

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 707**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014** **E 14158640 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018** **EP 2777692**

54 Título: **Composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco y preparado en parche**

30 Prioridad:

11.03.2013 JP 2013048450

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

31.05.2018

73 Titular/es:

NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-2 Shimohozumi 1-chome
Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP

72 Inventor/es:

MUKOBATA, TSUYOSHI;
OKAZAKI, ARIMICHI;
HANATANI, AKINORI y
SAKAMOTO, SACHIKO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 670 707 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

Composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco y preparado en parche

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico, que muestra un efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco superior.

Antecedentes de la invención

- 10 Como un método de administración de fármaco que apunta a una acción sistémica, la administración oral y la inyección generalmente se usan ampliamente. En la administración oral, el metabolismo del hígado (efecto del primer paso) es inevitable y, en la administración por inyección, la concentración del fármaco en sangre no puede mantenerse fácilmente, ya que los fármacos que tienen una corta vida media biológica necesitan una frecuente administración. Por otro lado, el preparado de absorción transdérmica es ventajoso en que supera los defectos mencionados anteriormente, puede mantener concentraciones estables de fármaco en sangre, puede reducir la frecuencia de administración, puede mejorar el cumplimiento, permite la fácil interrupción de la administración y similares.
- 15 Sin embargo, como muchos fármacos muestran baja capacidad de absorción transdérmica y no hay muchos fármacos realmente formulados en preparados de absorción transdérmica, se necesita un medio para aumentar la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco. Por lo tanto, se ha intentado generalmente añadir un promotor de absorción transdérmica a un material base. Por ejemplo, el documento WO2000/53226 describe que una composición que contiene un ácido graso que tiene 8-15 átomos de carbono o un alcohol superior que tiene 8-12
- 20 átomos de carbono y un alcohol polivalente mejora la capacidad de absorción transdérmica del fármacos como una composición que promueve la absorción transdérmica. Además, el documento JP-A-5-946 describe que una composición que contiene un ácido graso o alcohol alifático que tiene 8-12 átomos de carbono y alcohol polivalente mejora la capacidad de absorción transdérmica del fármaco.
- 25 Sin embargo, según el estudio de los presentes inventores, dichas composiciones que presuntamente mejoran la capacidad de absorción transdérmica de los fármacos convencionales fallaron en proporcionar la capacidad de absorción transdérmica estable ya que la volatilización del disolvente cambia la composición, o mostraron un efecto de mejora de absorción transdérmica solo para un fármaco particular, o la aplicación al parche adhesivo no acuoso era difícil, y solo unos pocos de ellos mostraron un efecto de mejora de absorción suficientemente superior y amplia utilidad.
- 30 El documento US 6634674 se refiere a un preparado farmacéutico anti-inflamatorio y analgésico para uso externo que comprende un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo. El documento EP 0368409 describe composiciones para la distribución transdérmica de sales de buprenorfina. El documento US 2009/0041680 describe composiciones farmacéuticas y cosméticas espumables con distribución en la piel potencialmente mejorada.

Compendio de la invención

- 35 La presente invención se ha hecho en vista de la situación mencionada anteriormente y pretende proporcionar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico, que muestra un efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco superior, y un preparado en parche que muestra una capacidad de absorción transdérmica superior de un fármaco básico.
- 40 Los actuales inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver los problemas mencionados anteriormente y encontraron una combinación de alcohol polivalente que tiene 3-8 átomos de carbono, un ácido orgánico que tiene 12-20 átomos de carbono y un alcohol superior que tiene 12-20 átomos de carbono en las cantidades definidas a continuación que actúa de forma extremadamente ventajosa en la mejora de la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco. Han realizado estudios adicionales basados en los descubrimientos anteriores, y han completado la actual invención.
- 45 Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.
- [1] Una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico, que comprende un alcohol polivalente que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un ácido orgánico que tiene 12 a 20 átomos de carbono, y un alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de carbono, en donde la cantidad del alcohol polivalente es 80-98 partes en peso por 100 partes en peso del peso total del alcohol polivalente, alcohol superior y ácido orgánico, y la relación en peso
- 50 del alcohol superior y ácido orgánico (alcohol superior: ácido orgánico) en la parte restante es 0,01:99,99-99,99:0,01.
- [2] La composición de [1] mencionado anteriormente, en donde el alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de carbono es una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en alcohol laurílico, alcohol miristílico, hexildecanol, alcohol oleílico y octildodecanol.
- [3] La composición de [1] mencionado anteriormente, en donde el alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de

carbono es un alcohol superior que tiene 14 a 20 átomos de carbono.

