En una realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área, es decir un área superficial total cuando está aplicado en la piel, dentro del intervalo de 25±20 cm², más preferiblemente 25±15 cm², de forma todavía más preferente 25±10 cm². En otra realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área, es decir un área superficial total cuando está aplicado en la piel, dentro del intervalo de 50±40 cm², más preferiblemente 50±35 cm², de forma todavía más preferente 50±30 cm², de forma aún más preferente 50±25 cm², de forma incluso más preferente 50±20 cm², de forma totalmente preferente 50±15 cm² y en particular 50±10 cm². En otra realización preferente más, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 75±40 cm², más preferiblemente 75±35 cm², de forma todavía más preferente 75±30 cm², de forma aún más preferente 75±25 cm², de forma incluso más preferente 75±20 cm², de forma totalmente preferente 75±15 cm² y en particular 75±10 cm². En otra realización preferente más, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 100±80 cm², más preferiblemente 100±60 cm², de forma todavía más preferente 100±50 cm², de forma aún más preferente 100±40 cm², de forma incluso más preferente 100±30 cm², de forma totalmente preferente 100±20 cm² y en particular 100±10 cm². En una realización preferente adicional, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 150±80 cm², más preferiblemente 150±60 cm², de forma todavía más

- preferente $150 \pm 50 \text{ cm}^2$, de forma aún más preferente $150 \pm 40 \text{ cm}^2$, de forma incluso más preferente $150 \pm 30 \text{ cm}^2$, de forma totalmente preferente $150 \pm 20 \text{ cm}^2$ y en particular $150 \pm 10 \text{ cm}^2$. En otra realización preferente adicional, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de $200 \pm 80 \text{ cm}^2$, más preferiblemente $200 \pm 60 \text{ cm}^2$, de forma todavía más preferente $200 \pm 50 \text{ cm}^2$, de forma aún más preferente $200 \pm 40 \text{ cm}^2$, de forma incluso más preferente $200 \pm 30 \text{ cm}^2$, de forma totalmente preferente $200 \pm 20 \text{ cm}^2$ y en particular $200 \pm 10 \text{ cm}^2$. En otra realización preferente adicional más, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de $250 \pm 80 \text{ cm}^2$, más preferiblemente $250 \pm 60 \text{ cm}^2$, de forma todavía más preferente $250 \pm 50 \text{ cm}^2$, de forma aún más preferente $250 \pm 40 \text{ cm}^2$, de forma incluso más preferente $250 \pm 30 \text{ cm}^2$, de forma totalmente preferente $250 \pm 20 \text{ cm}^2$ y en particular $250 \pm 10 \text{ cm}^2$.
- 5
- 10 Preferiblemente, el peso por unidad de superficie del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 1 a $150.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente 10 a $130.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 3 a $100.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente 20 a $110.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 5 a $50.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente 40 a $90.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 7 a $10.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente 60 a $70.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ u 8 a $1.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente 80 a $60.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 9 a $750 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular 100 a $50.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 10 a $500 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$.
- 15 En una realización preferente, el peso por unidad de superficie del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 10 a $300 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente 13 a $260 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente 15 a $230 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente 17 a $200 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente 19 a $185 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular 20 a $170 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$.
- El parche farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa superficial.
- 20 El concepto "capa superficial" tal como se utiliza aquí se refiere a cualquier capa que represente la capa superficial después de la aplicación del parche farmacéutico. La definición incluye capas de refuerzo permanentes utilizadas comúnmente para parches farmacéuticos, así como películas delgadas no despegables que se utilizan normalmente en parches flexibles delgados.
- 25 En una realización preferente, la capa superficial comprende uno o más polímeros seleccionados del grupo consistente en poliuretanos, elastómeros de poliéster, amidas en bloque de poliéster, poliacrilatos, etileno vinil acetatos, copolímeros de etileno y acrilato, resinas de ionómeros, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, poliésteres y poliolefinas, como polietileno; se prefieren en particular poliolefinas, en particular polietileno, poliésteres, copolímeros de etileno y vinilacetato, y poliuretanos.
- 30 La capa superficial puede ser un material laminar, preferiblemente comprendiendo una película polimérica, tal como una película de poliéster, y una hoja de aluminio y/o una capa termosellable. En una realización preferente, la capa superficial consiste en una película de poliéster. Preferiblemente, la capa superficial no está revestida.
- 35 El espesor de la capa superficial no está particularmente limitado. Preferiblemente, la capa superficial tiene un espesor dentro del intervalo de 0,1 a $5.000 \mu\text{m}$. En una realización preferida, la capa superficial tiene un espesor dentro del intervalo de 0,5 a $1.000 \mu\text{m}$, más preferiblemente 1 a $750 \mu\text{m}$, de forma todavía más preferente 5 a $500 \mu\text{m}$, de forma totalmente preferente 10 a $250 \mu\text{m}$ y en particular 20 a $150 \mu\text{m}$ o 40 a $100 \mu\text{m}$.
- 40 En una realización preferente, la capa superficial tiene un espesor dentro del intervalo de $25 \pm 20 \mu\text{m}$ (es decir de $5 \mu\text{m}$ a $45 \mu\text{m}$), más preferiblemente $25 \pm 15 \mu\text{m}$, de forma todavía más preferente $25 \pm 10 \mu\text{m}$ y de forma aún más preferente $25 \pm 5 \mu\text{m}$.
- 45 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa protectora despegable (capa desprendible). Preferiblemente, la capa protectora despegable comprende una película polimérica y un revestimiento de silicona o de fluoropolímero. Preferiblemente, la película polimérica es una poliolefina, en particular una película de polietileno o polipropileno, o un poliéster, en particular una película de tereftalato de polietileno. Preferiblemente, la capa protectora despegable está revestida sólo por una cara.
- En una realización preferente, la capa protectora despegable es una película de poliéster revestida con silicona, tal como una película de tereftalato de polietileno revestida con silicona.
- En otra realización preferente, la capa protectora despegable es una película de poliéster revestida con un fluoropolímero, tal como una película de tereftalato de polietileno revestida con un fluoropolímero.
- 50 El espesor de la capa protectora despegable no está sometido a ninguna limitación particular. Preferiblemente, la capa protectora despegable tiene un espesor dentro del intervalo de 0,1 a $500 \mu\text{m}$. En una realización preferente, la capa protectora despegable tiene un espesor dentro del intervalo de 0,5 a $400 \mu\text{m}$,

más preferiblemente 1 a 300 μm , de forma todavía más preferente 5 a 250 μm , de forma totalmente preferente 10 a 200 μm y en particular 20 a 150 μm o 40 a 100 μm .

- 5 En una realización preferente, la capa protectora despegable tiene un espesor dentro del intervalo de 75 ± 70 μm (es decir de 5 μm a 145 μm), más preferiblemente 75 ± 60 μm , de forma todavía más preferente 75 ± 50 μm , de forma aún más preferente 75 ± 40 μm , de forma incluso más preferente 75 ± 30 μm , de forma totalmente preferente 75 ± 20 μm y en particular 75 ± 10 μm . En otra realización preferente, la capa protectora despegable tiene un espesor dentro del intervalo de 100 ± 70 μm , más preferiblemente 100 ± 60 μm , de forma todavía más preferente 100 ± 50 μm , de forma aún más preferente 100 ± 40 μm , de forma incluso más preferente 100 ± 30 μm , de forma totalmente preferente 100 ± 20 μm y en particular 100 ± 10 μm .
- 10 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa adhesiva. La capa adhesiva comprende al menos parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico.

Preferiblemente, la capa adhesiva comprende al menos un 10% en peso, más preferiblemente al menos un 25% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 50% en peso, de forma aún más preferente al menos un 75% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 90% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 95% en peso y en particular al menos un 97% en peso de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico.
- 15 En otra realización preferente, el parche farmacéutico comprende una capa de fármaco adicional. De acuerdo con esta realización, tanto la capa de fármaco como la capa adhesiva comprenden al menos parte del compuesto farmacológicamente activo.

Preferiblemente, la capa adhesiva comprende un polímero que forma una matriz en la que está dispersado el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en adhesivo).
- 20 Preferiblemente, la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión seleccionado del grupo consistente en adhesivos sensibles a la presión basados en silicona, adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato, adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato-acetato de vinilo, adhesivos sensibles a la presión basados en poliisobutileno, adhesivos sensibles a la presión basados en copolímeros en bloque de estireno, adhesivos sensibles a la presión basados en etileno- acetato de vinilo, adhesivos sensibles a la presión basados en poliuretano y adhesivos sensibles a la presión basados en caucho, preferiblemente adhesivos sensibles a la presión híbridos de caucho-acrílico.
- 25 El espesor de la capa adhesiva no está sometido a ninguna limitación particular y puede depender de varios factores, tales como la función dentro del parche (por ejemplo fármaco en adhesivo), el contenido de ingrediente farmacológicamente activo y excipientes, la duración de aplicación prescrita del parche farmacéutico en la piel y similares. Preferiblemente, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 1,0 a 1.000 μm .
- 30 En una realización preferente, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 50 ± 35 μm (es decir de 15 μm a 85 μm), más preferiblemente 50 ± 30 μm , de forma todavía más preferente 50 ± 25 μm , de forma aún más preferente 50 ± 20 μm , de forma incluso más preferente 50 ± 15 μm , de forma totalmente preferente 50 ± 10 μm y en particular 50 ± 5 μm . En otra realización preferente, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 75 ± 70 μm , más preferiblemente 75 ± 60 μm , de forma todavía más preferente 75 ± 50 μm , de forma aún más preferente 75 ± 40 μm , de forma incluso más preferente 75 ± 30 μm , de forma totalmente preferente 75 ± 20 μm y en particular 75 ± 10 μm . En otra realización preferente más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 100 ± 70 μm , más preferiblemente 100 ± 60 μm , de forma todavía más preferente 100 ± 50 μm , de forma aún más preferente 100 ± 40 μm , de forma incluso más preferente 100 ± 30 μm , de forma totalmente preferente 100 ± 20 μm y en particular 100 ± 10 μm . En otra realización preferente más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 200 ± 175 μm , más preferiblemente 200 ± 150 μm , de forma todavía más preferente 200 ± 125 μm , de forma aún más preferente 200 ± 100 μm , de forma incluso más preferente 200 ± 75 μm , de forma totalmente preferente 200 ± 50 μm y en particular 200 ± 25 μm . En una realización preferente adicional, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 300 ± 175 μm , más preferiblemente 300 ± 150 μm , de forma todavía más preferente 300 ± 125 μm , de forma aún más preferente 300 ± 100 μm , de forma incluso más preferente 300 ± 75 μm , de forma totalmente preferente 300 ± 50 μm y en particular 300 ± 25 μm . En otra realización preferente adicional, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 400 ± 175 μm , más preferiblemente 400 ± 150 μm , de forma todavía más preferente 400 ± 125 μm , de forma aún más preferente 400 ± 100 μm , de forma incluso más preferente 400 ± 75 μm , de forma totalmente preferente 400 ± 50 μm y en particular 400 ± 25 μm . En otra realización preferente adicional más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 500 ± 175 μm , más preferiblemente 500 ± 150
- 40
- 45
- 50
- 55

μm , de forma todavía más preferente $500 \pm 125 \mu\text{m}$, de forma aún más preferente $500 \pm 100 \mu\text{m}$, de forma incluso más preferente $500 \pm 75 \mu\text{m}$, de forma totalmente preferente $500 \pm 50 \mu\text{m}$ y en particular $500 \pm 25 \mu\text{m}$.

- 5 Preferiblemente, el peso por unidad de superficie de la capa adhesiva está dentro del intervalo de 1 a $150.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, más preferiblemente 10 a $130.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 3 a $100.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma todavía más preferente 20 a $110.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 5 a $50.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma aún más preferente 40 a $90.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 7 a $10.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma incluso más preferente 60 a $70.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ u 8 a $1.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, de forma totalmente preferente 80 a $60.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 9 a $750 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ y en particular 100 a $50.000 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ o 10 a $500 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$.

En realizaciones preferentes, un peso por unidad de superficie comparativamente bajo puede influir positivamente en la vida útil del parche farmacéutico.

- 10 La relación entre el espesor de la capa superficial y el espesor de la capa adhesiva no está sometida a ninguna limitación particular. En una realización preferente, el espesor de la capa superficial es mayor que el espesor de la capa adhesiva. En otra realización preferente, el espesor de la capa adhesiva es mayor que el espesor de la capa superficial.

- 15 En una realización preferente, la capa adhesiva proporciona una resistencia al desprendimiento (180° , 20 min) de $25 \pm 15 \text{ N/25 mm}$, más preferiblemente $25 \pm 13 \text{ N/25 mm}$, de forma todavía más preferente $25 \pm 11 \text{ N/25 mm}$, de forma aún más preferente $25 \pm 9 \text{ N/25 mm}$, de forma totalmente preferente $25 \pm 7 \text{ N/25 mm}$ y en particular $25 \pm 5 \text{ N/25 mm}$. En otra realización preferente, la capa adhesiva proporciona una resistencia al pelado de $15 \pm 12 \text{ N/25 mm}$, más preferiblemente $15 \pm 10 \text{ N/25 mm}$, de forma todavía más preferente $15 \pm 8 \text{ N/25 mm}$, de forma aún más preferente $15 \pm 6 \text{ N/25 mm}$, de forma totalmente preferente $15 \pm 5 \text{ N/25 mm}$ y en particular $15 \pm 4 \text{ N/25 mm}$. En otra realización preferente más, la capa adhesiva proporciona una resistencia al pelado de $5,5 \pm 5,0 \text{ N/25 mm}$, más preferiblemente $5,5 \pm 4,5 \text{ N/25 mm}$, de forma todavía más preferente $5,5 \pm 4,0 \text{ N/25 mm}$, de forma aún más preferente $5,5 \pm 3,5 \text{ N/25 mm}$, de forma incluso más preferente $5,5 \pm 3,0 \text{ N/25 mm}$, de forma totalmente preferente $5,5 \pm 2,5 \text{ N/25 mm}$ y en particular $5,5 \pm 2,0 \text{ N/25 mm}$. En otra realización preferente más, la capa adhesiva proporciona una resistencia al pelado de $2,0 \pm 1,8 \text{ N/25 mm}$, más preferiblemente $2,0 \pm 1,6 \text{ N/25 mm}$, de forma todavía más preferente $2,0 \pm 1,4 \text{ N/25 mm}$, de forma aún más preferente $2,0 \pm 1,2 \text{ N/25 mm}$, de forma incluso más preferente $2,0 \pm 1,0 \text{ N/25 mm}$, de forma totalmente preferente $2,0 \pm 0,8 \text{ N/25 mm}$ y en particular $2,0 \pm 0,6 \text{ N/25 mm}$.

- 30 Preferiblemente, el adhesivo sensible a la presión tiene un índice de pegajosidad (bucle) en el intervalo de 1 a 25 N/25 mm . En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión tiene un índice de pegajosidad (bucle) de $20 \pm 15 \text{ N/25 mm}$, más preferiblemente $20 \pm 13 \text{ N/25 mm}$, de forma todavía más preferente $20 \pm 11 \text{ N/25 mm}$, de forma aún más preferente $20 \pm 9 \text{ N/25 mm}$, de forma totalmente preferente $20 \pm 7 \text{ N/25 mm}$ y en particular $20 \pm 5 \text{ N/25 mm}$. En otra realización preferente, el adhesivo sensible a la presión tiene un índice de pegajosidad (bucle) de $13 \pm 10 \text{ N/25 mm}$, más preferiblemente $13 \pm 8 \text{ N/25 mm}$, de forma todavía más preferente $13 \pm 6 \text{ N/25 mm}$, de forma aún más preferente $13 \pm 5 \text{ N/25 mm}$, de forma totalmente preferente $13 \pm 4 \text{ N/25 mm}$ y en particular $13 \pm 3 \text{ N/25 mm}$. En otra realización preferente más, el adhesivo sensible a la presión tiene un índice de pegajosidad (bucle) de $1 \pm 0,8 \text{ N/25 mm}$, más preferiblemente $1 \pm 0,7 \text{ N/25 mm}$ y de forma totalmente preferente $1 \pm 0,6 \text{ N/25 mm}$.

