

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 412**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2013 PCT/EP2013/051660**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13113690**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2013 E 13702971 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2809307**

54 Título: **Parche farmacéutico para la administración transdérmica de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina**

30 Prioridad:

**31.01.2012 US 201261592850 P**  
**30.03.2012 EP 12002356**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.04.2018**

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**FUHRHERR, RICHARD;**  
**GALIA, ERIC;**  
**KUGELMANN, HEINRICH;**  
**WILL, OLAF;**  
**GAUTROIS, MICHAEL;**  
**HARTWIG, ROD;**  
**PERNAS, ENRIQUE R.;**  
**PRENNER, LARS;**  
**BREITENBACH, ARMIN;**  
**FRIEDRICH, INGO y**  
**BRAUN, SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 663 412 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 (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina**

- 5 La invención se refiere a un parche farmacéutico para la administración transdérmica del ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina o de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, comprendiendo el parche una capa superficial, una capa adhesiva y una capa protectora despegable, donde la capa adhesiva está situada entre la capa superficial y la capa protectora despegable.
- 10 Del estado anterior de la técnica se sabe que el ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención tiene propiedades analgésicas y es particularmente adecuado para el tratamiento del dolor agudo, visceral, neuropático o crónico (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2004/043967 y WO 2008/040481).
- Si bien el ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención tiene suficiente biodisponibilidad de forma que puede ser administrado 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 con respecto al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
- 15 El principio de funcionamiento de un parche farmacéutico para la administración transdérmica depende de la liberación del ingrediente farmacológicamente activo del parche, su penetración en y a través de la barrera cutánea y su entrada en la circulación sistémica a través del tejido subcutáneo perfundido, donde después desarrolla su efecto farmacológico en los receptores diana. La penetración de un ingrediente farmacológicamente activo a través de la piel viene determinada en gran medida por sus propiedades fisicoquímicas y hasta ahora solo existen relativamente pocas preparaciones de ingredientes farmacológicamente activos adecuadas para la administración transdérmica.
- 20 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;
  - 30 – 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 del ingrediente farmacológicamente activo pero suficiente para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas durante períodos de tiempo prolongados; y
  - 35 – una velocidad de flujo bien ajustada para proporcionar al paciente la mayor cantidad posible del ingrediente farmacológicamente activo contenido en el parche farmacéutico en un período de tiempo predeterminado a una velocidad de flujo constante o prácticamente constante.
- Solo muy pocos ingredientes farmacológicamente activos pueden administrarse vía transdérmica. Normalmente, la posibilidad de administración transdérmica de un fármaco dado se puede evaluar en función de algunos de sus rasgos característicos (véase T.K. Ghosh et al., Transdermal and topical drug delivery systems; Interpharm Press (Buffalo Grove, Ill., 2002)), en particular
- 40
- su solubilidad en agua,
  - su punto de fusión, y
  - su coeficiente de reparto en el sistema octanol/agua.
- 45 De la literatura se conoce que para la administración transdérmica generalmente son deseables altas solubilidades en agua, puntos de fusión bajos y coeficientes de reparto entre 1 y 3,5 (log P, máx. 4,0).
- La solubilidad en agua de la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina (tanto como base libre como hemicitrato) es muy baja (menos de 0,3 µg/ml), su punto de fusión es muy alto (~ 300°C) y su coeficiente de reparto está esencialmente fuera del intervalo
- 50 deseable (log P 5,3).

Por tanto, normalmente sería de esperar que este ingrediente farmacológicamente activo no pudiera ser administrado vía transdérmica.

- 5 Un objetivo de la invención es proporcionar una preparación farmacéutica ventajosa de (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina o de una sal fisiológicamente aceptable de la misma.

Este objetivo se logra mediante el objeto de las reivindicaciones.

- 10 Sorprendentemente se ha comprobado que la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, 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 en la barrera cutánea y entrar en la circulación sistémica a través del tejido subcutáneo perfundido, en una cantidad y a una velocidad suficientes para desarrollar su efecto analgésico deseado.

- 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.

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 está aplicado en la piel, la capa superficial es la capa visible del parche farmacéutico.

- 20 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 forma en 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 el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco en el 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 forma 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 el ingrediente farmacológicamente activo puede estar presente en la capa adhesiva y/o en una cualquiera de dichas capas adicionales.

- 35 El espesor total del parche farmacéutico no está sometido a ninguna limitación particular. Preferiblemente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de 20 a 1.000  $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente de 40 a 800  $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente de 60 a 650  $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente de 80 a 550  $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente de 100 a 450  $\mu\text{m}$ , y en particular de 150 a 400  $\mu\text{m}$ . En una realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de  $100 \pm 75$   $\mu\text{m}$  (es decir, de 25  $\mu\text{m}$  a 175  $\mu\text{m}$ ), preferiblemente de  $100 \pm 50$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de  $150 \pm 100$   $\mu\text{m}$ , preferiblemente  $150 \pm 75$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $150 \pm 50$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de  $200 \pm 150$   $\mu\text{m}$ , preferiblemente  $200 \pm 100$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $200 \pm 50$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de  $300 \pm 250$   $\mu\text{m}$ , preferiblemente  $300 \pm 200$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $300 \pm 150$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $300 \pm 100$   $\mu\text{m}$ , y de forma incluso más preferente  $300 \pm 50$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente más, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de  $400 \pm 350$   $\mu\text{m}$ , preferiblemente  $400 \pm 300$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $400 \pm 250$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $400 \pm 200$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $400 \pm 150$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $400 \pm 100$   $\mu\text{m}$ , y de forma totalmente preferente  $400 \pm 50$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente más, el espesor total del parche farmacéutico está dentro del intervalo de  $500 \pm 400$   $\mu\text{m}$ , preferiblemente  $500 \pm 350$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $500 \pm 300$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $500 \pm 250$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $500 \pm 200$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $500 \pm 150$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $500 \pm 100$   $\mu\text{m}$ , y en particular  $500 \pm 50$   $\mu\text{m}$ . 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.

En una realización preferente, la capa adhesiva comprende al menos parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico.

- 5 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 incluye ninguna capa adicional.

- 10 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.

- 15 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 forma aún más preferente al menos un 75% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 85% en peso, de forma totalmente preferente 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. En una realización especialmente preferente, la capa de fármaco comprende la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico. Los expertos reconocerán que, cuando la capa de fármaco no es idéntica a la capa adhesiva, cierta cantidad del ingrediente farmacológicamente activo migra de la capa de fármaco a la(s) capa(s) permeable(s) al fármaco adyacentes por razones termodinámicas hasta que se alcanza un equilibrio. Por tanto, aunque el material que forma la capa adhesiva no contuviera ningún ingrediente farmacológicamente activo cuando se fabricó el parche farmacéutico, el producto final normalmente contiene ingrediente farmacológicamente activo no solo en la capa de fármaco, sino también en la capa adhesiva.

- 25 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.

En una realización preferente, la capa de fármaco comprende 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 En otra realización preferente, la capa adhesiva no comprende ningún ingrediente farmacológicamente activo durante la fabricación del parche farmacéutico, mientras que normalmente se produce un intercambio del ingrediente farmacológicamente activo entre capas adyacentes hasta que se alcanza un equilibrio entre las capas permeables al fármaco. Preferiblemente, cuando el parche farmacéutico comprende una capa de fármaco que es independiente de la capa adhesiva, la capa de fármaco está situada entre la capa adhesiva y la capa superficial, en particular 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.

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.

- 45 En una realización preferente, la capa de fármaco comprende un líquido que contiene el ingrediente farmacológicamente activo en forma de solución o suspensión.

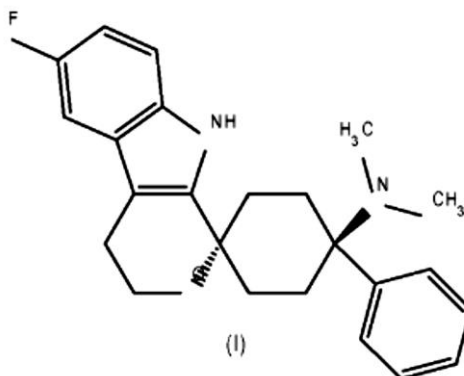
En otra realización preferente, la capa de fármaco es una matriz polimérica semisólida, tal como un gel, o una matriz polimérica sólida donde está dispersado el ingrediente farmacológicamente activo.

En una realización preferente, la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de dispersión molecular.

- 50 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".

- 5 El ingrediente farmacológicamente activo de acuerdo con la invención, es decir la (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano-[3,4-b]indol]-4-amina (base libre), tiene la siguiente fórmula estructural (I):



El ingrediente farmacológicamente activo (base libre) se puede denominar alternativamente "1,1-(3-dimetilamino-3-fenilpentametileno)-6-fluor-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol (trans)". A no ser que se indique expresamente otra cosa, todas las cantidades se refieren al peso de la base libre.

- 10 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 particularmente solvatos y polimorfos, sales, en particular sales de adición de ácido y solvatos y polimorfos correspondientes. El hemicitrato es un ejemplo preferente de sal de adición de ácido.

- 15 El ingrediente farmacológicamente activo puede estar presente en el parche farmacéutico de acuerdo con la invención en forma de base libre o 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. Los ácidos adecuados incluyen, de forma no exclusiva, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico y/o ácido aspártico. La formación de sal se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente, por ejemplo dietil éter, diisopropil éter, acetatos de alquilo, acetona y/o 2-butanona. Además, el trimetilclorosilano en solución acuosa también es adecuado para la preparación de clorhidratos.
- 20

- 25 No obstante, preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de base libre. Se ha comprobado que la biodisponibilidad transdérmica del ingrediente farmacológicamente activo en forma de base libre es sustancialmente mayor (aproximadamente 2-3 veces mayor) que la biodisponibilidad de su hemicitrato.

- 30 Preferiblemente, el ingrediente farmacológicamente activo está contenido en la capa adhesiva, mientras que cierta parte del ingrediente farmacológicamente activo puede estar contenida en las capas adyacentes, por ejemplo debido a migración y/o difusión. La concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 0,50% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 0,60% en peso y en particular al menos un 0,70% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva.

- 35 Para los objetivos de la descripción, 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" debe incluir todos los constituyentes, independientemente de si están presentes en forma sólida, semisólida o líquida, pero no los disolventes volátiles que se evaporan durante la preparación del parche farmacéutico, 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.

- 40 En una realización preferente, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 1,00% en peso, más preferiblemente al menos un 1,25% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 1,50% en peso, de forma aún más preferente al menos un 1,75% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 2,00% en peso, de forma totalmente preferente al menos

un 2,25% en peso y en particular al menos un 2,50% 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 2,75% en peso, más preferiblemente al menos un 3,00% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 3,25% en peso, de forma aún más preferente al menos un 3,50% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 3,75% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 4,00% en peso y en particular al menos un 4,25% 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 4,50% en peso, más preferiblemente al menos un 4,75% en peso, de forma todavía más preferente al menos un 5,00% en peso, de forma aún más preferente al menos un 5,25% en peso, de forma incluso más preferente al menos un 5,50% en peso, de forma totalmente preferente al menos un 5,75% en peso y en particular al menos un 6,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva.

Es principalmente deseable proporcionar el ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva en concentraciones comparativamente altas, dado que esto puede influir positivamente en la velocidad de flujo. Sin embargo, dado que existen pruebas de que el ingrediente farmacológicamente activo tiende a recrystalizarse a concentraciones altas, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva preferiblemente es de como máximo un 7,50% en peso, más preferiblemente como máximo un 5,00% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 2,50% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 2,00% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 1,50% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 1,00% en peso y en particular como máximo un 0,80% 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 en que el ingrediente farmacológicamente activo está 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 administra sistémicamente al día una cantidad de  $20 \pm 15 \mu\text{g}$  (es decir de  $5 \mu\text{g}$  a  $35 \mu\text{g}$ ), más preferiblemente de  $20 \pm 12,5 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $20 \pm 10 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $20 \pm 7,5 \mu\text{g}$  y en particular de  $20 \pm 5 \mu\text{g}$ .

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 administra sistémicamente al día una cantidad de  $40 \pm 35 \mu\text{g}$ , más preferiblemente de  $40 \pm 30 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $40 \pm 25 \mu\text{g}$ , de forma aún más preferente de  $40 \pm 20 \mu\text{g}$ , de forma incluso más preferente de  $40 \pm 15 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $40 \pm 10 \mu\text{g}$  y en particular de  $40 \pm 5 \mu\text{g}$ .

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 administra al día sistémicamente una cantidad de  $60 \pm 45 \mu\text{g}$ , más preferiblemente de  $60 \pm 35 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $60 \pm 25 \mu\text{g}$ , de forma aún más preferente de  $60 \pm 20 \mu\text{g}$ , de forma incluso más preferente de  $60 \pm 15 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $60 \pm 10 \mu\text{g}$  y en particular de  $60 \pm 5 \mu\text{g}$ .

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 administra al día sistémicamente una cantidad de  $80 \pm 70 \mu\text{g}$ , más preferiblemente de  $80 \pm 60 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $80 \pm 50 \mu\text{g}$ , de forma aún más preferente de  $80 \pm 40 \mu\text{g}$ , de forma incluso más preferente de  $80 \pm 30 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $80 \pm 20 \mu\text{g}$  y en particular de  $80 \pm 10 \mu\text{g}$ .

5 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 administra al día sistémicamente una cantidad de  $160 \pm 140 \mu\text{g}$ , más preferiblemente de  $160 \pm 120 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $160 \pm 100 \mu\text{g}$ , de forma aún más preferente de  $160 \pm 80 \mu\text{g}$ , de forma incluso más preferente de  $160 \pm 60 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $160 \pm 40 \mu\text{g}$  y en particular de  $160 \pm 20 \mu\text{g}$ .

10 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 administra al día sistémicamente una cantidad de  $280 \pm 250 \mu\text{g}$ , más preferiblemente de  $280 \pm 200 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $280 \pm 150 \mu\text{g}$ , de forma aún más preferente de  $280 \pm 100 \mu\text{g}$ , de forma incluso más preferente de  $280 \pm 75 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $280 \pm 50 \mu\text{g}$  y en particular de  $280 \pm 25 \mu\text{g}$ .

20 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 administra al día sistémicamente una cantidad de  $400 \pm 350 \mu\text{g}$ , más preferiblemente de  $400 \pm 300 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $400 \pm 250 \mu\text{g}$ , de forma aún más preferente de  $400 \pm 200 \mu\text{g}$ , de forma incluso más preferente de  $400 \pm 150 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $400 \pm 100 \mu\text{g}$  y en particular de  $400 \pm 50 \mu\text{g}$ .

25 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 administra al día sistémicamente una cantidad de  $600 \pm 400 \mu\text{g}$ , más preferiblemente de  $600 \pm 300 \mu\text{g}$ , de forma todavía más preferente de  $600 \pm 200 \mu\text{g}$ , de forma aún más preferente de  $600 \pm 150 \mu\text{g}$ , de forma incluso más preferente de  $600 \pm 100 \mu\text{g}$ , de forma totalmente preferente de  $600 \pm 75 \mu\text{g}$  y en particular de  $600 \pm 50 \mu\text{g}$ .

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

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

35 En una realización preferente, la dosis diaria deseada asciende a  $20 \pm 15 \mu\text{g}$  (es decir de  $5 \mu\text{g}$  a  $35 \mu\text{g}$ ), más preferiblemente  $20 \pm 10 \mu\text{g}$ ; o a  $40 \pm 20 \mu\text{g}$ , más preferiblemente  $40 \pm 10 \mu\text{g}$ ; o a  $80 \pm 40 \mu\text{g}$ , más preferiblemente  $80 \pm 20 \mu\text{g}$ ; o a  $160 \pm 80 \mu\text{g}$ , más preferiblemente  $160 \pm 40 \mu\text{g}$ ; o a  $400 \pm 200 \mu\text{g}$ , más preferiblemente  $400 \pm 100 \mu\text{g}$ . 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 determinado parche farmacéutico mediante experimentación rutinaria.

40 Preferiblemente, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un  $2,0 \pm 1,8\%$  (es decir de un  $0,2\%$  a un  $3,8\%$ ), más preferiblemente un  $2,0 \pm 1,6\%$ , de forma todavía más preferente un  $2,0 \pm 1,4\%$ , de forma aún más preferente un  $2,0 \pm 1,2\%$ , de forma incluso más preferente un  $2,0 \pm 1,0\%$ , de forma totalmente preferente un  $2,0 \pm 0,8\%$  y en particular un  $2,0 \pm 0,6\%$ . En una realización preferente, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un  $5,0 \pm 4,5\%$ , 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  $10 \pm 8,0\%$ , más preferiblemente un  $10 \pm 7,0\%$ , de forma todavía más preferente un  $10 \pm 6,0\%$ , de forma aún más preferente un  $10 \pm 5,0\%$ , de forma incluso más preferente un  $10 \pm 4,0\%$ , de forma totalmente preferente un  $10 \pm 3,0\%$  y en particular un  $10 \pm 2,0\%$ .

50 En otra realización preferente más, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del intervalo de un  $15 \pm 13\%$ , más preferiblemente un  $15 \pm 11\%$ , de forma todavía más preferente un  $15 \pm 9,0\%$ , de forma aún más preferente un  $15 \pm 7,0\%$ , de forma incluso más preferente un  $15 \pm 6,0\%$ , de forma totalmente preferente un  $15 \pm 5,0\%$  y en particular un  $15 \pm 4,0\%$ . En otra realización preferente más, la biodisponibilidad transdérmica está dentro del

intervalo de un  $20\pm 18\%$ , más preferiblemente un  $20\pm 16\%$ , de forma todavía más preferente un  $20\pm 14\%$ , de forma aún más preferente un  $20\pm 12\%$ , de forma incluso más preferente un  $20\pm 10\%$ , de forma totalmente preferente un  $20\pm 0,8\%$  y en particular un  $20\pm 0,6\%$ .

- 5 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  $0,01$  a  $10 \text{ g/m}^2$ .

- 10 En una realización preferente, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de  $0,20\pm 0,18 \text{ g/m}^2$  (es decir de  $0,02 \text{ g/m}^2$  a  $0,38 \text{ g/m}^2$ ), más preferiblemente de  $0,20\pm 0,15 \text{ g/m}^2$ , de forma todavía más preferente de  $0,20\pm 0,13 \text{ g/m}^2$ , de forma aún más preferente de  $0,20\pm 0,10 \text{ g/m}^2$ , de forma incluso más preferente de  $0,20\pm 0,08 \text{ g/m}^2$ , de forma totalmente preferente de  $0,20\pm 0,05 \text{ g/m}^2$  y en particular de  $0,20\pm 0,03 \text{ g/m}^2$ .

- 15 En otra realización preferente, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de  $0,40\pm 0,35 \text{ g/m}^2$ , más preferiblemente de  $0,40\pm 0,30 \text{ g/m}^2$ , de forma todavía más preferente de  $0,40\pm 0,25 \text{ g/m}^2$ , de forma aún más preferente de  $0,40\pm 0,20 \text{ g/m}^2$ , de forma incluso más preferente de  $0,40\pm 0,15 \text{ g/m}^2$ , de forma totalmente preferente de  $0,40\pm 0,10 \text{ g/m}^2$  y en particular de  $0,40\pm 0,05 \text{ g/m}^2$ . En otra realización preferente más, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de  $1,00\pm 0,85 \text{ g/m}^2$ , más preferiblemente de  $1,00\pm 0,80 \text{ g/m}^2$ , de forma todavía más preferente de  $1,00\pm 0,75 \text{ g/m}^2$ , de forma aún más preferente de  $1,00\pm 0,70 \text{ g/m}^2$ , de forma incluso más preferente de  $1,00\pm 0,65 \text{ g/m}^2$ , de forma totalmente preferente de  $1,00\pm 0,60 \text{ g/m}^2$  y en particular de  $1,00\pm 0,55 \text{ g/m}^2$ . En otra realización preferente más, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de  $3,00\pm 2,50 \text{ g/m}^2$ , más preferiblemente de  $3,00\pm 2,25 \text{ g/m}^2$ , de forma todavía más preferente de  $3,00\pm 2,00 \text{ g/m}^2$ , de forma aún más preferente de  $3,00\pm 1,75 \text{ g/m}^2$ , de forma incluso más preferente de  $3,00\pm 1,50 \text{ g/m}^2$ , de forma totalmente preferente de  $3,00\pm 1,25 \text{ g/m}^2$  y en particular de  $3,00\pm 1,00 \text{ g/m}^2$ . En otra realización preferente, la concentración por unidad de área del ingrediente farmacológicamente activo está dentro del intervalo de  $6,00\pm 5,00 \text{ g/m}^2$ , más preferiblemente de  $6,00\pm 4,50 \text{ g/m}^2$ , de forma todavía más preferente de  $6,00\pm 4,00 \text{ g/m}^2$ , de forma aún más preferente de  $6,00\pm 3,50 \text{ g/m}^2$ , de forma incluso más preferente de  $6,00\pm 3,00 \text{ g/m}^2$ , de forma totalmente preferente de  $6,00\pm 2,50 \text{ g/m}^2$  y en particular de  $6,00\pm 2,00 \text{ g/m}^2$ .

- 30 En una realización preferente, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de al menos  $1,0 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $2,5 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $5,0 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ; más preferiblemente al menos  $7,5 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $10 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $15 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ; de forma todavía más preferente al menos  $25 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $50 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $75 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ; de forma aún más preferente al menos  $100 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $150 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $200 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ; de forma incluso más preferente al menos  $250 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $300 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $350 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ; de forma totalmente preferente al menos  $400 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $450 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $500 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ; y en particular al menos  $550 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , o al menos  $600 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ .

- 40 En una realización preferente, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de  $5,0\pm 4,6 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  (es decir de  $0,4 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  a  $9,6 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ), más preferiblemente  $5,0\pm 4,2 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $5,0\pm 3,8 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $5,0\pm 3,4 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $5,0\pm 3,0 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $5,0\pm 2,6 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  y en particular  $5,0\pm 2,2 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ .

- 45 En otra realización preferente, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de  $50\pm 46 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , más preferiblemente  $50\pm 42 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $50\pm 38 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $50\pm 34 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $50\pm 30 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $50\pm 26 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  y en particular  $50\pm 22 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ .

- 50 En otra realización preferente más, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de  $500\pm 460 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , más preferiblemente  $500\pm 420 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $500\pm 380 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $500\pm 340 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $500\pm 300 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $500\pm 260 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$  y en particular  $500\pm 220 \text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ .



En otra realización preferente más, el parche farmacéutico, al aplicarlo en la piel humana, proporciona, durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente al menos 12 horas, una liberación del ingrediente farmacológicamente activo a una velocidad de  $5.000 \pm 4.600 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , más preferiblemente  $5.000 \pm 4.200 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $5.000 \pm 3.800 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $5.000 \pm 3.400 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $5.000 \pm 3.000 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $5.000 \pm 2.600 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$  y en particular  $5.000 \pm 2.200 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ .

En una realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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 al menos  $10 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $25 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $50 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; más preferiblemente al menos  $75 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $100 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $150 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma todavía más preferente al menos  $200 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $250 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $300 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma aun más preferente al menos  $350 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $400 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $450 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma incluso más preferente al menos  $500 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $550 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $600 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma totalmente preferente al menos  $650 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $700 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $750 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; y en particular al menos  $800 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $850 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $900 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

En una realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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  $10 \pm 8,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , más preferiblemente  $10 \pm 7,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $10 \pm 6,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $10 \pm 5,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $10 \pm 4,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $10 \pm 3,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  y en particular  $10 \pm 2,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

En otra realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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  $20 \pm 16 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , más preferiblemente  $20 \pm 14 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $20 \pm 12 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $20 \pm 10 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $20 \pm 8,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $20 \pm 6,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  y en particular  $20 \pm 4,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

En otra realización preferente más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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  $40 \pm 32 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , más preferiblemente  $40 \pm 28 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $40 \pm 24 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $40 \pm 20 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $40 \pm 16 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $40 \pm 12 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  y en particular  $40 \pm 8,0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

En otra realización preferente más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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  $75 \pm 64 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , más preferiblemente  $75 \pm 56 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $75 \pm 48 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $75 \pm 40 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $75 \pm 32 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $75 \pm 24 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  y en particular  $75 \pm 16 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

En otra realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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  $150 \pm 128 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , más preferiblemente  $150 \pm 112 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $150 \pm 96 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $150 \pm 80 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $150 \pm 64 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $150 \pm 48 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  y en particular  $150 \pm 32 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

En otra realización preferente más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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  $300 \pm 256 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , más preferiblemente  $300 \pm 224 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $300 \pm 192 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma aún más

preferente  $300 \pm 160 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $300 \pm 128 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $300 \pm 96 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  y en particular  $300 \pm 64 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .

- En otra realización preferente más, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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  $600 \pm 512 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , más preferiblemente  $600 \pm 448 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma todavía más preferente  $600 \pm 384 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma aún más preferente  $600 \pm 320 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma incluso más preferente  $600 \pm 256 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ , de forma totalmente preferente  $600 \pm 192 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  y en particular  $600 \pm 128 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ .
- 10 En otra realización preferente, el parche farmacéutico de acuerdo con la invención proporciona concentraciones plasmáticas 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 al menos  $1,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  al menos  $2,5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $5,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; más preferiblemente al menos  $7,5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $10,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $15,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma todavía más preferente al menos  $20,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $25,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $30,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma aun más preferente al menos  $35,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $40,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $45,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma incluso más preferente al menos  $50,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $55,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $60,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; de forma totalmente preferente al menos  $65,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $70,0$  o al menos  $75,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; y en particular al menos  $80,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ , al menos  $85,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  o al menos  $90,0 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ .
- 20 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 al peso total de dicha capa. Los inhibidores de cristalización preferentes incluyen, pero 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).
- 25 Preferiblemente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el inhibidor de cristalización está dentro del intervalo de 1.000:1 a 1:1.000, más preferiblemente 250:1 a 1:250, de forma todavía más preferente 100:1 a 1:100, de forma aún más preferente 50:1 a 1:50, de forma incluso más preferente 25:1 a 1:25, de forma totalmente preferente 10:1 a 1:10 y en particular 5:1 a 1:5.
- 35 En una realización 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 una 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, 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 otra realización preferente más, 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 más, 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  $1:110 \pm 10$ .
- 40
- 45
- 50
- 55

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 la penetración percutánea (véase, por ejemplo, Smith et al., *Percutaneous Penetration Enhancers*, CRC Press, 1995).

5

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 25:1 a 1:1.000, más preferiblemente 10:1 a 1:250, de forma todavía más preferente 5:1 a 1:100, de forma aún más preferente 1:1 a 1:50, de forma incluso más preferente 1:2 a 1:25, de forma totalmente preferente 1:6 a 1:20 y en particular 1:9 a 1:17. Preferiblemente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 1.000:1 a 1:1.000, más preferiblemente 250:1 a 1:250, de forma todavía más preferente 100:1 a 1:100, de forma aún más preferente 50:1 a 1:50, de forma incluso más preferente 25:1 a 1:25, de forma totalmente preferente 10:1 a 1:10 y en particular 5:1 a 1:5.

15

En una realización preferente, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de  $1:20 \pm 14$  (es decir de 1:6 a 1:34), 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, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación 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 componente de permeación 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 otra realización preferente más, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación 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 más, la relación molar entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación 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  $1:110 \pm 10$ .

35

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. Preferiblemente el contenido del componente de permeación 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 al peso total de dicha capa.

40

En una realización preferente, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo (*hydrophilic-lipophilic balance*)) dentro del intervalo de  $4,0 \pm 3,5$  (es decir de 0,5 a 7,5), más preferiblemente  $4,0 \pm 3,0$ , de forma todavía más preferente  $4,0 \pm 2,5$ , de forma aún más preferente  $4,0 \pm 2,0$ , de forma incluso más preferente  $4,0 \pm 1,5$ , de forma totalmente preferente  $4,0 \pm 1,0$  y en particular  $4,0 \pm 0,5$ . En otra realización preferente, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de  $8 \pm 7$ , más preferiblemente  $8 \pm 6$ , de forma todavía más preferente  $8 \pm 5$ , de forma aún más preferente  $8 \pm 4$ , de forma incluso más preferente  $8 \pm 3$ , de forma totalmente preferente  $8 \pm 2$  y en particular  $8 \pm 1$ . En otra realización preferente más, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de  $12 \pm 7$ , más preferiblemente  $12 \pm 6$ , de forma todavía más preferente  $12 \pm 5$ , de forma aún más preferente  $12 \pm 4$ , de forma incluso más preferente  $12 \pm 3$ , de forma totalmente preferente  $12 \pm 2$  y en particular  $12 \pm 1$ . En otra realización preferente más, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de  $16 \pm 7$ , más preferiblemente  $16 \pm 6$ , de forma todavía más preferente  $16 \pm 5$ , de forma aún más preferente  $16 \pm 4$ , de forma incluso más preferente  $16 \pm 3$ , de forma totalmente preferente  $16 \pm 2$  y en particular  $16 \pm 1$ . En otra realización preferente, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de

55

- penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de  $20 \pm 7$ , más preferiblemente  $20 \pm 6$ , de forma todavía más preferente  $20 \pm 5$ , de forma aún más preferente  $20 \pm 4$ , de forma incluso más preferente  $20 \pm 3$ , de forma totalmente preferente  $20 \pm 2$  y en particular  $20 \pm 1$ . En otra realización preferente, el componente de permeación comprende al menos un intensificador de penetración percutánea que tiene un valor HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) dentro del intervalo de  $24 \pm 7$ , más preferiblemente  $24 \pm 6$ , de forma todavía más preferente  $24 \pm 5$ , de forma aún más preferente  $24 \pm 4$ , de forma incluso más preferente  $24 \pm 3$ , de forma totalmente preferente  $24 \pm 2$  y en particular  $24 \pm 1$ .

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

- a) sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO) y decilmetilsulfóxido;
  - 10 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 (por ejemplo polisorbato 80) y lecitina;
  - d) azacicloheptan-2-onas 1-sustituídas, como 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona;
  - 15 e) alcoholes y alcoholes grasos, 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, alcohol polivinílico (por ejemplo Mowiol 4-88), triacetinas y monolaurato de polietilenglicol;
  - g) ácidos orgánicos, como ácido salicílico y salicilatos, ácido cítrico, ácido levulínico, ácido caprílico y ácido succínico; así como ácidos dicarboxílicos y sus ésteres, como sebacato de dibutileno;
  - 20 h) ácidos grasos, como ácido láurico, ácido oleico y ácido valérico; ésteres de ácido graso, como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, metilpropionato, monolaurato de propilenglicol, lactato de laurilo, oleato de oleilo y oleato de etilo;
  - i) amidas y otros compuestos nitrogenados, como urea, dimetilacetamida, dimetilformamida, 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y laurocapram (Azone®);
  - 25 j) terpenos;
  - k) alcanonas;
  - l) otros oligómeros o polímeros;
- y mezclas de cualesquiera de los arriba mencionados.
- 30 Preferiblemente, el componente de permeación comprende como intensificador de penetración percutánea un compuesto no cíclico de fórmula  $C_{2n}H_{4n+2}O_n$ , donde el índice n es 2, 3, o 4; preferiblemente monometil dietilenglicol éter, dipropilenglicol o una mezcla de los mismos.

- Preferiblemente, el componente de permeación comprende uno o más intensificadores de la penetración percutánea seleccionados entre transcutol (monoetil dietilenglicol éter), alcohol oleílico, dipropilenglicol, ácido levulínico y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el parche farmacéutico tiene un área de al menos  $5 \text{ cm}^2$ , más preferiblemente al menos  $7,5 \text{ cm}^2$ , de forma todavía más preferente al menos  $10 \text{ cm}^2$  y de forma totalmente preferente al menos  $15 \text{ cm}^2$ .

- 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  $200 \pm 150 \text{ cm}^2$  (es decir de  $50 \text{ cm}^2$  a  $350 \text{ cm}^2$ ), más preferiblemente  $200 \pm 125 \text{ cm}^2$ , de forma todavía más preferente  $200 \pm 100 \text{ cm}^2$ , de forma aún más preferente  $200 \pm 75 \text{ cm}^2$ , de forma incluso más preferente  $150 \pm 50 \text{ cm}^2$ , de forma totalmente preferente  $150 \pm 25 \text{ cm}^2$  y en particular  $150 \pm 10 \text{ cm}^2$ . En otra realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de  $300 \pm 150 \text{ cm}^2$ , más preferiblemente  $300 \pm 125 \text{ cm}^2$ , de forma todavía más preferente  $300 \pm 100 \text{ cm}^2$ , de forma aún más preferente  $300 \pm 75 \text{ cm}^2$ , de forma incluso más preferente  $300 \pm 50 \text{ cm}^2$ , de forma totalmente preferente  $300 \pm 25 \text{ cm}^2$  y en particular  $300 \pm 10 \text{ cm}^2$ . En otra realización preferente más, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de  $400 \pm 150 \text{ cm}^2$ , más preferiblemente  $400 \pm 125 \text{ cm}^2$ , de forma todavía más preferente  $400 \pm 100 \text{ cm}^2$ , de forma aún más preferente  $400 \pm 75 \text{ cm}^2$ , de forma incluso más preferente  $400 \pm 50 \text{ cm}^2$ , de forma totalmente preferente  $400 \pm 25 \text{ cm}^2$  y en particular  $400 \pm 10 \text{ cm}^2$ .