[4] La composición de cualquiera de los [1] a [3] mencionados anteriormente, que es para un preparado en parche.

5 [5] Un preparado en parche que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene fármaco o una capa de depósito de fármaco en una superficie del soporte, en donde la capa comprende la composición de cualquiera de los [1] a [3] mencionados anteriormente y un fármaco básico.

[6] El uso de una composición según cualquiera de los [1] a [4] mencionados anteriormente para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico.

10 La composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico de la presente invención muestra un efecto de mejora de absorción transdérmica superior para un fármaco básico. Usando dicha composición, puede realizarse un preparado en parche tipo matriz o tipo depósito que muestra una capacidad de absorción transdérmica superior de un fármaco básico, y el efecto del mismo se vuelve notable.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en sección esquemática de una realización del preparado en parche tipo matriz de la presente invención.

15 La Fig. 2 es una vista en sección esquemática de una realización del preparado en parche tipo depósito de la presente invención.

En las Figuras, 1 es un papel antiadherente, 2 es una capa adhesiva que contiene fármaco, 2' es una capa adhesiva, 3 es una película de control de permeación del fármaco, 4 es una capa de depósito del fármaco, y 5 es un soporte.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica a continuación en referencia a las realizaciones preferibles de la misma.

25 La composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico de la presente invención (en adelante se denominará sencillamente además como "la composición de la presente invención") comprende principalmente un alcohol polivalente que tiene 3-8 átomos de carbono, un ácido orgánico que tiene 12-20 átomos de carbono y un alcohol superior que tiene 12-20 átomos de carbono, en las cantidades descritas anteriormente.

30 Como el alcohol polivalente que tiene 3 a 8 átomos de carbono, puede usarse un alcohol divalente o trivalente, y la estructura del mismo no está particularmente limitada. Ejemplos específicos incluyen propilenglicol, butilenglicol, glicerol, dipropilenglicol, octanodiol y similares. De estos, uno que tiene 3 o 4 átomos de carbono es preferible, y se prefieren particularmente el propilenglicol y butilenglicol. Puede usarse una o más clases de dicho alcohol polivalente que tiene 3 a 8 átomos de carbono.

35 En cuanto al alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de carbono, la estructura del mismo no está particularmente limitada, y puede usarse cualquier alcohol superior. Por ejemplo, puede usarse cualquiera de los alcoholes superiores de cadena lineal y ramificada, que puede tener uno o más enlaces insaturados. Ejemplos específicos de los mismos incluyen alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol de cetilo, hexildecanol, alcohol de estearilo, alcohol de isoestearilo, alcohol oleílico, alcohol de araquilo, octildodecanol y similares. Entre estos, el alcohol laurílico, alcohol miristílico, hexildecanol, alcohol oleílico y octildodecanol son preferibles, y el alcohol laurílico y alcohol oleílico son particularmente preferibles. Un alcohol superior que tiene 17 a 19 átomos de carbono, por ejemplo, alcohol oleílico, es particularmente preferible ya que puede obtenerse un efecto de mejora de absorción transdérmica independientemente de la clase de ácido orgánico. Puede usarse una o más clases de dicho alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de carbono.

40 Como el ácido orgánico que tiene 12 a 20 átomos de carbono, puede usarse un ácido orgánico monovalente, divalente o trivalente, y la estructura del mismo no está particularmente limitada, y puede usarse cualquier ácido orgánico. Ejemplos específicos de los mismos incluyen ácido áurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoléico, ácido araquídico y similares, y el ácido mirístico, ácido isoesteárico y ácido oleico son preferibles. Puede usarse una o más clases de dicho ácido orgánico que tiene 12 a 20 átomos de carbono.

45 Un ácido orgánico que tiene 12 a 20 átomos de carbono (particularmente un ácido orgánico que tiene 14 a 20 átomos de carbono) se usa preferiblemente en combinación con un alcohol superior que tiene 14 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alcohol miristílico, hexildecanol, alcohol oleílico, octildodecanol, etc.), ya que el efecto de mejora de absorción transdérmica se vuelve superior. Aquí, el alcohol superior que tiene 14 a 20 átomos de carbono es preferiblemente hexildecanol, alcohol oleílico u octildodecanol.