- 40 En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en silicona. Preferiblemente, dicho adhesivo sensible a la presión basado en silicona forma una matriz donde está embebido el ingrediente farmacológicamente activo. Los adhesivos sensibles a la presión basados en silicona están comercialmente disponibles, por ejemplo con las marcas de fábrica BIO-PSA 7-4601, BIO-PSA 7-4602, BIO-PSA 7-4501, BIO-PSA 7-4502, BIO-PSA 7-4503, BIO-PSA 7-4401 y BIO-PSA 7-4402, BIO-PSA 7-4301, BIO-PSA 7-4302, BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4202, BIO-PSA 7-4101, BIO-PSA 7-4102, de Dow Corning Corporation. El adhesivo sensible a la presión basado en silicona contiene preferiblemente un disolvente como acetato de etilo, heptano o tolueno y tiene un contenido en sólidos de aprox. un 55-65% en peso de sólidos antes de secarse durante la preparación del parche. Normalmente, los disolventes se eliminan durante la producción del parche farmacéutico, aunque puede haber trazas residuales de disolvente analíticamente detectables. Los adhesivos basados en silicona especialmente preferentes están disponibles comercialmente de Dow Corning Corporation con las marcas comerciales BIO PSA 7-4301 (disolvente: heptano), BIO PSA 7-4501 (disolvente: heptano); BIO PSA 7-4502 (disolvente: acetato de etilo); y BIO PSA 7-4503 (disolvente: tolueno).

En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en silicona que se suministra en heptano o acetato de etilo. En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión es BIO PSA 7-4502 o BIO PSA 7-4301.

Preferiblemente, los polímeros de silicona contenidos en los adhesivos sensibles a la presión basados en silicona se obtienen mediante una reacción de condensación de un polidimetilsiloxano (PDMS), bloqueado de forma terminal con silanol, con una resina de silicato.

- 5 Preferiblemente, el adhesivo sensible a la presión basado en silicona proporciona una adherencia de película, preferiblemente medida de acuerdo con el procedimiento de ensayo corporativo 0964A de Dow Corning Corp., de $300 \pm 200 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$ (es decir de $100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$ a $500 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$), más preferiblemente $300 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, de forma todavía más preferente $300 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$; o $400 \pm 200 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, más preferiblemente $400 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, de forma todavía más preferente $400 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$; o $500 \pm 200 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, más preferiblemente $500 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, de forma todavía más preferente $500 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$; o $600 \pm 200 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, más preferiblemente $600 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, de forma todavía más preferente $600 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$; o $700 \pm 200 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, más preferiblemente $700 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, de forma todavía más preferente $700 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$; u $800 \pm 200 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, más preferiblemente $800 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, de forma todavía más preferente $800 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$; o $900 \pm 200 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, más preferiblemente $900 \pm 100 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$, de forma todavía más preferente $900 \pm 50 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-1}$.

- 15 En una realización preferente, particularmente cuando el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en silicona, la capa protectora despegable comprende una película de poliéster revestida con un fluoropolímero.

- 20 En realizaciones preferentes, los adhesivos sensibles a la presión basados en silicona pueden estabilizar el ingrediente farmacológicamente activo en relación con la formación de productos de degradación no deseados. En especial, la formación de dichos productos de degradación puede suprimirse cuando la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en silicona es comparativamente baja.

Según esta realización, la capa adhesiva contiene el ingrediente farmacológicamente activo y preferiblemente el adhesivo sensible a la presión basado en silicona y sustancias auxiliares opcionales (excipientes), tales como uno o más intensificadores de penetración percutánea, antioxidantes y similares.

- 25 Según esta realización, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en silicona es preferiblemente de como máximo un 20% en peso, más preferiblemente como máximo un 19% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 18% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 17% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 16% en peso y en particular como máximo un 15% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).

- 30 Según esta realización, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en silicona es preferiblemente de al menos un 1,0% en peso, más preferiblemente al menos un 2,0% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 3,0% en peso, de forma aún más preferente al menos un 3,5% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 4,0% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 4,5% en peso y en particular al menos un 5% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).

En la tabla siguiente se resumen como realizaciones A¹ a A¹² composiciones preferentes de capas adhesivas que comprenden adhesivos sensibles a la presión basados en silicona (todos los valores como porcentajes en relación al peso total de la capa adhesiva, total por unidad seca):

[% en peso]	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵	A ⁶
ingrediente farmacológicamente activo (base libre)	1,0-20,0	1,5-19,0	2,0-18,0	2,5-17,0	3,0-16,0	3,5-15,0
adhesivo sensible a la presión basado en silicona	40,0-99,0	42,0-98,5	48,0-98,0	55,0-96,5	61,0-95,5	63,0-94,5
intensificador(es) de penetración percutánea	0-45,0	0-40,0	0-35,0	0-30,0	0,4-25,0	0,6-20,0
otros excipientes	0-18,0	0-16,5	0-15,0	0-13,50	0-12,0	0-10,5
	A ⁷	A ⁸	A ⁹	A ¹⁰	A ¹¹	A ¹²
ingrediente farmacológicamente activo(base libre)	4,0-14,0	4,5-13,0	5,0-12,0	5,5-13,0	6,0-14,0	6,5-15,0
adhesivo sensible a la presión basado en silicona	65,0-93,0	67,0-90,0	70,0-88,5	72,0-87,0	73,0-85,5	74,0-84,0
intensificador(es) de penetración percutánea	0,8-17,5	1,0-15,0	1,2-14,0	1,3-13,0	1,4-12,0	1,5-11,0
otros excipientes	0,5-9,0	0,5-7,5	0,5-6,0	0,5-4,5	0,5-3,0	0,5-1,5

Según esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en silicona preferiblemente en combinación con un componente de permeación, que preferiblemente comprende un alcohol y/o un ácido graso y/o un éster de ácido graso.

- 5 Según esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en silicona preferiblemente en combinación con un componente de permeación que comprende uno o más de los siguientes: miristato de isopropilo y/o ácido oleico y/o dodecanol y/o sorbitano éster de ácido graso, preferiblemente monoestearato de sorbitano (Span 60).

- 10 En otra realización preferente, el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno. Preferiblemente, dicho adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno forma una matriz en la que está embebido el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en adhesivo). El adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno contiene preferiblemente un disolvente como tolueno o heptano. Normalmente, estos disolventes se eliminan durante la producción del parche farmacéutico, aunque puede haber trazas residuales de disolvente analíticamente detectables. Los adhesivos sensibles a la presión basados en copolímeros en bloque de estireno especialmente preferentes están comercialmente disponibles, por ejemplo con la marca de fábrica DuroTAK®, DuroTAK® 87-6911 (disolvente: tolueno, heptano), DuroTAK® 34-4230, DuroTAK® 9866, DuroTAK® 4206 y DuroTAK® 9684.

- 20 Ejemplos de adhesivos sensibles a la presión basados en copolímeros en bloque de estireno incluyen, de forma no exclusiva, copolímeros en bloque de estireno-butadieno-estireno, copolímeros en bloque de estireno-etileno/butileno-estireno, copolímeros en bloque de estireno-etileno/propileno y copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno.

En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno es un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno que se suministra en tolueno y/o n-heptano.

- 25 Según esta realización, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno es preferiblemente de como máximo un 20% en peso, más preferiblemente como máximo un 19% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 18% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 17% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 16% en peso y en particular como máximo un 15% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).

- 30 Según esta realización, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno es preferiblemente de al menos un 1,0% en peso, más preferiblemente al menos un 2,0% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 3,0% en peso, de forma aún más preferente al menos un 3,5% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 4,0% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 4,5% en peso y en particular al menos un 5% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).

En la tabla siguiente se resumen como realizaciones B¹ a B¹² composiciones preferentes de capas adhesivas que comprenden adhesivos sensibles a la presión basados en copolímeros en bloque de estireno (todos los valores como porcentajes en relación al peso total de la capa adhesiva, total por unidad seca):

[% en peso]	B ¹	B ²	B ³	B ⁴	B ⁵	B ⁶
ingrediente farmacológicamente activo (base libre)	1,0-20,0	1,5-19,0	2,0-18,0	2,5-17,0	3,0-16,0	3,5-15,0
adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno	40,0-99,0	42,0-98,5	48,0-98,0	55,0-96,5	61,0-95,5	63,0-94,5
intensificador(es) de penetración percutánea	0-45,0	0-40,0	0-35,0	0-30,0	0,4-25,0	0,6-20,0
otros excipientes	0-18,0	0-16,5	0-15,0	0-13,50	0-12,0	0-10,5
	B ⁷	B ⁸	B ⁹	B ¹⁰	B ¹¹	B ¹²
ingrediente farmacológicamente activo (base libre)	4,0-14,0	4,5-13,0	5,0-12,0	5,5-13,0	6,0-14,0	6,5-15,0
adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno	65,0-93,0	67,0-90,0	70,0-88,5	72,0-87,0	73,0-85,5	74,0-84,0
intensificador(es) de penetración	0,8-17,5	1,0-15,0	1,2-14,0	1,3-13,0	1,4-12,0	1,5-11,0

percutánea						
otros excipientes	0,5-9,0	0,5-7,5	0,5-6,0	0,5-4,5	0,5-3,0	0,5-1,5

Según esta realización, la capa adhesiva contiene el ingrediente farmacológicamente activo y preferiblemente el adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno y sustancias auxiliares opcionales (excipientes) tales como uno o más intensificadores de penetración percutánea, un inhibidor de cristalización, antioxidantes y similares.

- 5 Según esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno preferiblemente en combinación con un componente de permeación, que comprende preferiblemente un alcohol y/o un ácido graso y/o un éster de ácido graso.

- 10 Según esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno preferiblemente en combinación con un componente de permeación que comprende uno o más de los siguientes: miristato de isopropilo y/o ácido oleico y/o dodecanol y/o sorbitano éster de ácido graso, preferiblemente monoestearato de sorbitano (Span 60).

- 15 En otra realización preferente, el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en acrilato. Preferiblemente, dicho adhesivo sensible a la presión basado en acrilato forma una matriz donde está embebido el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en adhesivo). El adhesivo sensible a la presión basado en acrilato contiene preferiblemente un disolvente como acetato de etilo, heptano, n-hexano, tolueno e isopropanol. Normalmente, estos disolventes se eliminan durante la producción del parche farmacéutico, aunque puede haber trazas residuales de disolvente analíticamente detectables. Los adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato especialmente preferentes están comercialmente disponibles, por ejemplo con la marca de fábrica DuroTAK®, por ejemplo DuroTAK® 387-2052 y especialmente la serie 87, por ejemplo DuroTAK® 87-2287; DuroTAK® 87-4098; DuroTAK® 87-4287 (disolvente: acetato de etilo); DuroTAK® 87-502A (disolvente: acetato de etilo, heptano y n-hexano); DuroTAK® 87-2677 (disolvente: acetato de etilo, isopropanol, heptano y tolueno); DuroTAK® 87-900A (disolvente: acetato de etilo) y DuroTAK® 87-9301.

- 20 El adhesivo sensible a la presión basado en acrilato puede contener uno o más homopolímeros de acrilato o uno o más copolímeros de acrilato o copolímeros de acrilato injertados o mezclas de los mismos.

25 Para los fines de la especificación, “(met)acril” se refiere tanto a metacril como a acril.

- 30 En una realización preferente, la capa adhesiva comprende un copolímero de acrilato que comprende unidades monoméricas que tienen su origen en monómeros A seleccionados entre (met)acrilatos de alquilo(C₁₋₁₈) y monómeros B que pueden copolimerizarse con los monómeros A. Por tanto, el copolímero de acrilato se obtiene de al menos un monómero del tipo de los monómeros A y al menos un monómero del tipo de los monómeros B.

En una realización preferente, el copolímero de acrilato se obtiene de dos monómeros diferentes (bipolímero), tres monómeros diferentes (terpolímero) o cuatro monómeros diferentes (polímero cuaternario). Se prefieren particularmente los terpolímeros.

- 35 Los monómeros A preferentes se seleccionan del grupo consistente en (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de pentilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de ciclohexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de isobornilo y mezclas de los mismos. El (met)acrilato de 2-etilhexilo es un representante preferente de un (met)acrilato de octilo.

- 40 Los monómeros B preferentes se seleccionan del grupo consistente en (met)acrilato de 2-hidroxietilo, mono(met)acrilato de glicerilo, (met)acrilato de glicidilo, acrilamida, N,N-dietil(met)acrilamida, (met)acrilato de 2-etoxietilo, (met)acrilato de 2-etoxietoxietilo, (met)acrilato de tetrahydrofurilo, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona y mezclas de los mismos.

- 45 En una realización preferente, el copolímero de acrilato se obtiene de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas que tienen al menos un grupo funcional hidroxilo, preferiblemente seleccionado entre (met)acrilato de 2-hidroxietilo y mono(met)acrilato de glicerilo.

En una realización particularmente preferente, el copolímero de acrilato se obtiene de una composición monomérica que comprende acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de 2-hidroxietilo (terpolímero), comprendiendo opcionalmente también metacrilato de glicidilo (polímero cuaternario).

En la tabla siguiente se resumen realizaciones preferentes C¹ a C⁸ de copolímeros de acrilato preferiblemente contenidos en la capa adhesiva:

[% en peso]	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸
acetato de vinilo	5-55	10-50	15-45	20-40	20-40	20-40	20-40	20-40
acrilato de 2-etilhexilo	45-95	50-90	55-85	60-80	55-75	55-75	55-75	55-75
acrilato de 2-hidroxietilo	0-10	0-9,0	0-8,0	0-7,0	1,0-9,0	2,0-8,0	3,0-7,0	4,0-6,0
metacrilato de glicidilo	0-5,0	0-4,0	0-3,0	0-2,0	-	-	-	-

- 5 En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato es un copolímero injertado. De acuerdo con esta realización, las cadenas laterales de dicho copolímero injertado están basadas en hidrocarburo.

Se ha descubierto que los copolímeros de acrilato diferentes, es decir copolímeros de acrilato cuyo origen son comonomeros diferentes y/o cantidades relativas diferentes de comonomeros, tienen una diferente influencia en su velocidad de flujo.

- 10 De acuerdo con esta realización, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato es preferiblemente de como máximo un 20% en peso, más preferiblemente como máximo un 19% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 18% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 17% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 16% en peso y en particular como máximo un 15% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).

- 15 De acuerdo con esta realización, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato es preferiblemente de al menos un 1,0% en peso, más preferiblemente como mínimo un 2,0% en peso, de forma todavía más preferente como mínimo un 3,0% en peso, de forma aún más preferente como mínimo un 3,5% en peso, de forma incluso más preferente como mínimo un 4,0% en peso, de forma totalmente preferente como mínimo un 4,5% en peso y en particular como mínimo un 5% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).

- 25 De acuerdo con esta realización, la capa adhesiva contiene el ingrediente farmacológicamente activo y preferiblemente el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato y sustancias auxiliares opcionales (excipientes), tales como uno o más intensificadores de la penetración percutánea, un inhibidor de cristalización, antioxidantes y similares.

De acuerdo con esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato preferiblemente en combinación con un componente de permeación, que preferiblemente comprende un alcohol (por ejemplo dodecanol) y/o un ácido graso (por ejemplo ácido oleico) y/o un éster de ácido graso (por ejemplo miristato de isopropilo, monoestearato de sorbitano).

- 30 De acuerdo con esta realización, la capa adhesiva contiene el ingrediente farmacológicamente activo y preferiblemente el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato obtenido de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas con al menos un grupo funcional hidroxilo, y sustancias auxiliares opcionales (excipientes), tales como uno o más intensificadores de la penetración percutánea, un inhibidor de cristalización, antioxidantes y similares.