- 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  $25 \pm 20 \text{ cm}^2$ , más preferiblemente  $25 \pm 15 \text{ cm}^2$ , de forma todavía más preferente  $25 \pm 10 \text{ cm}^2$ . 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  $50 \pm 40 \text{ cm}^2$ , más preferiblemente  $50 \pm 35 \text{ cm}^2$ , de forma todavía más preferente  $50 \pm 30 \text{ cm}^2$ , de forma aún más preferente  $50 \pm 25 \text{ cm}^2$ , de forma incluso más preferente  $50 \pm 20 \text{ cm}^2$ , de forma totalmente preferente  $50 \pm 15 \text{ cm}^2$  y en particular  $50 \pm 10 \text{ cm}^2$ . En otra realización preferente más, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de  $75 \pm 40 \text{ cm}^2$ , más preferiblemente  $75 \pm 35 \text{ cm}^2$ , de forma todavía más preferente  $75 \pm 30 \text{ cm}^2$ , de forma aún más preferente  $75 \pm 25 \text{ cm}^2$ , de forma incluso más preferente  $75 \pm 20 \text{ cm}^2$ , de forma totalmente preferente  $75 \pm 15 \text{ cm}^2$  y en particular

- 75±10 cm<sup>2</sup>. En otra realización preferente más, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 100±80 cm<sup>2</sup>, más preferiblemente 100±60 cm<sup>2</sup>, de forma todavía más preferente 100±50 cm<sup>2</sup>, de forma aún más preferente 100±40 cm<sup>2</sup>, de forma incluso más preferente 100±30 cm<sup>2</sup>, de forma totalmente preferente 100±20 cm<sup>2</sup> y en particular 100±10 cm<sup>2</sup>. En otra realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 150±80 cm<sup>2</sup>, más preferiblemente 150±60 cm<sup>2</sup>, de forma todavía más preferente 150±50 cm<sup>2</sup>, de forma aún más preferente 150±40 cm<sup>2</sup>, de forma incluso más preferente 150±30 cm<sup>2</sup>, de forma totalmente preferente 150±20 cm<sup>2</sup> y en particular 150±10 cm<sup>2</sup>. En otra realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 200±80 cm<sup>2</sup>, más preferiblemente 200±60 cm<sup>2</sup>, de forma todavía más preferente 200±50 cm<sup>2</sup>, de forma aún más preferente 200±40 cm<sup>2</sup>, de forma incluso más preferente 200±30 cm<sup>2</sup>, de forma totalmente preferente 200±20 cm<sup>2</sup> y en particular 200±10 cm<sup>2</sup>. En otra realización preferente, el parche farmacéutico tiene un área dentro del intervalo de 250±80 cm<sup>2</sup>, más preferiblemente 250±60 cm<sup>2</sup>, de forma todavía más preferente 250±50 cm<sup>2</sup>, de forma aún más preferente 250±40 cm<sup>2</sup>, de forma incluso más preferente 250±30 cm<sup>2</sup>, de forma totalmente preferente 250±20 cm<sup>2</sup> y en particular 250±10 cm<sup>2</sup>.
- 15 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa superficial.
- 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. Esta definición incluye capas de refuerzo permanentes utilizadas habitualmente en parches farmacéuticos, así como películas delgadas no despegables que se utilizan normalmente en parches flexibles delgados.
- 20 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 poliéter, 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.
- 25 La capa superficial puede ser un material laminar, que preferiblemente comprende 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 y una capa termosellable de copolímero de etileno y acetato de vinilo.
- 30 El espesor de la capa superficial no está sometido a ninguna limitación particular. Preferiblemente, la capa superficial tiene un espesor dentro del intervalo de 0,1 a 5.000 µm. En una realización preferente, la capa superficial tiene un espesor dentro del intervalo de 0,5 a 1.000 µm, más preferiblemente 1 a 750 µm, de forma todavía más preferente 5 a 500 µm, de forma totalmente preferente 10 a 250 µm y en particular 20 a 150 µm o 40 a 100 µm.
- 35 En una realización preferente, la capa superficial tiene un espesor dentro del intervalo de 25±20 µm (es decir de 5 µm a 45 µm), más preferiblemente 25±15 µm, de forma todavía más preferente 25±10 µm y de forma aún más preferente 25±5 µm.
- El parche farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa protectora despegable (liner desprendible).
- 40 Preferiblemente, la capa protectora despegable comprende una película polimérica y un revestimiento de silicona o revestimiento 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.
- En una realización preferente, la capa protectora despegable es una película de poliolefina revestida con silicona o una película de poliéster revestida con silicona, tal como una película de tereftalato de polietileno, de polipropileno o de polietileno revestida con silicona.
- 45 En otra realización preferente, la capa protectora despegable es una película de poliolefina o de poliéster revestida con un fluoropolímero, tal como una película de tereftalato de polietileno, de polipropileno o 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 µm. En una realización preferente, la capa protectora despegable tiene un espesor dentro del intervalo de 0,5 a 400 µm,

más preferiblemente 1 a 300  $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente 5 a 250  $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente 10 a 200  $\mu\text{m}$  y en particular 20 a 150  $\mu\text{m}$  o 40 a 100  $\mu\text{m}$ .

- 5 En una realización preferente, la capa protectora despegable tiene un espesor dentro del intervalo de  $75\pm 70$   $\mu\text{m}$  (es decir de 5  $\mu\text{m}$  a 145  $\mu\text{m}$ ), más preferiblemente  $75\pm 60$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $75\pm 50$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $75\pm 40$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $75\pm 30$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $75\pm 20$   $\mu\text{m}$  y en particular  $75\pm 10$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente, la capa protectora despegable tiene un espesor dentro del intervalo de  $100\pm 70$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $100\pm 60$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $100\pm 50$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $100\pm 40$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $100\pm 30$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $100\pm 20$   $\mu\text{m}$  y en particular  $100\pm 10$   $\mu\text{m}$ .

- 10 El parche farmacéutico de acuerdo con la invención comprende una capa adhesiva.

- 15 En una realización preferente, 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 totalmente preferente 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.

- 20 En otra realización preferente, la capa adhesiva no contiene el ingrediente farmacológicamente activo. De acuerdo con esta realización, el parche farmacéutico comprende una capa de fármaco adicional que a su vez contiene la cantidad total o al menos parte del ingrediente farmacológicamente activo, teniendo en cuenta que después de la fabricación normalmente se produce un intercambio del ingrediente farmacológicamente activo entre capas adyacentes hasta alcanzarse un equilibrio.

- 25 Preferiblemente, la capa adhesiva comprende un polímero que forma una matriz en donde está dispersado el ingrediente farmacológicamente activo (fármaco-en-adhesivo). La capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato. El espesor de la capa adhesiva no está sometido a ninguna limitación particular y puede depender de varios factores, 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  $\mu\text{m}$ .

- 30 En una realización preferente, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de  $50\pm 35$   $\mu\text{m}$  (es decir de 15  $\mu\text{m}$  a 85  $\mu\text{m}$ ), más preferiblemente  $50\pm 30$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $50\pm 25$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $50\pm 20$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $50\pm 15$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $50\pm 10$   $\mu\text{m}$  y en particular  $50\pm 5$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de  $75\pm 70$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $75\pm 60$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $75\pm 50$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $75\pm 40$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $75\pm 30$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $75\pm 20$   $\mu\text{m}$  y en particular  $75\pm 10$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de  $100\pm 70$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $100\pm 60$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $100\pm 50$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $100\pm 40$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $100\pm 30$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $100\pm 20$   $\mu\text{m}$  y en particular  $100\pm 10$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de  $200\pm 175$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $200\pm 150$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $200\pm 125$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $200\pm 100$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $200\pm 75$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $200\pm 50$   $\mu\text{m}$  y en particular  $200\pm 25$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de  $300\pm 175$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $300\pm 150$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $300\pm 125$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $300\pm 100$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $300\pm 75$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $300\pm 50$   $\mu\text{m}$  y en particular  $300\pm 25$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de  $400\pm 175$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $400\pm 150$   $\mu\text{m}$ , de forma todavía más preferente  $400\pm 125$   $\mu\text{m}$ , de forma aún más preferente  $400\pm 100$   $\mu\text{m}$ , de forma incluso más preferente  $400\pm 75$   $\mu\text{m}$ , de forma totalmente preferente  $400\pm 50$   $\mu\text{m}$  y en particular  $400\pm 25$   $\mu\text{m}$ . En otra realización preferente más, la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de  $500\pm 175$   $\mu\text{m}$ , más preferiblemente  $500\pm 150$   $\mu\text{m}$ , 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  $500\pm 25$   $\mu\text{m}$ .

- 55 Preferiblemente, en particular cuando la capa adhesiva contiene el ingrediente farmacológicamente activo o parte del mismo, el peso por unidad de superficie de la capa adhesiva está dentro del intervalo de 1,0 a 160  $\text{g}/\text{m}^2$ , más preferiblemente 5,0 a 125  $\text{g}/\text{m}^2$  o 45 a 155  $\text{g}/\text{m}^2$ , de forma todavía más preferente 10 a 100  $\text{g}/\text{m}^2$  o 55 a 145  $\text{g}/\text{m}^2$ , de forma aún más preferente 20 a 90  $\text{g}/\text{m}^2$  o 65 a 135  $\text{g}/\text{m}^2$ , de forma incluso más preferente

30 a 80 g/m<sup>2</sup> o 75 a 125 g/m<sup>2</sup>, de forma totalmente preferente 40 a 70 g/m<sup>2</sup> u 85 a 115 g/m<sup>2</sup> y en particular 50 a 60 g/m<sup>2</sup> o 95 a 105 g/m<sup>2</sup>.

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

- 5 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.

- 10 En una realización preferente, la capa adhesiva proporciona una resistencia al pelado de 5,5±5,0 N/25 mm, más preferiblemente 5,5±4,5 N/25 mm, de forma todavía más preferente 5,5±4,0 N/25 mm, de forma aún más preferente 5,5±3,5 N/25 mm, de forma incluso más preferente 5,5±3,0 N/25 mm, de forma totalmente preferente 5,5±2,5 N/25 mm y en particular 5,5±2,0 N/25 mm.

- 15 En otra realización preferente, la capa adhesiva proporciona una resistencia al pelado de 2,0±1,8 N/25 mm, más preferiblemente 2,0±1,6 N/25 mm, de forma todavía más preferente 2,0±1,4 N/25 mm, de forma aún más preferente 2,0±1,2 N/25 mm, de forma incluso más preferente 2,0±1,0 N/25 mm, de forma totalmente preferente 2,0±0,8 N/25 mm y en particular 2,0±0,6 N/25 mm.

Preferiblemente, el ensayo de pelado se lleva a cabo como se especifica posteriormente en la sección experimental.

- 20 En una realización preferente, el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona. Preferiblemente, dicho adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona forma una matriz en la que está embebido el ingrediente farmacológicamente activo. Los adhesivos sensibles a la presión basados en polisilicona son comerciales, por ejemplo con las marcas de fábrica BIO-PSA 7-4301, BIO-PSA 7-4302, BIO-PSA 7-4302/3, BIO-PSA 7-4201, BIO-PSA 7-4202, BIO-PSA 7-4101, BIO-PSA 7-4102, BIO-PSA 7-4601, BIO-PSA 7-4602, BIO-PSA 7-4602/3, BIO-PSA 7-4501, BIO-PSA 7-4502, BIO-PSA 7-4503, BIO-PSA 7-4401 y BIO-PSA 7-4402, de Dow Corning Corporation. El adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona contiene preferiblemente un disolvente como acetato de etilo o heptano y tiene un contenido de sólidos de aproximadamente un 55-65% en peso de sólidos antes de secarse durante la preparación del parche. Los adhesivos basados en polisilicona especialmente preferentes están disponibles comercialmente de Dow Corning Corporation con las marcas comerciales 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 polisilicona que se suministra en heptano o acetato de etilo. Normalmente, estos disolventes se eliminan durante la producción del parche farmacéutico, aunque puede haber trazas residuales de disolvente analíticamente detectables.

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

- 40 Preferiblemente, el adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona proporciona una adherencia de película, preferiblemente medida de acuerdo con el procedimiento de ensayo corporativo 0964A de Dow Corning Corp., de 300±200 g/cm (es decir de 100 g/cm a 500 g/cm), más preferiblemente 300±100 g/cm, de forma todavía más preferente 300±50 g/cm; o 400±200 g/cm, más preferiblemente 400±100 g/cm, de forma todavía más preferente 400±50 g/cm; o 500±200 g/cm, más preferiblemente 500±100 g/cm, de forma todavía más preferente 500±50 g/cm; o 600±200 g/cm, más preferiblemente 600±100 g/cm, de forma todavía más preferente 600±50 g/cm; o 700±200 g/cm, más preferiblemente 700±100 g/cm, de forma todavía más preferente 700±50 g/cm; u 800±200 g/cm, más preferiblemente 800±100 g/cm, de forma todavía más preferente 800±50 g/cm; o 900±200 g/cm, más preferiblemente 900±100 g/cm, de forma todavía más preferente 900±50 g/cm.

- 50 En realizaciones preferentes, los adhesivos sensibles a la presión basados en polisilicona estabilizan el ingrediente farmacológicamente activo con respecto a la formación de productos de degradación no deseados. La formación de dichos productos de degradación puede suprimirse especialmente cuando la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona es comparativamente baja.

Según esta realización, la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva que comprende el adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona es preferiblemente de como máximo un 1,00% en peso, más preferiblemente como máximo un 0,80% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 0,70% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 0,60% en peso, de forma incluso más preferente como máximo un 0,50% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 0,40% en peso y en particular como máximo un 0,30% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).

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

Según esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona preferiblemente en combinación con un componente de permeación, que preferiblemente comprende transcutool (monoetil dietilenglicol éter), opcionalmente en combinación con dipropilenglicol. Preferiblemente, el contenido del transcutool y del dipropilenglicol opcionalmente presente está en cada caso, independientemente uno de otro, dentro del intervalo de un 0,1 a un 20% en peso, más preferiblemente un 0,2 a un 15% en peso, de forma todavía más preferente un 0,5 a un 10% en peso, de forma aún más preferente un 1,0 a un 9,0% en peso, de forma incluso más preferente un 2,0 a un 8,0% en peso, de forma totalmente preferente un 3,0 a un 7,0% en peso y en particular un 4,0 a un 6,0% en peso, en relación con el peso total de la capa adhesiva. Cuando el dipropilenglicol está presente como intensificador de penetración percutánea adicional, además del transcutool, la relación de pesos relativa entre el dipropilenglicol y el transcutool está preferiblemente dentro del intervalo de 10:1 a 1:10, más preferiblemente 7,5:1 a 1:7,5, de forma todavía más preferente 5:1 a 1:5, de forma aún más preferente 4:1 a 1:4, de forma incluso más preferente 3:1 a 1:3, de forma totalmente preferente 2:1 a 1:2 y en particular 1,5:1 a 1:1,5.

En la tabla siguiente se resumen como realizaciones A<sup>1</sup> a A<sup>12</sup> composiciones preferentes de capas adhesivas que comprenden adhesivos sensibles a la presión basados en polisilicona (todos los valores como porcentajes en relación al peso total de la capa adhesiva, total por unidad seca):

[% en peso]	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>	A <sup>4</sup>	A <sup>5</sup>	A <sup>6</sup>
ingrediente farmac. activo (base libre)	0,01-1,00	0,03-0,95	0,04-0,95	0,05-0,90	0,06-0,90	0,08-0,85
adhesivo sensible a la presión basado en silicona	59,00-99,99	64,05-99,97	69,05-99,96	71,10-99,95	73,10-99,94	75,15-99,92
intensificador(es) de penetración percutánea	0-30,00	0-25,00	0-20,00	0-18,00	0-16,00	0-14,00
otros excipientes	0-10,00	0-10,00	0-10,00	0-10,00	0-10,00	0-10,00
	A <sup>7</sup>	A <sup>8</sup>	A <sup>9</sup>	A <sup>10</sup>	A <sup>11</sup>	A <sup>12</sup>
ingrediente farmac. activo (base libre)	0,10-0,80	0,12-0,70	0,14-0,60	0,16-0,50	0,18-0,40	0,20-0,30
adhesivo sensible a la presión basado en silicona	78,17-98,80	81,30-97,38	83,40-95,86	85,50-93,84	86,60-92,82	87,70-91,80
intensificador(es) de penetración percutánea	0,10-12,00	0,50-10,00	1,00-9,00	2,00-8,00	3,00-7,00	4,00-6,00
otros excipientes	1,00-9,00	2,00-8,00	3,00-7,00	4,00-6,00	4,00-6,00	4,00-6,00

Se ha descubierto inesperadamente que, en concentraciones en el intervalo de un 0,20 a un 0,30% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva que contiene un polímero de silicona (total por unidad seca), el ingrediente farmacológicamente activo puede formularse en forma de una dispersión que tiene una vida útil satisfactoria, es decir no tiende a recrystalizarse, y proporciona velocidades de flujo aceptables.

En otra realización preferente, el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrílico. Preferiblemente, dicho adhesivo sensible a la presión basado en poliacrílico forma una matriz en la que está embebido el ingrediente farmacológicamente activo. Los adhesivos sensibles a la presión basados en poliacrílico son comerciales, por ejemplo con la marca de fábrica DuroTAK®, especialmente la serie 87, por ejemplo DuroTAK® 87-202A; Duro-Tak® 87-208A; Duro-Tak® 87-502A; Duro-Tak® 87-503A; Duro-Tak® 87-2051; Duro-Tak® 87-2054; Duro-Tak® 87-2287; Duro-Tak® 87-2353; Duro-Tak® 87-2510; Duro-Tak® 87-2516; Duro-Tak® 87-4098; Duro-Tak® 87-4287; Duro-Tak® 87-9088; y Duro-Tak® 87-9301; o Duro-Tak® 387-2516.



- 5 Cuando el adhesivo sensible a la presión es un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato, por ejemplo Duro-Tak® 87-4287, puede contener un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, por ejemplo EUDRAGIT® E PO. De acuerdo con esta realización, la cantidad en peso de EUDRAGIT® E PO es preferiblemente de un 0,01 a un 70% en peso, más preferiblemente un 10±9% en peso, o un 20±10% en peso, o un 30±10% en peso, o un 40±10% en peso, o un 50±10% en peso, en relación al peso combinado total del adhesivo sensible a la presión de acrilato y el EUDRAGIT® E PO.

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

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

- 15 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 alquilo(C<sub>1-18</sub>) y monómeros B que pueden copolimerizarse con 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.

- 20 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.

- 25 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 tetrahidrofurilo, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona y mezclas de los mismos.

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

- 30 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 otra realización preferente, el copolímero de acrilato contenido en la capa adhesiva no comprende unidades monoméricas con grupos funcionales hidroxilo libres.

- 35 En la tabla siguiente se resumen realizaciones preferentes B<sup>1</sup> a B<sup>8</sup> de copolímeros de acrilato preferiblemente contenidos en la capa adhesiva:

[% en peso]	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	B <sup>3</sup>	B <sup>4</sup>	B <sup>5</sup>	B <sup>6</sup>	B <sup>7</sup>	B <sup>8</sup>
acetato de vinilo	5-55	10-50	15-45	17-40	17-40	17-40	17-40	17-40
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	-	-	-	-

- 40 Se ha descubierto que copolímeros de acrilato diferentes, es decir copolímeros de acrilato que tienen su origen en comonómeros diferentes y/o cantidades relativas diferentes de comonómeros, tienen diferente influencia en la estabilidad química del ingrediente farmacológicamente activo, en su concentración máxima en forma de dispersión con una vida útil suficiente y en su velocidad de flujo.

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 poliacrilato es preferiblemente de como máximo un 1,10% en peso, más preferiblemente como máximo un 1,05% en peso, de forma todavía más preferente como máximo un 1,00% en peso, de forma aún más preferente como máximo un 0,95% en peso,

- de forma incluso más preferente como máximo un 0,90% en peso, de forma totalmente preferente como máximo un 0,85% en peso y en particular como máximo un 0,80% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca). 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 poliacrilato es preferiblemente de al menos un 0,35% en peso, más preferiblemente como mínimo un 0,40% en peso, de forma todavía más preferente como mínimo un 0,45% en peso, de forma aún más preferente como mínimo un 0,55% en peso, de forma incluso más preferente como mínimo un 0,60% en peso, de forma totalmente preferente como mínimo un 0,65% en peso y en particular como mínimo un 0,70% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva (total por unidad seca).
- 5
- 10 De acuerdo con esta realización, la capa adhesiva preferiblemente contiene el ingrediente farmacológicamente activo, el adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato y sustancias auxiliares opcionales (excipientes), tales como uno o más intensificadores de penetración percutánea, antioxidantes y similares.
- 15 De acuerdo con esta realización, la capa adhesiva comprende el adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato preferiblemente en combinación con un inhibidor de cristalización, que preferiblemente comprende polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25), y/o en combinación con un componente de permeación, que preferiblemente comprende dipropilenglicol, opcionalmente en combinación con o alcohol oleílico. Se prefiere en máxima medida la combinación de dipropilenglicol (intensificador de permeación) con polivinilpirrolidona (inhibidor de cristalización). Preferiblemente, el contenido del dipropilenglicol y de la polivinilpirrolidona y el alcohol oleílico opcionalmente presentes, respectivamente, está en cada caso, independientemente unos de otros, dentro del intervalo de un 0,1 a un 20% en peso, más preferiblemente un 0,2 a un 15% en peso, de forma todavía más preferente un 0,5 a un 10% en peso, de forma aún más preferente un 1,0 a un 9,0% en peso, de forma incluso más preferente un 2,0 a un 8,0% en peso, de forma totalmente preferente un 3,0 a un 7,0% en peso y en particular un 4,0 a un 6,0% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva. Cuando la polivinilpirrolidona está presente como inhibidor de cristalización y/o el alcohol oleílico está presente como intensificador de penetración percutánea adicional, además del dipropilenglicol, la relación de pesos relativa entre el dipropilenglicol y la polivinilpirrolidona y el alcohol oleílico, respectivamente, está preferiblemente dentro del intervalo de 10:1 a 1:10, más preferiblemente 7,5:1 a 1:7,5, de forma todavía más preferente 5:1 a 1:5, de forma aún más preferente 4:1 a 1:4, de forma incluso más preferente 3:1 a 1:3, de forma totalmente preferente 2:1 a 1:2 y en particular 1,5:1 a 1:1,5.
- 20
- 25
- 30

Se ha descubierto sorprendentemente que la combinación de dipropilenglicol como intensificador de permeación y polivinilpirrolidona (Kollidon 25) como inhibidor de cristalización proporciona un comportamiento de permeación particularmente beneficioso del ingrediente farmacológicamente activo a través de la piel, especialmente en capas adhesivas que contienen adhesivos sensibles a la presión basados en poliacrilato.

- 35 En la tabla siguiente se muestran como realizaciones C<sup>1</sup> a C<sup>12</sup> composiciones preferentes de capas adhesivas que comprenden adhesivos sensibles a la presión basados en poliacrilato (todos los valores como porcentajes en relación al peso total de la capa adhesiva, total por unidad seca):

[% en peso]	C <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>4</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>6</sup>
ingrediente farmac. activo (base libre)	0,15-1,35	0,17-1,30	0,25-1,25	0,30-1,20	0,35-1,15	0,40-1,10
adhesivo sensible a la presión basado en acrilato	35,65-99,85	42,17-99,80	48,75-99,75	55,30-98,70	61,85-98,15	63,40-97,50
intensificador(es) de penetración percutánea	0-45,00	0-40,00	0-35,00	1,00-30,00	1,50-25,00	2,00-20,00
otros excipientes	0-18,00	0-16,50	0-15,00	0-13,50	0-12,00	0-10,50
	C <sup>7</sup>	C <sup>8</sup>	C <sup>9</sup>	C <sup>10</sup>	C <sup>11</sup>	C <sup>12</sup>
ingrediente farmac. activo (base libre)	0,45-1,05	0,50-1,00	0,55-0,95	0,60-0,90	0,65-0,85	0,70-0,80
adhesivo sensible a la presión basado en acrilato	72,45-96,55	76,50-94,00	79,05-92,95	81,60-91,90	84,15-90,85	86,70-89,80
intensificador(es) de penetración percutánea	2,50-17,50	5,00-15,00	6,00-14,00	7,00-13,00	8,00-12,00	9,00-11,00
otros excipientes	0,50-9,00	0,50-7,50	0,50-6,00	0,50-4,50	0,50-3,00	0,50-1,50

Se ha descubierto inesperadamente que, a concentraciones dentro del intervalo de un 0,50 a un 1,00% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva que contiene un polímero de acrilato (total por unidad

- seca), el ingrediente farmacológicamente activo puede formularse en forma de una dispersión molecular que tiene una vida útil satisfactoria, es decir no tiende a recrystalizarse, y velocidades de flujo excelentes. A este respecto, el polímero de acrilato es superior al polímero de silicona, especialmente cuando contiene uno o más intensificadores de permeación percutánea seleccionados entre dipropilenglicol y alcohol oleílico y/o un inhibidor de cristalización tal como polivinilpirrolidona.

Preferiblemente, los copolímeros de acrilato preferentes de acuerdo con cualquiera de las realizaciones B<sup>1</sup> a B<sup>8</sup> pueden estar contenidos en cualquiera de las composiciones preferentes de capas adhesivas de acuerdo con cualquiera de las realizaciones C<sup>1</sup> a C<sup>12</sup>, es decir: B<sup>1</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>1</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>1</sup>C<sup>12</sup>; B<sup>2</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>2</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>2</sup>C<sup>12</sup>; B<sup>3</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>3</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>3</sup>C<sup>12</sup>; B<sup>4</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>4</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>4</sup>C<sup>12</sup>; B<sup>5</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>5</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>5</sup>C<sup>12</sup>; B<sup>6</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>6</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>6</sup>C<sup>12</sup>; B<sup>7</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>7</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>7</sup>C<sup>12</sup>; B<sup>8</sup>C<sup>1</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>2</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>3</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>4</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>5</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>6</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>7</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>8</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>9</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>10</sup>, B<sup>8</sup>C<sup>11</sup> y B<sup>8</sup>C<sup>12</sup>.

- En otra realización preferente, el adhesivo sensible a la presión contenido en la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en poliisobutileno (por ejemplo Duro-Tak® 87-6908).

En otra realización preferente más, el adhesivo sensible a la presión contenido en la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en caucho estirénico (adhesivo sensible a la presión basado en poliestireno) (por ejemplo Duro-Tak® 87-6911).

- 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 poliacrilato diferentes, o una combinación de un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato con un adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona; o una combinación de un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato con un adhesivo sensible a la presión basado en poliisobutileno o un adhesivo sensible a la presión basado en caucho estirénico; o una combinación de un adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona con un adhesivo sensible a la presión basado en poliisobutileno o un adhesivo sensible a la presión basado en caucho estirénico.

- 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 contenidos de manera convencional en parches farmacéuticos.

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

- Preferiblemente, el contenido del 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, especialmente cuando la capa adhesiva no contiene el ingrediente farmacológicamente activo (teniendo en cuenta que después de la fabricación se produce normalmente un intercambio del ingrediente farmacológicamente activo entre capas adyacentes hasta alcanzarse un equilibrio), el área de la capa adhesiva corresponde al área del parche farmacéutico.

- En otra realización preferente, especialmente cuando la capa adhesiva contiene el ingrediente farmacológicamente activo, 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 interior 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 con 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%.

- 5 Preferiblemente, después de 3 meses de almacenamiento del parche farmacéutico a  $5\pm 3^{\circ}\text{C}$  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

- 10 – el ingrediente farmacológicamente activo está presente en forma de base libre y/o la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 0,50% 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  $10\text{ ng}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ; y/o
- 15 – el parche farmacéutico proporciona concentraciones plasmáticas 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 al menos  $100\text{ pg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ; 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
- 20 – la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en poliácrlato, 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
- la capa adhesiva comprende un copolímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo; y/o
- 25 – la capa adhesiva contiene uno o más intensificadores de la penetración percutánea, preferiblemente seleccionados del grupo consistente en transcutol (monoetil dietilenglicol éter), alcohol oleílico, dipropilenglicol y mezclas de los mismos; y/o
- la capa adhesiva contiene uno o más inhibidores de cristalización, preferiblemente seleccionados entre polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25); y/o
- 30 – la capa adhesiva comprende un antioxidante en una cantidad en el intervalo de un 0,01 a un 10% en peso.

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
- 35 – la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 0,20% en peso, en relación 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 polisilicona; y/o
- 40 – la capa adhesiva contiene uno o más intensificadores de la penetración percutánea, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en transcutol (monoetil dietilenglicol éter), alcohol oleílico, dipropilenglicol y mezclas de los mismos; y/o
- la capa adhesiva contiene uno o más inhibidores de cristalización, preferiblemente seleccionados entre polivinilpirrolidona (por ejemplo Kollidon 25).
- 45 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).
- 50 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 de intensidad moderada a fuerte. El dolor puede ser agudo o crónico, central o periférico, visceral o neuropático.

- El parche farmacéutico de acuerdo con la invención es adecuado para el uso en el tratamiento de dolor neuropático, preferiblemente dolor neuropático crónico, tal como neuropatía diabética dolorosa.
- 55 Preferiblemente, el dolor es moderado, fuerte, o entre moderado y fuerte.

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 las 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 su 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 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 invención, una sal fisiológicamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de dolor neuropático como se describe más arriba.

El dolor neuropático central se produce por lesiones de la médula espinal, en la esclerosis múltiple y en algunas 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 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.

El dolor nociceptivo se refiere a la molestia que resulta cuando un estímulo causa daño tisular en los músculos, en los huesos, en la piel o en órganos internos. Para los fines de la descripción, el dolor nociceptivo está causado por la 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 es 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 ha producido durante al menos 3 meses. Preferiblemente, el dolor nociceptivo crónico está seleccionado 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 a trastorno de pánico [ansiedad paroxística episódica] [F41.0]; trastornos disociativos [de conversión] [F44]; trastorno 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 específica [I20.9]; otros trastornos específicos 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 específicas de dientes y de sus estructuras de sostén [K08.8]; otras enfermedades específicas de los maxilares [K10.8]; otras lesiones y las no específicas de la mucosa bucal [K13.7]; glosodinia [K14.6]; otras enfermedades específicas del ano y del recto [K62.8]; dolor articular [M25.5]; dolor en hombro [M25.51]; trastornos sacrococcígeos, no clasificados de otro modo [M53.3]; dorsalgia [M54.]; radiculopatía [M54.1]; cervicalgia [M54.2]; ciática [M54.3]; lumbago no específico [M54.5]; dolor en la columna dorsal [M54.6]; otras dorsalgias [M54.8]; dorsalgia, no específica [M54.9]; otras lesiones del hombro [M75.8]; otros trastornos de los tejidos blandos, no clasificados en otro epígrafe [M79]; mialgia [M79.1]; neuralgia y neuritis, inespecíficas [M79.2]; dolor en miembro [M79.6]; otros trastornos especificados del hueso [M89.8]; cólico renal, inespecífico [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 inespecíficos [R10.4]; flatulencia y afecciones afines [R14]; rigidez abdominal [R19.3]; otras alteraciones de la sensibilidad cutánea y las inespecíficas [R20.8]; dolor asociado con la micción [R30]; otros síntomas y signos que involucran el sistema urinario y los no inespecíficos [R39.8]; cefalea [R51]; dolor, no clasificado en otro epígrafe [R52]; dolor agudo [R52.0]; dolor crónico intratable [R52.1]; otro dolor crónico [R52.2]; dolor, inespecífico [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 otro epígrafe [T85.8]; refiriéndose la información entre corchetes a la clasificación de acuerdo con la 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.

- En una realización preferente, el parche farmacéutico está diseñado para la aplicación en la piel durante un periodo de aplicación A, seguido de un periodo de tratamiento T durante el cual no se aplica ningún parche farmacéutico en la piel. Así, de acuerdo con esta realización, puede lograrse una administración continua del ingrediente farmacológicamente activo retirando un parche farmacéutico usado una vez finalizado el periodo de aplicación A y sustituyéndolo por un parche farmacéutico nuevo una vez finalizado también el periodo de tratamiento. Se ha descubierto sorprendentemente que la semivida farmacológica  $t_{1/2}$  del ingrediente farmacológicamente activo es comparativamente alta, de manera que su efecto farmacológico dura mucho tiempo después de haberse interrumpido o terminado la administración. En la tabla siguiente se resumen como realizaciones D<sup>1</sup> a D<sup>17</sup> las duraciones preferentes del periodo de aplicación A y del periodo de tratamiento T:

[días]	D <sup>1</sup>	D <sup>2</sup>	D <sup>3</sup>	D <sup>4</sup>	D <sup>5</sup>	D <sup>6</sup>	D <sup>7</sup>	D <sup>8</sup>	D <sup>9</sup>	D <sup>10</sup>	D <sup>11</sup>	D <sup>12</sup>	D <sup>13</sup>	D <sup>14</sup>	D <sup>15</sup>	D <sup>16</sup>	D <sup>17</sup>
A	1	1	2	2	1	3	2	3	3	1	4	2	4	3	4	4	3,5
T	1	2	1	2	3	1	3	2	3	4	1	4	2	4	3	4	3,5

- Los lugares de la piel donde se debe 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.

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.

- 5 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.

- 10 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 limitan su alcance.

Para los fines de la descripción, "API" se refiere al ingrediente farmacológicamente activo en forma de su base libre a no ser que se indique expresamente otra cosa.

- 15 Para los fines de la descripción "DEGR1", "DEGR2", "DEGR3" y "DEGR4" son productos de degradación del API identificados. Se ha confirmado que DEGR2 no es tóxico.

### **Ejemplos**

Instrucciones de trabajo con respecto a la resistencia al pelado

La resistencia al pelado es la fuerza, medida en newton, que debe ejercerse para retirar el parche a una velocidad definida de una placa de ensayo de acero inoxidable.

- 20 *Equipo y materiales*

Dispositivo de ensayo de tracción (por ejemplo Zwick BT1-FR2.5TN.D14), incluyendo PC/aplicación

Célula de carga adecuada (por ejemplo 100 N)

Agarres que permiten una medición en ángulo de 90°

Aparato de pelado (mesa deslizante), para medir en ángulo de 90°

- 25 Placa de ensayo de acero inoxidable, por ejemplo V4A-AISI 316L

Ayuda de separación: cinta adhesiva (por ejemplo tesafix 4963)

Limpiador: acetona

Troquelado y matriz de troquelado (25 mm de anchura)

### *Preparación de muestras*

- 30 Se troquelean de los parches tiras de 25 mm de anchura, que se equilibran con respecto a las condiciones climáticas de medición ( $23^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$  /  $50\% \pm 10\%$  de h.r.) durante al menos 2 horas antes de la medición.