La composición de la presente invención puede mejorar la capacidad de absorción transdérmica de varios fármacos. Cuando el fármaco es un fármaco básico, puede producirse una composición de producto farmacéutico que tiene

capacidad de absorción transdérmica superior por combinación con la composición de la presente invención. El ácido orgánico muestra una acción para mejorar la solubilidad del fármaco básico en un preparado o en la piel y el efecto de mejora de permeación transdérmica puede mejorarse más. Esto es, una composición farmacéutica superior en capacidad de absorción transdérmica puede producirse combinando un compuesto básico para usarse como un ingrediente activo de varios productos farmacéuticos o una sal de los mismos, y la composición de la presente invención. El fármaco básico se refiere a un fármaco que tiene un grupo funcional básico tal como grupo amino (primario, secundario o terciario) y similares en una molécula, y que muestra basicidad como compuesto. Además, el fármaco no está particularmente limitado mientras tenga la propiedad que permita la administración por medio de la piel de un mamífero tal como un ser humano y similares, es decir, capacidad de absorción transdérmica.

Ejemplos específicos del fármaco incluyen anestésicos generales, sedantes hipnóticos, fármacos antiepilépticos, fármacos antiflogísticos analgésicos antipiréticos, fármacos anti-vértigo, fármacos psiconeuróticos, anestésicos tópicos, relajantes del músculo esquelético, fármacos autonómicos, fármacos anti-espasmódicos, fármacos anti-parkinson, fármacos anti-histamina, estimulantes cardiacos, fármacos para la arritmia, diuréticos, fármacos hipotensores, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos para la arteriosclerosis, fármacos para el órgano circulatorio, compuestos anapnoicos, expectorantes antitusivos, fármacos hormonales, fármacos externos para enfermedades purulentas, fármacos antiflogísticos estípticos-antipruríticos-analgésicos, fármacos para enfermedades de la piel parasitarias, fármacos hemostáticos, fármacos para el tratamiento de la gota, fármacos para la diabetes, fármacos antineoplásicos, antibióticos, fármacos para terapia química, narcóticos, fármacos anti-esquizofrenia, antidepresivos, auxiliares para dejar de fumar y similares.

El contenido de cada componente en la composición de la presente invención puede determinarse de forma apropiada según las condiciones tales como la clase de fármaco, velocidad de absorción transdérmica deseada y similares. El peso total de 100 partes en peso de alcohol polivalente, alcohol superior y ácido orgánico contiene 80-98 partes en peso, lo más preferiblemente 90-97 partes en peso, de alcohol polivalente, y el resto de alcohol superior y ácido orgánico. La relación de mezcla del alcohol superior y el ácido orgánico (alcohol superior: ácido orgánico) en relación en peso es 0,01:99,99-99,99:0,01, más preferiblemente 0,1:99,9-99,9:0,1, particularmente preferiblemente 1:99-99:1, lo más preferiblemente 30:70-70:30.

La composición de la presente invención se usa para la preparación de un preparado de absorción transdérmica junto con un fármaco. Ejemplos de la forma de dosificación del preparado de absorción transdérmica incluyen pomada, crema, líquido, loción, linimento, cataplasma, apósito, preparado adhesivo y similares. En muchos casos, la composición de la presente invención se prepara en una composición que contiene un fármaco que contenía además un fármaco. Desde el aspecto del efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco, el contenido del fármaco en la composición que contiene un fármaco es preferiblemente una concentración de saturación o no menos del 80% en peso de la concentración de saturación. Mientras una cantidad específica varía dependiendo de la clase del fármaco, el peso total de 100 partes en peso de alcohol polivalente, alcohol superior y ácido orgánico contiene preferiblemente 0,1-40 partes en peso, preferiblemente 0,5-35 partes en peso, más preferiblemente 1,0-30 partes en peso, de un fármaco.

Un preparado en parche que usa la composición de la presente invención se explica a continuación.

El preparado en parche de la presente invención puede ser, lo que se llama, un preparado en parche tipo matriz que tiene una capa adhesiva que contiene fármaco provista en una superficie de un soporte o, lo que se llama, un preparado en parche tipo depósito que tiene una capa adhesiva y una capa de depósito de fármaco provista en una superficie de un soporte.

Preparado en parche tipo matriz

La Fig. 1 muestra una realización típica de un preparado en parche tipo matriz de la presente invención, en donde una capa adhesiva (2) que contiene fármaco y un papel antiadherente (1) se laminan en este orden en una superficie de un soporte (5). En un preparado en parche tipo matriz, una capa adhesiva que contiene fármaco que contiene la composición de la presente invención se forma en una superficie de un soporte.