- 35 De acuerdo con esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato obtenido de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas con al menos un grupo funcional hidroxilo preferiblemente en combinación con un componente de permeación, que preferiblemente comprende un alcohol (por ejemplo dodecanol) y/o un ácido graso (por ejemplo ácido oleico) y/o un éster de ácido graso (por ejemplo miristato de isopropilo, monoestearato de sorbitano).

- 40 En una realización preferente, la capa adhesiva contiene el ingrediente farmacológicamente activo y preferiblemente el adhesivo sensible a la presión que contiene un polímero obtenido de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas con al menos un grupo funcional hidroxilo, y sustancias auxiliares opcionales (excipientes), tales como uno o más intensificadores de la penetración percutánea, un inhibidor de cristalización, antioxidantes y similares.

- Según esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión que contiene un polímero obtenido de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas con al menos un grupo funcional hidroxilo preferiblemente en combinación con un componente de permeación, que preferiblemente comprende un alcohol (por ejemplo dodecanol) y/o un ácido graso (por ejemplo ácido oleico) y/o un éster de ácido graso (por ejemplo miristato de isopropilo, monoestearato de sorbitano).

En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato comprende un copolímero de poli(acrilato-acetato de vinilo) con al menos un grupo funcional hidroxilo.

En otra realización preferente, el adhesivo sensible a la presión basado en acrilato comprende un copolímero injertado de poli(acrilato) que tiene al menos un grupo funcional hidroxilo, estando las cadenas laterales injertadas basadas en hidrocarburo.

Se ha encontrado que el empleo de un adhesivo sensible a la presión que contiene un polímero obtenido de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas con al menos un grupo funcional hidroxilo proporciona un comportamiento de permeación superior del ingrediente farmacológicamente activo a través de la piel, particularmente en capas adhesivas que contienen adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato.

En la tabla siguiente se resumen como realizaciones D¹ a D¹² composiciones preferentes de capas adhesivas que comprenden adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato (todos los valores como porcentajes en relación al peso total de la capa adhesiva, total por unidad seca):

[% en peso]	D ¹	D ²	D ³	D ⁴	D ⁵	D ⁶
ingrediente farmacológicamente activo (base libre)	1,0-20,0	1,5-19,0	2,0-18,0	2,5-17,0	3,0-16,0	3,5-15,0
adhesivo sensible a la presión basado en acrilato	40,0-99,0	42,0-98,5	48,0-98,0	55,0-96,5	61,0-95,5	63,0-94,5
intensificador(es) de penetración percutánea	0-45,0	0-40,0	0-35,0	0-30,0	0,4-25,0	0,6-20,0
otros excipientes	0-18,0	0-16,5	0-15,0	0-13,50	0-12,0	0-10,5
	D ⁷	D ⁸	D ⁹	D ¹⁰	D ¹¹	D ¹²
ingrediente farmacológicamente activo (base libre)	4,0-14,0	4,5-13,0	5,0-12,0	5,5-13,0	6,0-14,0	6,5-15,0
adhesivo sensible a la presión basado en acrilato	65,0-93,0	67,0-90,0	70,0-88,5	72,0-87,0	73,0-85,5	74,0-84,0
intensificador(es) de penetración percutánea	0,8-17,5	1,0-15,0	1,2-14,0	1,3-13,0	1,4-12,0	1,5-11,0
otros excipientes	0,5-9,0	0,5-7,5	0,5-6,0	0,5-4,5	0,5-3,0	0,5-1,5

20

Preferiblemente, los copolímeros de acrilato preferentes de acuerdo con cualquiera de las realizaciones C¹ a C⁸ pueden estar contenidos en cualquiera de las composiciones preferentes de capas adhesivas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones D¹ a D¹², es decir: C¹D¹, C¹D², C¹D³, C¹D⁴, C¹D⁵, C¹D⁶, C¹D⁷, C¹D⁸, C¹D⁹, C¹D¹⁰, C¹D¹¹ y C¹D¹², C²D¹, C²D², C²D³, C²D⁴, C²D⁵, C²D⁶, C²D⁷, C²D⁸, C²D⁹, C²D¹⁰, C²D¹¹ y C²D¹², C³D¹, C³D², C³D³, C³D⁴, C³D⁵, C³D⁶, C³D⁷, C³D⁸, C³D⁹, C³D¹⁰, C³D¹¹ y C³D¹², C⁴D¹, C⁴D², C⁴D³, C⁴D⁴, C⁴D⁵, C⁴D⁶, C⁴D⁷, C⁴D⁸, C⁴D⁹, C⁴D¹⁰, C⁴D¹¹ y C⁴D¹², C⁵D¹, C⁵D², C⁵D³, C⁵D⁴, C⁵D⁵, C⁵D⁶, C⁵D⁷, C⁵D⁸, C⁵D⁹, C⁵D¹⁰, C⁵D¹¹ y C⁵D¹², C⁶D¹, C⁶D², C⁶D³, C⁶D⁴, C⁶D⁵, C⁶D⁶, C⁶D⁷, C⁶D⁸, C⁶D⁹, C⁶D¹⁰, C⁶D¹¹ y C⁶D¹², C⁷D¹, C⁷D², C⁷D³, C⁷D⁴, C⁷D⁵, C⁷D⁶, C⁷D⁷, C⁷D⁸, C⁷D⁹, C⁷D¹⁰, C⁷D¹¹ y C⁷D¹², C⁸D¹, C⁸D², C⁸D³, C⁸D⁴, C⁸D⁵, C⁸D⁶, C⁸D⁷, C⁸D⁸, C⁸D⁹, C⁸D¹⁰, C⁸D¹¹ y C⁸D¹².

En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión contenido en la capa adhesiva es un adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de silicona, de acrilato o de estireno. Para los fines de la descripción, los adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato incluyen también adhesivos híbridos de caucho-acrílico.

En otra realización preferente, el adhesivo sensible a la presión contenido en la capa adhesiva comprende un copolímero. En otra realización preferente más, el adhesivo sensible a la presión contenido en la capa adhesiva comprende un copolímero injertado.

- En otra realización preferente más, el adhesivo sensible a la presión contenido en la capa adhesiva comprende una mezcla de dos o más adhesivos sensibles a la presión diferentes, por ejemplo una combinación de dos adhesivos sensibles a la presión basados en acrilato diferentes, o una combinación de un adhesivo sensible a la presión basado en acrilato con un adhesivo sensible a la presión basado en silicona o una combinación de un adhesivo sensible a la presión basado en acrilato con un adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno.

La capa del parche farmacéutico que contiene el ingrediente farmacológicamente activo o parte del mismo, es decir la capa adhesiva y la capa de fármaco, respectivamente, puede contener otros excipientes farmacéuticos habitualmente incluidos en parches farmacéuticos.

- Preferiblemente, la capa adhesiva comprende un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen, de forma no exclusiva, alfa-tocoferol, butilhidroxitolueno o galato de n-propilo.

Preferiblemente, el contenido de antioxidante está dentro del intervalo de un 0,01 a un 10% en peso, más preferiblemente un 0,05 a un 7,5% en peso, de forma todavía más preferente un 0,1 a un 2,5% en peso, de forma aún más preferente un 0,5 a un 1,5% en peso, de forma incluso más preferente un 0,7 a un 1,3% en peso, de forma totalmente preferente un 0,8 a un 1,2% en peso y en particular un 0,9 a un 1,1% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva.

En una realización preferente, el área de la capa adhesiva corresponde al área del parche farmacéutico. En otra realización preferente, el área total de la capa adhesiva puede dividirse en al menos dos partes de diferente composición: un área interior que contiene el ingrediente farmacológicamente activo y un borde exterior que rodea dicha área como un marco, preferiblemente no conteniendo dicho borde exterior ingrediente farmacológicamente activo. El área de dicho borde exterior no está sometida a ninguna limitación particular, pero preferiblemente asciende a, por ejemplo, aproximadamente un 5% del área total de la capa adhesiva.

En realizaciones preferentes, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención tiene una estabilidad de almacenamiento y una vida útil satisfactorias.

Preferiblemente, después de 3 meses de almacenamiento del parche farmacéutico a 40°C y un 75% de humedad relativa en un recipiente de vidrio sellado, la degradación del ingrediente farmacológicamente activo no sobrepasa el 5%, más preferiblemente el 4%, de forma todavía más preferente el 3%, de forma aún más preferente el 2% y de forma totalmente preferente el 1,5%.

Preferiblemente, después de 3 meses de almacenamiento del parche farmacéutico a 5±3°C en un recipiente de vidrio sellado, la degradación del ingrediente farmacológicamente activo no sobrepasa el 4%, más preferiblemente el 3%, de forma todavía más preferente el 2%, de forma aún más preferente el 1,5%, de forma totalmente preferente el 1% y en particular el 0,75%.

En una realización preferente del parche farmacéutico de acuerdo con la invención

- el ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de base libre y/o
- la concentración de ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva está en el intervalo de al menos un 1,0 a un 15% en peso, preferiblemente al menos un 2 a un 14% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 3 a un 13% en peso y en particular al menos un 2 a un 12% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva y/o
- el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de al menos $1,0 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, más preferiblemente al menos $10 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma todavía más preferente al menos $50 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma aún más preferente al menos $100 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma incluso más preferente al menos $500 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, de forma totalmente preferente al menos $1.000 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ y en particular al menos $10.000 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$; y/o
- el parche farmacéutico proporciona concentraciones en suero del ingrediente farmacológicamente activo, a lo largo de un periodo de al menos 6 horas de aplicación consecutiva de una serie de parches farmacéuticos en la piel humana, es decir en condiciones de régimen permanente teniendo en cuenta el efecto depósito de la piel, de 3 a $5.000 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, más preferiblemente 4 a $500 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ y de forma totalmente preferente 5 a $300 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$; y/o
- la capa adhesiva comprende un polímero que forma una matriz en la que está dispersado el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en adhesivo); y/o
- la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en acrilato, que comprende preferiblemente un copolímero de acrilato obtenido de una composición monomérica que comprende

acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de 2-hidroxietilo (terpolímero), comprendiendo opcionalmente también metacrilato de glicidilo; y/o

- 5 – la capa adhesiva contiene uno o más intensificadores de la penetración percutánea, preferiblemente un alcohol (por ejemplo dodecanol) y/o un ácido graso (por ejemplo ácido oleico) y/o un éster de ácido graso (por ejemplo miristato de isopropilo o monoestearato de sorbitano); y/o
- la capa adhesiva contiene uno o más inhibidores de cristalización, preferiblemente seleccionados entre polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25); y/o
- la capa adhesiva comprende un antioxidante en una cantidad dentro del intervalo de un 0,01 a un 10% en peso.

10 En otra realización preferente del parche farmacéutico de acuerdo con la invención

- el ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de base libre y/o
- la concentración de ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva está en el intervalo de al menos un 1,0 a un 15% en peso, preferiblemente al menos un 2 a un 14% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 3 a un 13% en peso y en particular al menos un 2 a un 12% en peso, en relación
- 15 al peso total de la capa adhesiva y/o
- la capa adhesiva comprende un polímero que forma una matriz en la que está dispersado el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en adhesivo); y/o
- la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en silicona; y/o
- 20 – la capa adhesiva contiene uno o más intensificadores de la penetración percutánea, preferiblemente un alcohol (por ejemplo dodecanol) y/o un ácido graso (por ejemplo ácido oleico) y/o un éster de ácido graso (por ejemplo miristato de isopropilo o monoestearato de sorbitano); y/o
- la capa adhesiva contiene uno o más inhibidores de cristalización, preferiblemente seleccionados entre polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25).

En otra realización preferente más del parche farmacéutico de acuerdo con la invención

- 25 – el ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de base libre y/o
- la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva está en el intervalo de al menos un 1,0 a un 15% en peso, preferiblemente al menos un 2 a un 14% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 3 a un 13% en peso y en particular al menos un 2 a un 12% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva y/o
- 30 – la capa adhesiva comprende un polímero que forma una matriz en la que está dispersado el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en adhesivo); y/o
- la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en copolímeros en bloque de estireno; y/o
- 35 – la capa adhesiva contiene uno o más intensificadores de la penetración percutánea, preferiblemente un alcohol (por ejemplo dodecanol) y/o un ácido graso (por ejemplo ácido oleico) y/o un éster de ácido graso (por ejemplo miristato de isopropilo o monoestearato de sorbitano); y/o
- la capa adhesiva contiene uno o más inhibidores de cristalización, preferiblemente seleccionados entre polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25).

En otra realización preferente más del parche farmacéutico de acuerdo con la invención

- 40 – el ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de base libre y/o
- la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva está en el intervalo de al menos un 1,0 a un 15% en peso, preferiblemente al menos un 2 a un 14% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 3 a un 13% en peso y en particular al menos un 2 a un 12% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva y/o
- 45 – la capa adhesiva comprende un polímero que forma una matriz en la que está dispersado el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en adhesivo); y/o
- la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en polímeros híbridos de caucho-acrílico; y/o
- 50 – la capa adhesiva contiene uno o más intensificadores de la penetración percutánea, preferiblemente un alcohol (por ejemplo dodecanol) y/o un ácido graso (por ejemplo ácido oleico) y/o un éster de ácido graso (por ejemplo miristato de isopropilo o monoestearato de sorbitano); y/o
- la capa adhesiva contiene uno o más inhibidores de cristalización, preferiblemente seleccionados entre polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25).

55 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención puede prepararse mediante técnicas estándar para la producción de parches farmacéuticos. El experto en la materia conoce tales técnicas estándar (véase, por

ejemplo, H.A.E. Benson et al., *Topical and Transdermal Drug Delivery: Principles and Practice*, John Wiley & Sons; 2011; A.K. Banga, *Transdermal and Intradermal Delivery of Therapeutic Agents: Application of Physical Technologies*, CRC Press Inc; 2011).

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un parche farmacéutico como se describe más arriba para el uso en el tratamiento del dolor, preferiblemente dolor agudo y crónico de intensidad moderada a fuerte.

10 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención es adecuado para el uso en el tratamiento de dolor articular crónico (osteoartritis de cadera o rodilla), lumbago, dolor crónico por cáncer, neuropatía periférica diabética (NPD) dolorosa crónica, dolor dental agudo, dolor agudo después de bunionectomía, dolor agudo después de cirugía abdominal, dolor agudo después de sustitución de cadera, dolor agudo después de histerectomía abdominal (dolor visceral) y dolor agudo en pacientes a la espera de una sustitución articular.

15 El tratamiento del dolor puede llevarse a cabo en una terapia sistémica o en una terapia local. En caso de un dolor muy localizado (por ejemplo magulladuras o dolor articular) puede preferirse un tratamiento local, es decir colocar el parche farmacéutico directamente sobre la parte del cuerpo que duele, lo que proporciona un rápido alivio con menores dosis del ingrediente farmacológicamente activo en comparación con un enfoque sistémico.

20 En una realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención es adecuado para el uso en un tratamiento sistémico del dolor. En otra realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención es adecuado para el uso en un tratamiento local del dolor. Preferiblemente, el dolor es moderado, fuerte, o entre moderado y fuerte. En una realización preferente, el dolor a tratar es dolor neuropático, preferiblemente dolor neuropático crónico, tal como neuropatía diabética dolorosa.