### *Procedimiento de ensayo*

Se instalan la célula de carga de 100 N y la mesa deslizante, incluyendo la placa de acero inoxidable. La placa de ensayo se limpia con acetona.

- 35 Después se fija al parche la ayuda de separación, se retira por completo el material soporte del parche y se adhiere el parche a la placa de acero inoxidable sin presión, burbujas de aire ni arrugas. A continuación se fija la ayuda de separación a la pinza del dispositivo de ensayo de tracción de tal manera que el parche se pele de la placa de ensayo en un ángulo de 90° a una velocidad de ensayo de 300 mm/min. La medida debe realizarse en un espacio de tiempo de 30 a 60 segundos después de adherir la muestra a la placa de ensayo.

- 40 *Evaluación de los datos*

El procedimiento estándar comprende 6 muestras. El promedio entre las fuerzas medias que se presentan dentro del intervalo de medición se indica en N/25 mm.

### **Ejemplo 1:**

- 45 Se prepararon parches, con una secuencia de capas de capa protectora/capa adhesiva/capa protectora y que diferían en cuanto a la formulación del adhesivo, de la siguiente manera:

## Adhesivos utilizados:

- Duro-Tak 87-9301: 36,90% en peso de sólidos; acrílico no funcional (sin grupos hidroxilo ni grupos carboxilo)
- 5 Durotak 87-2287: 51,00% en peso de sólidos; copolímero de acetato de vinilo (28%), acrilato de 2-etilhexilo (67%), acrilato de hidroxietilo (4,9%) y metacrilato de glicidilo (0,01%)
- Durotak 87-4098: 39,66% en peso de sólidos; copolímero de acrilato de 2-etilhexilo y acetato de vinilo BIO PSA 7-4503 59,40% en peso de sólidos; adhesivo de silicona, no funcional, no reactivo, especialmente con grupos amino.

- 10 Se prepararon en viales de 20 ml formulaciones adhesivas de API a un 1% en peso y un 3% en peso en diferentes adhesivos y se mezclaron en una mezcladora de rodillos. Se comprobó que el API a un 1% en peso y un 3% en peso en Duro-Tak 87-2287 (ej. 1-3 y 1-4) era insoluble. Las otras formulaciones adhesivas basadas en acrilato se utilizaron para vaciar una hoja en una película de polietileno o poliéster revestida de silicona (material soporte Loparex Primeliner® FLS). Las formulaciones adhesivas basadas en silicona (ej. 1-7 y 1-8) se vaciaron sobre una película de poliéster revestida de fluoropolímero (material soporte 3M Scotchpak® 1022). Se utilizó una máquina Gardco Automatic Drawdown para esparcir el adhesivo con un espesor objetivo de 100 g/m<sup>2</sup>. La hoja se secó durante cinco minutos a temperatura ambiente, a continuación durante siete minutos a 92°C. Se laminó con otra hoja de la capa protectora respectiva. Las hojas se examinaron visualmente para verificar la solubilidad del API y se comprobaron en cuanto a cristalización. Las
- 15 hojas se cortaron en parches redondos (3,9 cm<sup>2</sup>), se almacenaron a temperatura ambiente en bolsas de polipropileno con cierre de cremallera y se comprobaron en cuanto a la formación de cristalización con el
- 20 tiempo.

Ingredientes de capa adhesiva [g] <sup>1)</sup> (% en peso seco) <sup>2)</sup>	Ej. 1-1 form.1	Ej. 1-2 form.2	Ej. 1-3 form.3	Ej. 1-4 form.4	Ej. 1-5 form.5	Ej. 1-6 form.6	Ej. 1-7 form.7	Ej. 1-8 form.8
API base libre adhesivo de polímero acrílico (DT87-9301)	0,05 (1) 13,41 (99)	0,15 (3) 13,14 (97)	0,05 (1) -	0,15 (3) -	0,05 (1) -	0,15 (3) -	0,05 (1) -	0,15 (3) -
adhesivo de polímero acrílico (DT87-2287)	-	-	9,71 (99)	9,51 (97)	-	-	-	-
adhesivo de polímero acrílico (DT87-4098)	-	-	-	-	12,48 (99)	12,23 (97)	-	-
adhesivo de silicona BIO PSA 7-4503	-	-	-	-	-	-	12,48 (99)	12,23 (97)
tolueno adicional	0,25 (-)	0,25 (-)	0,50 (-)	0,50 (-)	0,25 (-)	0,25 (-)	-	-
isopropanol adicional	0,25 (-)	0,25 (-)	0,50 (-)	0,50 (-)	0,25 (-)	0,25 (-)	-	-
solubilidad de API en adhesivo	soluble	soluble	insoluble	insoluble	soluble	soluble	soluble	soluble
aspecto de hoja vaciada	transp.	turbio	-	-	transp.	turbio	algo de API sin disolver	algo de API sin disolver



1): composición adhesivo (5 g lote) después de mezclar; 2): composición de capa adhesiva después de secar

### Ejemplo 2:

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, se prepararon otros parches que contenían transcutol, alcohol oleílico o dipropilenglicol como aditivos. A continuación se resumen las formulaciones de los adhesivos y los resultados:

Ingredientes de capa adhesiva [g] <sup>1)</sup> (% en peso seco) <sup>2)</sup>	Ej. 2-1	Ej. 2-2	Ej. 2-3	Ej. 2-4	Ej. 2-5	Ej. 2-6
API base libre	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)
adhesivo de polímero acrílico (DT87-9301)	12,74 (94)	12,74 (94)	12,74 (94)	-	-	-
adhesivo de silicona BIO PSA 7-4503	-	-	-	7,91 (94)	7,91 (94)	7,91 (94)
transcutol	0,25 (5)	-	-	0,25 (5)	-	-
alcohol oleílico	-	0,25 (5)	-	-	0,25 (5)	-
dipropilenglicol	-	-	0,25 (5)	-	-	0,25 (5)
solubilidad de API en mezcla de adhesivo	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	insoluble
aspecto de hoja vaciada	transp.	transp.	transp.	transp.	transp.	-

1): composición adhesivo (5 g lote) después de mezclar; 2): composición de capa adhesiva después de secar

Se llevó a cabo un estudio de permeación *in vitro* con las formulaciones de adhesivo de los parches para demostrar la permeación del fármaco a través de membranas sintéticas. Los experimentos *in vitro* se efectuaron utilizando un aparato Hanson Microette Franz Cell. La celda de difusión de Franz consta de un compartimento donador y un compartimento receptor. Se fijó un disco de dosificación con forma de rosquilla (diámetro interior 15 mm) sobre cada membrana y se aplicaron sobre la membrana aproximadamente 300 mg de la formulación de adhesivo, para cubrir el compartimento del disco de dosificación. La membrana se intercaló entre los dos compartimentos. Como medio receptor se utilizó una solución acuosa de PEG-400 al 40% (% en volumen de PEG-400). La temperatura de las celdas de difusión se mantuvo en 32,5°C ± 0,5°C. En momentos predeterminados (2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas) se tomaron muestras (alícuotas de 500 µl) del compartimento receptor, que se reemplazaron inmediatamente por el mismo volumen de medio receptor fresco. El área de permeación (superficie efectiva del pocillo de muestra) era de 1,76 cm<sup>2</sup> y el volumen de la celda de Franz individual era de 7 ml.

Las membranas sintéticas seleccionadas fueron: nailon µm, polisulfona 0,45 µm, acetato de celulosa 0,45 µm y SilTech (no porosa, silicona).

Se efectuaron estudios de flujo con las cinco formulaciones de adhesivo utilizando una membrana de nailon. A continuación se resumen los resultados de permeabilidad expresados en términos de cantidad acumulativa (Q; µg/cm<sup>2</sup>) y flujo (µg/cm<sup>2</sup> x h):

Ejemplo	Tiempo de flujo total	Q permeada (µg)	Q por área de superficie <sup>1)</sup> (µg/cm <sup>2</sup> )	Flujo = dQ/dT (µg/cm <sup>2</sup> h)
2-1	24 h	9,60	5,45	0,20
2-2	24 h	0,0	0,0	0,00
2-3	24 h	24,60	13,98	0,44
2-4	24 h	11,80	6,70	0,44
2-5	24 h	0,70	0,40	0,03

1): área efectiva del pocillo de muestra: 1,76 cm<sup>2</sup>

El Ej. 2-3 muestra la mejor permeación a través de membranas de nailon.

En base a estos resultados, se llevó a cabo un estudio de flujo comparativo de la formulación de adhesivo del Ej. 2-3 utilizando membranas de nailon, polisulfona, acetato de celulosa y SilTech (silicona). La membrana de nailon se llevó por duplicado para verificar la reproducibilidad de la permeación a través de esta membrana. En la tabla siguiente se muestra un resumen de los resultados:

Membrana	Tiempo de flujo total	Q permeada ( $\mu\text{g}$ )	Q por área de superficie <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Flujo = $dQ/dT$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ h)
Polisulfona	24 h	23,08	13,12	0,40
Nailon	24 h	20,74	11,78	0,35
Nailon	24 h	20,53	11,67	0,36
Acetato de celulosa	24 h	17,09	9,71	0,39
SilTech (silicona)	24 h	15,61	8,87	0,38
1): área efectiva del pocillo de muestra: $1,76 \text{ cm}^2$				

- 5 Como resultado, el nailon y el acetato de celulosa produjeron los resultados más controlados, es decir membranas que mostraban la menor permeación que sería potencialmente indicativa de un modelo *ex vivo*. Estas membranas representan polaridades opuestas, siendo el acetato de celulosa altamente polar y poroso ( $0,45 \mu\text{m}$ ) y siendo la silicona no polar y no porosa. Las otras 3 membranas presentaron una gran permeación inicial y una disminución considerable, lo que indica que la membrana no permite un control de la velocidad, sino que es simplemente una membrana que permite la disolución del fármaco de la matriz de adhesivo.

### Ejemplo 3:

- 10 Se prepararon parches a partir de la composición de adhesivo del parche según el Ej. 2-3 (Ej. 3-1) y a partir de otras seis composiciones de adhesivo que contenían transcutol, alcohol oleílico y/o dipropilenglicol como aditivos.

- 15 Las formulaciones de adhesivo se prepararon en viales de 20 ml y se mezclaron en una mezcladora de rodillos. Las formulaciones se utilizaron para vaciar una hoja en una película de polietileno o poliéster revestida de silicona (material soporte Loparex Primeliner® FLS). Se utilizó una máquina Gardco Automatic Drawdown para esparcir el adhesivo con un espesor objetivo de  $100 \text{ g}/\text{m}^2$ . La hoja se secó durante cinco minutos a temperatura ambiente, a continuación durante siete minutos a  $92^\circ\text{C}$ . Se laminó con un laminado de poliéster (capa superficial 3M Scotchpak® 9754, película de poliéster con una capa de termosellado de copolímero de etileno acetato de vinilo). Se cortaron de cada hoja algunos parches redondos de  $3,9 \text{ cm}^2$  y se empaquetaron los mismos en bolsas de lámina termosellada.

- 20 Los parches se examinaron visualmente para verificar la solubilidad del API y se comprobaron en cuanto a cristalización. Las hojas se almacenaron a temperatura ambiente en bolsas de polipropileno con cierre de cremallera y se comprobaron en cuanto a la formación de cristalización con el tiempo.

A continuación se resumen las formulaciones de adhesivo finales y los resultados:

Ingredientes de capa adhesiva [g] (% en peso seco)	Ej. 3-1	Ej. 3-2	Ej. 3-3	Ej. 3-4	Ej. 3-5	Ej. 3-6	Ej. 3-7
API base libre	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)	0,05 (1)
adhesivo de polímero acrílico (DT87-9301)	12,74 (94)	11,07 (89)	10,45 (84)	11,07 (89)	11,07 (89)	11,07 (89)	10,45 (84)
transcutol	-	-	-	0,25 (5)	-	-	-
alcohol oleílico	-	-	-	-	0,25 (5)	-	-
dipropilenglicol	0,25(5)	0,50 (10)	0,75 (15)	0,25 (5)	0,25 (5)	0,25 (5)	0,25 (5)
polivinilpirrolidona (Kollidon 25)	-	-	-	-	-	0,25 (5)	0,50 (10)
solubilidad de API en mezcla de adhesivo	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble	soluble
aspecto de hoja vaciada inmediatamente después producción	transp.	transp.	transp.	transp.	transp.	transp.	transp.
aspecto de hoja vaciada después de 7 días	transp.	turbio, desigual	transp.	transp.	transp.	transp.	turbio, desigual

De acuerdo con el ejemplo 2, se llevó a cabo un estudio de flujo comparativo en los parches utilizando membranas de acetato de celulosa y silicona.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 y 2, así como en las tablas siguientes.

Membrana de celulosa:

Ejemplo	Tiempo de flujo total	Q permeada ( $\mu\text{g}$ )	Q por área de superficie <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Flujo = $dQ/dT$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ )
3-1	24 h	4,10	2,33	0,19
3-1	24 h	7,15	4,06	0,18
3-3	24 h	0,53	0,30	0,02
3-4	24 h	7,35	4,17	0,17
3-5	24 h	26,90	15,28	0,64
3-6	24 h	23,17	13,16	0,77

1): área efectiva del pocillo de muestra:  $1,76 \text{ cm}^2$

5

Membrana Sil-Tech (silicona):

Ejemplo	Tiempo de flujo total	Q permeada ( $\mu\text{g}$ )	Q por área de superficie <sup>1)</sup> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Flujo = $dQ/dT$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ h}$ )
3-1	24 h	7,38	4,19	0,15
3-1	24 h	7,26	4,13	0,14
3-3	24 h	8,63	4,90	0,21
3-4	24 h	6,18	3,51	0,13
3-5	24 h	16,31	9,27	0,37
3-6	24 h	20,49	11,64	0,39

1): área efectiva del pocillo de muestra:  $1,76 \text{ cm}^2$

- 10 Los resultados anteriores indican que los Ejemplos 3-5 y 3-6 muestran los mejores perfiles de flujo cuando se utilizan membranas tanto polares (acetato de celulosa) como no polares (silicona), aunque el flujo es mayor con las membranas de acetato de celulosa.

#### Ejemplo 4:

- 15 De acuerdo con el Ejemplo 3, se preparó un parche a partir de la composición de adhesivo de acuerdo con el parche del Ejemplo 2-4, una película de poliéster revestida de fluoropolímero (3M Scotchpak® 1022) como capa protectora y un laminado de poliéster (3M Scotchpak® 9754, película de poliéster con una capa de termosellado de copolímero de etileno acetato de vinilo) como capa superficial.

- 20 Se llevó a cabo un estudio comparativo para evaluar el comportamiento de permeación del API a partir de los parches transdérmicos de acuerdo con los Ejemplos 3-5, 3-6 y 4-1 a través de constructos de piel artificial en comparación con dos soluciones (solución A:  $300 \mu\text{g}/\text{ml}$  de API en etanol/DMSO/PEG 200 = 8:1:1; solución B: solución saturada de API en PEG 400).

- 25 Aunque el comportamiento de las dos soluciones fue mejor que el comportamiento de los parches transdérmicos, estos ensayos revelaron que el ingrediente farmacológicamente activo, cuando está contenido en un parche farmacéutico, puede penetrar también en y a través de piel artificial. Además, estos ensayos indican que los parches farmacéuticos que contienen el ingrediente farmacológicamente activo en un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato (fármaco en el adhesivo) son superiores, con respecto al comportamiento de permeación en la piel, a los parches farmacéuticos que contienen el ingrediente farmacológicamente activo en un adhesivo sensible a la presión basado en polisilicona (fármaco en el adhesivo).

#### Ejemplo 5:

- 30 Se llevó a cabo un ensayo de la estabilidad química con los parches de los Ejemplos 3-5, 3-6 y 4. A continuación están resumidas las condiciones y las cantidades de impurezas DEGR1 y DEGR2 detectadas:

Ej.	Momento	Condiciones de almacenamiento [°C/% h.r.]	Prueba [%]	Impureza DEGR1 [%]	Impureza DEGR2 [%]
3-5	inicio	-/-	105,48	1,12	0,33
	1 mes	40/75	103,97	1,25	0,59
	6 días	60/-	105,61	1,44	0,88
4	inicio	-/-	108,33	n.d.	0,36
	1 mes	40/75	104,79	n.d.	0,40
	6 días	60/-	108,77	n.d.	0,41
3-6	inicio	-/-	106,58	1,15	0,32
	1 mes	40/75	105,35	1,28	0,42
	6 días	60/-	105,82	1,34	0,56
n.d.: no detectada; h.r.: humedad relativa					

Dado que DEGR2 de por sí presenta actividad farmacológica y no es tóxico, de los datos anteriores puede deducirse que la formulación 4 es estable en almacenamiento, mientras que la estabilidad en almacenamiento de las formulaciones 3-5 y 3-6 no es satisfactoria.

#### Ejemplo 6:

- 5 Los parches de acuerdo con los ejemplos anteriores mostraron algo de recristalización de las matrices que contenían un 1% en peso de API. Con el fin de desarrollar cargas de API máximas que no se recristalicen, se prepararon, según el procedimiento siguiente, variaciones de los parches de acuerdo con los Ejemplos 3-5, 3-6 y 4-1, que contenían cantidades variables de API.

- 10 Se disolvió API en forma de base libre en isopropanol/tolueno (1:1). Se somete la solución a ultrasonidos, se añaden los demás ingredientes y se agita la mezcla durante la noche. Se utiliza una máquina Gardco Automatic Drawdown para esparcir la composición de adhesivo con un espesor de 100 g/m<sup>2</sup> (a no ser que se indique otra cosa) sobre una capa protectora. El laminado se seca durante diez minutos a temperatura ambiente y durante 10 minutos a 70°C antes de laminarlo con una hoja de capa superficial y cortarlo al tamaño deseado (9 cm<sup>2</sup> unidad). Los parches resultantes se examinaron mediante microscopio en cuanto a la
- 15 recristalización en 5 condiciones de almacenamiento después de una 1, 2 y 4 semanas.

Condiciones de almacenamiento:

- a) 2-8°C
- b) 40°C/75% humedad relativa, abierto al aire
- c) 40°C/75% humedad relativa, sellado
- d) 25°C/60% humedad relativa, sellado

- 20 Capa protectora: película de poliéster o polietileno revestida de silicona (Loparex Primeliner® FLS), utilizada para los adhesivos basados en acrilato
- película de poliéster revestida de fluoropolímero (3M Scotchpak® 1022), utilizada para los adhesivos basados en silicona

25

Capa superficial:

laminado de poliéster (3M Scotchpak® 9754, película de poliéster con una capa de termosellado de copolímero de etileno acetato de vinilo)

Ej.	Excipientes (% en peso seco)	API (% peso seco)	físicoquímicamente estable tras 4 semanas en todas las condiciones ensayadas
6-1	Bio-PSA 4503/transcutol(94/5)	1	no
6-2	Bio-PSA 4503/transcutol(94,5/5)	0,5	no
6-3	Bio-PSA 4503/transcutol(94,6/5)	0,4	no
6-4	Bio-PSA 4503/transcutol(94,7/5)	0,3	no
6-5	Bio-PSA 4503/transcutol(94,8/5)	0,2	sí

6-6	DT87-9301/alcohol oleílico/DPG (89/5/5)	1	no
6-7	DT87-9301/alcohol oleílico/DPG(89,1/5/5)	0,9	no
6-8	DT87-9301/alcohol oleílico/DPG(89,2/5/5)	0,8	no
6-9	DT87-9301/alcohol oleílico/DPG(89,3/5/5)	0,7	no
6-10	DT87-9301/alcohol oleílico/DPG(89,5/5/5)	0,5	sí
6-11	DT87-9301/PVP/DPG (88,5/5/5)	1,5	no
6-12	DT87-9301/PVP/DPG (88,75/5/5)	1,25	no
6-13	DT87-9301/PVP/DPG (89/5/5)	1	no
6-14	DT87-9301/PVP/DPG (89,25/5/5)	0,75	sí
6-15	DT87-9301/PVP/DPG (89,5/5/5)	0,5	sí

PVP: polivinilpirrolidona (Kollidon 25); DPG: dipropilenglicol

De los datos anteriores puede deducirse que en las capas de adhesivo basado en poliacrilato puede lograrse una carga de API considerablemente mayor que en las capas de adhesivo basado en polisilicona. Además, de los datos anteriores puede deducirse que en presencia de polivinilpirrolidona (PVP) puede lograrse una carga de API considerablemente mayor que en presencia de alcohol oleílico.

### 5 Ejemplo 7:

Se prepararon variaciones del parche de acuerdo con el Ej. 6-14 (adhesivo acrílico) según el procedimiento del Ejemplo 6 utilizando diferentes antioxidantes. Se determinó la cantidad de impureza DEGR1:

Ej.	Antioxidante [1% en peso]	Otros excipientes [% en peso]	DEGR1 [%]
7-1	alfa-tocoferol	DT87-9301/PVP/DPG/API (88,25/5/5/0,75)	0,90
7-2	butil hidroxitolueno	9301/PVP/DPG/API (88,25/5/5/0,75)	0,86
7-3	galato de n-propilo	9301/PVP/DPG/API (88,25/5/5/0,75)	0,93

De los datos anteriores, puede deducirse que, en comparación con la formulación 3-6 del Ejemplo 5 (1,15%), la adición de antioxidantes reduce el contenido inicial del producto de degradación DEGR1 no deseado. A este respecto, los efectos estabilizadores de los diferentes antioxidantes son equivalentes entre sí.

### Ejemplo 8:

Se prepararon parches de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, uno basado en el adhesivo de acrilato Durotak 87-9301 y los demás basados en el adhesivo de acrilato Durotak 87-4287. Además, se varió el peso por unidad de superficie del adhesivo. Los parches resultantes se expusieron a ensayos de estabilidad a la fatiga y a corto plazo y se determinó la cantidad de impurezas DEGR1 y de API.

Formulación A: DT87-9301/PVP/DPG/API (89,25/5/5/0,75)

Formulación B-1: DT87-4287/PVP/DPG/API (89,25/5/5/0,75)

Formulación B-2: DT87-4287/PVP/DPG/BHT/API (88,25/5/5/1,00/0,75)

Durotak 87-4287 (40% en peso de sólidos, copolímero de acetato de vinilo (17-40%), acrilato de 2-etilhexilo (55-75%) y acrilato de hidroxietilo (5,2%)).

Ej.	Form.	peso por unidad de superficie adhesivo [g/m <sup>2</sup> ]	Tamaño de lote [g]	Inicio DEGR1 [% en peso]	1 mes 40°C/ 75% h.r. DEGR1 [% en peso]	6 días/60°C DEGR1 [% en peso]
8-1	A	100	180	0,95	no ensayado	no ensayado
8-2	B-1	100	40	0,21	1,06	1,30
8-3	B-1	55	40	0,15	0,70	0,85
8-4	B-2	100	40	0,19	0,77	0,99
8-5	B-2	55	40	0,14	0,58	0,71
8-6	B-2	100	140	0,19	no ensayado	0,63
8-7	B-2	55	140	0,17	1,06	0,57

De la tabla anterior se desprende que el cambio del adhesivo acrílico Durotak 87-9301 a Durotak 87-4287 lleva a un nivel considerablemente disminuido de DEGR1 después de la producción. La cantidad de DEGR1 depende además del peso por unidad de superficie y del espesor del adhesivo.

Los parches de acuerdo con el Ejemplo 8-7 se eligieron para estudios de estabilidad a corto plazo y acelerados adicionales:

Momento/ condiciones	Prueba [%]	DEGR1 [%peso]	DEGR2 [%peso]	RRT 0.55 [%peso]	RRT 0.59 [%peso]	RRT 0.31 [%peso]	RRT 0.40 [%peso]	Suma total [%peso]	Suma desconocida [%peso]
Inicio	123,16	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00
1 mes 40°C/75%h.r.	101,67	1,06	0,18	0,09	0,00	0,00	0,00	1,32	0,09
3 meses 40°C/75%h.r.	103,75	1,10	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	1,23	0,00
4,5 meses 40°C/75%h.r.	96,5	1,13	0,23	0,06	0,05	0,00	0,08	1,55	0,18

5

Momento/ condiciones	Prueba [%]	DEGR1 [%peso]	DEGR2 [%peso]	RRT 0.55 [%peso]	RRT 0.59 [%peso]	RRT 0.31 [%peso]	RRT 0.40 [%peso]	Suma total [%peso]	Suma desc. [%peso]
Inicio	123,16	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00
1 mes 2-8°C	95,45	0,50	0,06	0,05	0,00	0,00	0,00	0,61	0,05
2 mes 2-8°C	98,48	0,61	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,61	0,00
3 mes 2-8°C	106,73	0,61	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,67	0,00
4,5 mes 2-8°C	97,30	0,56	0,08	0,05	0,05	0,00	0,00	0,74	0,10
<u>RRT0.55, RRT0.59, RRT0.31 y RRT0.40 son impurezas desconocidas caracterizadas por un tiempo de retención HPLC específico</u>									

De los datos anteriores puede deducirse que la formación del producto de degradación DEGR1 durante la producción y el almacenamiento puede suprimirse

- 10
- sustituyendo Durotak 87-9301 por Durotak 87-4287;
  - reduciendo el espesor de la capa adhesiva (100 g/m<sup>2</sup> -> 55 g/m<sup>2</sup>); y
  - añadiendo antioxidantes (por ejemplo BHT 1%).

#### Ejemplo 9:

- 15
- De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, se prepararon parches a partir de las composiciones de adhesivo acrílico indicadas en la tabla siguiente. Los parches resultantes se examinaron por microscopio en cuanto a la recristalización después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C/75% de humedad relativa, abiertos al aire.

Ej.	Excipientes (% en peso seco)					Fisicoquímicamente
	DT87-4287	PVP	DPG	BHT	API	estable (sin cristales)
9-1	89,25	5,00	5,00	-	0,75	sí
9-2	88,25	5,00	5,00	1,00	0,75	sí
9-3	88,00	5,00	5,00	1,00	1,00	no
9-4	87,75	5,00	5,00	1,00	1,25	no
9-5	87,50	5,00	5,00	1,00	1,50	no
PVP: polivinilpirrolidona (Kollidon 25); DPG: dipropilenglicol; BHT: butilhidroxi tolueno						

De los datos anteriores puede deducirse que cuando se sustituye Durotak 87-9301 por Durotak 87-4287 no es posible aumentar más la carga de API.

#### Ejemplo 10:

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, se prepararon parches a partir de las composiciones de adhesivo de silicona indicadas en la tabla siguiente. Los parches resultantes se examinaron por microscopio en cuanto a la recristalización después de 4 semanas de almacenamiento a 40°C/75% de humedad relativa, abiertos al aire.

Ej.	Excipientes (% en peso seco)				fisicoquímicamente estable (sin cristales)
	BIOPSA 7-4503	transcutol	PVP	API	
10-1	94,50	5,00	-	0,50	no
10-2	94,60	5,00	-	0,40	no
10-3	94,70	5,00	-	0,30	no
10-4	94,80	5,00	-	0,20	sí
10-5	89,00	5,00	5,00	1,00	no
10-6	89,50	5,00	5,00	0,50	no
10-7	89,60	5,00	5,00	0,40	no
10-8	89,70	5,00	5,00	0,30	sí

- 5 Los parches según los Ejemplos 10-4 y 10-8 se expusieron a ensayos de estabilidad a la fatiga y a corto plazo. Se determinó la cantidad de impurezas DEGR1 y de API en diferentes momentos.

Ej.	peso por unidad de superficie de adhesivo [g/m <sup>2</sup> ]	Tamaño de lote [g]	Inicio		1 mes 40°C/75% h.r.	6 días/ 60°C	7 meses/ TA
			DEGR1 [%peso]	DEGR2 [%peso]	DEGR1 [%peso]	DEGR1 [%peso]	DEGR2 [%peso]
10-4	100	40	n.d.	0,18	n.d.	n.d.	-
10-8	100	40	0,24	0,23	0,38	n.d.	n.d.
n.d.: no detectado							

De los datos anteriores puede deducirse que estas formulaciones presentan una estabilidad en almacenamiento y una vida útil excelentes.

#### Ejemplo 11:

- 10 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, se prepararon parches que contenían adhesivo acrílico y adhesivo de silicona. Se detectó la cantidad de impureza DEGR1 y se examinaron los parches resultantes mediante microscopio en cuanto a la recristalización en 5 condiciones de almacenamiento diferentes.

Condiciones de almacenamiento:

- 15 a) 2-8°C  
b) 40°C/75% humedad relativa, abierto al aire  
c) 40°C/75% humedad relativa, sellado  
d) 25°C/60% humedad relativa, sellado

Ej.	Excipientes (% en peso seco)			peso por unidad de superficie de adhesivo [g/m <sup>2</sup> ]	fisicoquímicamente estable tras 4 semanas en todas las condiciones ensayadas	DEGR1 Inicio [% en peso]
	DT87-4287	BIOPSA 7-4503	API			
11-1	49,85	49,85	0,30	55	no	0,85
11-2	49,80	49,80	0,40	55	no	0,60
11-3	49,75	49,75	0,50	55	no	0,43
11-4	49,70	49,70	0,60	55	no	0,50

- 20 De los datos anteriores puede deducirse que los sistemas de formulación de dos componentes no proporcionaron ni ventajas con respecto a una carga de API aumentada en comparación con los sistemas de silicona de un componente, ni niveles iniciales de DEGR1 menores en comparación con los sistemas de acrilato de un componente.

#### Ejemplo 12: Estudios en ratas lampiñas

De acuerdo con el Ejemplo 3, se prepararon laminados a partir de las siguientes composiciones de adhesivo de acrilato:

- Solución 12A: etanol:DMSO:Lipoxol (PEG) 8:1:1 con hemicitrato de API; dosis como se indica en la tabla siguiente, concentración variable (volumen constante); y
- 5 Solución 12B: solución de hemicitrato o base libre de API en PEG400; dosis como se indica en la tabla siguiente, concentración variable (volumen constante);
- Parche 12C: 89% en peso de DT87-9301, 5% en peso de dipropilenglicol, 5% en peso de polivinilpirrolidona, 1% en peso de base libre de API (% en peso seco); y
- 10 Parche 12D: 89,25% en peso de DT87-4287, 5% en peso de dipropilenglicol, 5% en peso de polivinilpirrolidona, 1% en peso de butilhidroxi toluol, 0,75% en peso de base libre de API (% en peso seco); y
- Parche 12E: 94,8% en peso de Bio-PSA 7-4503, 5% en peso de transcutol, 0,2% en peso de base libre de API (% en peso seco)

Se cortaron del laminado parches de diferentes tamaños (3, 5, 12, 12,5 y 25 cm<sup>2</sup>).

- 15 Se estudió la eficacia analgésica de los parches en comparación con la eficacia de una solución de API en PEG 400 (600 µg/ml) aplicada de forma tópica en el ensayo de rayo de calor (*tail flick*) en ratas mediante el procedimiento de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Se utilizaron ratas lampiñas hembra (OFA hr/hr, Charles River EE.UU.) que pesaban aproximadamente 200 g. Los animales se colocaron individualmente en jaulas de ensayo especiales y la base de la cola se expuso a un rayo de calor
- 20 concentrado procedente de una lámpara eléctrica. La intensidad de la lámpara se ajustó de tal manera que el tiempo desde el encendido de la lámpara hasta la contracción repentina de la cola (latencia de dolor) fuera de 3-5 segundos en los animales sin tratar. Antes de la administración tópica del parche o solución que contenía el fármaco, los animales se ensayaron dos veces en el curso de cinco minutos y se calculó la media de estas mediciones como la media previa al ensayo.
- 25 La medición del dolor y las concentraciones plasmáticas se determinaron en diferentes momentos después de la aplicación del parche o solución (véase la tabla siguiente).

El efecto analgésico se determinó como el aumento en la latencia de dolor (% MPE) de acuerdo con la fórmula siguiente:  $[(T1-T0)/(T2-T0)] \cdot 100$ . En ésta, T0 es el tiempo de latencia antes y T1 el tiempo de latencia después de la administración de la sustancia, T2 es el tiempo máximo de exposición (12 seg.).