La capa adhesiva que contiene el fármaco puede formarse mediante el siguiente proceso:

Mezclar la composición que contiene fármaco mencionada anteriormente preparada añadiendo un fármaco a la composición de la presente invención, aproximadamente 40-1900 partes en peso (preferiblemente aproximadamente 67-900 partes en peso) de un polímero adhesivo basado en la composición que contiene fármaco mencionada anteriormente (100 partes en peso), una cantidad adecuada de un disolvente según sea necesario, el plastificante mencionado a continuación y similares según sea necesario para preparar una composición para formar una capa adhesiva;

Aplicar la composición para formar una capa adhesiva en una superficie de un soporte o una superficie tratada con exfoliante de un papel antiadherente para formar un laminado; y

Secar el laminado. Aunque que el disolvente no está particularmente limitado, son preferibles acetato de etilo, tolueno, hexano y similares. La capa adhesiva que contiene fármaco puede reticularse y, en este caso, un agente de

reticulado puede añadirse adicionalmente a la composición para formar una capa adhesiva. La composición para formar una capa adhesiva puede aplicarse a una superficie de un soporte o papel antiadherente, por ejemplo, moldeando, imprimiendo y otra técnica conocida per se por el experto en la técnica. Después de formar una capa adhesiva que contiene fármaco, un papel antiadherente o soporte se adhiere preferiblemente a ella para protección, conservación y similares de la capa adhesiva que contiene fármaco.

El polímero adhesivo mencionado anteriormente no está particularmente limitado, y puede mencionarse un polímero acrílico que contiene polímero de éster de ácido (met)acrílico; polímero de caucho tal como copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno y similares; polímero de silicona tal como caucho de silicona, base de dimetilsiloxano, base de difenilsiloxano y similares; polímero de viniléter tal como polivinilmetiléter, poliviniletiléter, polivinil-isobutiléter y similares; polímero de éster de vinilo tal como copolímero de acetato de vinilo-etileno y similares; polímero de éster que consiste en componente de ácido carboxílico tal como tereftalato de dimetilo, isoftalato de dimetilo, ftalato de dimetilo y similares, y componente de alcohol polivalente tal como etilenglicol y similares, y similares. De estos, es preferible un polímero acrílico desde el aspecto de compatibilidad con alcohol polivalente.

Como un polímero acrílico, se prefiere uno obtenido por copolimerización de alquiléster de ácido (met)acrílico como un componente principal y un monómero funcional. Esto es, un copolímero que comprende 50-99% en peso (preferiblemente 60-95% en peso) de un componente monómero que consiste en alquiléster de ácido (met)acrílico, en donde el resto del componente monómero es un monómero funcional, es preferible. El componente principal aquí significa un componente monómero contenido en una proporción de no menos de 50% en peso del peso total del componente monómero que constituye el copolímero.

El alquiléster de ácido (met)acrílico (en adelante denominado también como el monómero componente principal) es generalmente aquel en donde el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 4-13 átomos de carbono (por ejemplo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo y similares), y se usan una o más clases de los mismos.

El monómero funcional tiene al menos un doble enlace insaturado, que está implicado en una reacción de copolimerización, en una molécula y un grupo funcional en la cadena lateral. Ejemplos de los mismos incluyen un monómero que contiene un grupo carboxilo tal como ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico y similares, monómero que contiene un grupo hidroxilo tal como hidroxietiléster de ácido (met)acrílico, hidroxipropiléster de ácido (met)acrílico y similares; monómero que contiene un grupo sulfoxilo tal como ácido estirenosulfónico, ácido alilsulfónico, (met)acrilato de sulfopropilo, ácido (met)acriloloxinaftalenosulfónico, ácido acrilamidametilpropanosulfónico y similares; monómero que contiene un grupo amino tal como aminoetiléster de ácido (met)acrílico, dimetilaminoetiléster de ácido (met)acrílico, terc-butilaminoetiléster de ácido (me)acrílico y similares; monómero que contiene un grupo amida tal como (met)acrilamida, dimetil(met)acrilamida, N-metilol(met)acrilamida, N-metilolpropano(met)acrilamida, N-vinilacetamida y similares; monómero que contiene un grupo alcoxilo tal como metoxietiléster de ácido (met)acrílico, etoxietiléster de ácido (met)acrílico, metoxietilenglicoléster de ácido (met)acrílico, metoxidietilenglicoléster de ácido (met)acrílico, metoxipolietilenglicoléster de ácido (met)acrílico, metoxipolipropilenglicoléster de ácido (met)acrílico, tetrahidrofuriléster de ácido (met)acrílico y similares.

Puede usarse una o más clases de dichos monómeros funcionales. De estos, es preferible un monómero que contiene un grupo carboxilo y el ácido (met)acrílico es particularmente preferible desde los aspectos de adhesividad sensible a la presión de una capa adhesiva, cohesividad, capacidad de liberación de un fármaco contenido en la capa adhesiva y similares.

Como el polímero acrílico, puede usarse también uno obtenido por copolimerización adicional del copolímero mencionado anteriormente de alquiléster de ácido (met)acrílico (monómero componente principal) y un monómero funcional con otro monómero.