25 Para los fines de la descripción, el dolor neuropático es dolor que tiene su origen en un daño nervioso o una disfunción nerviosa. Preferiblemente, el dolor neuropático se selecciona entre dolor neuropático agudo y dolor neuropático crónico. El dolor neuropático puede estar causado por un daño o una enfermedad que afecte a partes centrales o periféricas del sistema nervioso implicadas en las sensaciones corporales (el sistema somatosensorial). Preferiblemente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención es para el uso en el tratamiento de dolor neuropático crónico o dolor neuropático agudo, dolor neuropático periférico o dolor neuropático central, dolor mononeuropático o dolor polineuropático. Cuando el dolor neuropático es crónico, puede ser dolor neuropático periférico crónico o dolor neuropático central crónico, en una realización preferente dolor mononeuropático periférico crónico o dolor mononeuropático central crónico, en otra
30 realización preferente dolor polineuropático periférico crónico o dolor polineuropático central crónico. Cuando el dolor neuropático es agudo, puede ser dolor neuropático periférico agudo o dolor neuropático central agudo, en una realización preferente dolor mononeuropático periférico agudo o dolor mononeuropático central agudo, en otra realización preferente dolor polineuropático periférico agudo o dolor polineuropático central agudo. La invención se refiere también al ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la
35 invención, una sal fisiológicamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de dolor neuropático como se describe más arriba.

40 El dolor neuropático central se produce en lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple y ciertas apoplejías. La fibromialgia es potencialmente un trastorno de dolor central y responde a medicaciones que son eficaces para el dolor neuropático. Por consiguiente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención es adecuado también para el tratamiento de la fibromialgia. Aparte de la neuropatía diabética y otras afecciones metabólicas, las causas frecuentes de las neuropatías periféricas dolorosas son la infección por herpes zoster, neuropatías relacionadas con VIH, deficiencias nutricionales, toxinas, manifestaciones remotas de malignidades, trastornos genéticos y trastornos mediados por el sistema inmunitario o traumatismos físicos en un tronco nervioso. El dolor neuropático es frecuente en el cáncer como resultado directo del
45 cáncer en nervios periféricos (por ejemplo compresión por un tumor), o como efecto colateral de la quimioterapia, lesiones por radiación o cirugía.

El parche farmacéutico de acuerdo con la invención es adecuado también para el uso en el tratamiento del dolor nociceptivo, preferiblemente dolor nociceptivo agudo o crónico. Preferiblemente, el dolor es moderado, fuerte, o entre moderado y fuerte.

50 El dolor nociceptivo se refiere a la molestia que resulta cuando un estímulo causa daño tisular en los músculos, huesos, la piel o en órganos internos. Para los fines de la descripción, el dolor nociceptivo está causado por estimulación de fibras nerviosas periféricas que responden sólo a estímulos que se acercan a la intensidad dañina o que sobrepasan la misma (nociceptores) y puede clasificarse de acuerdo con el modo de estimulación nociva; siendo las categorías más comunes "térmico" (calor o frío), "mecánico" (aplastamiento, desgarrar, etc.) y "químico" (yodo en un corte, chile en polvo en los ojos). El dolor nociceptivo puede también dividirse en "visceral", "somático profundo" y "somático superficial".

El dolor visceral describe un tipo de dolor nociceptivo que tiene su origen en los órganos internos del cuerpo o sus tejidos circundantes. Esta forma de dolor resulta normalmente de la infiltración de células dañinas, así como de la compresión o extensión de células sanas. Los pacientes que padecen dolor visceral tienden a sentirse doloridos en general, dado que este dolor tiende a no estar localizado en una zona específica. El cáncer es una fuente frecuente de dolor visceral.

El dolor somático es dolor nociceptivo que resulta de alguna lesión en el cuerpo. En general, está localizado en la zona afectada y remite cuando el cuerpo repara el daño causado esa zona. El dolor somático profundo está iniciado por una estimulación de nociceptores en ligamentos, tendones, huesos, vasos sanguíneos, fascias y músculos, y es un dolor sordo, doloroso y poco localizado. Los ejemplos incluyen esguinces y huesos rotos. El dolor superficial está iniciado por una activación de nociceptores en la piel o en tejidos superficiales, y es un dolor agudo, bien definido y claramente localizado.

De acuerdo con la invención, el dolor nociceptivo se clasifica preferiblemente como crónico si se sufre durante al menos 3 meses. Preferiblemente, el dolor nociceptivo crónico se selecciona entre dolor visceral crónico, dolor somático profundo crónico y dolor somático superficial crónico.

Las causas preferentes de dolor nociceptivo de acuerdo con la invención incluyen huesos rotos o fracturados, magulladuras, quemaduras, cortes, inflamación (por infección o artritis) y esguinces. Por tanto, el dolor nociceptivo incluye dolor postoperatorio, dolor de cáncer, lumbalgia y dolor inflamatorio.

En realizaciones preferentes, el dolor a tratar se selecciona del grupo que consiste en dolor que es o que está asociado con trastornos de pánico [ansiedad paroxística episódica] [F41.0]; trastornos disociativos [de conversión] [F44]; trastornos de dolor persistente somatoformo [F45.4]; trastornos de dolor relacionados exclusivamente con factores psicológicos [45.41]; dispareunia no orgánica [F52.6]; otros cambios perdurables de la personalidad [F62.8]; sadomasoquismo [F65.5]; elaboración de síntomas físicos por causas psicológicas [F68.0]; migraña [G43]; otros síndromes de cefalea [G44]; neuralgia del trigémino [G50.0]; dolor facial atípico [G50.1]; síndrome del miembro fantasma con dolor [G54.6]; síndrome del miembro fantasma sin dolor [G54.7]; dolor agudo y crónico no clasificado en otra parte [G89]; dolor ocular [H57.1]; otalgia [H92.0]; angina de pecho, no especificada [I20.9]; otros trastornos especificados de la nariz y de los senos nasales [J34.8]; otras enfermedades de la faringe [J39.2]; trastornos de la articulación temporomandibular [K07.6]; otras afecciones especificadas de los dientes y de sus estructuras de sostén [K08.8]; otras enfermedades especificadas de los maxilares [K10.8]; otras lesiones y las no especificadas de la mucosa bucal [K13.7]; glosodinia [K14.6]; otras enfermedades especificadas del ano y del recto [K62.8]; dolor en articulación [M25.5]; dolor en hombro [M25.51]; trastornos sacrococcígeos, no clasificados en otra parte [M53.3]; dorsalgia [M54.]; radiculopatía [M54.1]; cervicalgia [M54.2]; ciática [M54.3]; lumbago no especificado [M54.5]; dolor en la columna dorsal [M54.6]; otras dorsalgias [M54.8]; dorsalgia, no especificada [M54.9]; otras lesiones del hombro [M75.8]; otros trastornos de los tejidos blandos, no clasificados en otra parte [M79]; mialgia [M79.1]; neuralgia y neuritis, no especificadas [M79.2]; dolor en miembro [M79.6]; otros trastornos especificados del hueso [M89.8]; cólico renal, no especificado [N23]; otros trastornos especificados del pene [N48.8]; otros trastornos especificados de los órganos genitales masculinos [N50.8]; mastodinia [N64.4]; dolor y otras afecciones relacionadas con los órganos genitales femeninos y con el ciclo menstrual [N94]; dolor intermenstrual [N94.0]; otras afecciones especificadas asociadas con los órganos genitales femeninos y el ciclo menstrual [N94.8]; dolor de garganta y en el pecho [R07]; dolor de garganta [R07.0]; dolor en el pecho al respirar [R07.1]; dolor precordial [R07.2]; otros dolores en el pecho [R07.3]; dolor en el pecho, no especificado [R07.4]; dolor abdominal y pélvico [R10]; dolor de abdomen agudo [R10.0]; dolor abdominal localizado en parte superior [R10.1]; dolor pélvico y perineal [R10.2]; dolor localizado en otras partes inferiores del abdomen [R10.3]; otros dolores abdominales y los no especificados [R10.4]; flatulencia y afecciones afines [R14]; rigidez abdominal [R19.3]; otras alteraciones de la sensibilidad cutánea y las no especificadas [R20.8]; dolor asociado con la micción [R30]; otros síntomas y signos que involucran el sistema urinario y los no especificados [R39.8]; cefalea [R51]; dolor, no clasificado en otra parte [R52]; dolor agudo [R52.0]; dolor crónico intratable [R52.1]; otro dolor crónico [R52.2]; dolor, no especificado [R52.9]; otras complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos cardiovasculares [T82.8]; otras complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos genitourinarios [T83.8]; otras complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos ortopédicos internos [T84.8]; otras complicaciones de dispositivos protésicos, implantes e injertos internos, no clasificadas en otra parte [T85.8]; refiriéndose la información entre corchetes a la clasificación de acuerdo con CID-10.

Preferiblemente, el parche farmacéutico está diseñado para la aplicación en la piel durante un periodo de al menos 1 día, más preferiblemente al menos 2 días, de forma totalmente preferente al menos 3 días o al menos 3,5 días y en particular 3 días, 3,5 días, 4 días o 7 días. Por tanto, de acuerdo con esta realización, puede lograrse una administración continua del ingrediente farmacológicamente activo retirando un parche farmacéutico usado una vez finalizado el periodo predeterminado y sustituyéndolo por un parche farmacéutico nuevo.

Los lugares de la piel en los que se ha de aplicar el parche farmacéutico de acuerdo con la invención no están sometidos a ninguna limitación particular. Preferiblemente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención se aplica en la piel del pecho o la piel de la espalda o la piel de la zona interior del brazo.

- 5 En una realización preferente, los parches farmacéuticos de acuerdo con la invención se aplican repetidas veces en el mismo lugar de la piel, es decir que una vez que se haya usado un primer parche farmacéutico y sea necesario sustituirlo por un segundo parche farmacéutico para mantener el efecto farmacológico deseado, dicho segundo parche farmacéutico se aplica preferiblemente en el mismo lugar de la piel en el que se había aplicado previamente dicho primer parche farmacéutico.
- 10 En otra realización preferente, particularmente cuando el paciente tiene una piel sensible, los parches farmacéuticos de acuerdo con la invención se aplican en diferentes lugares de la piel, es decir que una vez que se haya usado un primer parche farmacéutico y sea necesario sustituirlo por un segundo parche farmacéutico para mantener el efecto farmacológico deseado, dicho segundo parche farmacéutico se aplica preferiblemente en un lugar de la piel diferente del lugar de la piel en el que se había aplicado previamente dicho primer parche farmacéutico.
- 15 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención es para la administración a la piel de un mamífero, preferiblemente de un humano (pediátrico o adulto).

Los ejemplos siguientes ilustran aún más la invención, pero no debe interpretarse que limitativos de su alcance.

Ejemplos

- 20 En lo que sigue, "API" se refiere al ingrediente farmacológicamente activo en forma de su base libre y "API HCl" corresponde al ingrediente farmacológicamente activo en forma de su sal de adición clorhidrato.

Además, en lo que sigue, todas las cantidades del ingrediente farmacológicamente activo (es decir API y API HCl) se indican como la cantidad respectiva correspondiente de la base libre.

Procedimiento CLAR (cromatografía líquida de alta resolución):

- 25 Precolumna: Merck Select B 4-4; Columna: Merck Select B 125-3, 5 µm, nº 30; Eluyente A: tampón fosfato 20 mM + 1ml/l de trietilamina, pH 2,5, 68%; Eluyente B: metanol, 32%; Caudal: 0,65 ml/min;

Tiempo de pasada: 6 min; Detección: UV; Longitud de onda: 215 nm; Volumen de inyección: variable entre 1-50 µl; Temperatura del horno: 40 °C; Temperatura de soporte de muestras: 20 °C; R_t (API HCl): 4,17 min; Ancho de banda: 0,32 min;

- 30 Asimetría: 1,41; Platos teóricos: 2.673

Ejemplo 1: Solubilidad

Se ensaya la solubilidad de API y API HCl en diferentes disolventes orgánicos y soluciones acuosas transfiriendo volúmenes definidos de los disolventes a microviales. Se añade API y API HCl, respectivamente, hasta la saturación. Las soluciones se centrifugan y los sobrenadantes se analizan mediante CLAR (Tabla 1).

- 35 **Tabla 1:** solubilidad de API y API HCl en diferentes disolventes

disolvente	API [mg/ml]	API HCl [mg/ml]
agua (pH = 5,8)	0,48	298
HEPES (pH = 7,2)	5,43	286
acetato de etilo	232	4,46
etanol	404	33,1
<i>n</i> -heptano	1,27	-
acetona	332	0,92

De los datos experimentales anteriores se desprende que el tapentadol en forma de su base libre (API) es soluble en todos los disolventes orgánicos analizados, excepto *n*-heptano. En los demás disolventes, se miden contenidos de API superiores a 230 mg/ml. Parece que la cantidad de API que se disuelve en la

solución aumenta con el aumento de la polaridad del disolvente. En soluciones acuosas, la cantidad de API disuelta no sobrepasa 5,5 mg/ml.

- 5 La sal clorhidrato de Tapentadol (API HCl) presenta una excelente solubilidad en soluciones acuosas, pero apenas es soluble en disolventes orgánicos tales como acetato de etilo o acetona y en particular etanol y n-heptano.

Ejemplo 2: Compatibilidad con adhesivos

Se ensaya la compatibilidad de la sal clorhidrato de tapentadol (API HCl) con diferentes tipos de adhesivos (Tabla 2).

Adhesivos utilizados:

- 10 Duro-Tak 87-900A: acrílico no funcional (sin grupos hidroxilo ni carboxilo), no endurecible
Duro-Tak 87-4287: copolímero de poliacrilato-acetato de vinilo funcionalizado con hidroxilo, no endurecible
Duro-Tak 87-2677: copolímero de poliacrilato-acetato de vinilo funcionalizado con carboxilato, autoendurecible
15 Duro-Tak 87-6911A: caucho de estireno al que se le ha conferido pegajosidad (estireno-bloque-butadieno-bloque-estireno), no funcionalizado
Bio PSA 7-4502: adhesivo de silicona.

Tabla 2: compatibilidad de API HCl con diferentes adhesivos

adhesivo	sólidos en solución [%]	API HCl en solución [%]
DT 87-2677	32	5
DT 87-4287	32	5
DT 87-900A	32	5
DT 87-6911A	32	2
Bio PSA 7-4502	32	2
DT 87-2677	32	10
DT 87-4287	32	10
DT 87-6911A	32	5
DT 87-900A	32	10
Bio PSA 7-4502	32	5

- 20 Las dos muestras que contenían el adhesivo de silicona Bio PSA 7-4502 produjeron ambas soluciones transparentes e incoloras que contenían un 2 y un 5% de API HCl, respectivamente. Las muestras que contenían los adhesivos de acrilato muestran diferentes comportamientos dependiendo del tipo específico de polímero y de la funcionalidad. El polímero funcionalizado con hidroxilo DT 87-4287 proporciona soluciones opacas que se vuelven ligeramente amarillas después de dos semanas a temperatura ambiente. Este efecto es más pronunciado con el DT 87-2677 funcionalizado con carboxilato, aunque las soluciones amarillentas son transparentes. Las soluciones del DT 87-900A no funcionalizado son transparentes e incoloras. Aunque su poder de solubilización era escaso en comparación, el Duro-Tak 87-6911A de estireno-bloque-butadieno-bloque-estireno es beneficioso para la estabilidad química del tapentadol, dado que carece de grupos funcionales reactivos.
- 25

Ejemplo 3: Permeación en la piel a partir de solución de donador

- 30 Se prepararon soluciones saturadas de API y API HCl en una mezcla de etanol y dodecanol (95:5) y etanol y ácido oleico (85:15), respectivamente.

Se llevó a cabo un estudio de permeación *in vitro* con las soluciones saturadas para demostrar la permeación del fármaco a través de piel de ratón. Los experimentos *in vitro* se efectuaron utilizando una celda de difusión de Franz. La celda de difusión de Franz consta de un compartimento donador y un compartimento receptor.