	Estudio nº 1	Estudio nº 2	Estudio nº 3	Estudio nº 4
Especie	Ratas lampiñas hembra OFA hr/hr (Charles River EE.UU.)			
Animales	36 (12 por grupo)	20 (8 por grupo y 4 animales de control)	(8 por grupo)	(8 por grupo)
Vehículo	Etanol:DMSO:Lipoxol (8:1:1) (Solución 12A)	PEG 400 (Solución 12B)	PEG 400 y Parche 12C	PEG 400+SEDDS Parche 12D+12E
Dosis	50 µg/kg hemicitrato de API 100 µg /kg hemicitrato de API 200 µg /kg hemicitrato de API	375 µg/kg hemicitrato de API 1.500 µg/kg API Vehículo sólo	300 µg/kg API 25 cm <sup>2</sup> TDS (2.060 µg) 12,5 cm <sup>2</sup> TDS (1.030 µg) 5 cm <sup>2</sup> TDS (412 µg)	1.029 µg/kg API PEG400 1.029 µg/kg API SEDDS 12,5 cm <sup>2</sup> TDS (2.763 µg) 25 cm <sup>2</sup> TDS (2.591 µg)
Admin.	0,5 ml/kg	0,5 ml/kg	0,5 ml/kg para grupo 1	180 µl/Animal por cámara Finn (3cm <sup>2</sup> )
Duración del tratamiento	24 horas	24 horas	24 horas	30 horas
Tail-flick	2 y 24 h	2, 6, 24, 29 y 48 h	2, 6, 24, 29 y 51 h	2, 6, 12 (soluciones sólo), 24, 29 y 51 h
PC	2,25, 4, 6, 10, 24,25, 26, 30 y 34 h	2,25, 4, 6,25, 10, 24, 25, 26, 30, 34 y 48,25 h	2,25, 4, 6,25, 10, 24,25, 26, 30, 34 y 51,25h	2,25, 4, 6,25, 10, 24,25, 26, 30, 34 y 51,25 h
SEDDS - Sistema de administración de fármacos autoemulsionante ( <i>Self-Emulsifying Drug Delivery System</i> )				

- 30 a) Estudio nº 1



En la tabla siguiente se resumen las composiciones de las soluciones que se aplicaron a los distintos grupos. Los resultados del ensayo *tail-flick* y las mediciones de concentración plasmática están representados en la Figura 3.

grupo	vehículo y cantidad	dosis [ $\mu\text{g}/\text{animal}$ ]	$C_{\text{máx}}$ [ $\text{ng}/\text{ml}$ ]	$\text{ABC}_{0-t}$ [ $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{ml}$ ]	$t_{\text{ult.}}$ [h]	F [T/R]
ref.	base libre de API (i.v.) (Sprague-Dawley)	32 <sup>A</sup>	11,7 $\pm$ 0,940 (8%)	16,1 $\pm$ 1,91 (12%)	12-24	-
1	102 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; hemicitrato de API	16 <sup>B</sup>	0,425 $\pm$ 0,230 (54%)	6,33 $\pm$ 2,30 (36%)	30-34	76%
2	52 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; hemicitrato de API	8,3 <sup>B</sup>	0,240 $\pm$ 0,080 (33%)	4,28 $\pm$ 1,09 (25%)	34	99%
3	188 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; hemicitrato de API	30 <sup>B</sup>	1,48 $\pm$ 1,26 (85%)	15,5 $\pm$ 7,12 (46%)	30-34	99%
A) Peso corporal = 160 g/animal B) Peso corporal = 200 g/animal						

- 5 En base a los datos farmacocinéticos, se calculó la biodisponibilidad de API a partir de los parches. Como referencia se utilizaron los datos farmacocinéticos de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \text{ABC}_{\text{dérmica}}/\text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{dosis}_{\text{intravenosa}}/\text{dosis}_{\text{dérmica}}$ .

De las tablas anteriores se desprende que la biodisponibilidad del hemicitrato de API en etanol:DMSO:Lipoxol (8:1:1 v/v/v) fue del 100% después de la administración dérmica, en comparación con la administración intravenosa. Además, se halló un aumento del  $\text{ABC}_{0-t}$  proporcional a la dosis.

#### 10 b) Estudio n° 2

En la tabla siguiente se resumen las composiciones de las soluciones que se aplicaron a los distintos grupos. Los resultados del ensayo *tail-flick* y las mediciones de concentración plasmática están representados en la Figura 4.

Grupo	vehículo	dosis de API [ $\mu\text{g}$ ]
1	PEG 400 (parche de 12 $\text{cm}^2$ )	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (hemicitrato de API)
2	PEG 400 (parche de 12 $\text{cm}^2$ )	1.500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (base libre de API)

#### c) Estudio n° 3

- 15 En la tabla siguiente se resumen las composiciones de los parches y la solución que se aplicaron a los distintos grupos. Los resultados del ensayo *tail-flick* y las mediciones de concentración plasmática están representados en las Figuras 5 a 7.

Grupo	vehículo	dosis de API [ $\mu\text{g}$ ]
1	PEG 400, 0,5 $\text{ml}/\text{kg}$ <sup>1)</sup>	300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>1)</sup>
2	parche de 25 $\text{cm}^2$ (82,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	2.060
3	parche de 12,5 $\text{cm}^2$ (82,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	1.030
4	parche de 5 $\text{cm}^2$ (82,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	412
<sup>1)</sup> : peso corporal: aprox. 200 g		

- 20 En base a los datos farmacológicos, se calculó la biodisponibilidad de API a partir de los parches. Como referencia se utilizaron los datos farmacocinéticos de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \text{ABC}_{\text{dérmica}}/\text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{dosis}_{\text{intravenosa}}/\text{dosis}_{\text{dérmica}}$ .

grupo	Dosis <sup>1)</sup> [ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ]	$C_{\text{máx}}$ [ $\text{ng}/\text{ml}$ ]	$\text{ABC}_{0-t}$ [ $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{ml}$ ]	$t_{\text{ult.}}$ [h]	F [Ej./ref.]
12-2	10.300	1,02 $\pm$ 0,380 (37%)	18,9 $\pm$ 5,86 (31%)	51,25	1,8%
12-3	5.150	0,432 $\pm$ 0,201 (46%)	8,47 $\pm$ 1,06 (13%)	51,25	1,6%
12-4	2.060	0,274 $\pm$ 0,217 (79%)	4,17 $\pm$ 1,53 (37%)	51,25	2,0%
referencia <sup>2)</sup>	160	11,7 $\pm$ 0,940 (79%)	16,1 $\pm$ 1,91 (12%)	12-24	

- 1): peso corporal: aprox. 200 g/animal  
 2): referencia: rata Sprague-Dawley, base libre de API intravenosa

De las tablas anteriores se desprende que la biodisponibilidad de los parches es de aproximadamente un 1,8%. Además, se halló un aumento del  $ABC_{0-t}$  proporcional a la dosis (proporcional al área).

La Figura 8 muestra la dependencia de la dosis de los parches del estudio nº 3.

d) Estudio nº 4

- 5 En la tabla siguiente se resumen las composiciones de los parches y la solución que se aplicaron a los distintos grupos.

Grupo	vehículo	dosis de base libre de API [µg]
1	PEG 400 (cámara de Finn 3 cm <sup>2</sup> )	180 µg (1.029 µg/kg)
2	SEDDS (cámara de Finn 3 cm <sup>2</sup> )	180 µg (1.029 µg/kg)

Los resultados del ensayo *tail-flick* y las mediciones de concentración plasmática están representados en las Figuras 9 y 10.

- 10 La Figura 9 muestra los datos *tail-flick* y las concentraciones plasmáticas de base libre de API en PEG400 o SEDDS aplicada en cámaras de Finn en aproximadamente 3 cm<sup>2</sup>.

La Figura 10 muestra los datos *tail-flick* y las concentraciones plasmáticas de base libre de API después de la aplicación del Parche 12D (acrilato) y el Parche 12E (silicona).

e) Sinopsis (estudios nº 2, 3 y 4)

En la tabla siguiente se resumen la biodisponibilidad absoluta de la base libre de API y del hemicitrato de API.

estudio	grupo	dosis [µg/animal]	C <sub>máx</sub> [ng/ml]	ABC <sub>0-t</sub> [h·ng/ml]	t <sub>últ.</sub> [h]	F [T/R]
ref.	base libre de API (i.v.) (Sprague-Dawley)	32 <sup>A</sup>	11,7±0,940 (8%)	16,1±1,91 (12%)	12-24	
2	hemicitrato PEG/API (750 µg/ml; 60%)	60 <sup>A</sup>	0,47±0,12 (26%)	9,88±1,73 (17%)	34-48,25	32%
	base libre PEG/API (3.000 µg/ml; 60%)	300 <sup>A</sup>	8,51±5,17 (61%)	128±26,8 (21%)	48,25	82%
3	base libre PEG/API (600 µg/ml; 12%)	60 <sup>A</sup>	1,88±1,33 (71%)	22,3±11,8 (53%)	34-51,25	71%
4 (cámara de Finn)	base libre PEG/API (1.000 µg/ml; 180 µl)	180	0,208±0,129 (62%)	2,66±0,654 (25%)	51,25	2,8%
	base libre SEDDS/API (1.000 µg/ml; 180 µl)	180	0,171±0,020 (12%)	3,26±1,01 (31%)	51,25	3,5%
Peso corporal = aprox. 200 g/animal						

- 15 En base a los datos farmacocinéticos, se calculó la biodisponibilidad de API a partir de los parches. Como referencia se utilizaron los datos farmacocinéticos de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \frac{ABC_{démica}}{ABC_{intravenosa}} \times \frac{dosis_{intravenosa}}{dosis_{démica}}$ .

- 20 De la tabla anterior se desprende que la biodisponibilidad del hemicitrato de API es aproximadamente 2,5 veces menor que la de la base libre de API en PEG400. La biodisponibilidad de la base libre de API en SEDDS humano es ligeramente mayor, en comparación con la formulación PEG (cámara de Finn).

Además, se observó un aumento del  $ABC_{0-t}$  proporcional a la dosis para la base libre de API en PEG400.

La Figura 11 muestra la dependencia de la dosis de los parches según los estudios nº 2 y 3.

En la tabla siguiente se resume la biodisponibilidad absoluta de la base libre de API después de la aplicación del Parche 12C (acrilato), el Parche 12D (acrilato) y el Parche 12E (silicona).

estudio	grupo	dosis [ $\mu\text{g}/\text{animal}$ ]	$C_{\text{máx}}$ [ $\text{ng}/\text{ml}$ ]	$\text{ABC}_{0-t}$ [ $\text{h} \cdot \text{ng}/\text{ml}$ ]	$t_{\text{ult.}}$ [h]	F [T/R]
ref.	base libre de API (i.v.) (Sprague-Dawley)	32	11,7 $\pm$ 0,940 (8%)	16,1 $\pm$ 1,91 (12%)	12-24	-
3	Acrilato: 25 $\text{cm}^2$ Parche 12C (82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; 2.060 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	2.060	1,02 $\pm$ 0,380 (37%)	18,9 $\pm$ 5,86 (31%)	51,25	1,8%
	Acrilato: 12,5 $\text{cm}^2$ Parche 12C (82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; 1.030 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	1.030	0,432 $\pm$ 0,201 (46%)	8,47 $\pm$ 1,06 (13%)	51,25	1,6%
	Acrilato: 5 $\text{cm}^2$ Parche 12C (82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; 412 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	412	0,274 $\pm$ 0,217 (79%)	4,17 $\pm$ 1,53 (37%)	51,25	1,9%
4	Acrilato: 12,5 $\text{cm}^2$ Parche 12D (42 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; 528 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	528	1,03 $\pm$ 0,413 (40%)	23,5 $\pm$ 7,05 (30%)	51,25	8,5%
	Silicona: 25 $\text{cm}^2$ Parche 12E (20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; 500 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	500	0,824 $\pm$ 0,491 (60%)	16,8 $\pm$ 7,43 (44%)	51,25	6,4%
Peso corporal = aprox. 200 g/animal						

En base a los datos farmacocinéticos, se calculó la biodisponibilidad de API a partir de los parches. Como referencia se utilizaron los datos farmacocinéticos de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \text{ABC}_{\text{dérmica}} / \text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{dosis}_{\text{intravenosa}} / \text{dosis}_{\text{dérmica}}$ .

De la tabla anterior se desprende que la biodisponibilidad del Parche de acrilato 12C es de aproximadamente un 1,8%. La biodisponibilidad de la base libre de API en el Parche 12D es ligeramente mayor, en comparación con el Parche de silicona 12E (8,5% frente a 6,4%).

Además, se observó un aumento del  $\text{ABC}_{0-t}$  proporcional a la dosis (proporcional al área).

En la tabla siguiente se resume la biodisponibilidad absoluta y el flujo de la base libre de API para diferentes vehículos tópicos.

vehículo	grupo	dosis [ $\mu\text{g}/\text{animal}$ ]	$\text{ABC}_{0-t}$ [ $\text{h} \cdot \text{ng}/\text{ml}$ ]	F [T/R]	tamaño [ $\text{cm}^2$ ]	flujo <sup>A)</sup> [ $\text{ng}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]
Solución 12A Etanol:DMSO:Lipoxol (8:1:1)	52 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; hemicitrato API	8,3	-	99%	~12	28
	102 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; hemicitrato API	16	-	76%	~12	42
	188 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; hemicitrato API	30	-	99%	~12	103
Solución 12B PEG 400	hemicitrato API (750 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 60%)	60	-	32%	~12	66
	base libre API (3.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 60%)	300	-	82%	~12	852
	base libre API (600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 12%)	60	-	71%	~12	148
	base libre API (1.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 20%) cámara de Finn	180	-	2,8%	~3	71
SEDDS	base libre API (1.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) cámara de Finn	180	-	3,5%	~3	87
Parche 12C (82,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) parche de acrilato	25 $\text{cm}^2$ , 2.060 $\mu\text{g}$ base libre API por animal	2.060	18,9	1,8%	25	60
	12,5 $\text{cm}^2$ , 1.030 $\mu\text{g}$ base libre API por animal	1.030	8,47	1,6%	12,5	54
	5 $\text{cm}^2$ , 412 $\mu\text{g}$ base libre API por animal	412	4,17	1,9%	5	67
Parche 12D (42,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	12,5 $\text{cm}^2$ , 528 $\mu\text{g}$	528	23,5	8,5%	12,5	150

parche de acrilato	base libre API por animal					
Parche 12E (20 µg/cm <sup>2</sup> ) parche de silicona	25 cm <sup>2</sup> , 500 µg base libre API por animal	500	16,8	6,4%	25	54
A) basado en carga total de parche o carga en solución Flujo = $(F \cdot \text{dosis}_{\text{dérmica}}) / (\text{tamaño}_{\text{dérmica}} \cdot \text{tiempo})$						

En base a los datos farmacocinéticos, se calculó la biodisponibilidad F de API a partir de las diferentes formulaciones. Para el cálculo se utilizaron como referencia los datos farmacocinéticos correspondientes de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \text{ABC}_{\text{dérmica}} / \text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{dosis}_{\text{intravenosa}} / \text{dosis}_{\text{dérmica}} \times 100\%$ .

- 5 De la tabla anterior se desprende que las mayores velocidades de flujo se obtuvieron de la solución de PEG400 altamente dosificada y del parche 12D (acrilato).

### Ejemplo 13: Sinopsis de biodisponibilidad y flujo de API en ratas lampiñas

Se prepararon parches con los vehículos 13-1 a 13-12 y se ensayaron los mismos como se describe más arriba en el Ejemplo 12:

- 10 13-1 Parche de acrilato 12D: 89,25% en peso de DT87-4287 (acrilato), 5% en peso de dipropilenglicol, 5% en peso de polivinilpirrolidona, 1% en peso de butilhidroxi toluol, 0,75% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 13-2 44,75% en peso de DT87-4287 (acrilato), 44,75% en peso de Eudragit® EPO, 5% en peso de Transcutol, 5% en peso de ácido levulínico, 0,5% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 15 13-3 49,4% en peso de DT87-4287 (acrilato), 49,4% en peso de Eudragit® EPO, 1,2% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 13-4 44,3% en peso de DT87-4287 (acrilato), 44,3% en peso de Eudragit® EPO, 10% en peso de Transcutol, 1,4% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 20 13-5 44,81% en peso de DT87-4287 (acrilato), 44,81% en peso de Eudragit® EPO, 10% en peso de ácido levulínico, 0,38% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 13-6 94,8% en peso de Bio-PSA 7-4503 (silicona), 5% en peso de Transcutol, 0,2% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 13-7 85,0% en peso de Bio-PSA 7-4503 (silicona), 13,5% en peso de alcohol polivinílico, 1,5% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 25 13-8 85,0% en peso de Bio-PSA 7-4602/3 (silicona), 13,5% en peso de polivinilpirrolidona, 1,5% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 13-9 99,75% en peso de DT87-6911 (estireno), 0,25% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 13-10 89,7% en peso de DT87-6911 (estireno), 5% en peso de Transcutol, 5% en peso de ácido levulínico, 0,3% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 30 13-11 89,5% en peso de DT87-6911 (estireno), 10% en peso de Transcutol, 0,5% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 13-12 89,7% en peso de DT87-6911 (estireno), 10% en peso de ácido levulínico, 0,3% en peso de base libre de API (% en peso seco)

En la tabla siguiente se resume la biodisponibilidad absoluta de la base libre de API y del hemicitrato de API.

vehículo	grupo	dosis [µg/animal]	duración [h]	tamaño [cm <sup>2</sup> ]	ABC <sub>0-t</sub> [h·ng/ml]	F [T/R]	flujo <sup>A)</sup> [ng/cm <sup>2</sup> /h]	tamaño norm. ABC <sub>0-t</sub>
13-1	12,5 cm <sup>2</sup> a 42 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	528 520	30 24	12,5	23,5 15,1	7,1%	108	1,6
13-2	3,5 y 10 cm <sup>2</sup> a 29 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	86 145 290	24	3 5 10	1,78 2,94/3,61 9,80	4,8%	58	0,72
13-3	5 cm <sup>2</sup> a 68 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	341	24	5	6,46	3,6%	103	1,3
13-4	5 cm <sup>2</sup> a 76 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	382	24	5	5,30	2,7%	85	1,1
13-5	5 cm <sup>2</sup> a 22 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	111	24	5	5,42	9,4%	87	1,1
13-6	25 cm <sup>2</sup> a 20 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	500	24	25	16,8	6,4%	43	0,67
13-7	12,5 cm <sup>2</sup> a 80 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	1.000	30	12,5	3,66 <sup>B)</sup>	0,70%	23	0,29
13-8	12,5 cm <sup>2</sup> a 80 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	1.000	24	12,5	4,43 <sup>B)</sup>	0,85%	28	0,35
13-9	12,5 cm <sup>2</sup> a 14 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	175	24	12,5	18,7	20%	119	1,5
13-10	5 cm <sup>2</sup> a 17 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	84	24	5	0,919	2,1%	15	0,18
13-11	5 cm <sup>2</sup> a 28 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	139	24	5	4,42	6,1%	71	0,88
13-12	5 cm <sup>2</sup> a 17 µg/cm <sup>2</sup> base libre de API	83	24	5	0,650	1,5%	10	0,13

A) basado en carga total de parche o carga en solución

B) ABC<sub>0-24h</sub>

Flujo = (F · dosis<sub>dérmica</sub>) / (tamaño<sub>dérmica</sub> · tiempo)

- 5 En base a los datos farmacocinéticos, se calcularon la biodisponibilidad F y la velocidad de flujo de API a partir de las diferentes formulaciones. Para el cálculo se utilizaron como referencia los datos farmacocinéticos correspondientes de una administración intravenosa de base libre de API.

$$F = \text{ABC}_{\text{dérmica}} / \text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{dosis}_{\text{intravenosa}} / \text{dosis}_{\text{dérmica}} \times 100\%$$

$$\text{Flujo (ng/cm}^2\text{/h)} = \text{ABC}_{\text{dérmica}} \times \text{dosis}_{\text{dérmica}} / (\text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{tamaño}_{\text{dérmica}} \times \text{duración})$$

- 10 De la tabla anterior se desprende que el flujo del parche de estireno (13-9) fue ligeramente mayor, pero aún comparable al prototipo de acrilato (13-1). Las formulaciones de silicona 13-7 y 13-8 mostraron niveles plasmáticos considerablemente reducidos.

Ninguna de las combinaciones de adhesivos con intensificadores demostró un flujo aumentado en comparación con el prototipo de acrilato (13-1). En cambio, en algunos casos los niveles eran considerablemente reducidos.

#### 15 Ejemplo 14: Estudios en minicerdos (*minipigs*)

##### a) Estudio en minicerdos macho

De acuerdo con el Ejemplo 6, se prepararon laminados a partir de las siguientes composiciones de adhesivo:

i) composición de adhesivo basado en acrilato:

88,25% en peso de DT87-4287, 5% en peso de dipropilenglicol, 5% en peso de polivinilpirrolidona, 0,75% en peso de base libre de API (% en peso seco). Para la composición de adhesivo se seleccionó un peso por unidad de superficie de 55 g/m<sup>2</sup>.

5 ii) composición de adhesivo basado en silicona:

94,80% en peso de Bio-PSA 7-4503, 5% en peso de transcutoil, 0,20% en peso de base libre de API (% en peso seco). Para la composición de adhesivo se seleccionó un peso por unidad de superficie de 100 g/m<sup>2</sup>.

Se cortaron de los dos laminados parches de 100 cm<sup>2</sup> de tamaño.

10 Se efectuó un estudio en animales utilizando ocho minicerdos macho. En dos periodos, se administraron a los animales cuatro formulaciones diferentes de base libre de API:

Periodo	formulación	vehículo	cantidad / concentración base libre API	dosis [µg/animal]
1		parche con adhesivo basado en acrilato	6 x 100 cm <sup>2</sup> / 42,2 µg/cm <sup>2</sup>	25.320
	B	PEG 400 utilizando cámara de Finn (18 mm), área de aplicación: aprox. 2,5-3,1 cm <sup>2</sup>	5 x 330 µl / 1 mg/ml	1.650
2	C	parche con adhesivo basado en silicona	6 x 100 cm <sup>2</sup> /20 µg/cm <sup>2</sup>	12.000
	D	PEG 400, área de aplicación: 400 cm <sup>2</sup>	5 ml / 1 mg/ml	5.000

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de la base libre de API en diferentes momentos después de la aplicación de las formulaciones.

Los datos farmacocinéticos medios resultantes se resumen en la tabla siguiente y en la Figura 12.

Formulación	Dosis [µg/animal]	C <sub>máx</sub> [ng/ml]	t <sub>máx</sub>	ABC <sub>0-t</sub> [h·ng/ml]	t <sub>últ.</sub>	ABC [h·ng/ml]	ABC <sub>t%</sub> [%]	t <sub>1/2,z</sub>
A	25.320	0,137	33,0	9,06	132	9,50	95,5	24,9
B <sup>1)</sup>	1.650	0,033	12,0	2,07	144	3,06	67,6	74,4
C <sup>2)</sup>	12.000	0,042	56,0	0,622	64	-	-	-
D	5.000	0,053	39,0	3,85	138	5,01	76,5	64,5
<sup>1)</sup> : datos de un animal solamente								
<sup>2)</sup> : n = 3								

15 En base a los datos farmacocinéticos, se calcularon la biodisponibilidad F y la velocidad de flujo de API a partir de las diferentes formulaciones. Para el cálculo se utilizaron como referencia los datos farmacocinéticos correspondientes de una administración intravenosa de base libre de API.

$$F = \text{ABC}_{\text{dérmica}} / \text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{dosis}_{\text{intravenosa}} / \text{dosis}_{\text{dérmica}} \times 100\%$$

$$\text{Flujo (ng/cm}^2\text{/h)} = \text{ABC}_{\text{dérmica}} \times \text{dosis}_{\text{dérmica}} / (\text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{tamaño}_{\text{dérmica}} \times \text{duración})$$

Formulación	Dosis [µg/animal]	ABC [h·ng/ml]	F [form./ref.]	tamaño [cm <sup>2</sup> ]	flujo <sup>2)</sup> [ng/cm <sup>2</sup> ·h]
A	25.320	9,50	1,7%	600	10
C	12.000	0,622	0,24%	600	0,7
D	5.000	5,01	4,6%	400	8
referencia <sup>1)</sup>	564	12,3			
<sup>1)</sup> : referencia: dosis intravenosa de base libre de API: 40 µg/kg a 4 cerdos macho (3 se evaluaron, peso corporal medio: 14,1 kg)					
<sup>2)</sup> : duración = 72 h					

20 b) Estudio en minicerdos macho y hembra

Se prepararon parches como se describe más arriba. La tabla siguiente proporciona una visión general del estudio:

	Estudio nº 1 (= Ejemplo 14 a)	Estudio nº 2
Especie	Minicerdos macho Göttinger SPF	Minicerdos hembra Göttinger SPF
Animales	8 (4 por grupo) dos periodos con 4 semanas de lavado	16 (4 por grupo)
Vehículo	PEG 400 Parche 12D + Parche 12E	PEG 400 Parche 12D + Parche 12E
Dosis	<u>Periodo 1:</u> A) Parche de acrilato 12D: 6 x 100 cm <sup>2</sup> (42,2 µg/cm <sup>2</sup> ), 25.320 µg/animal B) PEG: 5 x ~ 330 µL (cámara de Finn a 3 cm <sup>2</sup> ), 1,65 ml (1.000 µg/ml), 1.650 µg/animal <u>Periodo 2:</u> C) Parche de silicona 12E: 6 x 100 cm <sup>2</sup> (20,0 µg/cm <sup>2</sup> ), 12.000 µg/animal D) PEG: 5 ml (1.000 µg/ml), 5.000 µg/animal	<u>Periodo 1:</u> A) Control: dos prototipos de parche y PEG 400 B) Parche de acrilato 12D: 6 x 100 cm <sup>2</sup> (41,1 µg/cm <sup>2</sup> ), 24.660 µg/animal <u>Periodo 2:</u> C) Parche de silicona 12E: 6 x 100 cm <sup>2</sup> (20,3 µg/cm <sup>2</sup> ), 12.180 µg/animal D) PEG: 5 ml (3.000 µg/ml), 15.000 µg/animal
Tamaño de aplicación	<u>Parches:</u> A) y C) = 600 cm <sup>2</sup> <u>Solución PEG:</u> B) = 15 cm <sup>2</sup> y D) = ~ 300 cm <sup>2</sup>	<u>Parches:</u> B) y C) = 600 cm <sup>2</sup> <u>Solución PEG:</u> D) = ~ 300 cm <sup>2</sup>
Duración de tratamiento	72 horas	96 horas
PC	0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72 (= 5 min. antes de retirada), 84, 96, 108, 120, 132 y 144 h	0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 (= 5 min. antes de retirada), 108, 120, 132, 144, 156 y 168 h

*Minicerdos macho (véase el Ejemplo 14 a)*

Las concentraciones plasmáticas de la base libre de API tras la aplicación del Parche 12D (acrilato) y el Parche 12E (silicona) y PEG en minicerdos macho (Estudio nº 1) se muestran en la Figura 13.

En la tabla siguiente se resumen los datos farmacocinéticos medios resultantes del Estudio nº 1 (macho):

estudio	grupo	dosis [µg/animal]	C <sub>máx</sub> [ng/ml]	ABC <sub>0-t</sub> [h·ng/ml]	t <sub>últ.</sub> [h]	F [T/R]
ref.	i.v. base libre de API (minicerdo macho)	564	4,86±1,47 (30%)	11,9±1,33 (11%)	36-48	-
1-A	Acrilato: 600 cm <sup>2</sup> Parche 12D (42,2 µg/cm <sup>2</sup> ; 25.320 µg/animal)	25.320	0,137±0,036 (26%)	9,06±2,90 (32%)	108-144	1,7%
1-C	Silicona: 600 cm <sup>2</sup> Parche 12E (20,0 µg/cm <sup>2</sup> ; 12.000 µg/animal)	12.000	0,042±0,025 (60%)	0,622±0,524 (84%)	60-72	0,24%
1-B	PEG400: ~15 cm <sup>2</sup> cámara de Finn (1,65 ml a 1 mg/ml = 1.650 µg/animal)	1.650	0,033 <sup>A</sup>	2,07 <sup>A</sup>	144	<5,9% <sup>A</sup>
1-D	PEG400: ~300 cm <sup>2</sup> (5 ml a 1 mg/ml = 5.000 µg/animal)	5.000	0,053±0,012 (23%)	3,85±0,780 (20%)	117-144	3,6%
A: uno de cada cuatro animales mostró concentraciones >LIC (límite inferior de cuantificación)						

- 5 En base a los datos farmacocinéticos, se calculó la biodisponibilidad F de API a partir de las diferentes formulaciones. Para el cálculo se utilizaron como referencia los datos farmacocinéticos correspondientes de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \frac{ABC_{\text{dérmica}}}{ABC_{\text{intravenosa}}} \times \frac{\text{dosis}_{\text{intravenosa}}}{\text{dosis}_{\text{dérmica}}} \times 100\%$ .

- 10 De la tabla anterior se desprende que la biodisponibilidad de la base libre de API en el Parche de acrilato 12D es 7 veces mayor que la del parche de silicona (1,7% frente a 0,24%). Sin querer estar limitados por la teoría, esto podría ser una consecuencia de la adherencia insuficiente del parche de silicona en la piel en comparación con el parche de acrilato.

Sólo uno de cada cuatro animales mostró concentraciones >LIC después de PEG400 en cámaras de Finn.

*Minicerdos hembra*

Las concentraciones plasmáticas de la base libre de API tras la aplicación del Parche 12D (acrilato) y el Parche 12E (silicona) y PEG en minicerdos hembra (Estudio nº 2) se muestran en la Figura 14.

En la tabla siguiente se resumen los datos farmacocinéticos medios resultantes del Estudio nº 2 (hembra):

estudio	grupo	dosis [ $\mu\text{g}/\text{animal}$ ]	$C_{\text{máx}}$ [ $\text{ng}/\text{ml}$ ]	$ABC_{0-t}$ [ $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{ml}$ ]	$t_{\text{últ.}}$ [h]	F [T/R]
ref.	i.v. base libre de API (minicerdo hembra)	648	$6,97 \pm 1,17$ (17%)	$11,4 \pm 0,82$ (7%)	36-48	-
2-B	Acrilato: 600 $\text{cm}^2$ Parche 12D ( $41,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; 24.660 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	24.660	$0,047 \pm 0,010$ (21%)	$3,93 \pm 0,497$ (13%)	117-168	0,9%
2-C	Silicona: 600 $\text{cm}^2$ Parche 12E ( $20,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ; 12.180 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	12.180	no calculado <sup>A</sup>	no calculado <sup>A</sup>	-	-
2-D	PEG400: ~300 $\text{cm}^2$ (5 ml a 3 mg/ml = 15.000 $\mu\text{g}/\text{animal}$ )	15.000	$0,038 \pm 0,013$ (34%)	$3,21 \pm 1,10$ (34%)	108-168	1,2%
A: uno de cada cuatro animales mostró concentraciones >LIC						

- 5 En base a los datos farmacocinéticos, se calculó la biodisponibilidad F de API a partir de las diferentes formulaciones. Para el cálculo se utilizaron como referencia los datos farmacocinéticos correspondientes de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \frac{ABC_{\text{dérmica}}}{ABC_{\text{intravenosa}}} \times \frac{\text{dosis}_{\text{intravenosa}}}{\text{dosis}_{\text{dérmica}}} \times 100\%$ .

- 10 De la tabla anterior se desprende que, con el parche de silicona, debido a las muy bajas concentraciones plasmáticas en tres de cada cuatro animales no se calcularon parámetros PC. Sin querer estar limitados por la teoría, esto podría ser un efecto de la poca adhesividad.

La biodisponibilidad de la base libre de API en animales hembra era 2-3 veces menor, en comparación con el estudio en animales macho, lo que podría ser una consecuencia de las lesiones en la piel en los minicerdos macho.

15 *Sumario*

En la tabla siguiente se resumen la biodisponibilidad absoluta y el flujo de la base libre de API para diferentes vehículos tópicos:

estudio nº	grupo	dosis <sub>dérmica</sub> [ $\mu\text{g}/\text{animal}$ ]	$ABC_{0-t}$ [ $\text{h}\cdot\text{ng}/\text{ml}$ ]	F [T/R]	tamaño [ $\text{cm}^2$ ]	tiempo [h]	flujo <sup>B)</sup> [ $\text{ng}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]
1 (macho)	Parche de acrilato 12D: 600 $\text{cm}^2$	25.320	9,06	1,7%	600	72	9,9
	Parche de silicona 12E: 600 $\text{cm}^2$	12.000	0,622	0,24%	600	72	0,7
	PEG400: 15 $\text{cm}^2$ cámara de Finn (1 mg/ml)	1.650	<<2,07 <sup>A</sup>	<<5,9% <sup>A</sup>	~ 15	72	<<90 <sup>A</sup>
	PEG400: 300 $\text{cm}^2$ (1 mg/ml)	5.000	3,85	3,6%	~ 300	72	8,4
2 (hembra)	Parche de acrilato 12D: 600 $\text{cm}^2$	24.660	3,93	0,9%	600	96	3,9
	Parche de silicona 12E: 600 $\text{cm}^2$	12.180	n.c.	n.c. <sup>A</sup>	600	96	n.c. <sup>A</sup>
	PEG400: 300 $\text{cm}^2$ (3 mg/ml)	15.000	3,21	1,2%	~ 300	96	6,3

A: uno de cada cuatro animales mostró concentraciones >LIC

B: basado en la carga total del parche o carga en solución



$$\text{Flujo} = (F \cdot \text{Dosis}_{\text{dérmica}}) / (\text{Tamaño}_{\text{dérmica}} \cdot \text{Tiempo})$$

En base a los datos farmacocinéticos, se calculó la biodisponibilidad F de API a partir de las diferentes formulaciones. Para el cálculo se utilizaron como referencia los datos farmacocinéticos correspondientes de una administración intravenosa de base libre de API:  $F = \text{ABC}_{\text{dérmica}} / \text{ABC}_{\text{intravenosa}} \times \text{dosis}_{\text{intravenosa}} / \text{dosis}_{\text{dérmica}} \times 100\%$ .

- 5 De la tabla anterior se desprende que, en el minicerdo, no se halló penetración de la base libre de API para todas las formulaciones ensayadas (una concentración plasmática fiable se midió sólo para el PEG400 “pintado”, el parche de acrilato y el parche de silicona, solamente en machos).

Las hembras mostraron concentraciones plasmáticas 2-3 veces menores que los machos, lo que podría ser una consecuencia de las lesiones en la piel en los minicerdos macho.

- 10 Las concentraciones plasmáticas aumentaron durante los 2 primeros días después de la administración dérmica y posteriormente se observó una meseta de concentración hasta la retirada de la lámina (soluciones) o del parche a las 72 h/96 h.

La biodisponibilidad absoluta fue baja para todas las formulaciones ensayadas (PEG400 = 3,6% macho/1,2% hembra y parche de acrilato = 1,7% macho/0,9% hembra).

- 15 La comparación cara a cara de los tipos de parche mostró rendimientos considerablemente menores del parche de silicona, lo que podría ser una consecuencia de la adherencia insuficiente del parche de silicona a la piel, en comparación con el parche de acrilato.