- 35 Piel: piel de ratón lampiño, hembra, edad 6-7 semanas
Estirpe: Hsd: atómico desnudo-Foxn1^{nu}
Tejido dérmico: dorsal y abdominal con todas las capas dérmicas
Criador: Harlan Laboratories GmbH
Medio receptor: tampón HEPES pH 7,2

	Volumen receptor:	15 ml
	Volumen donador:	1,0 ml
	Soluciones de donador:	API HCl en etanol/dodecanol (95/5) API HCl en etanol/ácido oleico (85/15) API en etanol/dodecanol (95/5) API en etanol/ácido oleico (85/15)
5	Área de permeación:	~ 1,00 cm ²
	Temperatura en solución de donador:	32 ± 0,5°C
	Tiempos de muestreo:	3 h, 6 h, 12 h, 18 h, 24 h
10	Muestreo:	sistema de muestreo automático #115
	Volumen aclarado:	~ 7,0 ml
	Volumen de muestra:	1,0 ml
	Volumen reemplazado:	8,0 ml
15	Estándares:	API HCl en medio receptor c(est. A) = 86,12 µg/ml c(est. B) = 8,612 µg/ml
	Procedimiento CLAR:	véase más arriba
	Volumen de inyección:	variable entre 3-15 µl y factor de dilución ajustado

Tabla 3: información de muestras

	API HCl en etanol/ dodecanol (95:5)		API HCl en etanol/ ácido oleico (85:15)		API en etanol/ dodecanol (95:5)		API en etanol/ácido oleico (85:15)	
peso muestra [mg]	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
volumen reemplazado SI [ml]	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1
volumen reemplazado objetivo [ml]	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
contenido API o API HCl [mg/cm ²]	45,77	45,77	39,33	39,33	51,30	51,30	49,10	49,10
volumen dis. [ml]	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
área de permeación [cm ²]	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98

20

Tabla 4: concentración de API o API HCl, respectivamente, en solución de muestra

concentración de API o API HCl en solución de muestra [µg/ml]								
tiempo total (h)	API HCl en etanol/ dodecanol (95:5)		API HCl en etanol/ácido oleico (85:15)		API en etanol/ dodecanol (95:5)		API en etanol/ácido oleico (85:15)	
3	23,856	5,137	10,859	12,409	34,914	51,610	53,604	86,606
6	52,893	19,220	26,807	34,414	79,955	105,327	278,914	417,581
12	203,526	66,696	94,462	109,882	351,444	469,548	326,763	316,739
18	508,887	177,308	105,741	118,759	1.128,078	1.224,529	262,813	466,288
24	585,603	281,719	100,635	107,927	997,460	1.052,063	362,673	395,534

Tabla 5A: cantidad permeada total de API o API HCl, respectivamente

cantidad permeada total de API o API HCl [µg/cm ²]								
tiempo total disolución (h)	API HCl en etanol/ dodecanol (95:5)		API HCl en etanol/ácido oleico (85:15)		API en etanol/ dodecanol (95:5)		API en etanol/ácido oleico (85:15)	
3	365,1	78,6	166,2	189,9	534,4	789,9	820,5	1.325,6
6	982,4	331,4	489,0	616,7	1.476,8	1.986,1	4.657,4	7.019,0
12	3.671,2	1.197,3	1.718,7	2.021,1	6.211,5	8.324,0	7.410,5	8.500,8
18	9.819,6	3.373,6	2.575,7	2.953,1	20.644,9	23.281,6	8.799,1	13.084,6
24	14.680,7	6.256,3	3.263,7	3.647,7	26.818,4	29.513,4	12.231,6	15.379,8

Tabla 5B: análisis estadístico sobre todos los valores de la Tabla 5A:

tiempo total disolución (h)	media	DER (%)	mín.	máx.
3	533,8	79,6	78,6	1.325,6
6	2.194,8	109,2	331,4	7.019,0
12	4.881,9	63,1	1.197,7	8.500,8
18	10.566,5	75,6	2.575,7	23.281,6
24	13.973,9	71,2	3.263,7	29.513,4

- De los datos experimentales anteriores de las Tablas 5A y 5B se desprende que la base libre de tapentadol atraviesa la barrera cutánea mucho mejor que el clorhidrato de tapentadol. Además, de los datos anteriores se desprende que, en las condiciones dadas, el dodecanol es más eficaz como intensificador de la permeación cutánea que el ácido oleico. Los datos de la Tabla 5A se muestran también en la Figura 1.

Tabla 6A: porcentaje de cantidad permeada de API o API HCl, respectivamente

cantidad permeada de API o API HCl [%]								
tiempo total disolución (h)	API HCl en etanol/ dodecanol (95:5)		API HCl en etanol/ácido oleico (85:15)		API en etanol/ dodecanol (95:5)		API en etanol/ácido oleico (85:15)	
3	0,8	0,2	0,4	0,5	1,0	1,5	1,7	2,7
6	2,1	0,7	1,2	1,6	2,9	3,9	9,5	14,3
12	8,0	2,6	4,4	5,1	12,1	16,2	15,1	17,3
18	21,5	7,4	6,5	7,5	40,2	45,4	17,9	26,6
24	32,1	13,7	8,3	9,3	52,3	57,5	24,9	31,3

Tabla 6B: análisis estadístico sobre todos los valores de la Tabla 6A:

tiempo total disolución (h)	media	DER (%)	mín.	máx.
3	1,1	75,6	0,2	2,7
6	4,5	106,5	0,7	14,3
12	10,1	57,5	2,6	17,3
18	21,6	69,4	6,5	45,4
24	28,7	65,1	8,3	57,5

- De los datos experimentales anteriores de las Tablas 6A y 6B se desprende de nuevo que la base libre de tapentadol atraviesa la barrera cutánea mucho mejor que el clorhidrato de tapentadol. Además, de los datos anteriores se desprende que, en las condiciones dadas, el dodecanol es más eficaz como intensificador de la permeación cutánea que el ácido oleico. Los datos de la Tabla 6A se muestran también en la Figura 2.

Tabla 7A: flujo en $[\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}]$

flujo en $[\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}]$								
tiempo entre muestras (h)	API HCl en etanol/ dodecanol (95:5)		API HCl en etanol/ ácido oleico (85:15)		API en etanol/ dodecanol (95:5)		API en etanol/ácido oleico (85:15)	
3	121,7	26,2	55,4	63,3	178,1	263,3	273,5	441,9
3	205,8	84,3	107,6	142,2	314,1	398,7	1.279,0	1.897,8
6	448,1	144,3	205,0	234,1	789,1	1.056,3	458,8	247,0
6	1.024,7	362,7	142,8	155,3	2.405,6	2.492,9	231,4	764,0
6	810,2	480,5	114,7	115,8	1.028,9	1.038,6	572,1	382,5

- 15

Tabla 7B: análisis estadístico sobre todos los valores de la Tabla 7A:

tiempo entre muestras (h)	media	DER (%)	mín.	máx.
3	177,9	79,6	26,2	441,9
3	553,7	120,7	84,3	1.897,8
6	447,8	71,8	144,3	1.056,3
6	947,4	103,1	142,8	2.492,9
6	567,9	64,7	114,7	1.038,6

Ejemplo 4: Permeación de tapentadol desde adhesivos

En viales de 20 ml se prepararon formulaciones adhesivas de API a un 5% en peso (en unidad seca) en diferentes adhesivos y se mezclaron en una mezcladora de rodillos. Como disolvente para la dilución se utilizó acetato de etilo. El contenido en sólidos objetivo era de un 35%. Las formulaciones se utilizaron para moldear una lámina de película de polietileno (PET, 75 μm , material soporte Loparex Primeliner® FLS) o poliéster revestida de silicona. Se utilizó una máquina Gardco Automatic Drawdown para esparcir el adhesivo con un espesor objetivo de 50-80 g/m^2 , con un espesor de revestimiento de 0,224 a 0,233 mm. La hoja se secó durante 15 minutos a 60°C. Se laminó con un laminado de poliéster (PETP, 23 μm , capa superficial 3M Scotchpak® 9754, película de poliéster con una capa de termosellado de copolímero de etileno-acetato de vinilo). Se cortaron de cada lámina parches redondos de 3,9 cm^2 y éstos se empaquetaron en bolsas de lámina termosellada. El peso en seco del tamaño de lote ascendía a 5 g.

Se ensayó la permeación mediante una aplicación de parches en la piel de ratones durante 24 h. El experimento se realizó como una doble determinación a 32°C con un área de permeación de 0,98 cm^2 . Después de 3, 6, 12, 18 y 24 h, se tomaron muestras de sangre y se determinó el contenido de API mediante CLAR.

15	Piel:	piel de ratón lampiño, hembra, edad 6-7 semanas
	Estirpe:	Hsd: atímico desnudo-Foxn1 ^{nu}
	Tejido dérmico:	dorsal y abdominal con todas las capas dérmicas
	Criador:	Harlan Laboratories GmbH
20	Medio receptor:	tampón HEPES pH 7,2
	Volumen receptor:	15 ml
	Tamaño de parche:	0,98 cm^2
	Área de permeación:	1,00 cm^2
	Tamaño de piel:	3,66 cm^2
25	Tamaño anillo de placebo:	3,66 cm^2
	Temperatura en solución de receptor:	32 $\pm$ 0,5°C
	Tiempos de muestreo:	3 h, 6 h, 12 h, 18 h, 24 h
	Muestreo:	sistema muestreo automático #115
	Volumen aclarado:	7,0 ml
30	Volumen de muestra:	1,0 ml
	Volumen reemplazado:	8,0 ml
	Estándares:	API HCl en medio receptor c(est. A) = 99,60 $\mu\text{g/ml}$ c(est. B) = 98,74 $\mu\text{g/ml}$
35	Procedimiento CLAR:	véase más arriba
	Volumen de inyección:	25,0 μl
	Adhesivos utilizados:	
	Duro-Tak 87-900A:	acrílico no funcional (sin grupos hidroxilo ni carboxilo), no endurecible
40	Durotak 87-4287:	copolímero de poliácrito-acetato de vinilo funcionalizado con hidroxilo, no endurecible
	Durotak 387-2052:	acrílico funcionalizado con carboxilato.

Tabla 8: información de muestras

muestra nº	contenido de API en unidad seca [%]	contenido de API [mg/cm^2]	peso de revestimiento por superficie [g/m^2]	adhesivo
1	5	0,27	58,2	DT 87-900A
2	5	0,25	50,8	DT 87-4287
3	5	0,26	53,5	DT 387-2052
4	5	0,38	80,3	DT 87-900A
5	5	0,31	63,3	DT 87-4287
6	5	0,29	70,2	DT 387-2052

Los resultados del ensayo de permeación se muestran en las Figuras 3 y 4.

De las figuras 3 y 4 se desprende que la permeación en la piel del tapentadol depende de los diferentes tipos de adhesivos de acrilato. Mientras que la permeación a partir del adhesivo modificado con hidroxilo Durotak 87-4287 aumenta hasta el agotamiento de las muestras individuales 2 y 5, en las muestras 3 y 6, que contenían el adhesivo ácido Durotak 387-2052, se detectaron sólo pequeñas cantidades de fármaco. Esto podría atribuirse a la protonación de la función amino del tapentadol, que impide su permeación en la piel. El empleo de Durotak 87-900A (muestras 1 y 4), que carece de funcionalidad, tiene como resultado tasas de

permeación intermedias. Parece que los grupos hidroxilo en la matriz polimérica son beneficiosos para la permeación.

Ejemplo 5: Permeación de tapentadol desde adhesivos

- 5 Se investigan diferentes clases de polímeros adhesivos, es decir poliacrilatos modificados con hidroxilo, PSA híbridos sintetizados a partir de poliacrilatos y estireno-butadieno, adhesivos de estireno-bloque-butadieno-bloque-estireno (SBS, por sus siglas en inglés) y siliconas; e intensificadores de penetración percutánea usados comúnmente (miristato de isopropilo, ácido oleico, dodecanol y Span 60).

Los resultados de los ensayos de permeación se muestran en las Figuras 5 a 12.

Tabla 9: información de muestras

Figura	muestra nº	adhesivo [%]	API [%]	miristato de isopropilo [%]	ácido oleico [%]	dodecanol [%]	Span 60 [%]
5	1	DT 87-4287	91,50	6,50	-	-	2,00
	2		90,00	6,00	4,00	-	-
	3		90,00	10,00	-	-	-
6	4		93,00	5,00	-	2,00	-
	5		91,25	5,75	-	3,00	-
	6		95,00	5,00	-	-	-
7	7	DT 87-502A	91,50	6,50	-	-	2,00
	8		90,00	6,00	4,00	-	-
	9		90,00	10,00	-	-	-
8	10		93,00	5,00	-	2,00	-
	11		91,25	5,75	-	3,00	-
	12		95,00	5,00	-	-	-
9	13	DT 87-6911	91,50	6,50	-	-	2,00
	14		90,00	6,00	4,00	-	-
	15		90,00	10,00	-	-	-
10	16		93,00	5,00	-	2,00	-
	17		91,25	5,75	-	3,00	-
	18		95,00	5,00	-	-	-
11	19	Bio PSA 7-4301	91,50	6,50	-	-	2,00
	20		90,00	6,00	4,00	-	-
	21		90,00	10,00	-	-	-
12	22		93,00	5,00	-	2,00	-
	23		91,25	5,75	-	3,00	-
	24		95,00	5,00	-	-	-

- 10 Se utilizaron las mismas condiciones que en el Ejemplo 4, excepto por una muestra adicional que se tomó después de 1 h.

- 15 Los resultados de permeación para los adhesivos de acrilato modificados con hidroxilo confirman los datos obtenidos en el Ejemplo 4. La cantidad acumulativa de tapentadol (API) detectada en las celdas de permeación después de 24 h aumenta considerablemente después de un tiempo de retardo de 2 a 3 h. Los mayores valores observados proceden de DT 87-4287, con un contenido de API del 10% (tabla 9, muestra 3). Para las muestras 1, 2, 4 y 5, que contienen intensificadores de penetración percutánea, se obtienen valores de permeación sólo ligeramente mejores, en el intervalo de 300 a 400 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, en comparación con la muestra 6, que no contiene intensificador de penetración percutánea, con un contenido de API del 5%. La muestra 2 es una excepción, dado que sus valores sobrepasan los 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

- 20 Las propiedades del adhesivo híbrido de caucho-acrílico DT 87-502A son comparables a las de DT 87-4287. La concentración máxima de tapentadol de 500 a 600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de 24 h se observa con la muestra 9, que contiene un 10% de API. Aunque el aumento causado por el ácido oleico (muestra 10) es mínimo, el dodecanol y el miristato de isopropilo (MIP) son capaces de aumentar la permeación acumulativa de API en un 10 a un 15% (muestras 8 y 11). El hecho de que la muestra 7 presente una permeación total en la piel aproximadamente un 50% mayor que la de la muestra 12 no puede explicarse satisfactoriamente sólo por el mayor contenido de API (aprox. 30%). Si se normaliza en cuanto a la concentración de API, Span 60 aumenta la permeación en más de un 20% (muestra 7).

A diferencia de las muestras con una matriz de acrilato, el empobrecimiento global de las muestras individuales no sobrepasa el 85% y los valores medios varían en el intervalo de un 60 a un 70%. Como

resultado, las curvas de permeación evolucionan más suavemente con el tiempo, dado que la fase de meseta se alcanza más tarde.

Las muestras que llevan una matriz de estireno-butadieno-estireno (SBS) muestran la menor correlación de la permeación en la piel con la cantidad de API. Las diferencias pueden atribuirse principalmente al tipo de intensificador de penetración percutánea utilizado. Esto se hace más evidente en la muestra 16 de DT 87-6911, que contiene un 2% de ácido oleico. Debido a la protonación de la funcionalidad amina, la solubilidad en la matriz comparativamente no polar se ve fuertemente reducida y, por tanto, se inhibe la difusión. En general, un mayor contenido de API no es beneficioso con respecto a la cantidad de API que permea a través de la piel. Aunque la muestra 14 contiene menos API (6,5%) que la muestra 15 (10% de API), ambas muestran tasas de permeación comparables después de 24 h. Parece que la influencia del MIP es crucial para una permeación rápida a través de piel de ratón, mientras que un mayor depósito de API lleva a un perfil de liberación constante y, en el caso de la muestra 15, casi lineal. Otra ventaja del intensificador de penetración percutánea empleado en este diseño experimental es la reducción del tiempo de retardo a 2 h.

La utilización del adhesivo de silicona Bio PSA 7-4301 parece suponer un reto por varias razones. En primer lugar, el ajuste exacto del espesor de revestimiento resulta difícil debido a la baja viscosidad de la solución de revestimiento. Como consecuencia, la distribución del espesor de revestimiento es relativamente irregular. Después de uno a dos días se observa cristalización del tapentadol en los laminados. Esta característica no deseada lleva normalmente a amplias variaciones de la permeación en la piel, porque se debilita la interacción del API con la matriz y el intensificador de penetración percutánea. Una excepción es la muestra 22, en la que se hallan sólo cristales pequeños debido a la formación parcial de oleato de tapentadol. Además, las muestras de Bio PSA 7-4301 tienen una fuerte pegajosidad, lo que hace difícil despegar el material soporte. El compuesto de revestimiento se pega parcialmente a la capa de refuerzo. En resumen, los adhesivos de silicona son menos adecuados para la preparación de muestras de Tapentadol en las formulaciones ensayadas.

Ejemplo 6: Análisis de los resultados

El diseño experimental para cada adhesivo se ha creado con DesignExpert® 7. Para la evaluación se ha elegido un diseño de mezcla D-óptimo cuadrático simplificado con seis pasadas. Los componentes individuales son Tapentadol (A), adhesivo (B) e intensificador de penetración percutánea (C) como término general.

Limitaciones:

$$\begin{aligned} 5\% &\leq A \leq 10\% \\ 90\% &\leq B \leq 95\% \\ 0\% &\leq C \leq 4\% \\ A + B + C &= 100\% \end{aligned}$$

Análisis: polinómico con un modelo lineal

Parches de DT 87-4287:

La evaluación de los resultados de permeación muestra que los intensificadores de penetración percutánea tienen en general poco o ningún efecto en la cantidad acumulativa de API detectada en las celdas de permeación. Para una optimización, es decir una maximización de la respuesta, un aumento de la concentración de API en la matriz polimérica influirá positivamente en la permeación a través de piel de ratón.

Parches de DT 87-502A:

La evaluación de los resultados para el adhesivo híbrido DT 87-502A indican propiedades similares a las obtenidas para la matriz de acrilato arriba descrita. Como criterio principal se identifica la concentración de API. De nuevo, la influencia de los intensificadores de penetración percutánea es insignificante.

Parches de DT 87-6911:

Los estudios de permeación de los parches de SBS ponen de manifiesto características distintas a las de los adhesivos híbridos o de acrilato con respecto al impacto de los intensificadores de la penetración percutánea. De nuevo, el contenido de API en la matriz seca es con mucho el factor más crítico. Sin embargo, la tasa de permeación puede favorecerse también mediante la adición de un 2 a un 3% de intensificador de la

5 penetración percutánea. Una permeación mínima por superficie de $350 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ puede conseguirse con un contenido de API del 6 al 7% y un contenido aumentado de intensificador de penetración percutánea de un 3 a un 4%. En resumen, las formulaciones de SBS pueden considerarse más robustas que otras clases de adhesivos, dado que pueden conseguirse valores de permeación aceptables en un intervalo más amplio de proporción de ingredientes.

Parches de Bio PSA 7-4301:

Para las formulaciones de silicona no se llevó a cabo un análisis, debido a irregularidades del espesor de revestimiento y a una fuerte cristalización del API en la matriz.

REIVINDICACIONES

1. Parche farmacéutico para la administración transdérmica del ingrediente farmacológicamente activo tapentadol en forma de su base libre, comprendiendo el parche
 - a) una capa superficial,
 - b) una capa adhesiva que comprende un adhesivo sensible a la presión y al menos parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico, y
 - c) una capa protectora despegable,donde la capa adhesiva está situada entre la capa superficial y la capa protectora despegable; y donde la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en acrilato que contiene un polímero obtenido de una composición monomérica que comprende unidades monoméricas que tienen al menos un grupo funcional hidroxilo.
2. Parche farmacéutico según la reivindicación 1, donde la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva está dentro del intervalo de 1 a 1.500 g/m² y/o dentro del intervalo de un 1 a un 20% en peso en relación al peso total de la capa adhesiva.
3. Parche farmacéutico según la reivindicación 1 o 2, donde la capa adhesiva comprende un copolímero que comprende unidades monoméricas que tienen su origen en monómeros A seleccionados entre (met)acrilatos de alquilo(C₁₋₁₈) y/o monómeros B que pueden copolimerizarse con los monómeros A.
4. Parche farmacéutico según la reivindicación 3, donde
 - (i) los monómeros A se seleccionan del grupo consistente en (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de pentilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de ciclohexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de isobornilo y mezclas de los mismos; y/o
 - (ii) los monómeros B se seleccionan del grupo consistente en (met)acrilato de 2-hidroxietilo, mono(met)acrilato de glicerilo, (met)acrilato de glicidilo, acrilamida, N,N-dietil(met)acrilamida, (met)acrilato de 2-etoxietilo, (met)acrilato de 2-etoxietoxietilo, (met)acrilato de tetrahidrofurilo, acetato de vinilo, N-vinil pirrolidona y mezclas de los mismos.
5. Parche farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa adhesiva comprende un componente de permeación que mejora la permeación del ingrediente farmacológicamente activo a través de la piel humana.
6. Parche farmacéutico según la reivindicación 5, donde la relación de peso relativa entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 1.000:1 a 1:1.000.
7. Parche farmacéutico según la reivindicación 5 o 6, donde el componente de permeación comprende un alcohol y/o un ácido graso y/o un éster de ácido graso.
8. Parche farmacéutico según la reivindicación 7, donde el alcohol es dodecanol, el ácido graso es ácido oleico y el éster de ácido graso es miristato de isopropilo o monoestearato de sorbitano.
9. Parche farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que, al aplicarlo en la piel humana, proporciona una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de al menos 1,0 µg·cm⁻²·h⁻¹ a lo largo de un periodo de al menos 6 horas.