#### **Ejemplo 15: Estudios ex vivo a través de piel de cerdo**

- 20 Se investiga la permeación de la base libre de API a través de piel de cerdo dermatomizada (incl. el estrato córneo) a partir de los siguientes parches:

- P1 Parche de acrilato 12D: 89,25% en peso de DT87-4287 (acrilato), 5% en peso de dipropilenglicol, 5% en peso de polivinilpirrolidona, 1% en peso de butilhidroxi tolulol, 0,75% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 25 P2 Parche de silicona 12E: 94,8% en peso de Bio-PSA 7-4503 (silicona), 5% en peso de Transcutol, 0,2% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- P3 99,75% en peso de DT87-6911 (estireno), 0,25% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- P4 85,0% en peso de Bio-PSA 7-4602/3 (silicona), 13,5% en peso de polivinilpirrolidona, 1,5% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- 30 P5 49,4% en peso de DT87-4287 (acrilato), 49,4% en peso de Eudragit® EPO, 1,2% en peso de base libre de API (% en peso seco)
- P6 44,75% en peso de DT87-4287 (acrilato), 44,75% en peso de Eudragit® EPO, 5% en peso de Transcutol, 5% en peso de ácido levulínico, 0,5% en peso de base libre de API (% en peso seco)

- 35 En la tabla siguiente y en la Figura 16 se resumen los resultados de los ensayos ex vivo de los parches P1 a P6 a través de piel de cerdo dermatomizada.

parche		fluido receptor	dermis	epidermis	SUMA (absorción dérmica)
P1	Prototipo de acrilato	26,60	51,44	22,15	100,19
P2	Prototipo de silicona	35,90	62,80	18,47	117,17
P3	DT 87-6911 estireno	25,19	184,20	17,97	227,36
P4	Bio-PSA 7-4602/3 silicona / PVP	7,39	32,15	10,26	49,80
P5	DT 87-4287 acrilato / Eudragit EPO 1:1	13,96	59,84	9,16	82,96

P6	DT 87-4287 acrilato / Eudragit EPO 1:1 + 5% ácido levulínico + 5% Transcutol	14,98	77,60	18,57	111,15
----	--	-------	-------	-------	--------

De la Figura 16 se desprende que la permeación a través de piel de cerdo dermatomizada no revela una mejora significativa en comparación con el prototipo de parche de acrilato, aunque el prototipo de estireno proporcionó resultados ligeramente mejores (permaneciendo dentro del mismo intervalo). Además, no se observó una permeación aumentada utilizando Transcutol y ácido levulínico como combinación intensificadora.

#### Ejemplo 16: Ensayos de permeación a través de membrana de EVA

En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayó la permeación del API a partir de diversos parches a través de una membrana de EVA sintética.

El Parche 16-1 corresponde a 12E (prototipo de silicona). Los Parches 16-2 a 16-4 corresponden a 12E (prototipo de acrilato).

Los resultados se resumen en las Figuras 17 (PEG 400 como medio receptor) y 18 (tampón de acetato de amonio como medio receptor).

Resumiendo, ambos sistemas de permeación en membrana de EVA mostraron una cinética de permeación que no podía obtenerse utilizando piel humana, pero los datos obtenidos de los dos prototipos de parche son de un orden y una proporción comparables, como se ha observado en las ratas lampiñas. Ambos sistemas tampón produjeron un comportamiento de permeación similar de los parches que contenían base libre de API. Los datos obtenidos con el tampón de acetato de amonio eran más elaborados, en comparación con el sistema con una solución de PEG 400 como medio receptor. Por consiguiente, el sistema de permeación en membrana de EVA utilizando tampón de acetato de amonio es adecuado para comparar formulaciones de parche que contienen base libre de API.

#### Ejemplo 17: Ensayos de compatibilidad (cribado polimérico)

En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayaron, en cuanto a la compatibilidad con la base libre de API, parches con composiciones básicas idénticas, pero de diferentes polímeros. Todos los parches contenían un 0,75% en peso de base libre de API.

En la tabla siguiente se resumen los diferentes polímeros ensayados:

lote n°	adhesivo			API (0,75% en peso)
	nombre	descripción	disolvente	disolvente
17-1	DuroTak 87-2054	Acrilato-vinilacetato (COOH) enlace x	Acetato de etilo, heptano, alcohol isopropílico, pentanodiona, tolueno	Alcohol isopropílico, tolueno
17-2	DuroTak 87-2510	Acrilato (OH)	Acetato de etilo, hexano	Alcohol isopropílico, tolueno
17-3	DuroTak 87-2051	Acrilato-vinilacetato (COOH)	Acetato de etilo, heptano	Alcohol isopropílico, tolueno
17-4	DuroTak 87-2353	Acrilato (COOH)	Acetato de etilo, hexano	Alcohol isopropílico, tolueno
17-5	DuroTak 87-502A	Híbrido caucho-acrílico (OH)	Acetato de etilo, heptano, hexano	Alcohol isopropílico, tolueno
17-6	DuroTak 87-503A	Híbrido caucho-acrílico (OH), enlace x	Acetato de etilo, heptano, hexano, pentanodiona	Alcohol isopropílico, tolueno
17-7	DuroTak 87-202A	Acrilato (OH), enlace x	Acetato de etilo, alcohol isopropílico, alcohol metílico, pentanodiona	Alcohol isopropílico,

				tolueno
17-8	DuroTak 87-6908	Poliisobutileno	Heptano	Alcohol isopropílico, tolueno
17-9	DuroTak 87-6911	Caucho estirénico	Tolueno, heptano	Tolueno
17-10/ 17-11	DuroTak 87-9301	Copolímero de acrilato	Acetato de etilo	Alcohol isopropílico, tolueno
17-12/ 17-13	DuroTak 87-4287	Acrilato-vinilacetato (OH)	Acetato de etilo	Alcohol isopropílico, tolueno
17-14	DuroTak 387-2516	Acrilato-vinilacetato (OH), enlace x	Acetato de etilo, alcohol etílico, heptano, alcohol metílico	Alcohol isopropílico, tolueno

Ninguno de los adhesivos basados en poliácrlato mostró recristalización del API al inicio y después de 6 días a 60°C. El caucho estirénico (17-9), así como el prototipo de isotubileno (17.8), mostró una recristalización del API después de la producción y después de 6 días a 60°C.

En la tabla siguiente se resumen los resultados de los ensayos de estabilidad a la fatiga de matrices poliméricas húmedas que contenían base libre de API a temperatura ambiente (TA) a lo largo de 6 días:

		base libre API [%]	DEGR1 [%]	DEGR2 [%]
17-1	Inicio	105,0	-	-
	6d TA	98,3	0,70	-
17-2	Inicio	98,3	5,70	-
	6d TA	103,2	5,27	0,07
17-3	Inicio	105,7	-	-
	6d TA	113,1	0,76	-
17-4	Inicio	105,8	-	-
	6d TA	108,3	2,25	-
17-5	Inicio	75,5	4,25	-
	6d TA	73,8	4,22	-
17-6	Inicio	72,0	3,12	-
	6d TA	68,4	2,89	0,13
17-7	Inicio	105,3	3,13	-
	6d TA	109,1	4,02	-
17-8	Inicio	83,1	-	-
	6d TA	84,1	-	-
17-9	Inicio	94,7	-	-
	6d TA	94,1	-	-
17-10	Inicio	107,5	0,45	-
	6d TA	104,6	0,52	-
17-12	Inicio	104,9	1,02	-
	6d TA	99,1	0,60	-
17-14	Inicio	97,3	0,73	-
	6d TA	83,3	0,60	-

En la tabla siguiente se resumen los resultados de los ensayos de estabilidad a la fatiga de muestras de parche que contenían base libre de API a 60°C a lo largo de 6 días:

		base libre API [%]	DEGR1 [%]	DEGR2 [%]
--	--	--------------------	-----------	-----------

		base libre API [%]	DEGR1 [%]	DEGR2 [%]
17-1	Inicio	98,5	-	-
	6d 60°C	95,4	1,31	-
17-2	Inicio	93,2	4,29	0,21
	6d 60°C	89,5	6,77	1,15
17-3	Inicio	97,0	-	-
	6d 60°C	97,0	0,74	-
17-4	Inicio	100,0	-	-
	6d 60°C	98,3	1,00	-
17-5	Inicio	95,5	3,53	0,39
	6d 60°C	70,6	24,62	2,77
17-6	Inicio	93,5	2,64	0,42
	6d 60°C	80,0	10,38	4,72
17-7	Inicio	96,3	0,74	-
	6d 60°C	93,8	1,45	0,45
17-8	Inicio	98,3	-	-
	6d 60°C	98,3	0,18	-
17-9	Inicio	100,0	-	-
	6d 60°C	102,4	-	-
17-10	Inicio	90,5	0,66	-
	6d 60°C	91,8	0,90	-
17-11	Inicio	91,8	0,59	-
	6d 60°C	95,9	0,81	-
17-12	Inicio	95,0	0,60	-
	6d 60°C	95,1	1,14	0,42
17-13	Inicio	95,0	0,66	-
	6d 60°C	96,7	1,13	0,30
17-14	Inicio	95,9	0,13	-
	6d 60°C	98,3	0,68	0,28

El caucho estirénico DuroTak 87-6911 y los prototipos de poliisobutileno DuroTak 87-6908 produjeron formulaciones con cantidades muy pequeñas de impurezas. Los adhesivos de acrilato DuroTak 87-2051 y DuroTak 87-2353 mostraron los menores perfiles de degradación de las formulaciones de acrilato.

#### Ejemplo 18: Cribado por solubilizadores

En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayaron parches hechos de adhesivos de silicona y diversos solubilizadores en cuanto a la compatibilidad con la base libre de API y la tendencia a la recristalización para la base libre de API.

En la tabla siguiente se proporciona una visión general de los diferentes lotes preparados:

lote n°	adhesivo	excipiente	cantidad excipiente [% peso]	cantidad base libre API [% en peso]
18-1	BioPSA 7-4503	PVP (Kollidon 25)	4,5	0,5
18-2	BioPSA 7-4503	PVP (Kollidon 25)	9,0	1,0
18-3	BioPSA 7-4503	PVP (Kollidon 25)	13,5	1,5
18-4	BioPSA 7-4503	Glicerol (anhidro)	4,5	0,5
18-5	BioPSA 7-4503	Glicerol (anhidro)	9,0	1,0
18-6	BioPSA 7-4503	Glicerol (anhidro)	13,5	1,5
18-7	BioPSA 7-4503	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	4,5	0,5
18-8	BioPSA 7-4503	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	9,0	1,0

lote nº	adhesivo	excipiente	cantidad excipiente [% peso]	cantidad base libre API [% en peso]
18-9	BioPSA 7-4503	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	13,5	1,5
18-10	BioPSA 7-4302/3	PVP (Kollidon 25)	4,5	0,5
18-11	BioPSA 7-4302/3	PVP (Kollidon 25)	9,0	1,0
18-12	BioPSA 7-4302/3	PVP (Kollidon 25)	13,5	1,5
18-13	BioPSA 7-4302/3	Glicerol (anhidro)	4,5	0,5
18-14	BioPSA 7-4302/3	Glicerol (anhidro)	9,0	1,0
18-15	BioPSA 7-4302/3	Glicerol (anhidro)	13,5	1,5
18-16	BioPSA 7-4302/3	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	4,5	0,5
18-17	BioPSA 7-4302/3	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	9,0	1,0
18-18	BioPSA 7-4302/3	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	13,5	1,5
18-19	BioPSA 7-4602/3	PVP (Kollidon 25)	4,5	0,5
18-20	BioPSA 7-4602/3	PVP (Kollidon 25)	9,0	1,0
18-21	BioPSA 7-4602/3	PVP (Kollidon 25)	13,5	1,5
18-22	BioPSA 7-4602/3	Glicerol (anhidro)	4,5	0,5
18-23	BioPSA 7-4602/3	Glicerol (anhidro)	9,0	1,0
18-24	BioPSA 7-4602/3	Glicerol (anhidro)	13,5	1,5
18-25	BioPSA 7-4602/3	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	4,5	0,5
18-26	BioPSA 7-4602/3	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	9,0	1,0
18-27	BioPSA 7-4602/3	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	13,5	1,5

Se comprobó la recristalización al inicio y después de 6 días a temperatura ambiente (TA). Se detectaron cristales con forma cuadrada y de aguja. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

lote nº	cantidad base libre API [% en peso]	excipiente	inicio [morfología]	6 días/TA [morfología]
18-1	0,5	PVP (Kollidon 25)	-	-
18-2	1,0	PVP (Kollidon 25)	+ [0]	+ [0]
18-3	1,5	PVP (Kollidon 25)	+ [o]	+ [o]
18-4	0,5	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-5	1,0	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-6	1,5	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-7	0,5	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [0]	-
18-8	1,0	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [0]	(+) [0]
18-9	1,5	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [0]	(+) [0]
18-10	0,5	PVP (Kollidon 25)	-	-
18-11	1,0	PVP (Kollidon 25)	+ [-]	+ [-]
18-12	1,5	PVP (Kollidon 25)	+ [-]	+ [-]
18-13	0,5	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]

18-14	1,0	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-15	1,5	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-16	0,5	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [-]	+ [0]
18-17	1,0	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [0]	+ [0]
18-18	1,5	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [0]	+ [0]
18-19	0,5	PVP (Kollidon 25)	-	-
18-20	1,0	PVP (Kollidon 25)	-	-
18-21	1,5	PVP (Kollidon 25)	-	-
18-22	0,5	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-23	1,0	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-24	1,5	Glicerol (anhidro)	+ [-]	+ [-]
18-25	0,5	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [-]	+ [-]
18-26	1,0	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [-]	+ [-]
18-27	1,5	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	+ [-]	+ [-]
-: sin cristales; +: cristales; (+): cristales individuales; [o]: cristales con forma cuadrada; [-]: cristales con forma de aguja				

Dos adhesivos de silicona (BioPSA 7-4503 y BioPSA 7-4603) en combinación bien con PVP, bien con APV, mostraron resultados prometedores.

En la tabla siguiente se resumen los resultados de los ensayos de estabilidad a la fatiga de muestras de parche que contenían base libre API a 60°C a lo largo de 6 días:

		base libre de API prueba [%]	DEGR1 [%]	DEGR2 [%]
18-1	Inicio	99,3	0,22	-
	6d 60°C	101,0	0,35	0,32
18-2	Inicio	98,1	0,07	-
	6d 60°C	99,5	0,28	0,26
18-3	Inicio	99,1	-	-
	6d 60°C	99,0	0,15	0,14
18-4	Inicio	99,0	0,25	-
	6d 60°C	100,5	0,33	0,12
18-5	Inicio	99,1	0,20	-
	6d 60°C	99,9	0,20	0,09
18-6	Inicio	100,0	-	-
	6d 60°C	100,7	0,08	0,06
18-7	Inicio	96,4	0,25	-
	6d 60°C	99,9	0,28	0,09
18-8	Inicio	82,4	0,11	-
	6d 60°C	84,0	0,14	0,06
18-9	Inicio	75,4	-	-
	6d 60°C	74,5	0,12	0,06

		base libre de API prueba [%]	DEGR1 [%]	DEGR2 [%]
18-10	Inicio	96,3	0,08	-
	6d 60°C	101,3	0,32	0,31
18-11	Inicio	101,5	0,92	-
	6d 60°C	111,3	0,17	0,12
18-12	Inicio	101,8	-	-
	6d 60°C	99,7	0,19	0,11
18-13	Inicio	96,9	0,24	-
	6d 60°C	100,9	0,28	0,10
18-14	Inicio	102,1	1,14	-
	6d 60°C	98,7	0,12	0,09
18-15	Inicio	98,4	-	-
	6d 60°C	97,8	0,06	0,11
18-16	Inicio	100,7	0,15	-
	6d 60°C	103,2	0,23	0,32
18-17	Inicio	63,9	0,29	-
	6d 60°C	61,8	0,15	0,12
18-18	Inicio	104,6	-	-
	6d 60°C	98,9	0,08	0,09
18-19	Inicio	97,5	-	-
	6d 60°C	98,1	0,31	0,17
18-20	Inicio	100,3	0,99	-
	6d 60°C	99,0	0,15	0,16
18-21	Inicio	96,1	-	-
	6d 60°C	96,5	0,17	0,27
18-22	Inicio	98,0	-	-
	6d 60°C	98,0	0,28	0,08
18-23	Inicio	93,5	1,43	-
	6d 60°C	95,9	0,13	0,08
18-24	Inicio	99,8	-	-
	6d 60°C	101,1	0,05	0,08
18-25	Inicio	84,6	-	-
	6d 60°C	83,3	0,25	0,10
18-26	Inicio	96,6	1,47	-
	6d 60°C	96,2	0,11	0,17
18-27	Inicio	84,9	-	-
	6d 60°	84,3	0,11	0,26

Todas las formulaciones que contenían un 1,5% de base libre de API y un 13,5% de polímero hidrófilo mostraron un perfil de degradación aceptable.

#### **Ejemplo 19: Caracterización de prototipos de barrido de polímeros**

En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayaron, en cuanto a la recristalización de la base libre de API y la permeación a través de una membrana de EVA sintética, parches con composiciones básicas idénticas, pero de diferentes polímeros.

En la tabla siguiente se proporciona una visión general de los diferentes lotes preparados:

lote nº	adhesivo	cantidad base libre API [% en peso]
---------	----------	-------------------------------------

19-1	DuroTak 87-6908 (poliisobutileno)	0,75
19-2	DuroTak 87-6908 (poliisobutileno)	0,50
19-3	DuroTak 87-6908 (poliisobutileno)	0,25
19-4	DuroTak 87-6911 (caucho estirénico)	0,75
19-5	DuroTak 87-6911 (caucho estirénico)	0,50
19-6	DuroTak 87-6911 (caucho estirénico)	0,25
19-7	DuroTak 87-2051 (acrilato-vinilacetato)	0,75
19-8	DuroTak 87-2051 (acrilato-vinilacetato)	1,00
19-9	DuroTak 87-2051 (acrilato-vinilacetato)	1,25
19-10	DuroTak 87-2353 (acrilato)	0,75
19-11	DuroTak 87-2353 (acrilato)	1,00
19-12	DuroTak 87-2353 (acrilato)	1,25
19-13 (ref.)	DuroTak 87-4287 (acrilato)	0,75

Se comprobó la recrystalización al inicio y después de 4 semanas a 25°C/60% de h.r. (humedad relativa), así como a 40°C/75% de h.r. Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

lote nº	contenido base libre API [% peso]	inicio [morfología]	4 semanas/25°C/60% h.r. [morfología]	4 semanas/40°C/75% h.r. [morfología]
19-1	0,75	+ [-]	+ [-]	+ [-]
19-2	0,50	+ [-]	+ [-]	+ [-]
19-3	0,25	+ [-]	+ [-]	+ [-]
19-4	0,75	+ [0]	+ [0]	+ [0]
19-5	0,50	(+) [0]	+ [0]	+ [0]
19-6	0,25	-	-	-
19-7	0,75	-	-	-
19-8	1,00	-	-	-
19-9	1,25	-	-	-
19-10	0,75	-	-	-
19-11	1,00	-	-	-
19-12	1,25	-	-	-
- : sin cristales; +: cristales; [0]: cristales con forma cuadrada; [-]: cristales con forma de aguja				

- 5 Se produjo recrystalización en el isobutileno y en el adhesivo de caucho estirénico con concentraciones elevadas. Ninguno de los adhesivos de acrilato mostró sucesos de recrystalización.

Se ensayaron muestras de parche que contenían base libre de API en cuanto a prueba y pureza después de la producción. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:



19-4	19-5	19-6	19-7	19-8	19-9	19-10	19-11	19-12	19-13(ref.)
98,4	89,6	106,9	98,5	99,7	101,3	98,4	100,5	99,3	110,5
/	/	/	0,16	0,14	0,12	0,19	0,16	0,14	0,66
0,14	0,16	0,33	/	/	/	/	/	/	0,18

	19-1	19-2	19-3
Base libre API[%]	88,9	80,0	49,5
DEGR1 [%]	0,06	0,08	0,15
DEGR2 [%]	/	/	/

Se ensayó la permeación a través de una membrana de EVA.

- La Figura 19 muestra los ensayos de permeación en membrana de EVA de formulaciones de poliisobutileno que contenían base libre de API (19-1, 19-2, 19-3) frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 12D). Las tres concentraciones de API mostraron una velocidad de flujo menor a través de la membrana de EVA, en comparación con el parche de referencia 19-13.

- La Figura 20 muestra los ensayos de permeación en membrana de EVA de formulaciones de caucho estirénico que contenían base libre de API (19-4, 19-5, 19-6) frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 12D). Las tres concentraciones de API mostraron una velocidad de flujo mayor a través de la membrana de EVA, en comparación con el parche de referencia 19-13.

- 10 Los ensayos de permeación en membrana de EVA de prototipos que contenían base libre de API frente a un parche de referencia de acrilato (19-13) se resumen también en la tabla siguiente:

	adhesivo	intervalo régimen permanente [h]	coeficiente correlación [ $r^2$ ]	velocidad de flujo régimen permanente [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	factor
19-13 (ref.)	DuroTak 87-4287 (acrilato)	8 - 72	0,999	0,036	1,00
19-1	DuroTak 87-6908 (poliisobutileno)	8 - 72	0,999	0,009	0,25
19-2		8 - 72	0,996	0,008	0,22
19-3		8 - 72	0,999	0,009	0,25
19-4	DuroTak 87-6911 (caucho estirénico)	6 - 22	1,000	0,081	2,25
19-5		6 - 22	0,998	0,075	2,08
19-6		8 - 72	0,999	0,056	1,56
19-7	DuroTak 87-2051 (acrilato-vinilacetato)	0 - 72	1,000	0,001	-
19-8		8 - 30	0,997	<0,001	-
19-9		22 - 46	0,999	0,001	-
19-10	DuroTak 87-2353 (acrilato)	22 - 46	0,997	<0,001	-
19-11		22 - 46	0,999	<0,001	-
19-12		22 - 46	0,997	<0,001	-

De la tabla anterior se desprende que el polímero de caucho estirénico DuroTak 87-6911 muestra una velocidad de permeación aumentada, mientras que está menos concentrado, en comparación con un parche de referencia de acrilato 12D.

- 15 **Ejemplo 20: Ensayos de permeación en EVA de prototipos de silicona**

Se ensayaron los siguientes parches de silicona:

lote nº	adhesivo	excipiente	cantidad excipiente [%peso]	cantidad base libre API [%en peso]
18-7	BioPSA 7-4503	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	4,5	0,5
18-8	BioPSA 7-4503	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	9,0	1,0
18-9	BioPSA 7-4503	Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88)	13,5	1,5
18-19	BioPSA 7-4602/3	PVP (Kollidon 25)	4,5	0,5
18-21	BioPSA 7-4602/3	PVP (Kollidon 25)	13,5	1,5

Se ensayó la permeación a través de una membrana de EVA.

- La Figura 21 muestra los ensayos de permeación en membrana de EVA de formulaciones de silicona/APV que contenían la base libre de API (18-7, 18-8, 18-9) frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 2D).

La Figura 22 muestra los ensayos de permeación en membrana de EVA de formulaciones de silicona/PVP que contenían base libre de API (18-19, 18-21) frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 12D).

- 5 Los ensayos de permeación en membrana de EVA de prototipos que contenían base libre de API frente a un parche de referencia de acrilato (19-13) se resumen también en la tabla siguiente:

	adhesivo	intervalo régimen permanente [h]	coeficiente de correlación [ $r^2$ ]	velocidad de flujo de régimen permanente [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	factor
19-13 (ref.)	DuroTak 87-4287 (acrilato)	19-72	0,999	0,047	1,00
18-7	BioPSA 7-4503 APV	6-72	0,997	0,028	0,60
18-8		6-72	0,995	0,037	0,79
18-9		19-72	0,998	0,095	2,02
18-19	BioPSA 7-4602/3 PVP	30-72	0,996	0,048	1,02
18-21		8-72	0,999	0,108	2,30

De la tabla anterior se desprende que tanto la formulación de silicona/APV como la formulación de silicona/PVP con un 1,5% de base libre de API muestran una velocidad de permeación aumentada, en comparación con un parche de referencia de acrilato 12D.

#### Ejemplo 21: Solubilidad y permeación de prototipos de acrilato

- 10 En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayaron, en cuanto a solubilidad de saturación de la base libre de API y permeación a través de una membrana de EVA sintética, parches con composiciones idénticas de dos adhesivos de acrilato.

En la tabla siguiente se proporciona una visión general de los diferentes lotes preparados:

lote nº	adhesivo	cantidad base libre de API [% en peso]
21-1	DuroTak® 87-2353	3,0
21-2	DuroTak® 87-2353	3,5
21-3	DuroTak® 87-2353	4,0
21-4	DuroTak® 87-2051	3,0
21-5	DuroTak® 87-2051	3,5
21-6	DuroTak® 87-2051	4,0

- 15 No se observó recristalización ni al inicio ni después de 7 días a 25°C/60% de h.r. (humedad relativa) o 40°C/75% de h.r. Las muestras de parche no mostraron recristalización durante un espacio de tiempo de 7 días ni siquiera con un 4% de base libre de API en los polímeros.

Se ensayaron muestras de parche que contenían base libre de API en cuanto a prueba y pureza después de la producción. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

	21-1	21-2	21-3	21-5	24-7	21-6	19-13 (ref.)
base libre API [%]	99,1	100,6	108,3	99,6	99,5	100,6	110,5
DEGR1 [%]	/	0,02	/	/	0,05	0,04	0,66
DEGR2 [%]	0,07	0,04	/	0,05	0,06	0,05	0,18

Se ensayó la permeación a través de una membrana de EVA.

- 20 La Figura 23 muestra los ensayos de permeación en membrana de EVA de formulaciones de Duro Tak® 87-2353 que contenían base libre de API (21-1, 21-2, 21-3) frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 12D). Todos los DuroTak® 87-2353 ensayados mostraron una velocidad de flujo considerablemente menor que la del parche de referencia.

La Figura 24 muestra los ensayos de permeación en membrana EVA de formulaciones de DuroTak® 87-2051 que contenían base libre de API (21-5, 21-6, 24-7) frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 12D). Todos los DuroTak® 87-2051 ensayados mostraron una velocidad de flujo considerablemente menor que la del parche de referencia.

- 5 Los ensayos de permeación en membrana de EVA de prototipos que contenían base libre de API frente a un parche de referencia de acrilato (19-13) se resumen también en la tabla siguiente:

	adhesivo	intervalo régimen permanente [h]	coeficiente de correlación [ $r^2$ ]	velocidad de flujo de régimen permanente [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]
19-13 (ref.)	DuroTak 87-4287 (acrilato)	19-72	0,999	0,037
21-1	DuroTak 87-2353	8-72	0,998	0,001
21-2		8-54	0,996	0,001
21-3		8-54	0,999	0,001
21-5	DuroTak 87-2051	30-72	0,999	0,001
24-7		30-72	0,995	0,001
21-6		8-46	0,998	0,001

Ambos adhesivos de acrilato tienen grupos funcionales ácidos. Es probable que se produzca una interacción con base libre de API, de manera que no fue posible lograr una saturación del polímero con la base libre de API ni siquiera con una alta concentración de un 4% de base libre de API. La baja velocidad de flujo observada es una consecuencia del sistema no saturado.

10

#### Ejemplo 22: Carga de Eudragit® EPO en Duro Tak® 87-4287

En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayaron parches hechos de acrilato DuroTak 87-4287 y Eudragit EPO en cuanto a la adhesividad.

En la tabla siguiente se proporciona una visión general de los diferentes lotes preparados:

número	cantidad de DuroTak® 87-4287 [%]	cantidad Eudragit® EPO [%]
I	100	0
II	90	10
III	80	20
IV	70	30
V	60	40
VI	50	50

- 15 Se determinó la resistencia al pelado *in vitro* de prototipos de Duro Tak® 87-4287 que contenían diferentes cantidades de Eudragit® EPO. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

	cantidad de Eudragit® EPO [%]	media $F_{\text{máx}}$ (n=6) [N/25 mm]	SD $F_{\text{máx}}$ (n=6) [N/25 mm]	media $F_{\text{media}}$ (n=6) [N/25 mm]	SD $F_{\text{media}}$ (n=6) [N/25 mm]
referencia	0	5,3	0,57	4,8	0,51
I	0	12,6	0,54	10,7	0,73
II	10	*	*	*	*
III	20	7,1	0,18	6,0	0,32
IV	30	5,8	0,46	4,9	0,45
V	40	5,7	0,79	4,7	0,65
VI	50	5,0	0,77	3,5	0,43
* no se obtuvieron datos					

Se detectó una disminución de la resistencia al pelado con el aumento de la cantidad de metacrilato. No se observaron diferencias *in vivo* entre las formulaciones III a VI (datos no mostrados).

### Ejemplo 23: Cribado polimérico de acrilatos

- 5 En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayaron parches hechos de diversos adhesivos de acrilato en cuanto a estabilidad y solubilidad de saturación de la base libre de API y permeación a través de una membrana de EVA sintética.

Se determinaron las concentraciones de saturación de base libre de API en las masas de revestimiento. La tabla siguiente proporciona una visión general de los diferentes lotes preparados:

lote	adhesivo	disolvente adhesivo	disolvente API	solubilidad de saturación de base libre de API [%]
23-1	DuroTak 87-4287/ Eudragit® EPO	Acetato de etilo	Tolueno/2-propanol	1,2
23-2	DuroTak 87-2516	Acetato de etilo, alcohol etílico,	Tolueno/2-propanol	0,8
		Heptano, alcohol metílico		
23-3	DuroTak 87-208A	Acetato de etilo	Tolueno/2-propanol	1,2
23-4	DuroTak 87-9088	Acetato de etilo	Tolueno/2-propanol	0,9

- 10 Durante un espacio de tiempo de cuatro semanas a 25°C/65% h.r. y 40°C/75% h.r., no se produjo recristalización de ninguno de los sistemas de parche 23-1 a 23-4, ni con cristales seminales ni sin ellos.

Se determinó la prueba en condiciones de estabilidad a la fatiga a 60°C durante un periodo de 6 días. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

lote	base libre de API prueba al inicio [n=3]		base libre de API prueba después de 6 días a 60°C [n=3]	
	cantidad [%]	SD [%]	cantidad [%]	SD [%]
23-1	104,1	1,36	103,7	1,22
23-2	100,4	0,62	97,8	1,53
23-3	98,2	0,72	97,1	0,50
23-4	93,8	1,78	94,2	0,45

- 15 Se determinó la pureza en condiciones de estabilidad a la fatiga a 60°C durante 6 días. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

	tiempo [días]	impurezas conocidas (n=3) [%]		impurezas desconocidas (n=3) [%]					
		DEGR1	DEGR2	RRT0.27	RRT0.36	RRT0.54	RRT0.60	RRT0.81	RRT0.93
23-1	0	-	-	0,32	0,28	0,53	-	-	-
	6	-	0,11	0,33	0,33	0,52	-	-	-
23-2	0	0,39	0,29	0,46	0,36	0,96	0,10	0,14	-
	6	0,67	0,52	0,49	0,36	0,89	-	0,23	-
23-3	0	0,51	0,19	0,43	0,33	1,09	-	0,15	-
	6	0,82	0,37	0,47	0,43	1,18	-	0,21	-
23-4	0	1,68	-	0,36	0,31	1,60	-	-	-
	6	2,51	0,33	0,46	0,58	2,51	-	0,19	0,17
RRT0.27, RRT0.36, RRT0.54, RRT0.60, RRT0.81 y RRT0.93 son impurezas desconocidas caracterizadas por un tiempo de retención HPLC específico									

La Figura 25 muestra los ensayos de permeación en membrana de EVA de formulaciones de acrilato que contienen base libre de API (23-1 a 23-4) frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 12D).

- 5 Los ensayos de permeación en membrana de EVA de prototipos que contenían base libre de API frente a un parche de referencia de acrilato (19-13) se resumen también en la tabla siguiente:

	adhesivo	intervalo de régimen permanente [h]	coeficiente de correlación [ $r^2$ ]	velocidad de flujo régimen permanente [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	factor
19-13	DuroTak 87-4287 (acrilato)	8-46	0,990	0,040	1,00
23-1	DuroTak 87-4287/ Eudragit® EPO	8-54	0,991	0,076	1,90
23-2	DuroTak 87-2516	8-46	0,993	0,045	1,13
23-3	DuroTak 87-208A	8-54	0,995	0,064	1,60
23-4	DuroTak 87-9088	8-54	0,990	0,072	1,80

De las tablas anteriores se desprende que una combinación de DuroTak 87-4287 y Eudragit EPO lleva a una degradación reducida de la base libre de API. Además, esta formulación muestra una velocidad de permeación aumentada, en comparación con un parche de referencia de acrilato 12D.

#### Ejemplo 24: Cribado por intensificadores

- 10 Se determinó la solubilidad de la base libre de API en diferentes sustancias intensificadoras de permeación líquidas. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

intensificador	solubilidad base libre API [mg/ml]
Laurocapram (Azone®)	20,0
Ácido levulínico	11,7
Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol P)	6,3
Alcohol bencílico	5,3
Polietilenglicol 400	3,9
Lactato de laurilo	2,6
Monolaurato de propilenglicol	1,8
Sebacato de dibutileno	1,5
Oleato de oleílo	1,4
1-dodecanol	1,3
Ácido caprílico	1,2
Polisorbato 80	0,8
Miristato de isopropilo	0,7
Glicerol	0,7
Triacetina	0,6
Palmitato de isopropilo	0,5
Oleato de etilo	0,5

De las sustancias mencionadas en la tabla anterior, se seleccionaron los siguientes intensificadores para ensayarlos posteriormente.

- 15 I1 Oleato de oleílo  
I2 Miristato de isopropilo  
I3 Ácido levulínico  
I4 Transcutol  
I5 Triacetina  
I6 Laurocapram  
20 I7 Dodecanol  
I8 PEG400

Se ha investigado la permeación de la base libre de API a través de piel de cerdo dermatomizada (incl. el estrato córneo) a partir de soluciones saturadas en intensificadores I1 a I8, los resultados se muestran en la Figura 15.

- 5 De la Figura 15 se desprende que el ácido levulínico y el Transcutol demostraron ambos, de manera absoluta y relativa, las mayores velocidades de flujo a partir de soluciones saturadas de base libre de API en intensificadores líquidos a través de piel de cerdo dermatomizada.

#### **Ejemplo 25: Sistemas poliméricos que contienen Eudragit® EPO**

- 10 En una serie de experimentos en condiciones comparables, se ensayaron parches hechos de adhesivo de acrilato DuroTak 87-4287 o adhesivo de caucho estirénico DuroTak 87-6911 en combinación con Eudragit EPO en cuanto a estabilidad y solubilidad de saturación de la base libre de API y permeación a través de una membrana de EVA sintética.

Se determinó la concentración de saturación de base libre de API en sistemas poliméricos que contenían Eudragit® EPO. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

lote	adhesivo	solubilidad de saturación de base libre de API [%]
25-1	90% DuroTak 87-4287/ 10% Eudragit® EPO	1,00
23-1	50% DuroTak 87-4287/ 50% Eudragit® EPO	1,20
25-2	90% DuroTak 87-208A/ 10% Eudragit® EPO	1,00
25-3	50% DuroTak 87-208A/ 50% Eudragit® EPO	1,00
25-4	50% DuroTak 87-6911/ 50% Eudragit® EPO	0,25
25-5	50% DuroTak 87-6911/ 50% Eudragit® EPO	0,30

- 15 Añadiendo más Eudragit® EPO a la formulación no pudo conseguirse ningún aumento de la concentración de saturación de base libre de API en el parche, o pudo conseguirse sólo un pequeño aumento de la misma.

Durante un espacio de tiempo de cuatro semanas a 25°C/65% h.r. y 40°C/75% h.r., no se produjo recristalización de ninguno de los sistemas de parche 25-1 a 25-5 y 23-4, ni con cristales seminales ni sin ellos. Los parches se almacenaron en bolsas de Surlyn®.

- 20 Se ensayó la estabilidad a la fatiga a 60°C durante un periodo de 6 días en bolsas de Surlyn®. Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

lote	adhesivo	Eudragit [%]	tiempo [días]	base libre de API [%]	DEGR1 [%]	DEGR2 [%]
25-1	DuroTak® 87-4287	10	0	104	0,04	0,13
			6	94	0,12	0,25
23-1		50	0	104	-	-
			6	104	-	0,11
25-2	DuroTak® 87-208A	10	0	99	0,04	0,10
			6	92	0,12	0,23
25-3		50	0	102	-	0,08
			6	95	0,04	0,21
25-4	DuroTak® 87-6911	10	0	86	-	0,17
			6	90	0,17	0,22
25-5		50	0	103	-	-
			6	99	-	0,10

De la tabla anterior se desprende que mediante un aumento de la cantidad de Eudragit® EPO en la formulación fue posible disminuir la cantidad de productos de degradación.

- 25 La Figura 26 muestra los ensayos de permeación en membrana de EVA de adhesivos que contenían Eudragit® EPO frente a un parche de referencia de acrilato (19-13, composición 12D). En el caso de DuroTak® 87-208A y DuroTak® 87-6911, un aumento de la cantidad de Eudragit® EPO disminuyó la actividad termodinámica. Para DuroTak® 87-4287, un aumento del contenido de Eudragit® EPO produjo un aumento de la actividad termodinámica.



En la tabla siguiente se resumen los datos de permeación en membrana de EVA y el cálculo de la velocidad de flujo a través de la membrana:

	adhesivo	intervalo de régimen permanente [h]	coeficiente de correlación [ $r^2$ ]	velocidad de flujo de régimen permanente [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	factor
19-13	DuroTak 87-4287 (acrilato)	8-54	0,990	0,050	1,00
25-1	90% DuroTak 87-4287/ 10% Eudragit® EPO	19-54	0,995	0,061	1,22
23-1	50% DuroTak 87-4287/ 50% Eudragit® EPO	19-54	0,999	0,076	1,52
25-2	90% DuroTak 87-208A/ 10% Eudragit® EPO	8-54	0,997	0,058	1,16
25-3	50% DuroTak 87-208A/ 50% Eudragit® EPO	8-54	1,000	0,039	0,78
25-4	50% DuroTak 87-6911/ 50% Eudragit® EPO	8-54	0,999	0,047	0,94
25-5	50% DuroTak 87-6911/ 50% Eudragit® EPO	8-54	0,997	0,025	0,50

De las tablas anteriores se desprende que Eudragit EPO lleva a una degradación reducida de la base libre de API. Además, se observó una velocidad de permeación aumentada en comparación con un parche de referencia de acrilato 12D, en combinación con un adhesivo de acrilato DuroTak 87-4287, pero no en combinación con el adhesivo de caucho estirénico DuroTak 87-6911.

## Reivindicaciones

1. Parche farmacéutico para la administración transdérmica del ingrediente farmacológicamente activo (1R,4R)-6'-fluor-N,N-dimetil-4-fenil-4',9'-dihidro-3'H-espiro[ciclohexano-1,1'-pirano[3,4-b]indol]-4-amina, comprendiendo el parche una capa superficial, una capa adhesiva y una capa protectora despegable, donde
  - la capa adhesiva está situada entre la capa superficial y la capa protectora despegable;
  - la capa adhesiva comprende al menos parte de la cantidad total del ingrediente farmacológicamente activo contenida en el parche farmacéutico;
  - la concentración del ingrediente farmacológicamente activo en la capa adhesiva es de al menos un 0,50% en peso, en relación al peso total de la capa adhesiva; y
  - la capa adhesiva comprende un adhesivo sensible a la presión basado en poliacrilato.
2. Parche farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa superficial tiene un espesor dentro del intervalo de 0,1 a 5.000  $\mu\text{m}$  y/o la capa adhesiva tiene un espesor dentro del intervalo de 1,0 a 1.000  $\mu\text{m}$ .
3. Parche farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa adhesiva comprende un copolímero que comprende unidades monoméricas que tienen su origen en monómeros A seleccionados entre (met)acrilatos de alquilo( $\text{C}_{1-18}$ ) y monómeros B que pueden copolimerizarse con monómeros A.
4. Parche farmacéutico según la reivindicación 3, donde
  - i) los monómeros A se seleccionan del grupo que consiste 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 que consiste 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.
5. Parche farmacéutico según la reivindicación 3 o 4, donde el copolímero de acrilato se obtiene de una composición monomérica que comprende acetato de vinilo, acrilato de 2-etilhexilo y acrilato de 2-hidroxietilo, comprendiendo opcionalmente también metacrilato de glicidilo.
6. 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 piel humana.
7. Parche farmacéutico según la reivindicación 6, donde la relación en peso relativa entre el ingrediente farmacológicamente activo y el componente de permeación está dentro del intervalo de 1:1 a 1:500.
8. Parche farmacéutico según la reivindicación 6 o 7, donde el componente de permeación comprende un compuesto no cíclico de fórmula  $\text{C}_{2n}\text{H}_{4n+2}\text{O}_n$ , siendo el índice n 2, 3, o 4.
9. Parche farmacéutico según la reivindicación 8, donde el compuesto no cíclico es dietilenglicol monometil éter, dipropilenglicol o una mezcla de los mismos.
10. Parche farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el componente de permeación comprende un ácido orgánico; preferiblemente ácido levulínico.
11. Parche farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa adhesiva comprende un antioxidante.
12. Parche farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa adhesiva tiene un área en el intervalo de 10 a 750  $\text{cm}^2$ .
13. 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  $1,0 \text{ ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$  a lo largo de un periodo de al menos 6 horas; o
- concentraciones plasmáticas del ingrediente farmacológicamente activo de al menos  $10 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$  a lo largo de un periodo de al menos 6 horas.