Figura 1

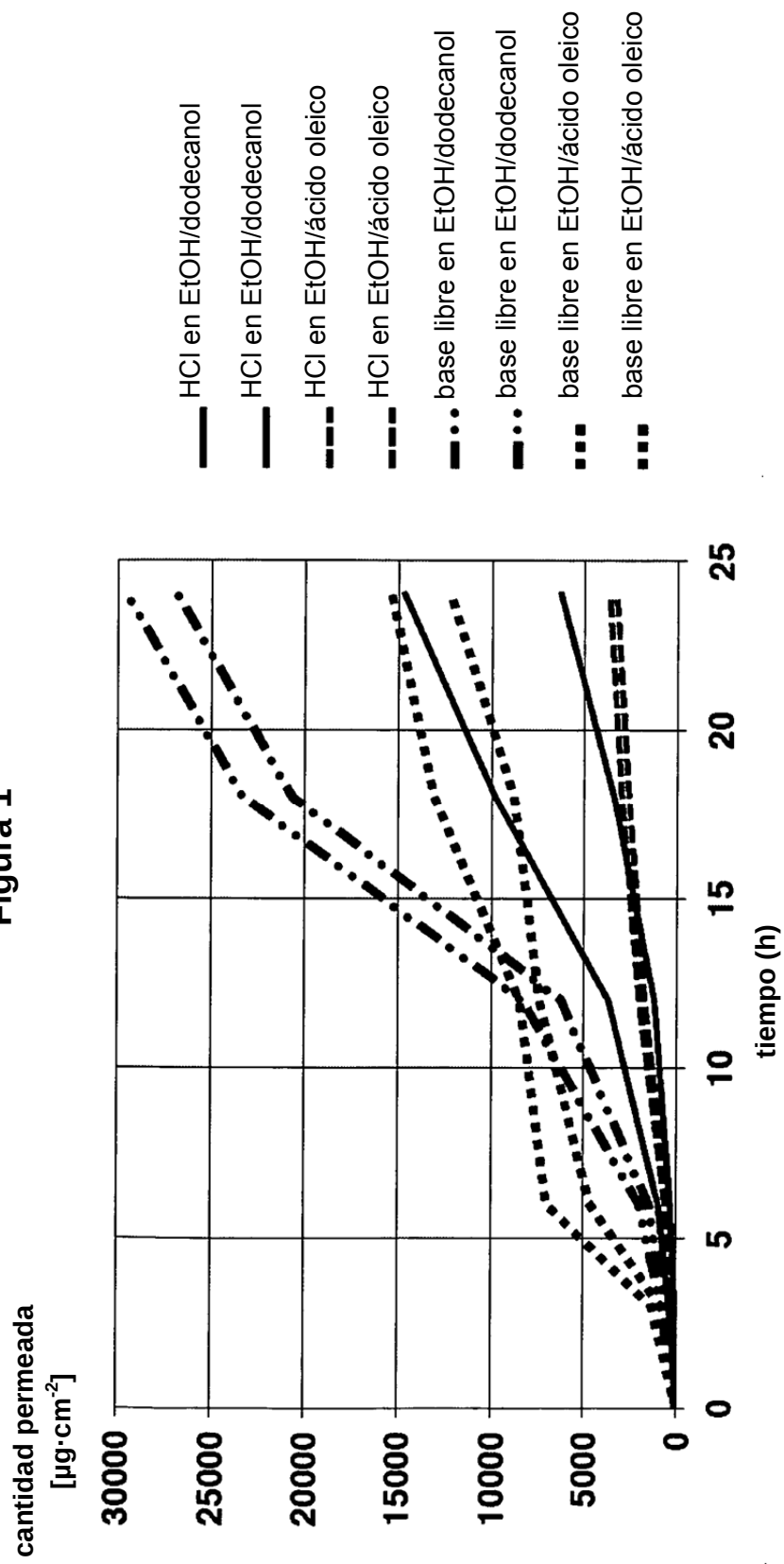


Figura 2

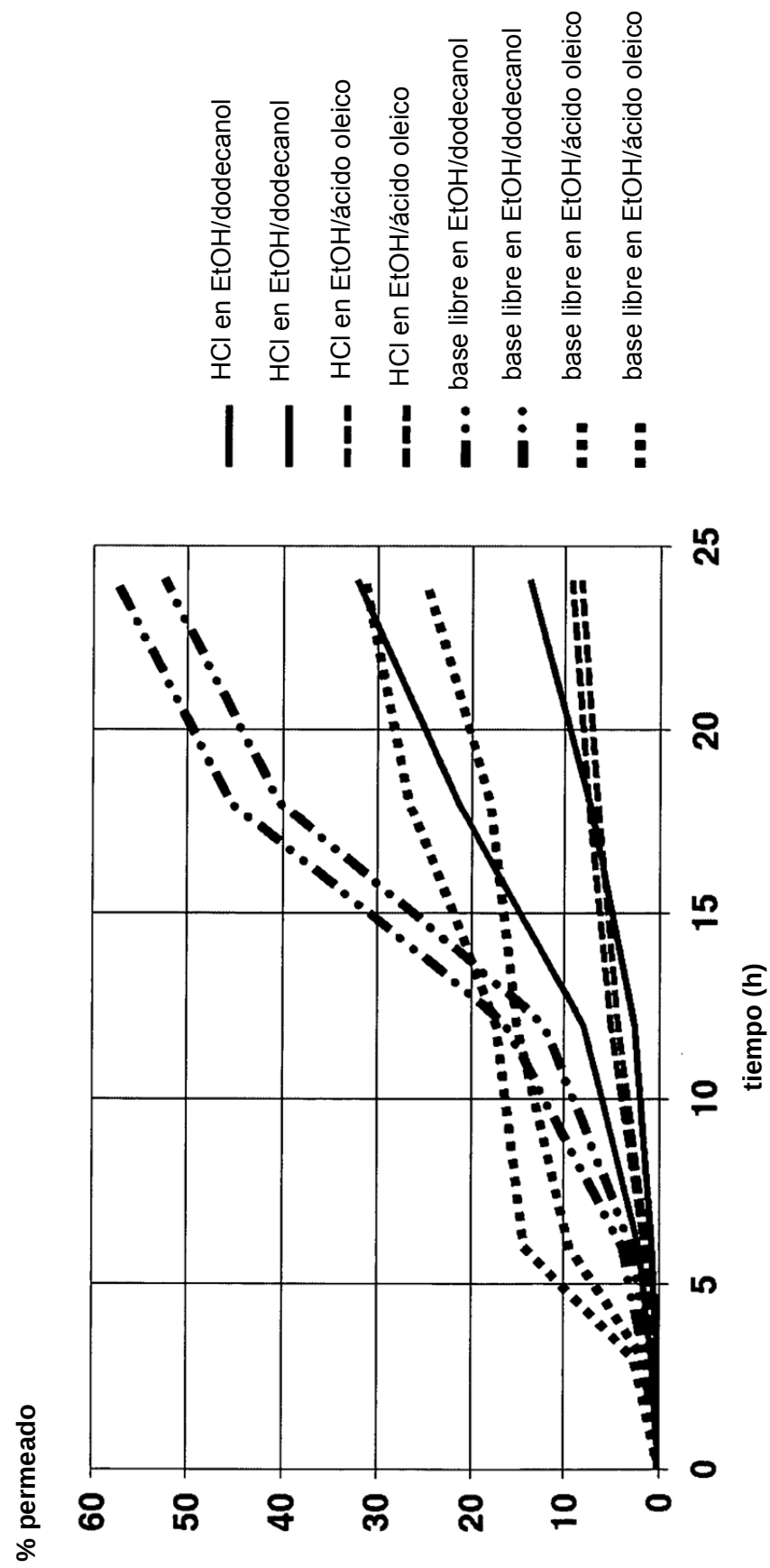


Figura 3

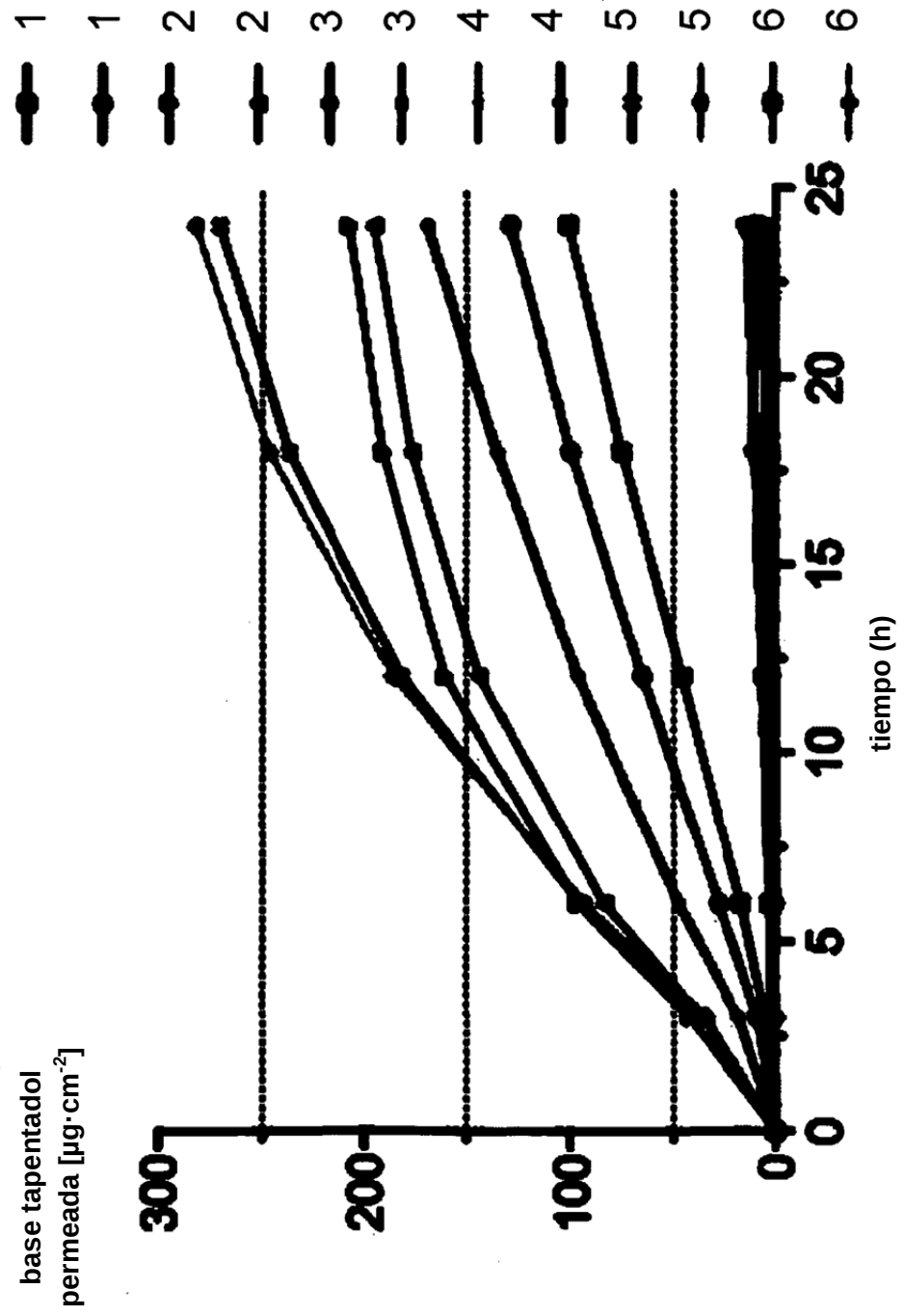


Figura 4

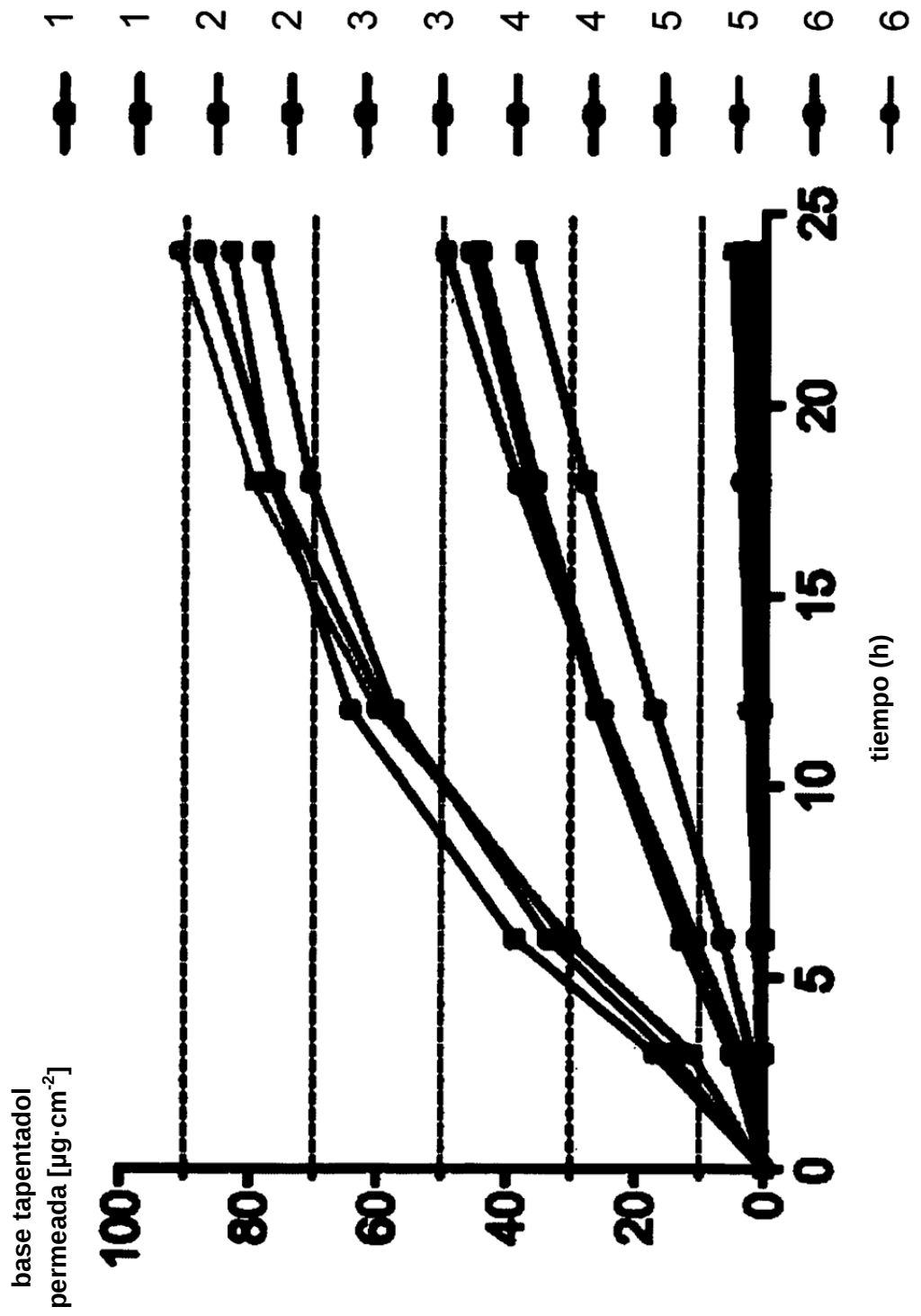


Figura 7

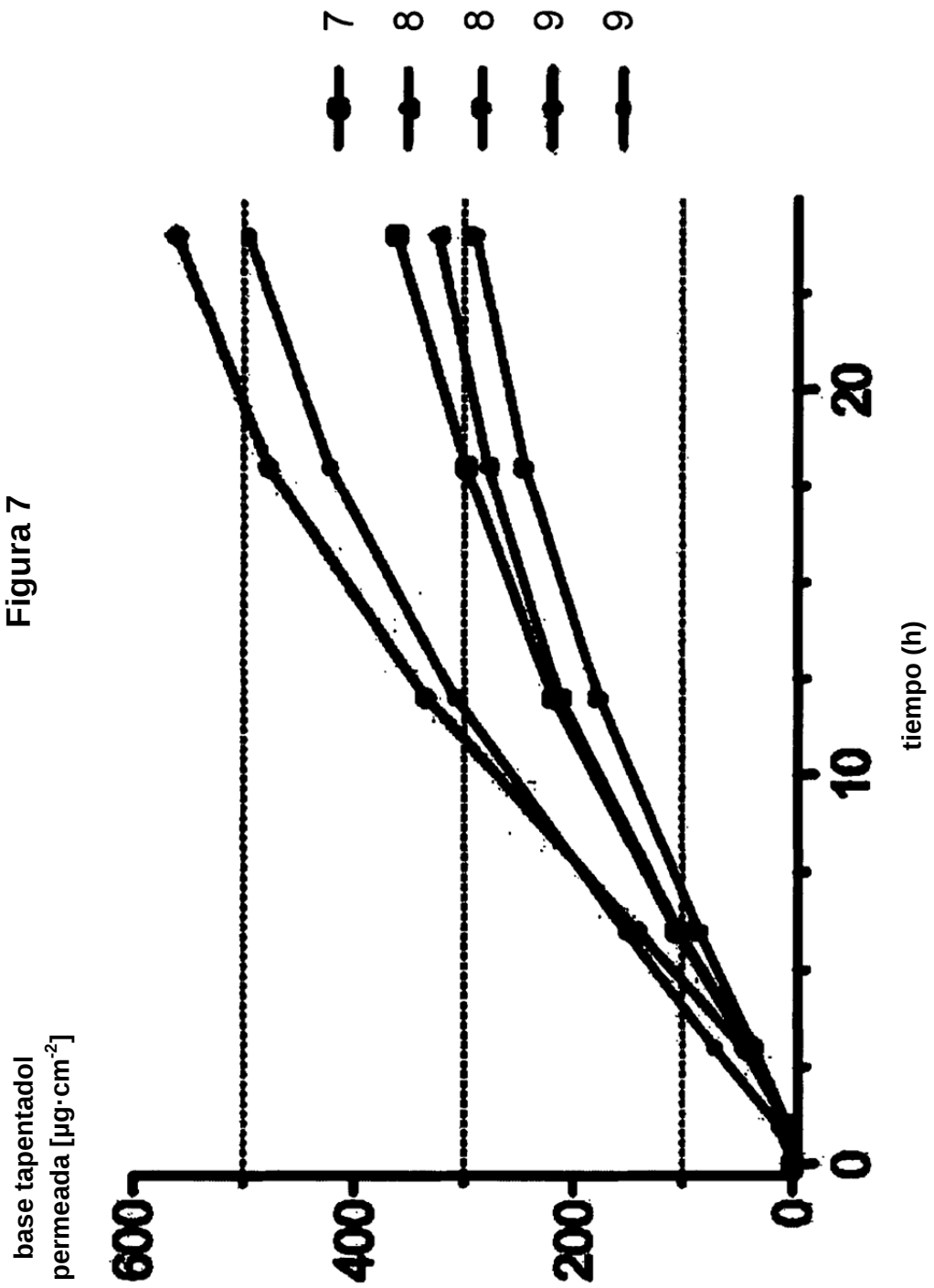


Figura 6

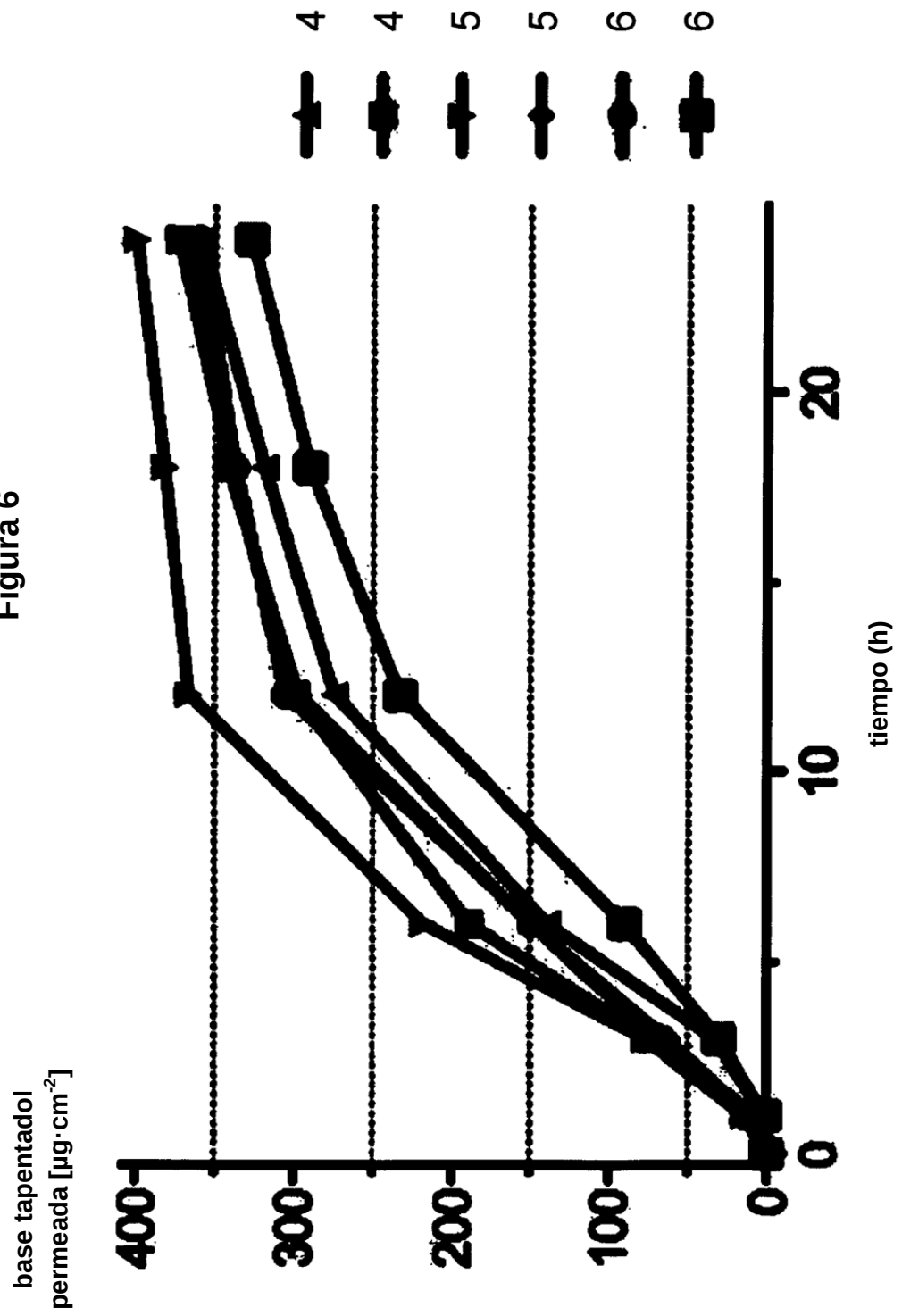