Figura 1

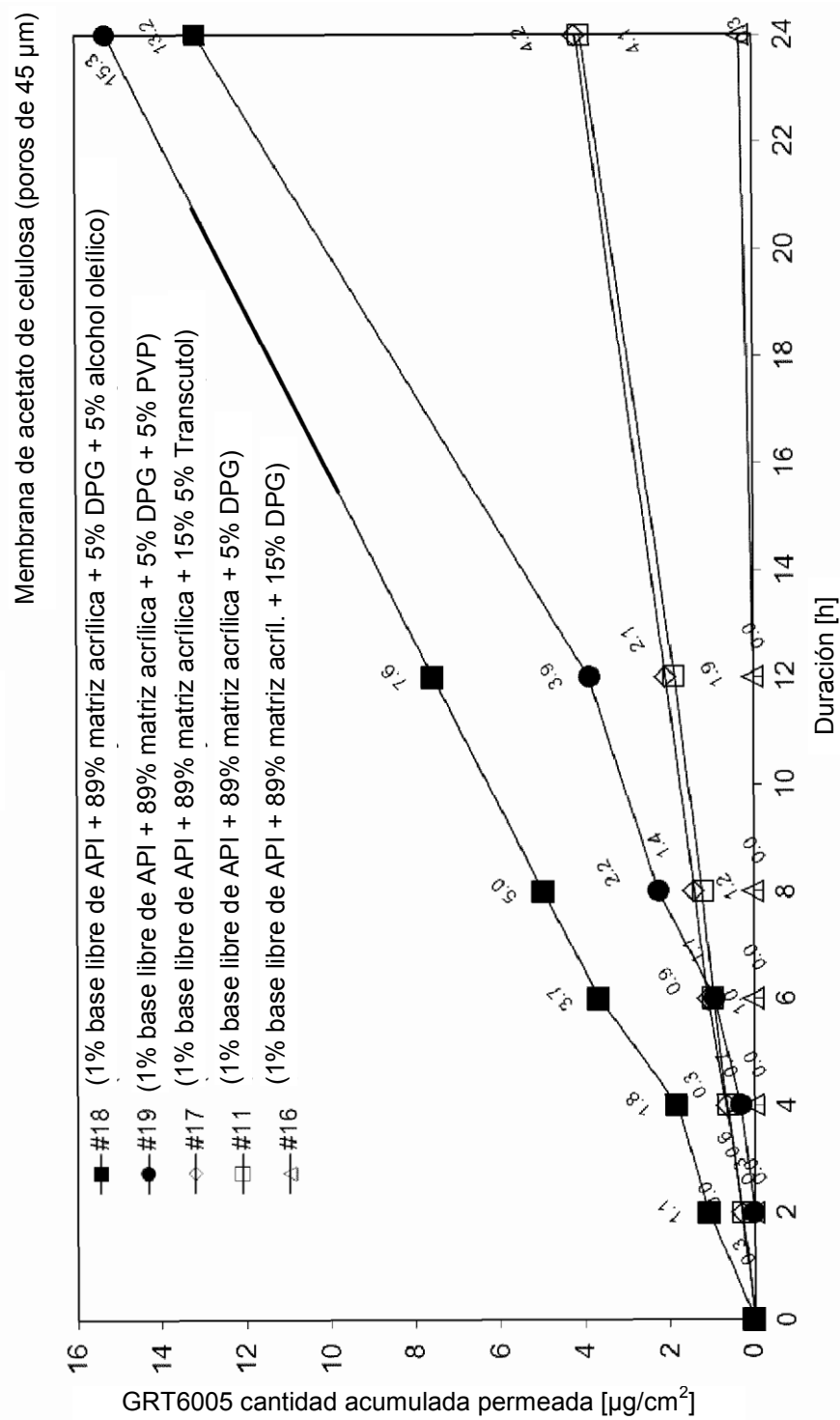


Figura 2

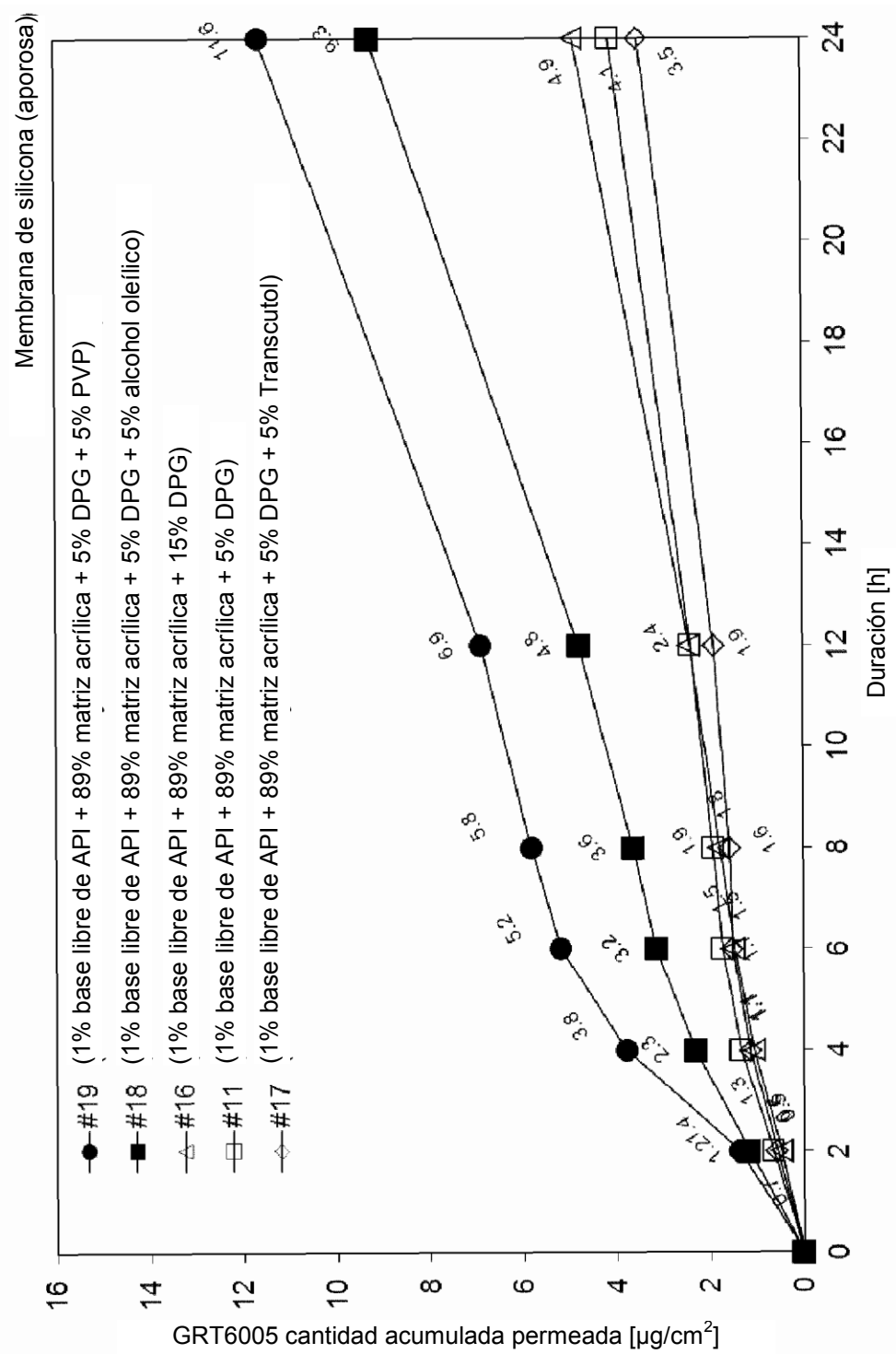


Figura 3

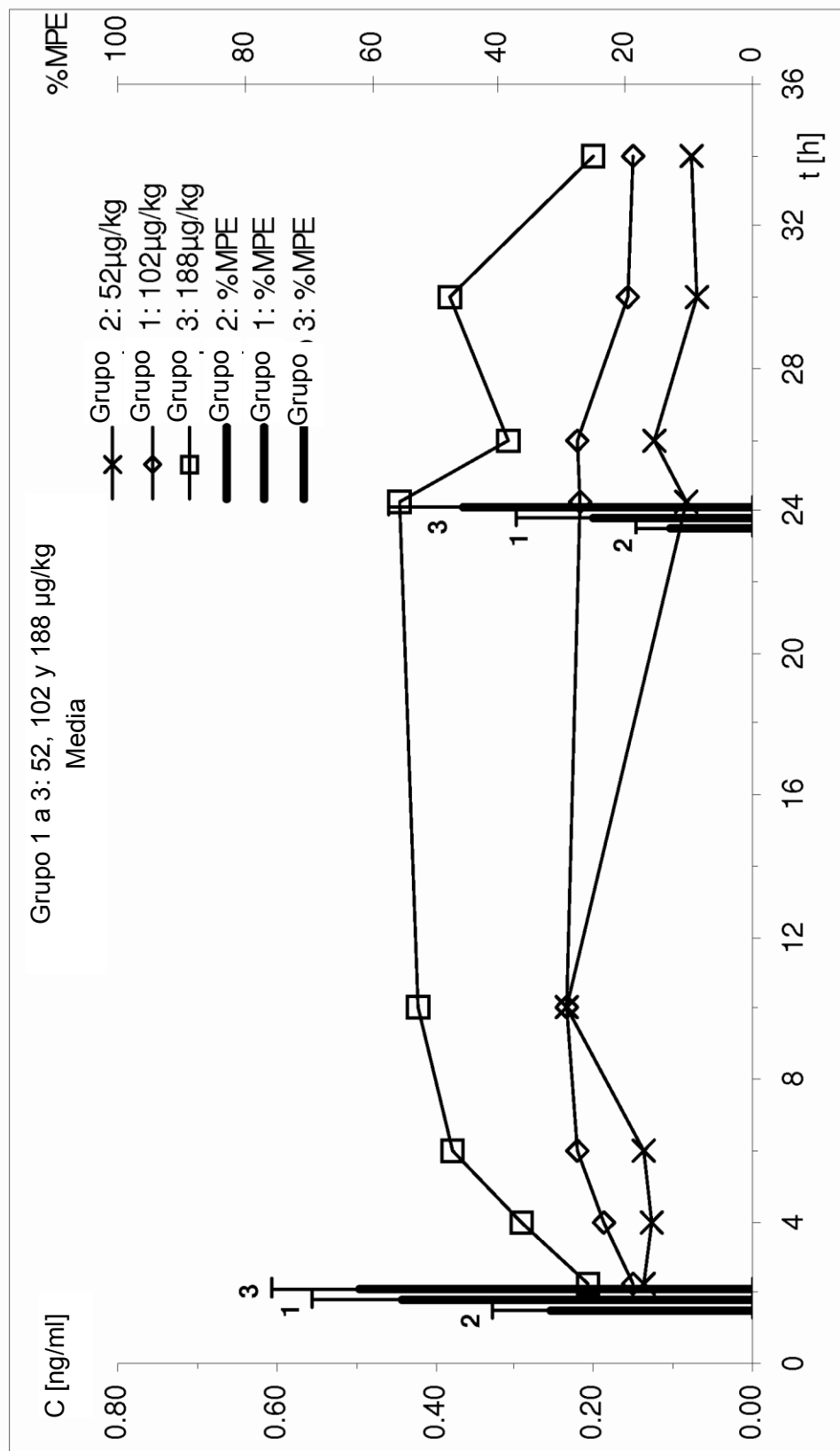


Figura 4

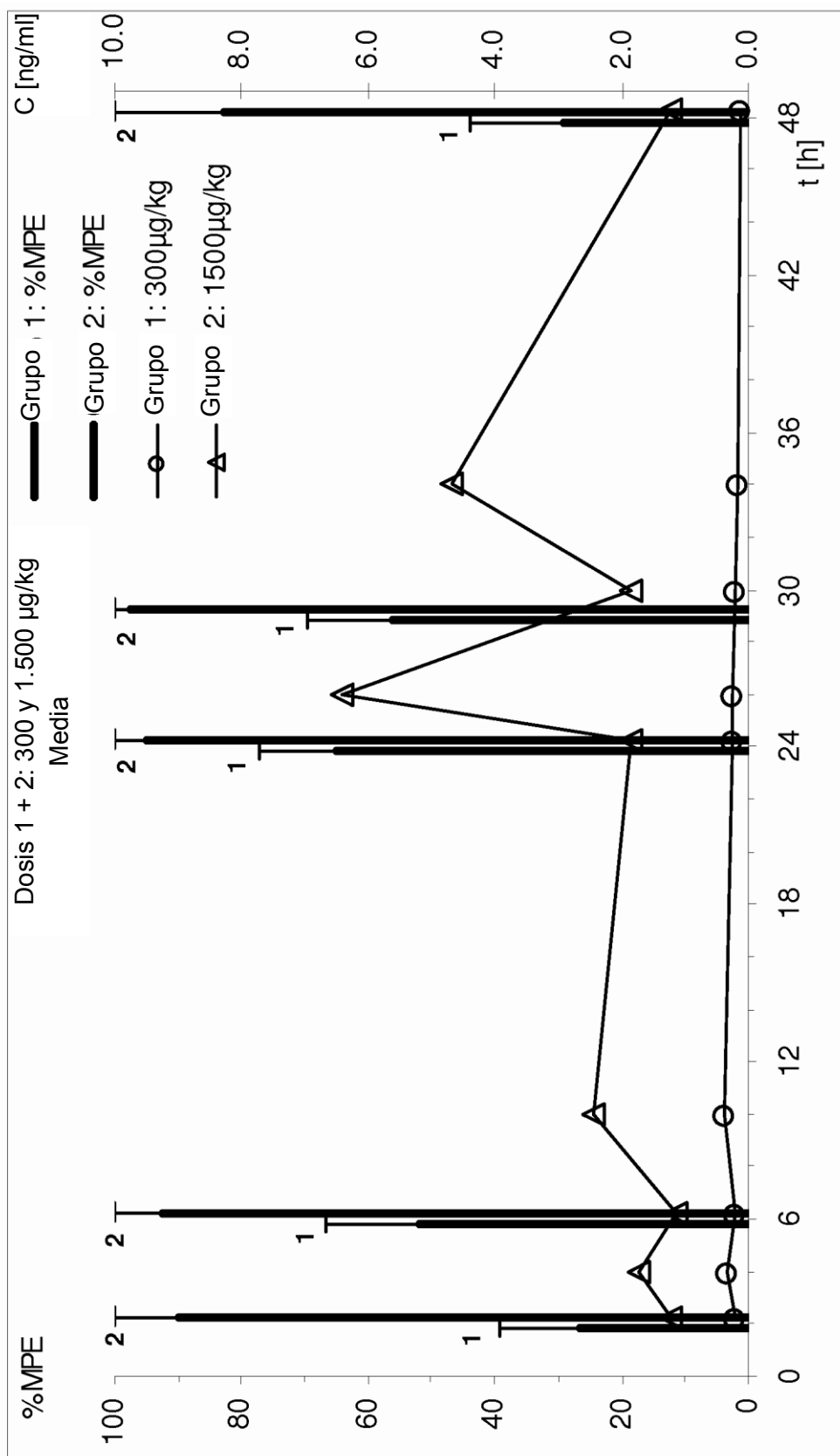


Figura 5

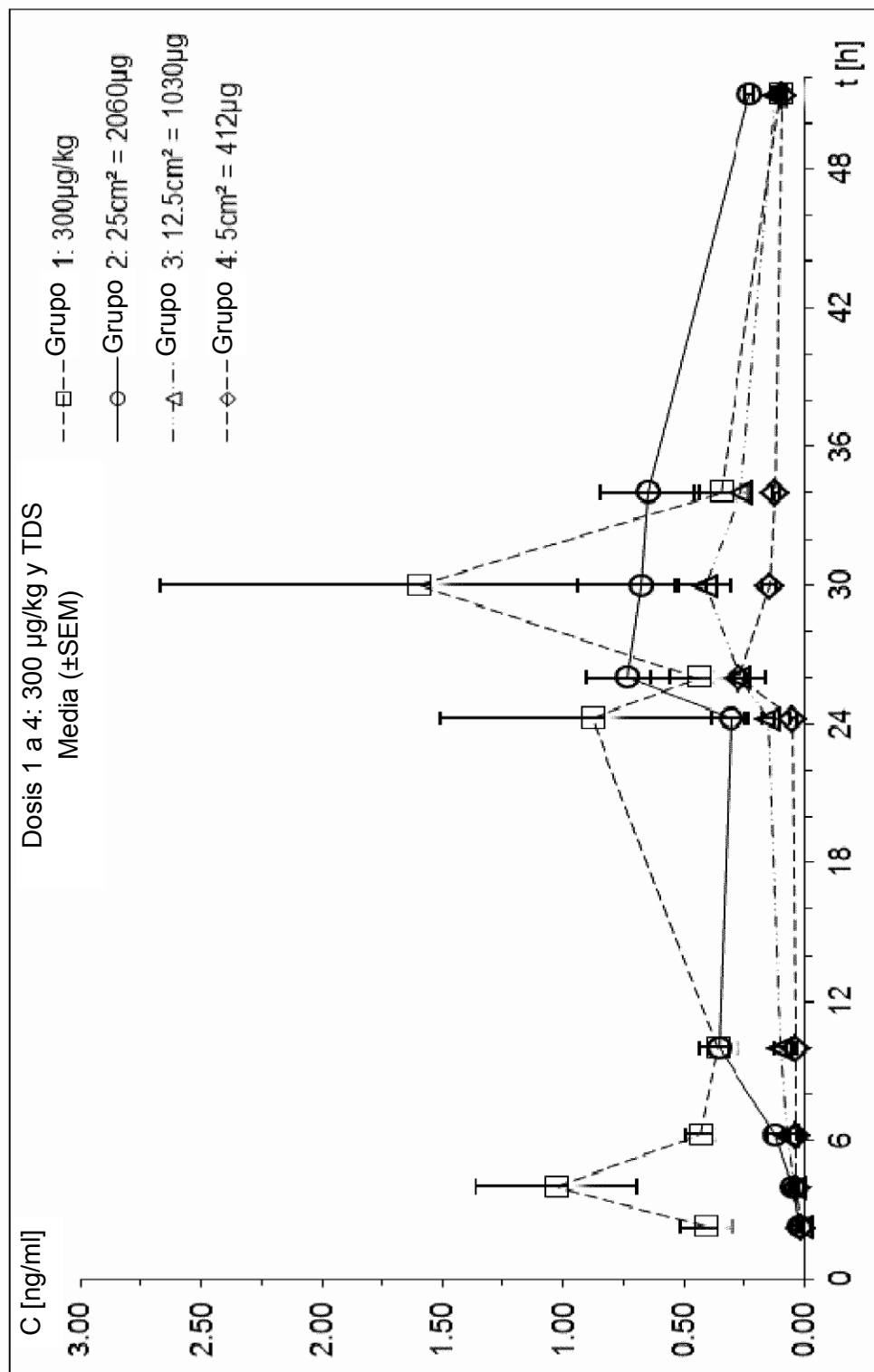




Figura 6

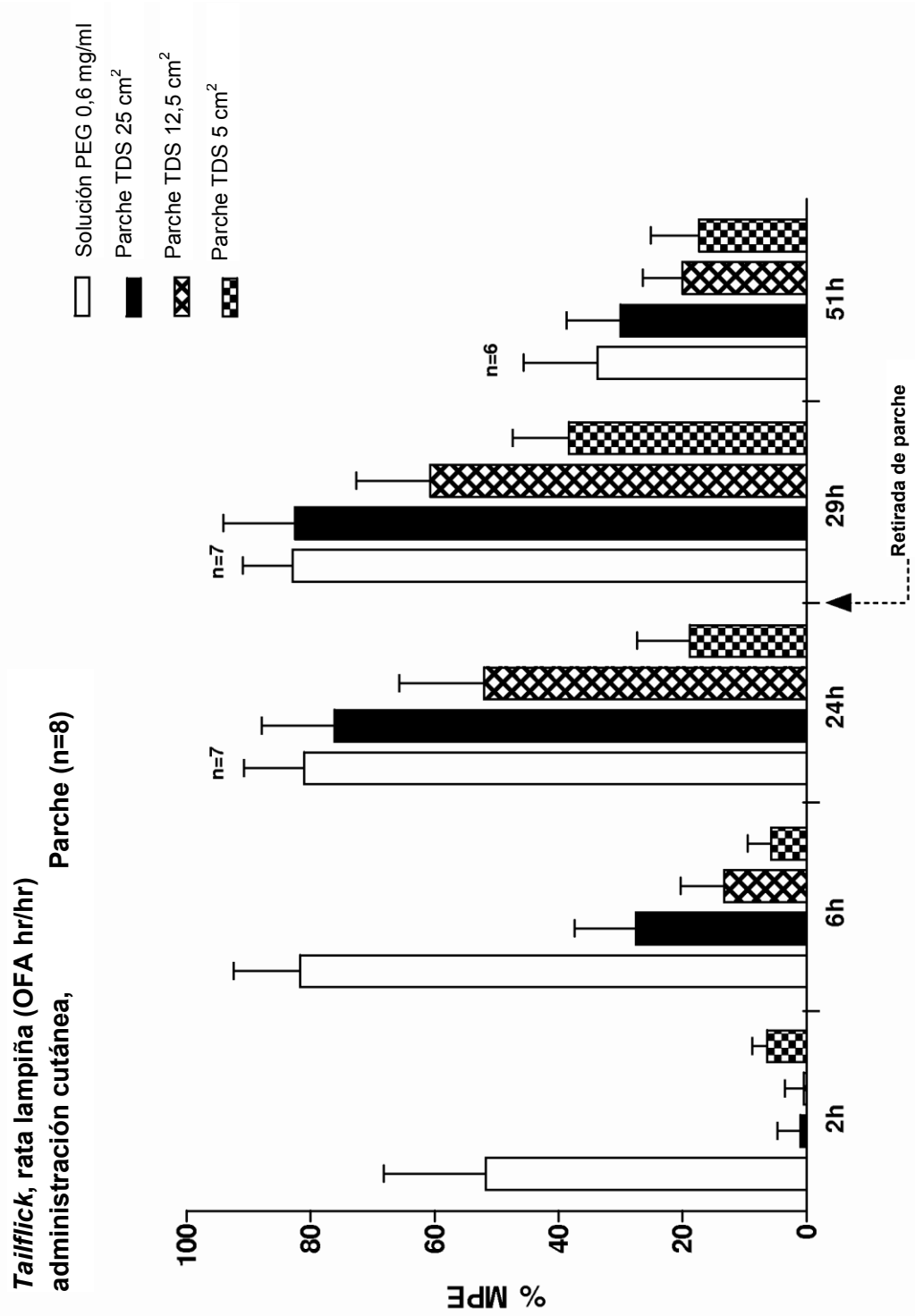


Figura 7

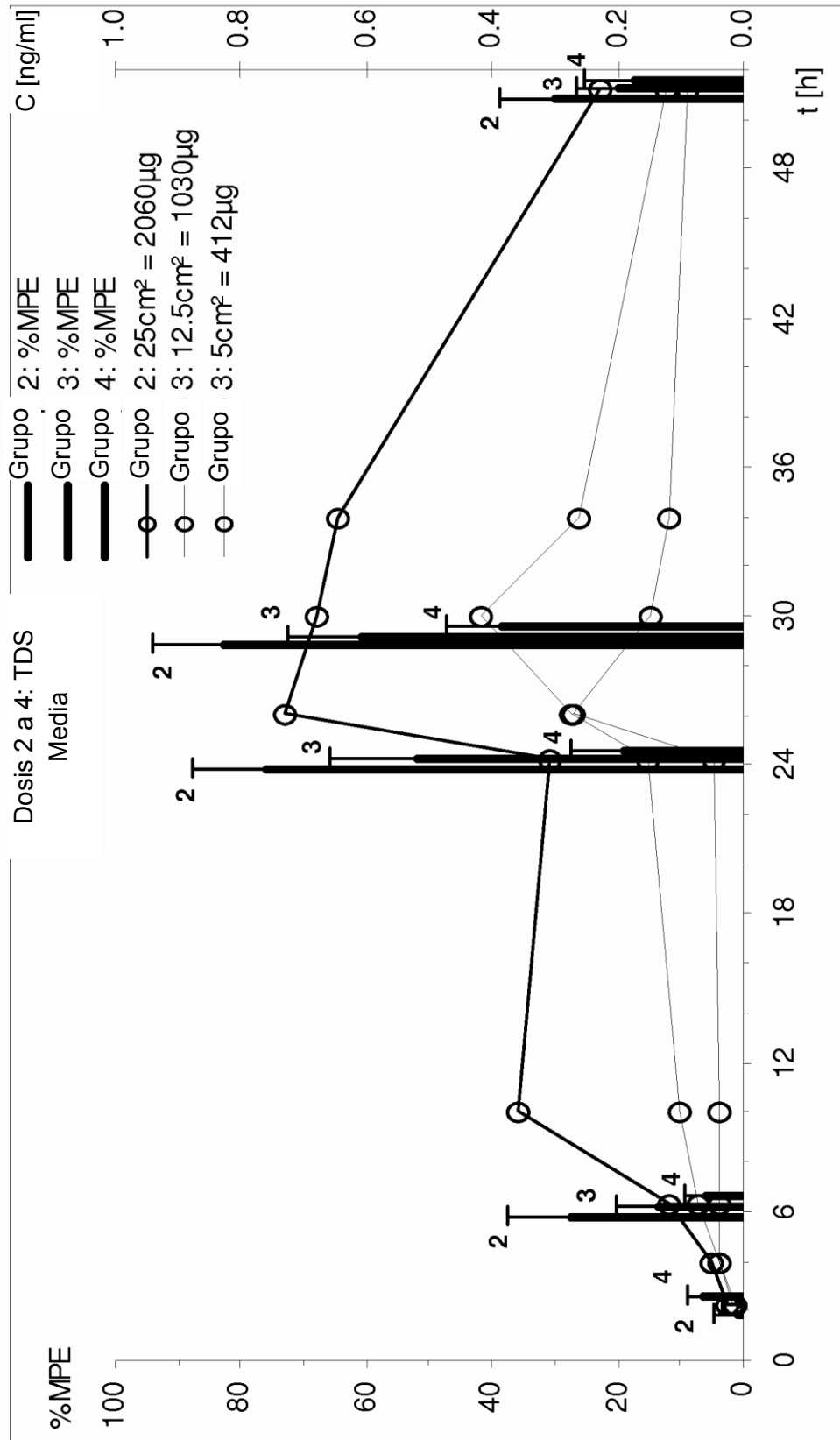


Figura 8

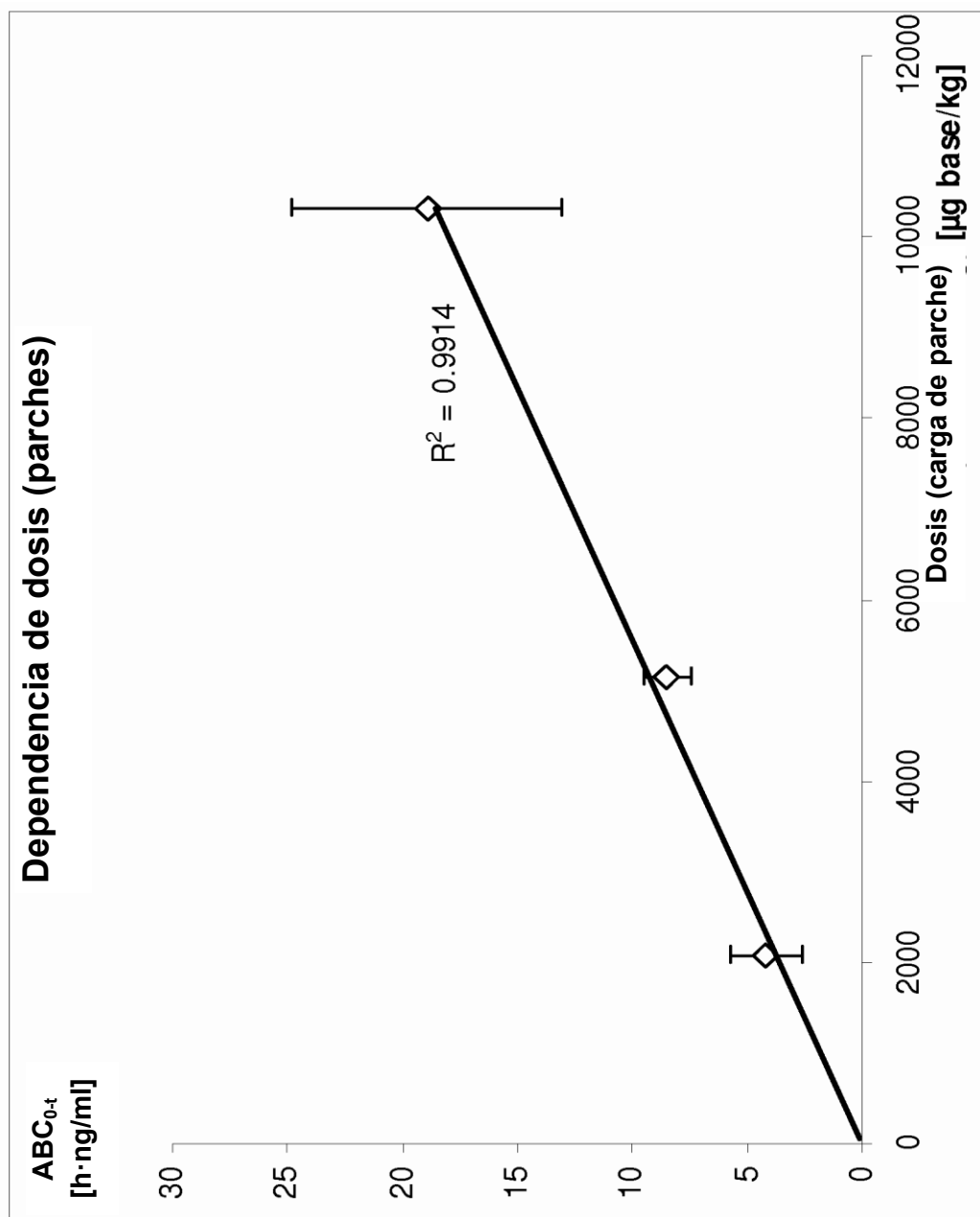


Figura 9

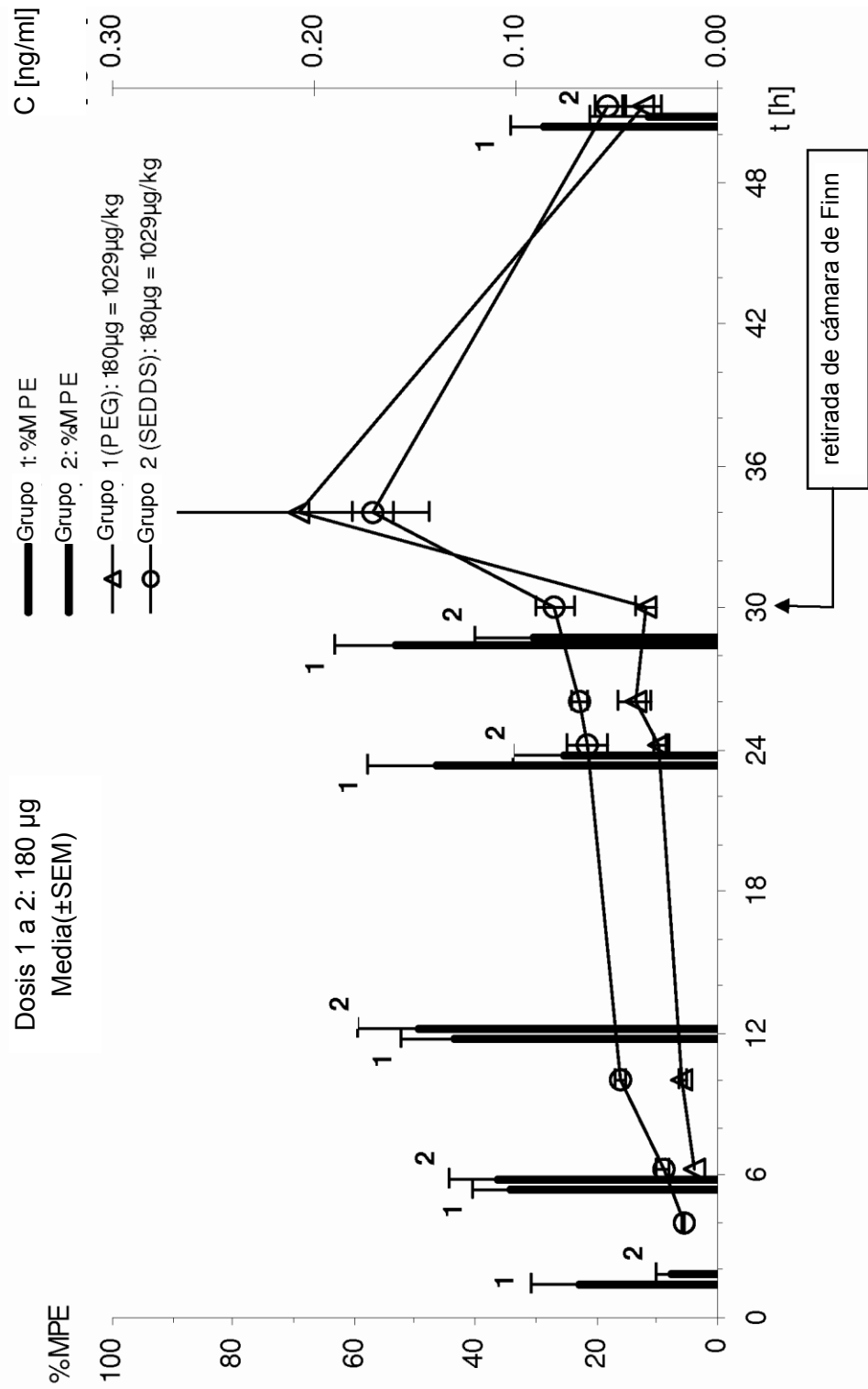


Figura 10

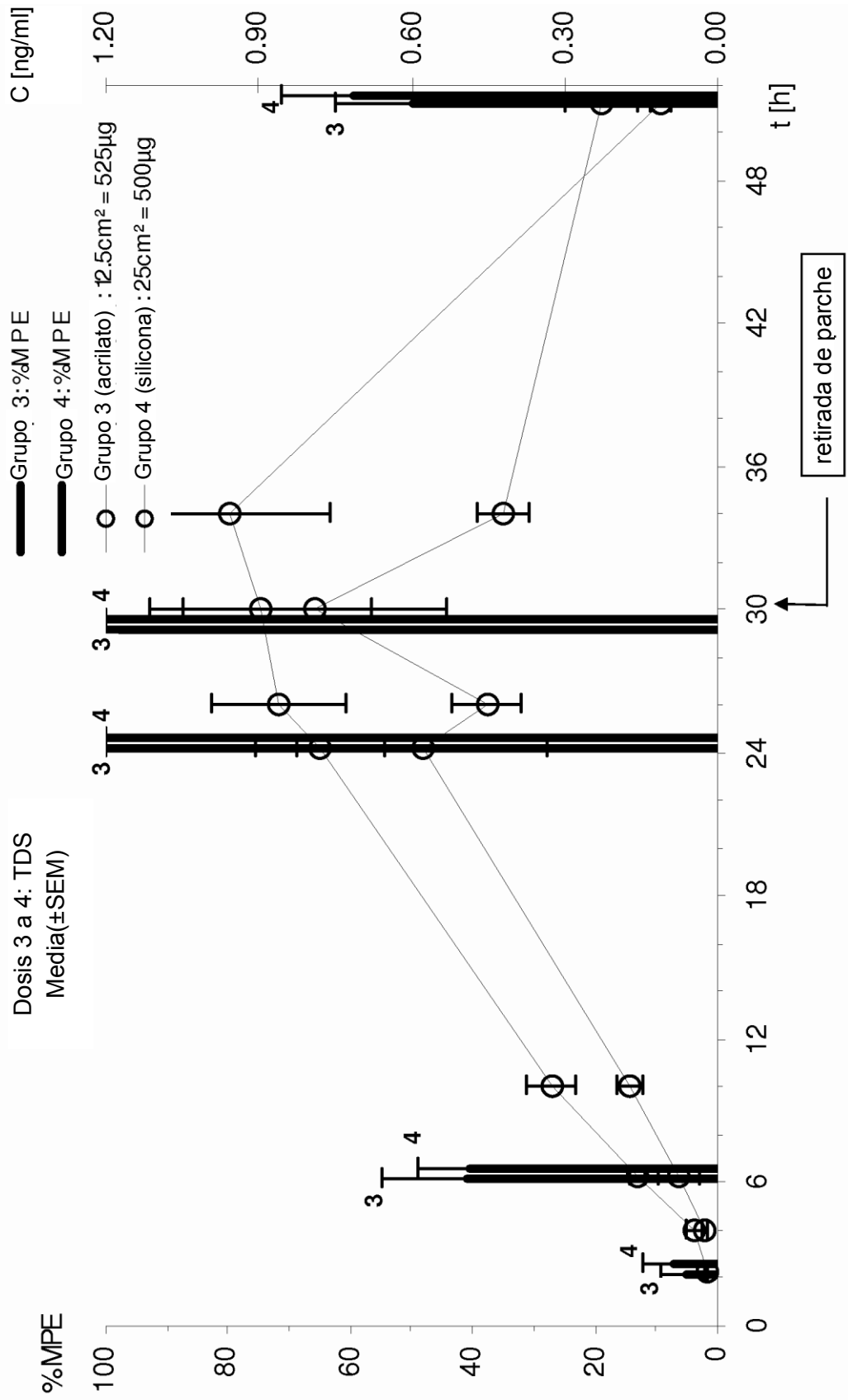


Figura 11

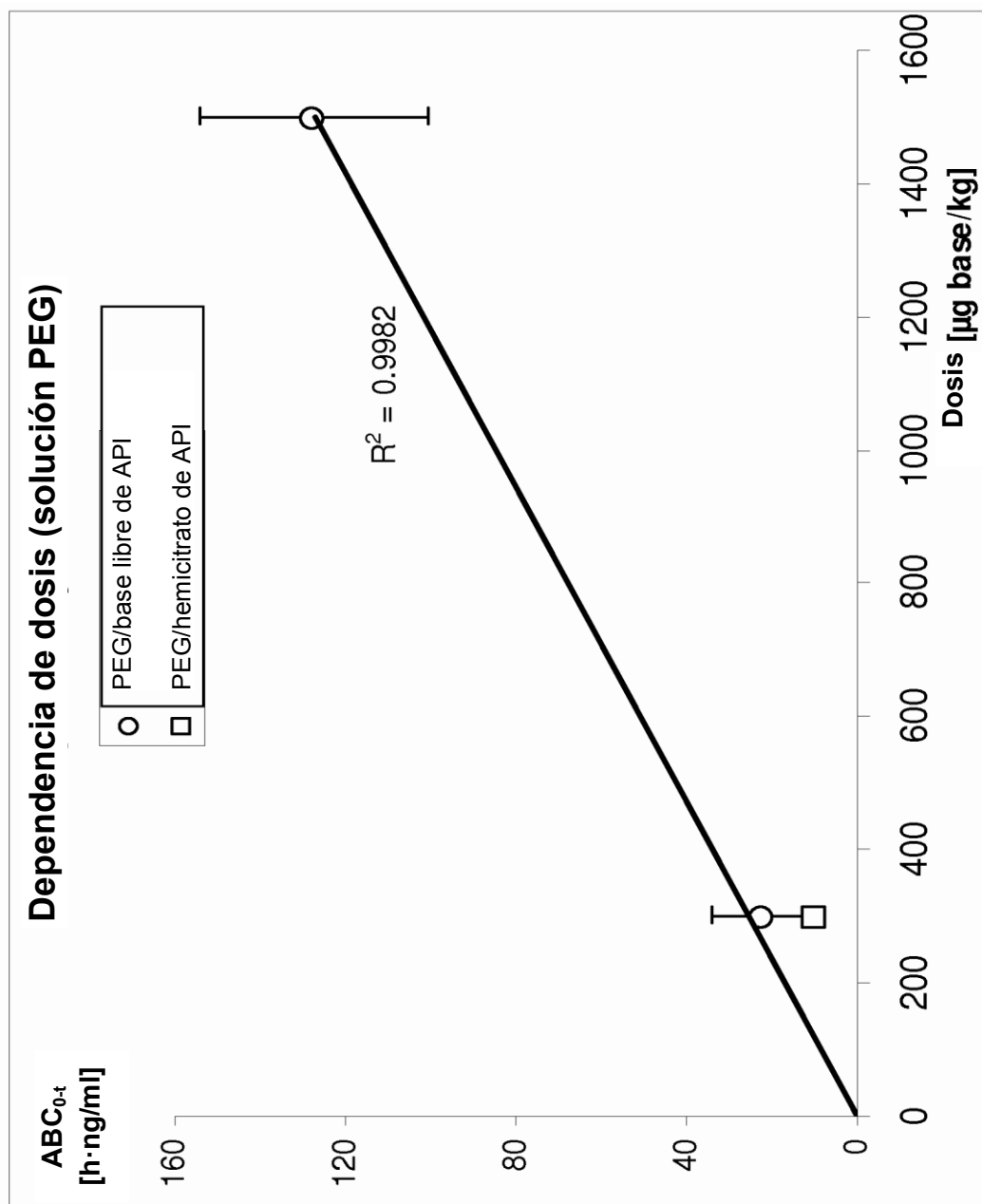


Figura 12

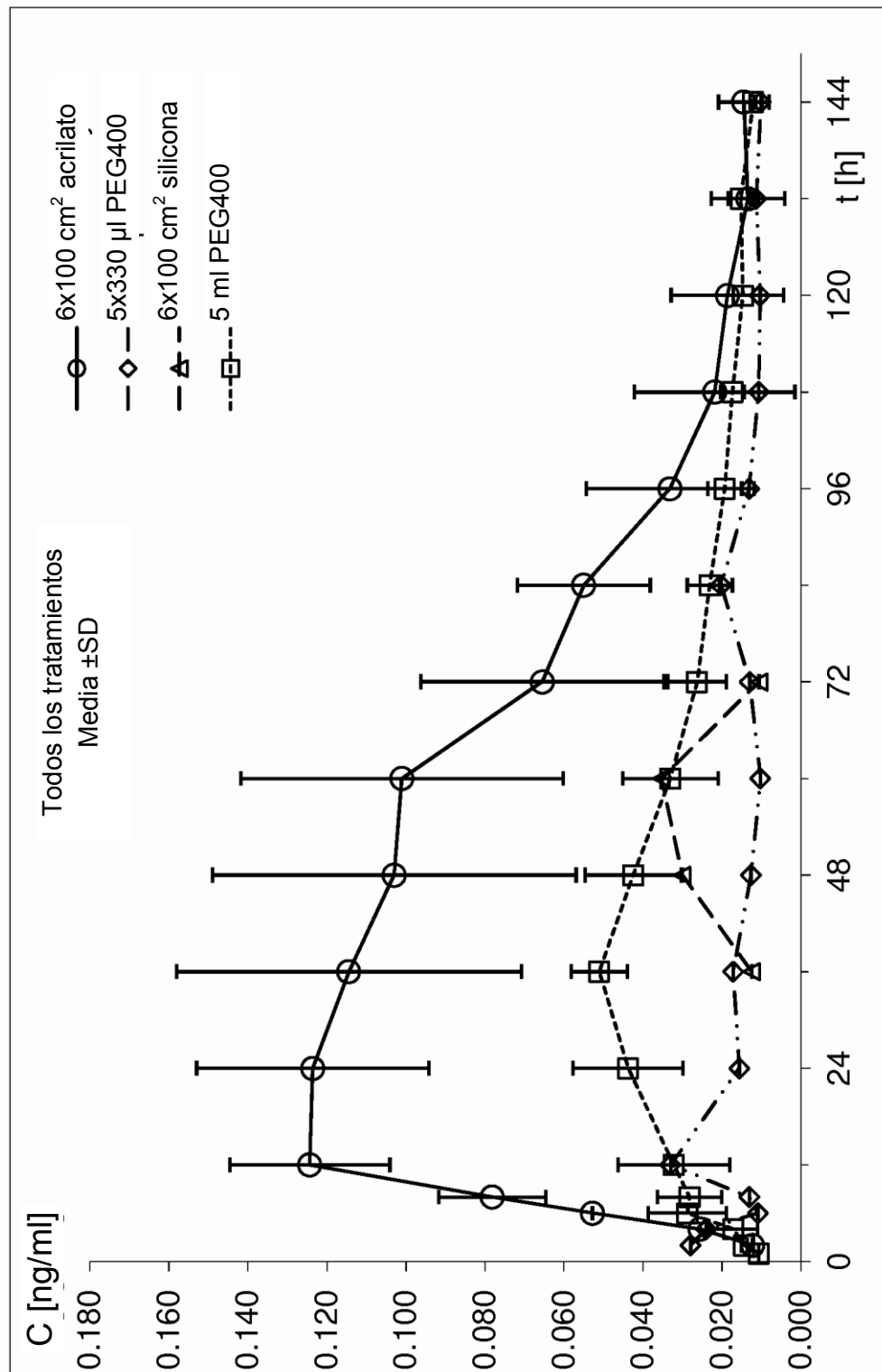


Figura 13

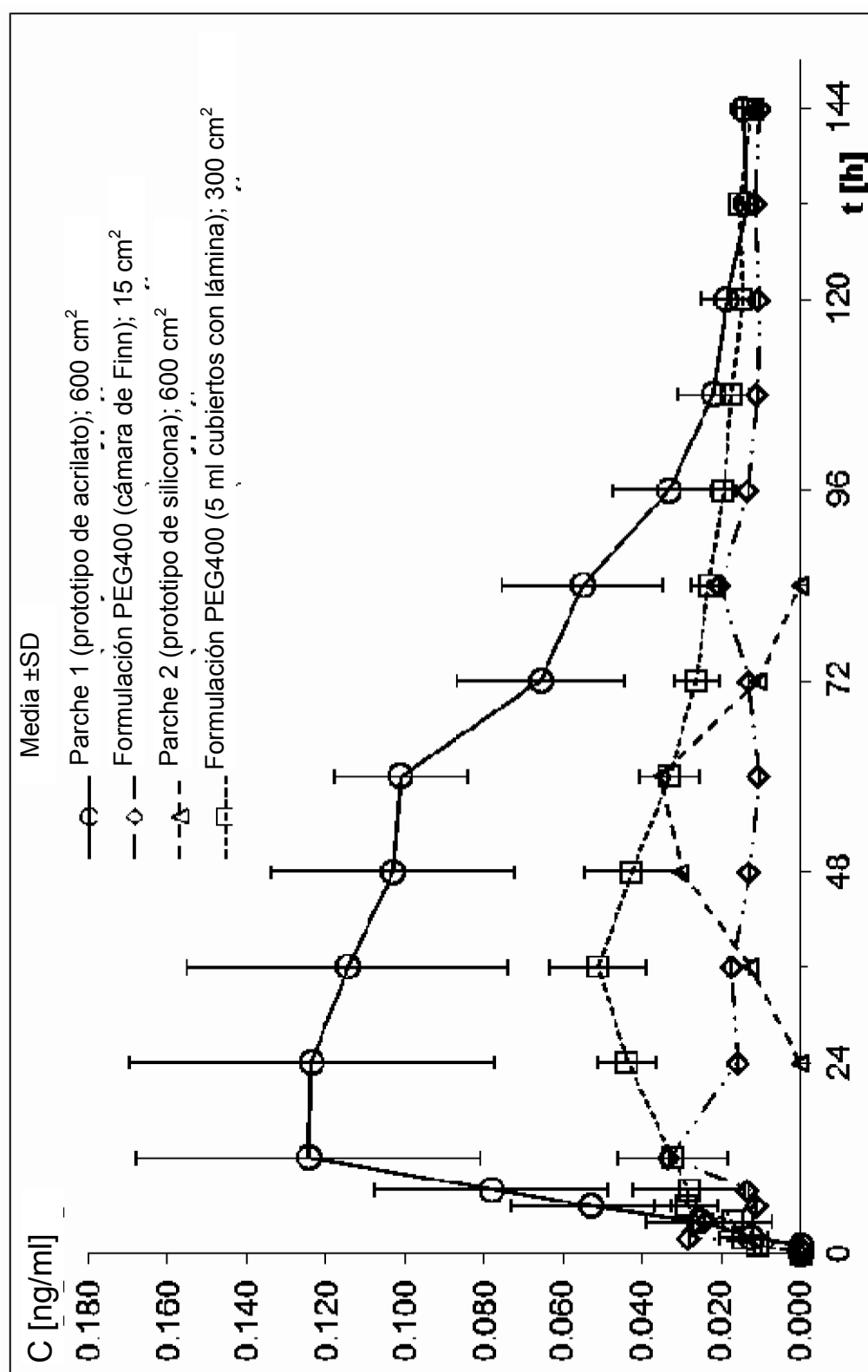




Figura 14

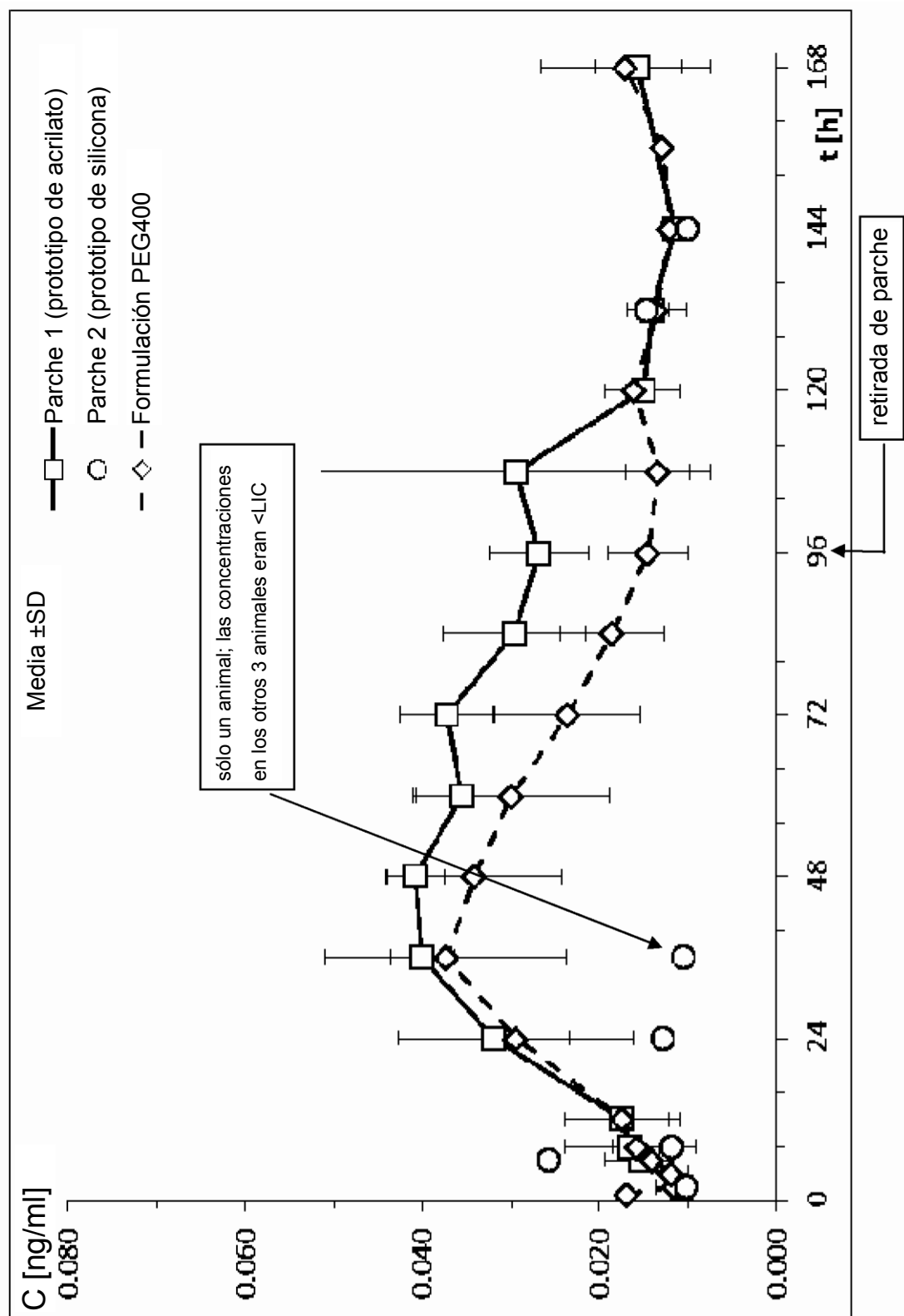


Figura 15

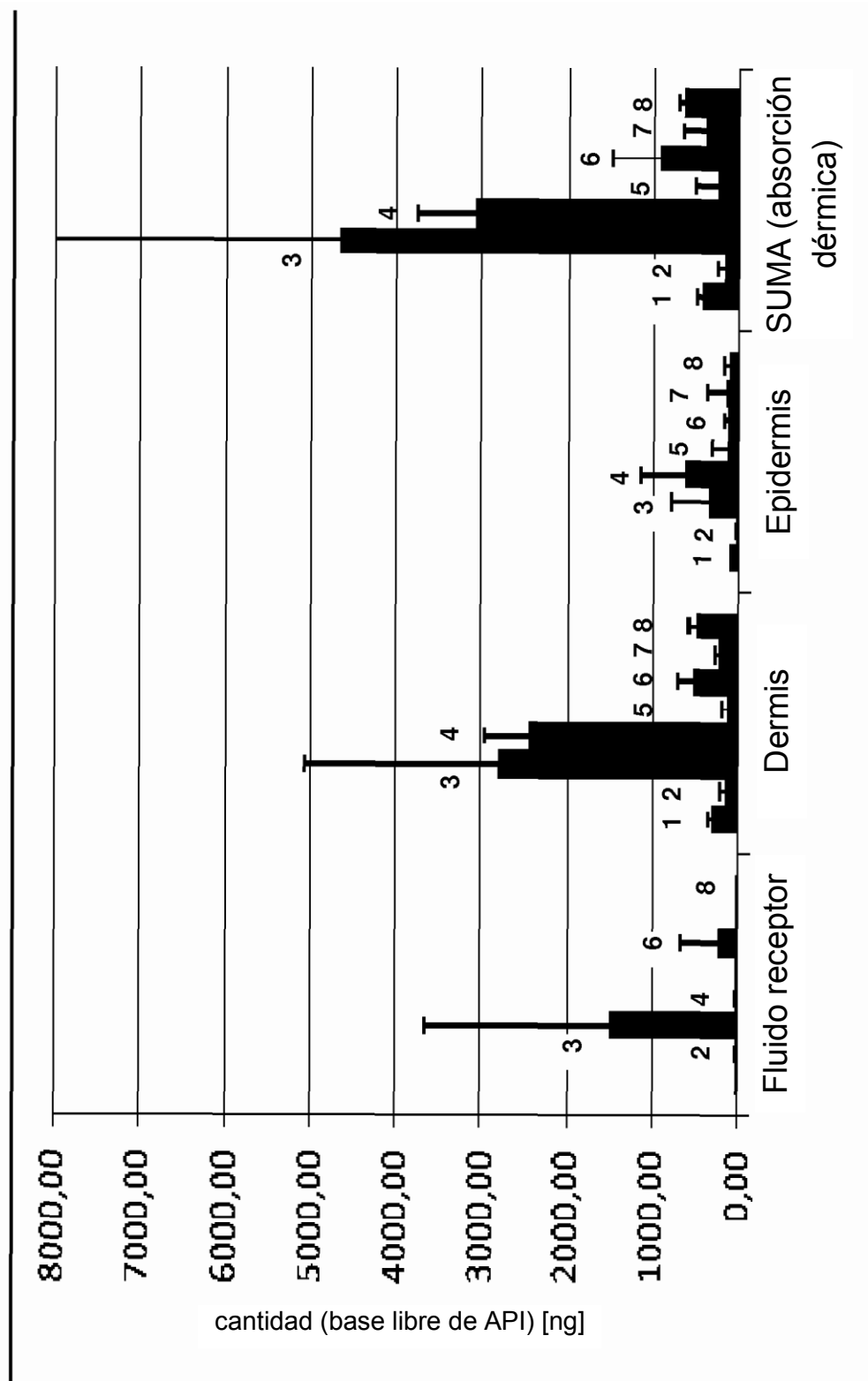


Figura 16

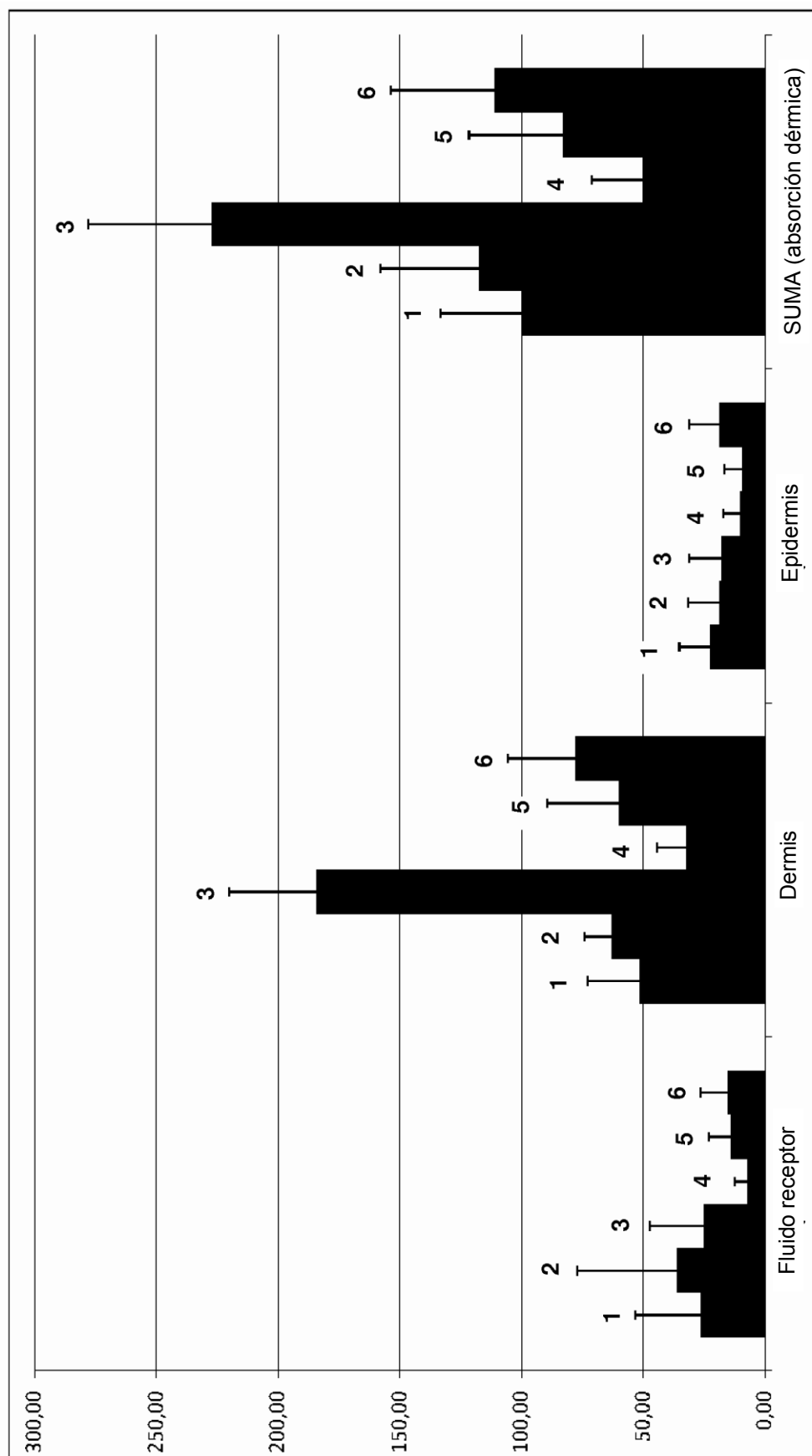


Figura 17

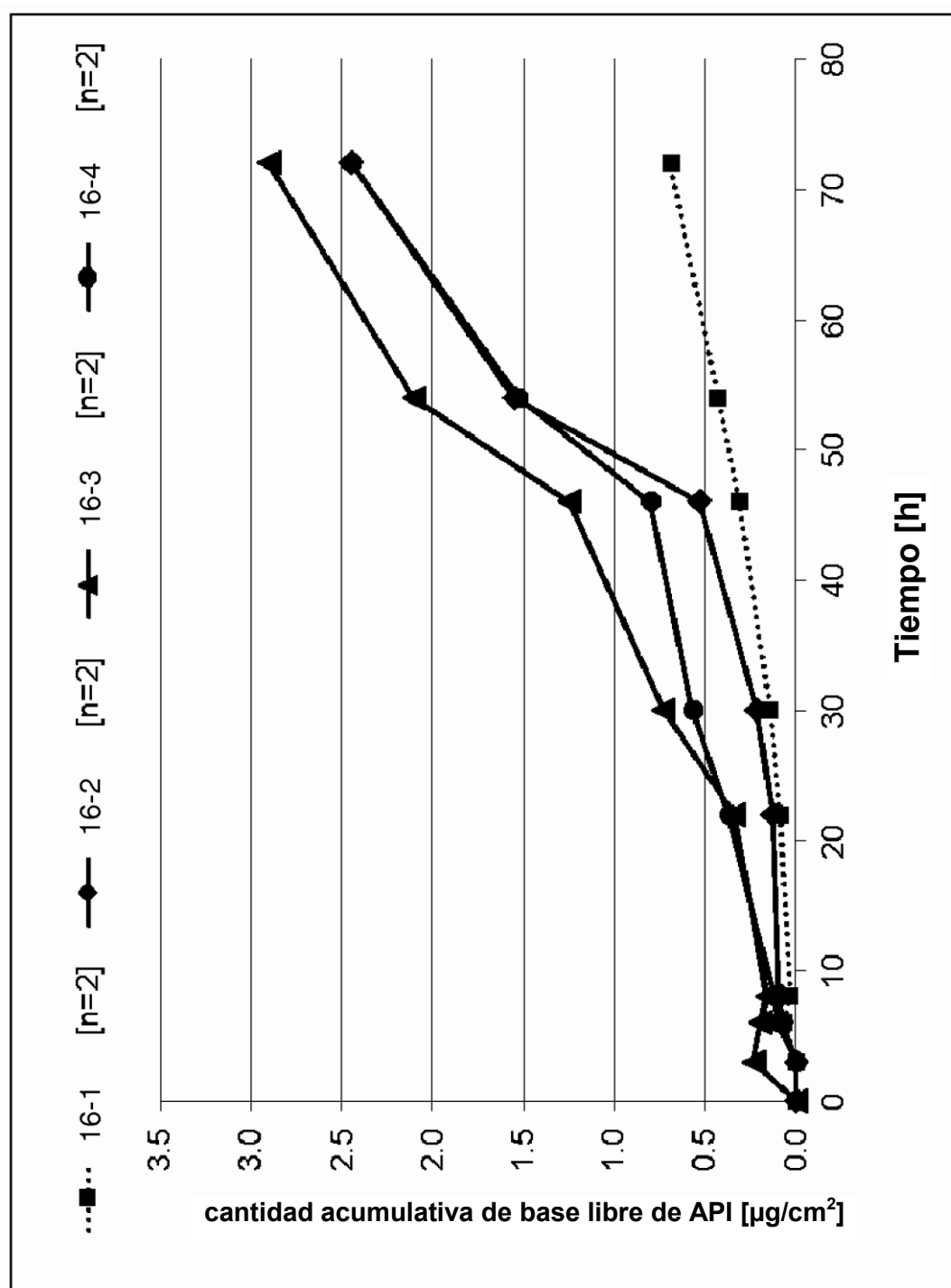


Figura 18

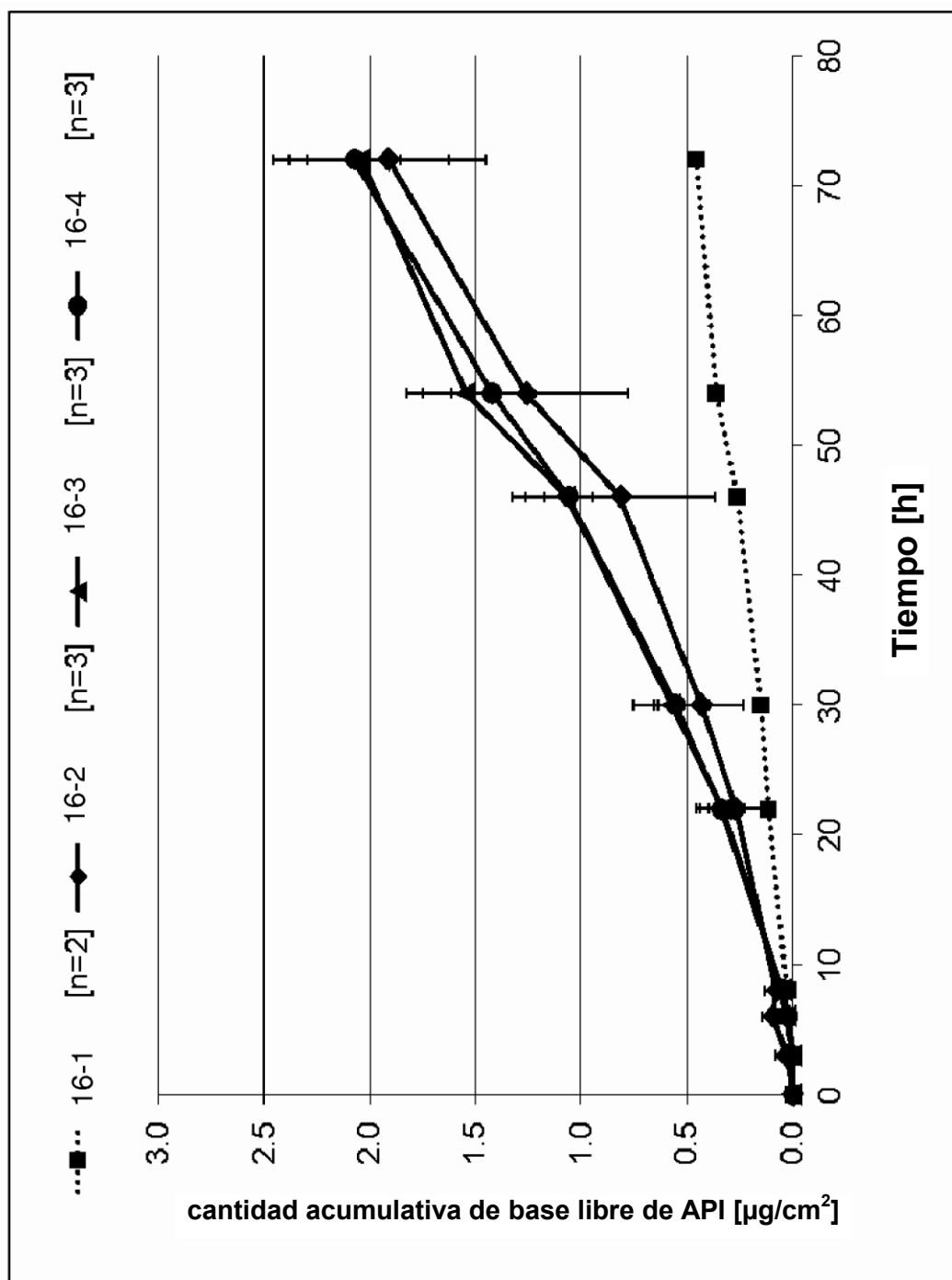


Figura 19

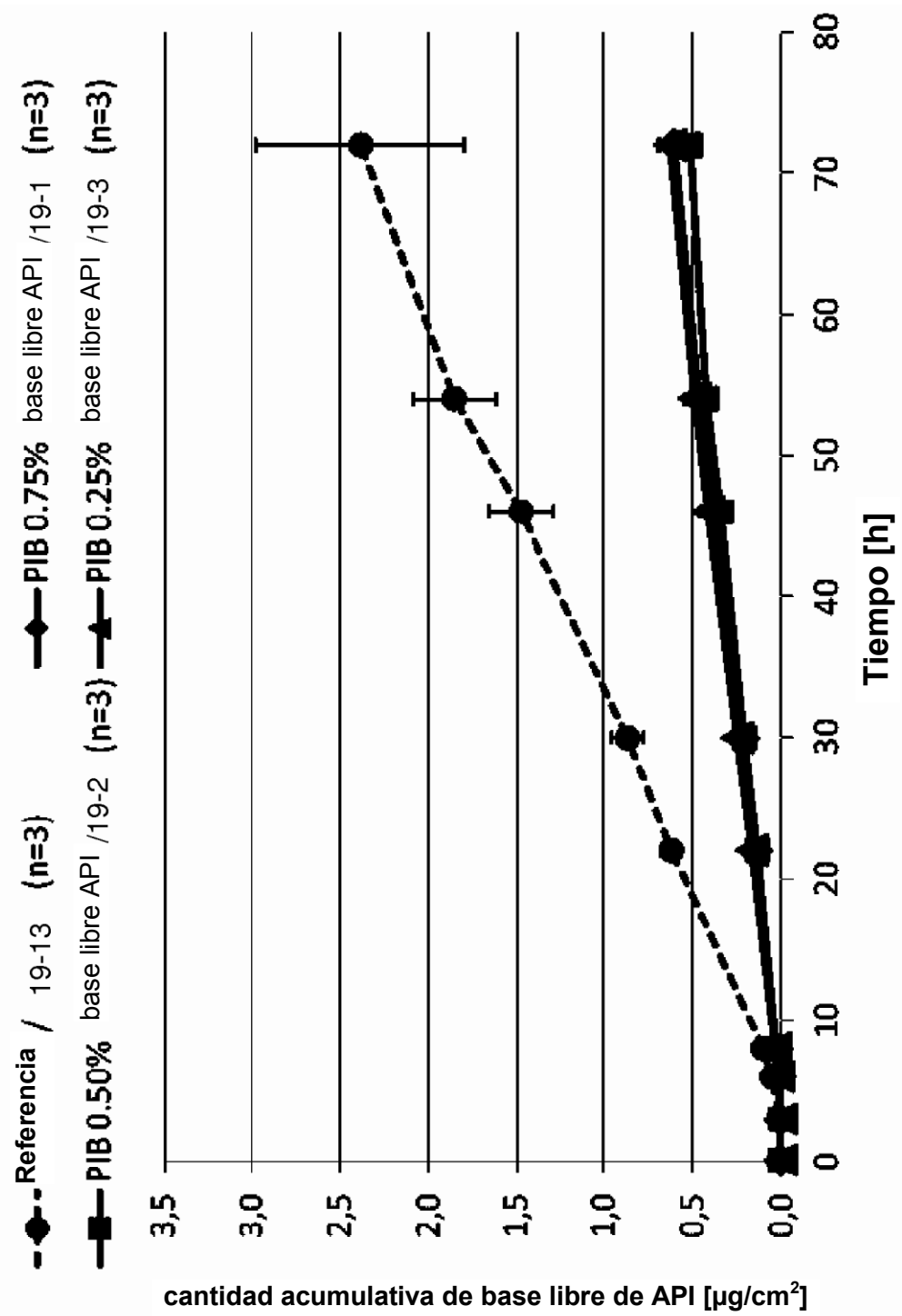


Figura 20

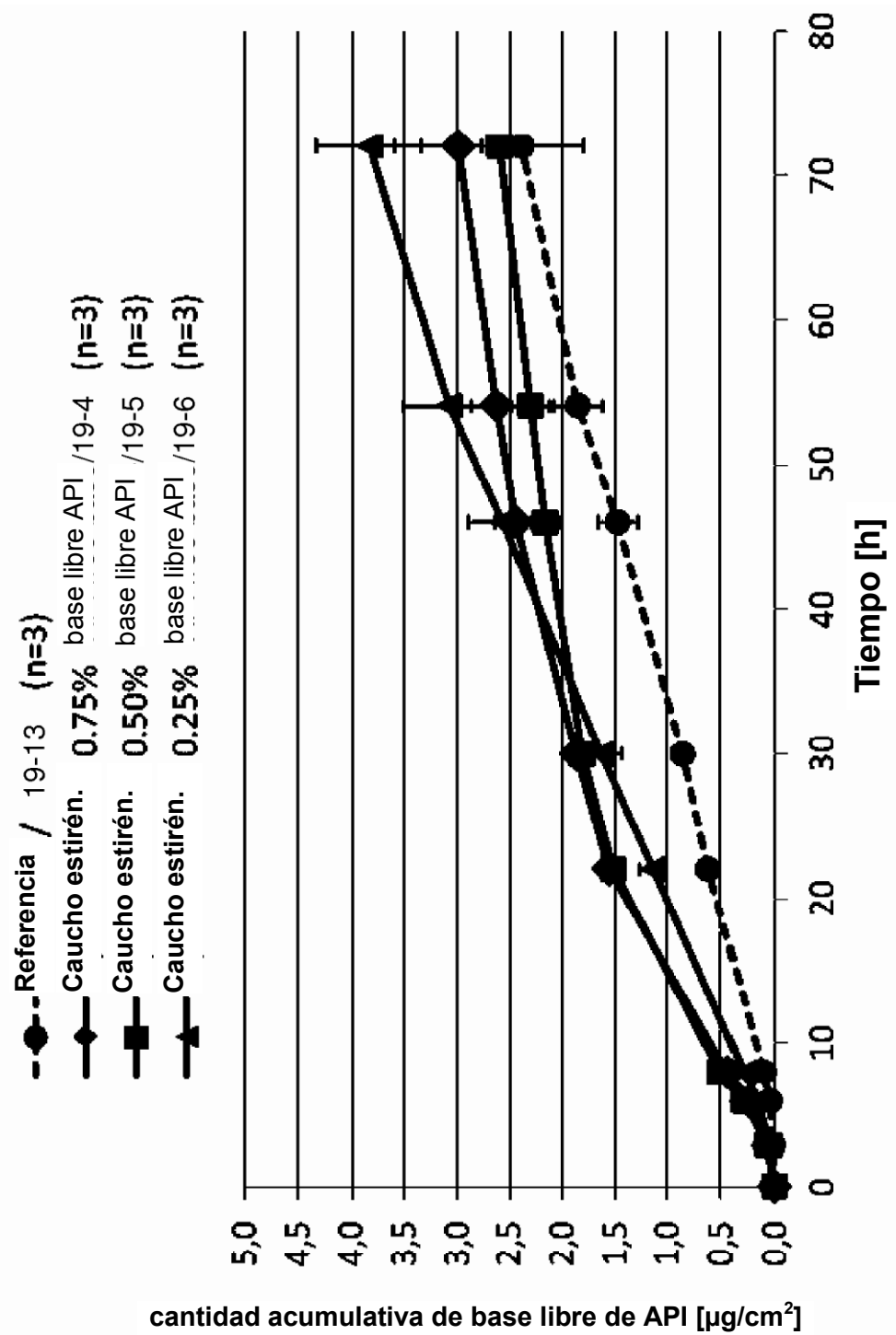


Figura 21

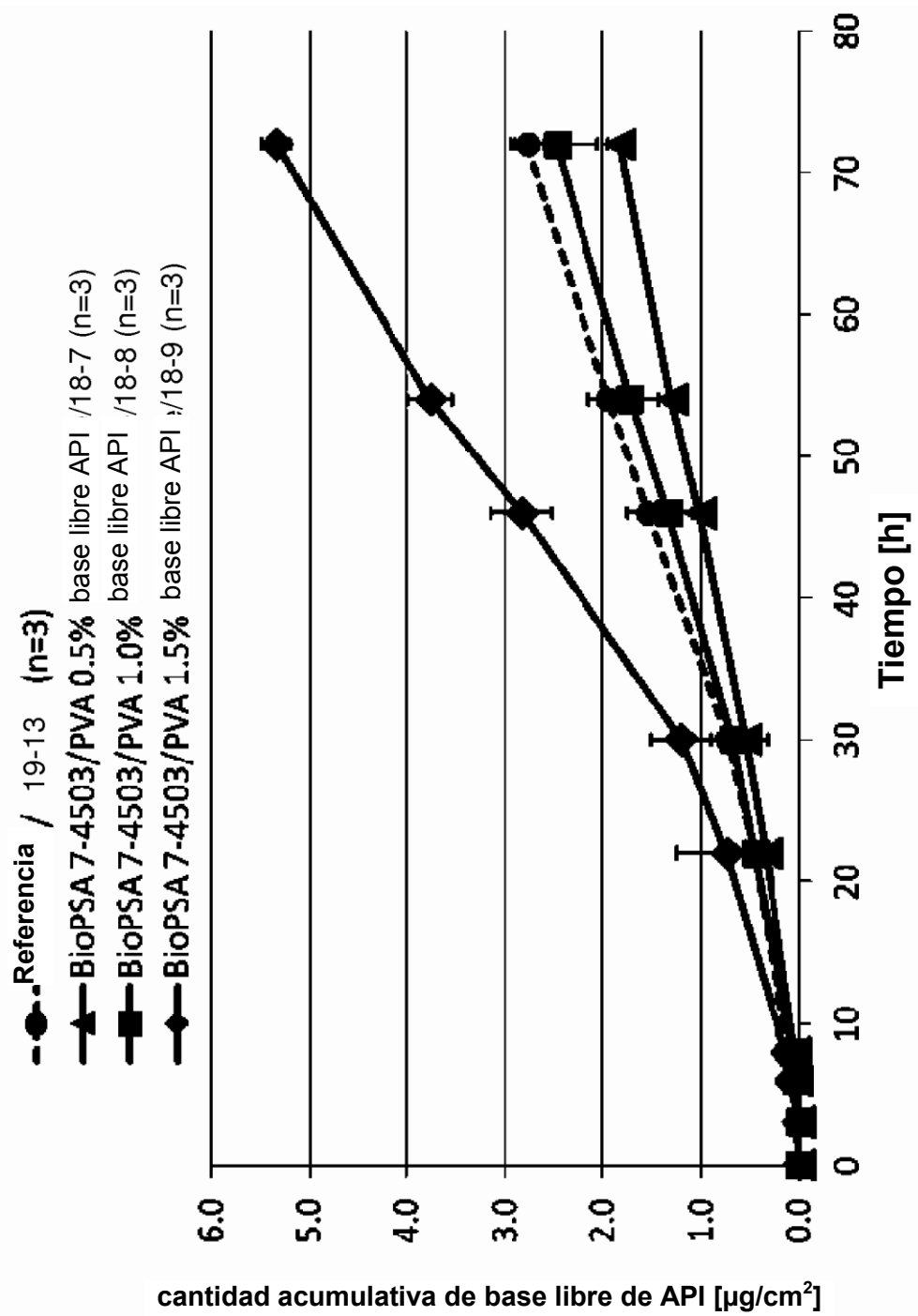




Figura 22

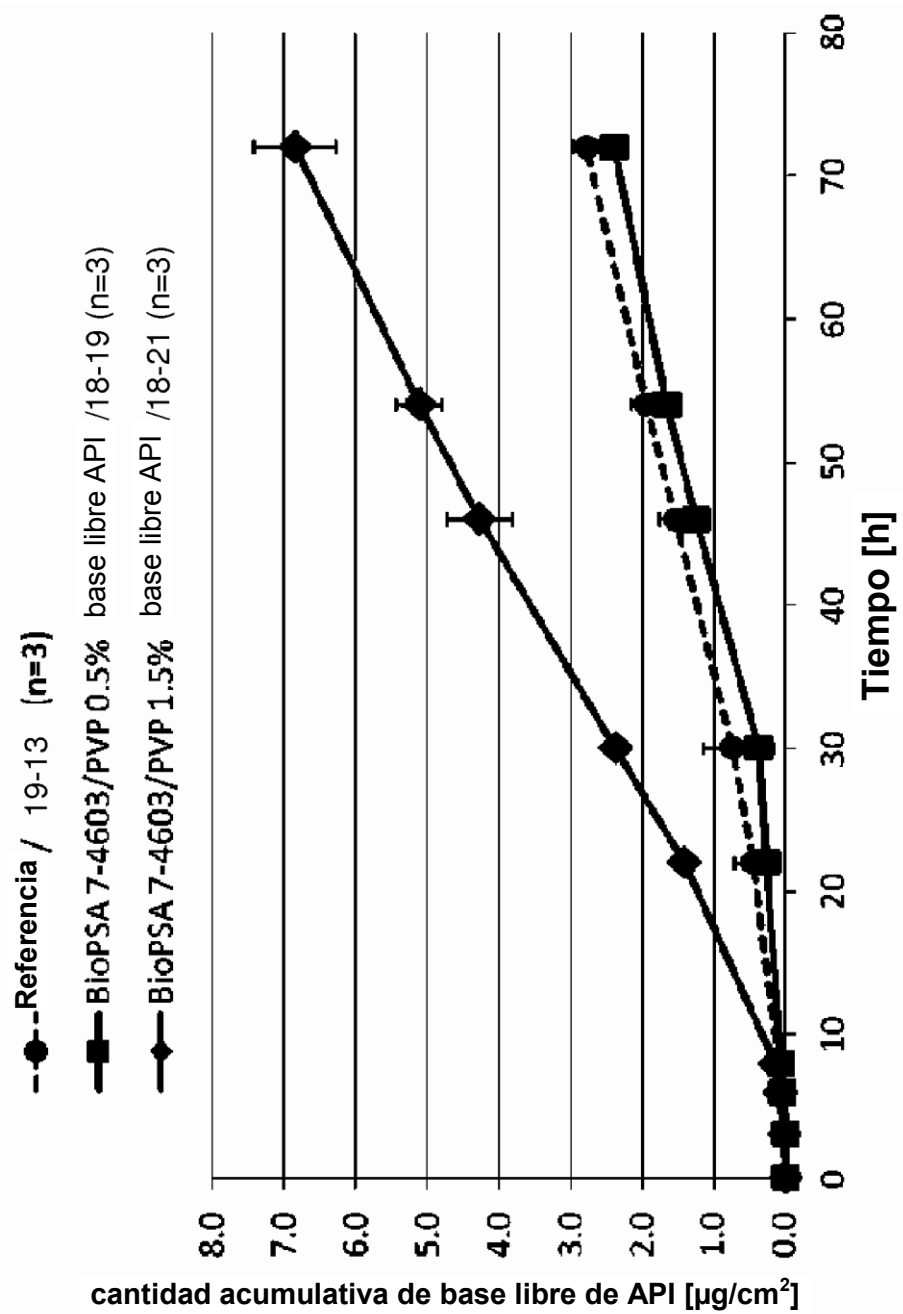


Figura 23

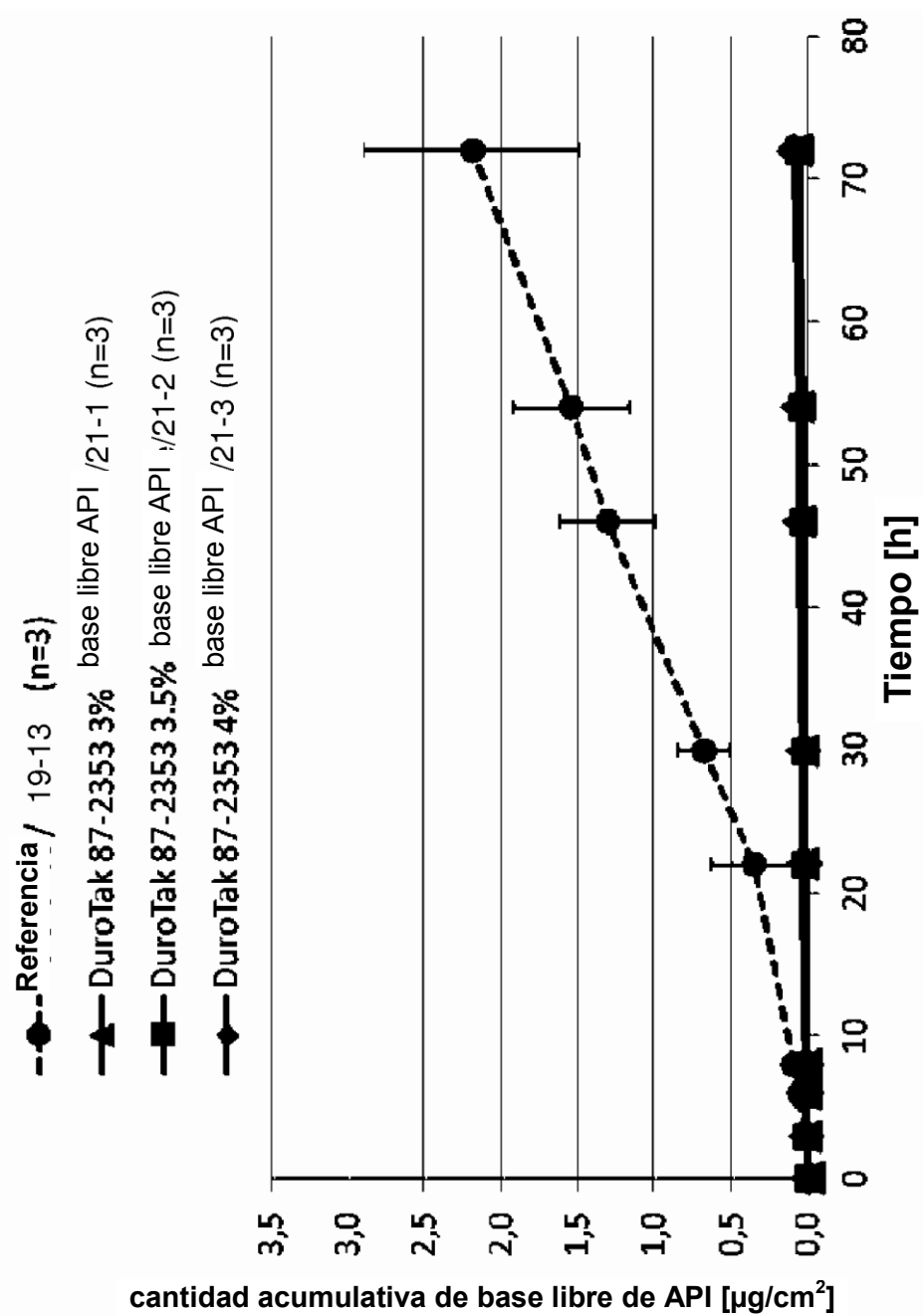


Figura 24

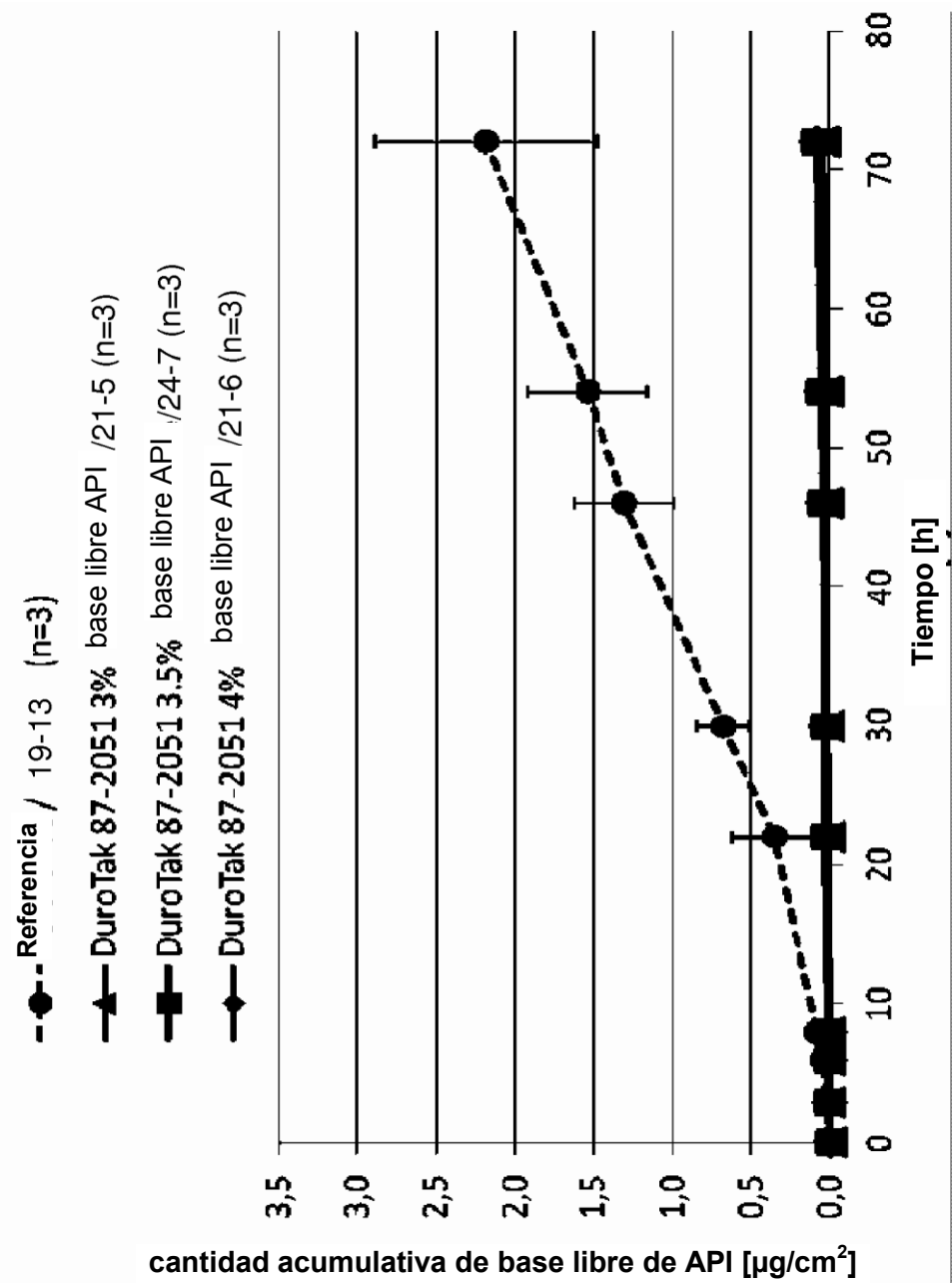


Figura 25

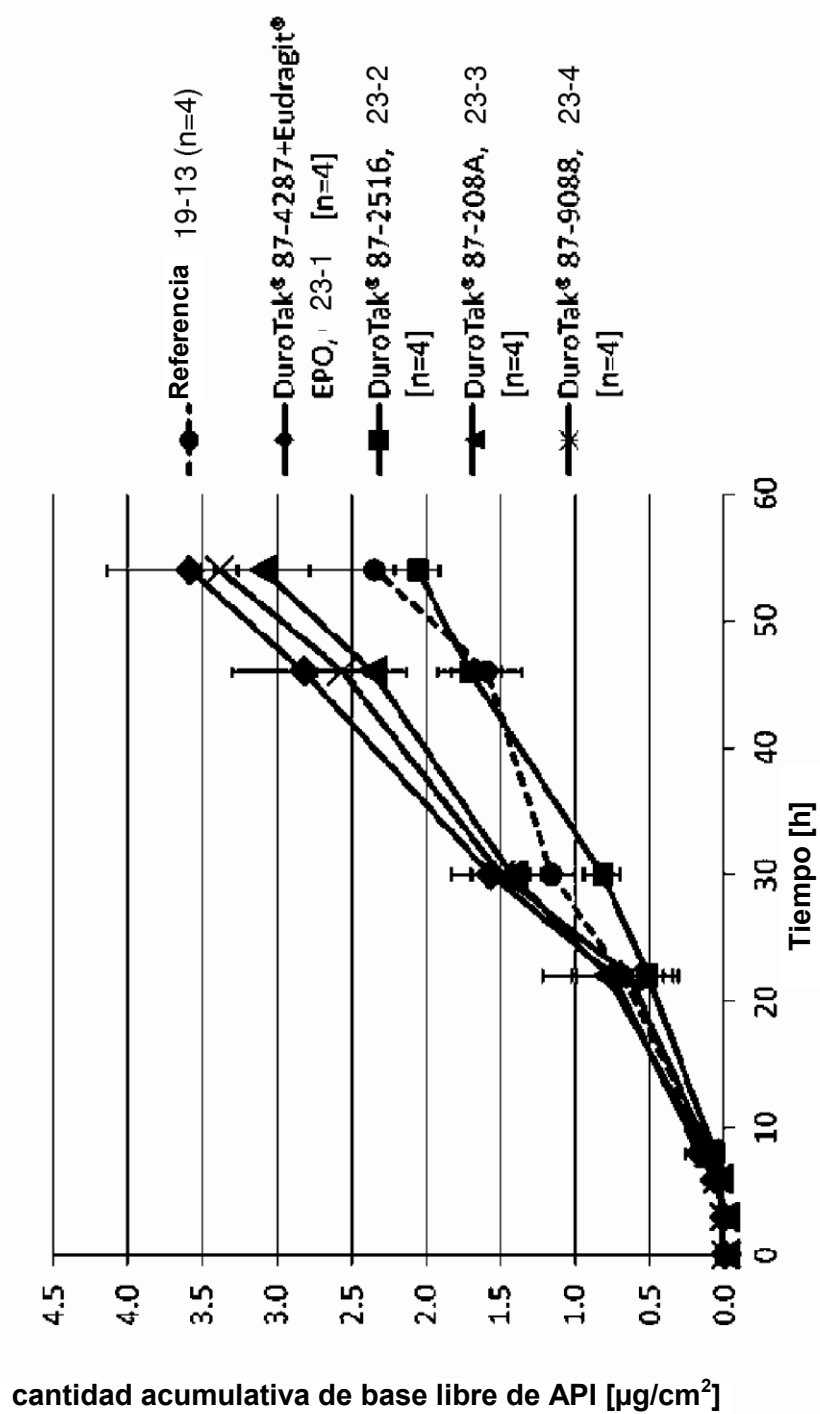


Figura 26