Figura 5

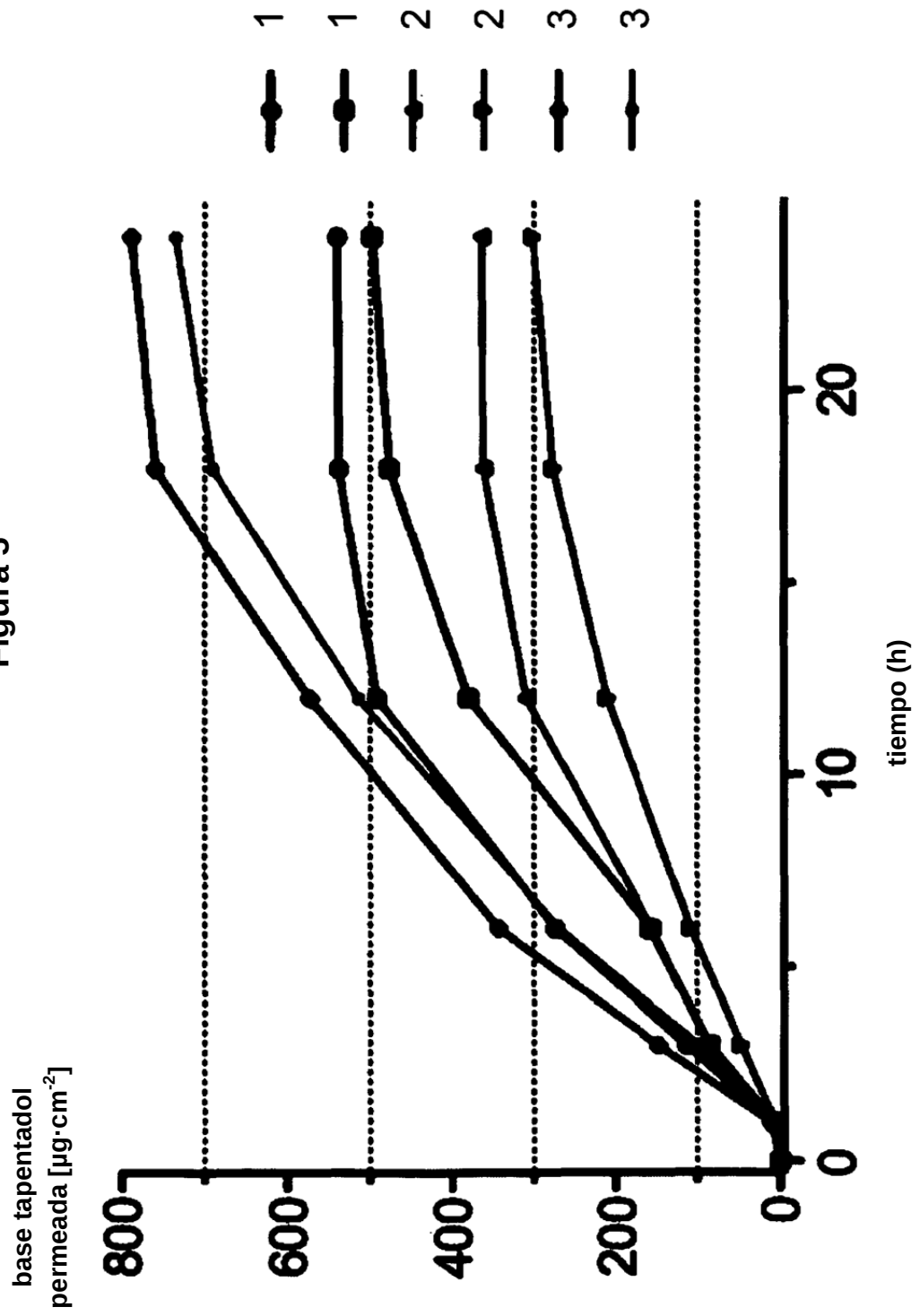


Figura 8

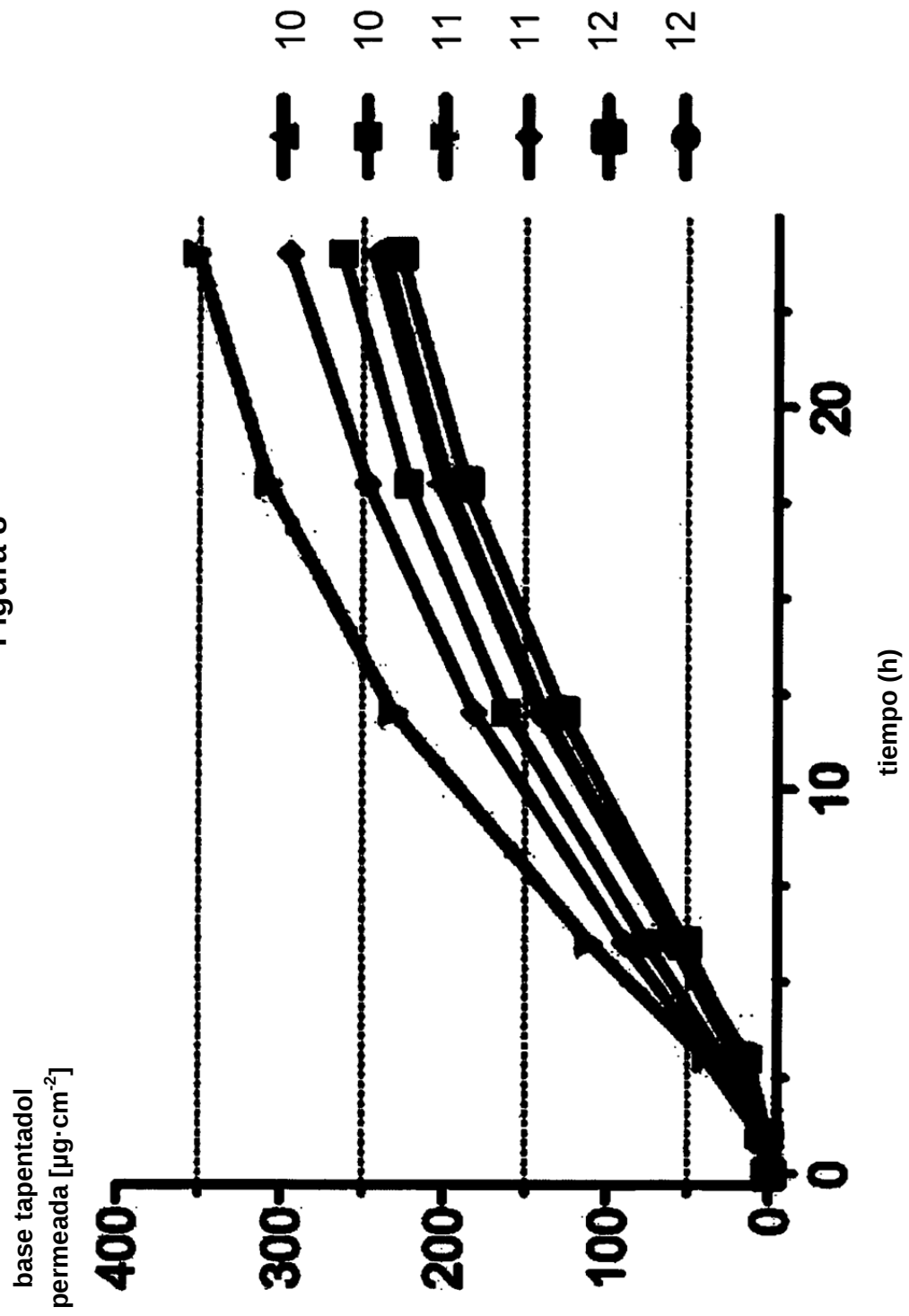


Figura 9

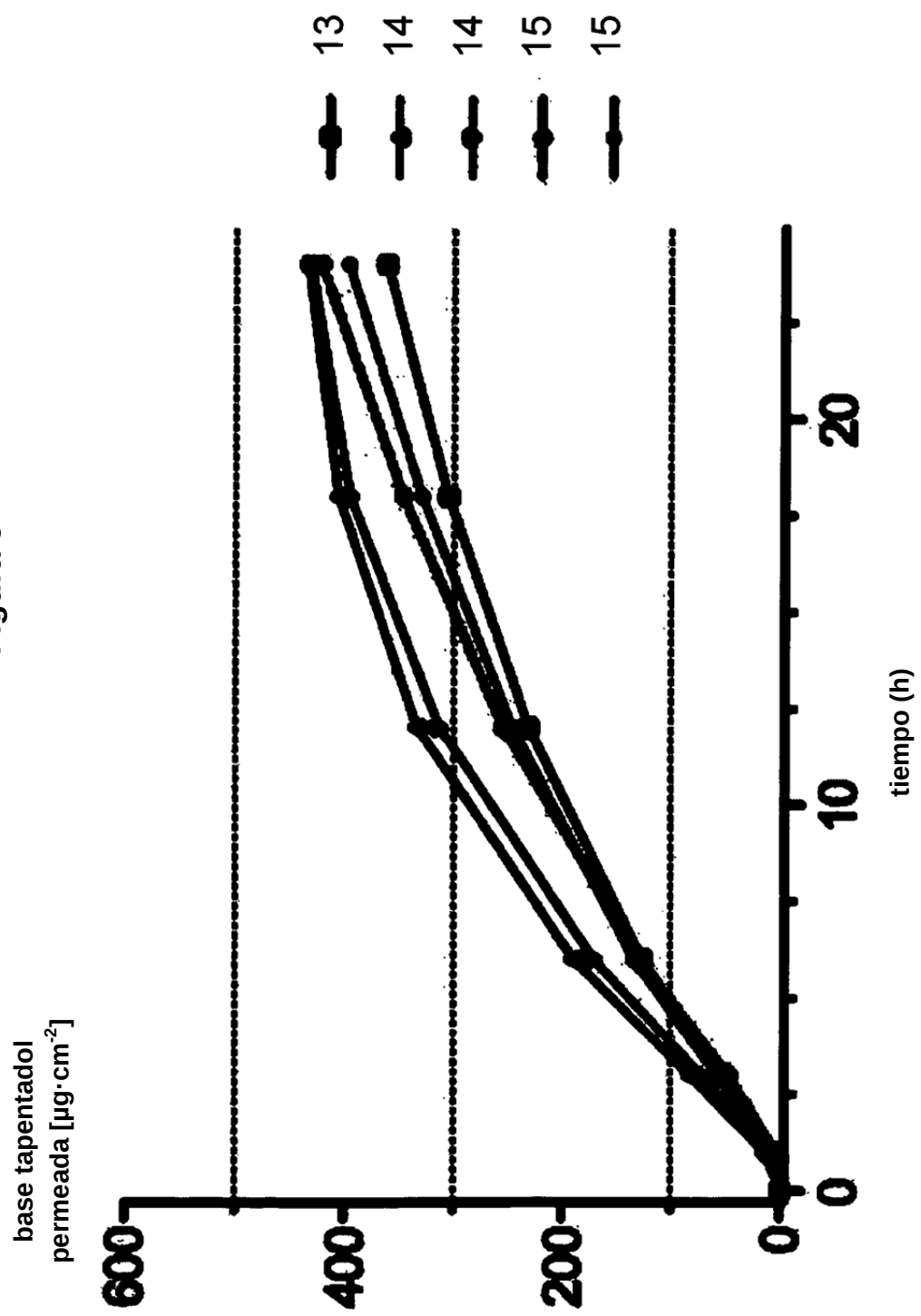


Figura 10

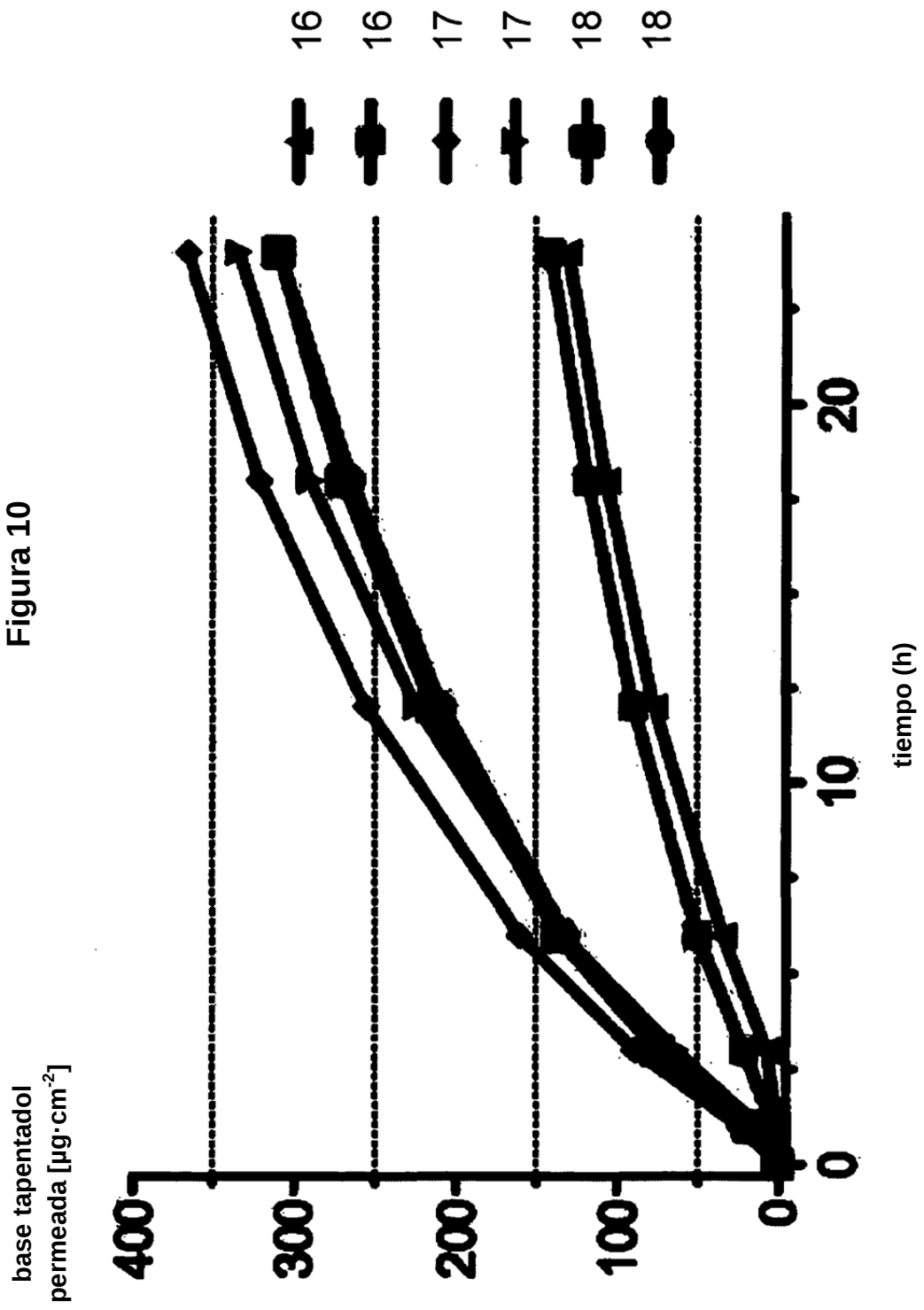


Figura 11

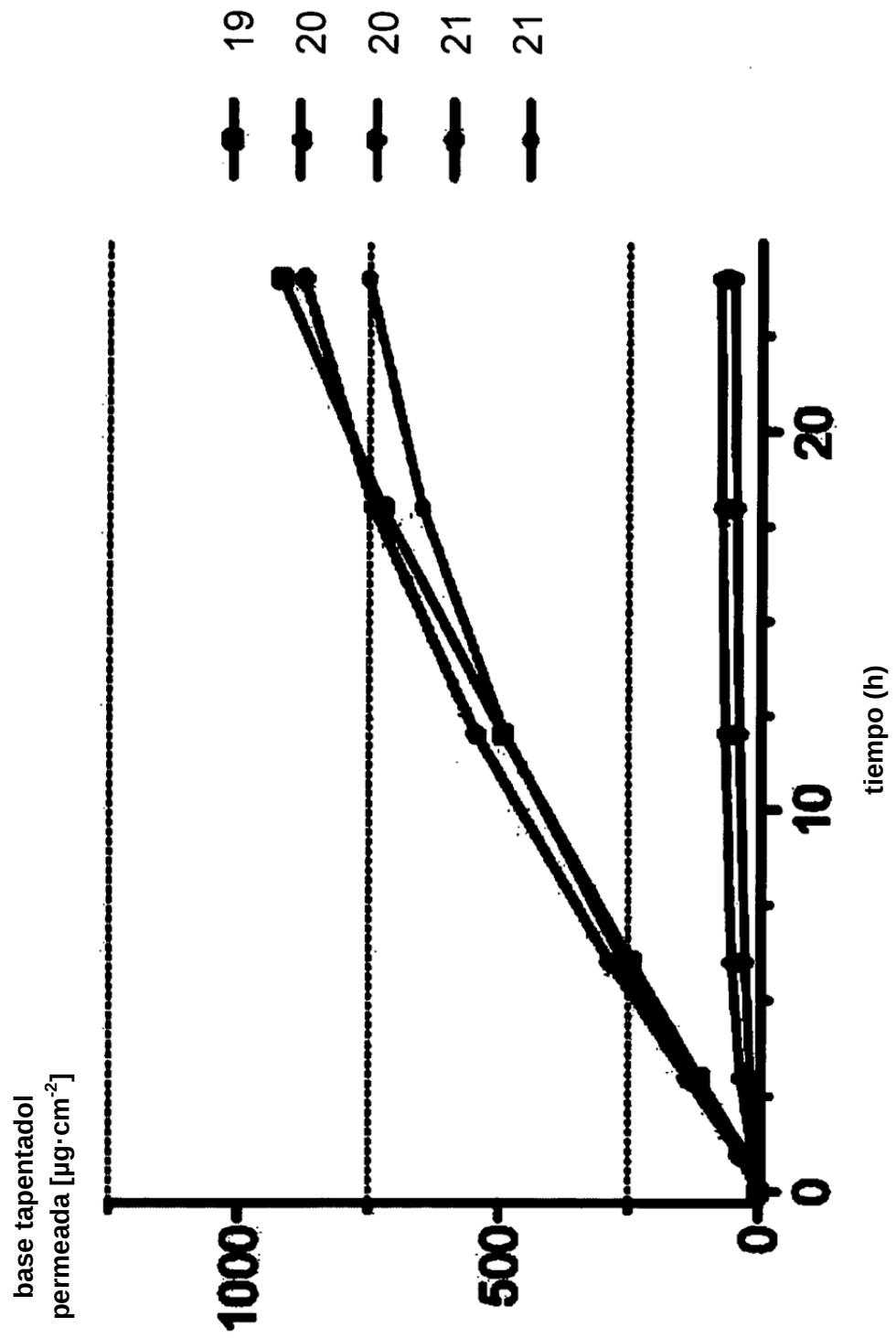


Figura 12