Ejemplos de dicho otro monómero incluyen (met)acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, vinilpiridina, vinilpiperidona, vinilpirimidina, vinilpiperazina, vinilpirrol, vinilimidazol, vinilcaprolactama, viniloxazol y similares. Puede usarse una o más clases de estos.

La cantidad de dicho otro monómero a usar es generalmente preferiblemente de aproximadamente 0-40% en peso, más preferiblemente aproximadamente 10-30% en peso, respecto al peso total del alquiléster de ácido (met)acrílico (monómero componente principal) y el monómero funcional.

Como el polímero acrílico, es preferible un terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo como alquiléster de ácido (met)acrílico, ácido acrílico y N-vinil-2-pirrolidona, y un copolímero obtenido copolimerizando acrilato de 2-etilhexilo, ácido acrílico y N-vinil-2-pirrolidona en una relación en peso de 40-99,8:0,1-10:0,1-50, preferiblemente 50-89:1-8:10-40, es más preferible, ya que puede conseguirse buena adhesividad a la piel humana, y la adhesión y separación puede repetirse fácilmente.

Como el polímero de caucho, uno que contiene al menos una clase seleccionada de poliisobutileno, poliisopreno y copolímero en bloque de estireno-dieno-estireno (copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS),

copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), etc.) como el componente principal es preferible. Como la alta estabilidad del fármaco, y la necesaria fuerza adhesiva y fuerza cohesiva pueden alcanzarse de forma simultánea, una mezcla de poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscoso de 500.000-2.100.000, y un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscoso de 10.000-200.000 a una relación en peso de 95:5-5:95 es particularmente preferible.

Cuando se usa un polímero de caucho, es preferible añadir además un agente de pegajosidad, ya que puede mejorar la adhesividad de una capa adhesiva que contiene fármaco a temperatura ambiente. El agente de pegajosidad no está particularmente limitado, y los conocidos en el campo técnico pueden seleccionarse y usarse de forma apropiada. Ejemplos de los mismos incluyen resina de petróleo (por ejemplo, resina de petróleo aromático, resina de petróleo alifático y similares), resina de terpeno, resina de colofonia, resina de cumarona indeno, resina de estireno (por ejemplo, resina de estireno, poli(α -metilestireno) y similares), resina de petróleo hidrogenado (por ejemplo, resina hidrocarbonada saturada alicíclica y similares) y similares. De estas, una resina hidrocarbonada saturada alicíclica es preferible, ya que la estabilidad del fármaco se vuelve buena. Una o más clases de agentes de pegajosidad pueden usarse en combinación, y la cantidad del agente de pegajosidad es generalmente 33-300% en peso, preferiblemente 50-200% en peso, respecto al peso total del polímero de caucho.

En el preparado en parche de la presente invención, el contenido de la composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco de la presente invención en la capa adhesiva que contiene fármaco es preferiblemente 5-70% en peso, más preferiblemente 10-60% en peso, de la capa adhesiva que contiene fármaco como 100% en peso.

Cuando se desee, la capa adhesiva que contiene fármaco puede contener además un plastificante. El plastificante no está particularmente limitado mientras que plastifique al adhesivo para dar una sensación suave a la capa adhesiva, y reduzca el dolor y la irritación de la piel provocada por la fuerza adhesiva en la piel durante la separación del preparado en parche de la piel. Cuando se añade un plastificante a una capa adhesiva que contiene fármaco, se añade, junto con la composición de la presente invención, a una composición para formar una capa adhesiva durante la preparación de la composición. Un plastificante se añade preferiblemente en una proporción de 1-70% en peso, más preferiblemente 20-60% en peso, de la capa adhesiva que contiene fármaco como 100% en peso.

Ejemplos preferibles del plastificante incluyen grasas y aceites tales como aceite de oliva, aceite de ricino, escualeno, lanolina, disolventes orgánicos tales como decilmethylsulfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, metilpirrolidona, dodecilpirrolidona, tensioactivos tales como éster de polioxietilensorbitano de ácido graso, éster de sorbitano de ácido graso, éster de polioxietileno de ácido graso, ésteres de ácido ftálico tales como ftalato de dibutilo, ftalato de diheptilo, ftalato de dioctilo y similares, ésteres de ácido sebácico tal como sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dioctilo y similares, hidrocarburos tales como parafina líquida, ésteres de ácido graso tales como oleato de etilo, adipato de diisopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, miristato de isopropilo, miristato de isotridecilo, laurato de etilo y similares, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de propilenglicol, alcohol de estearilo etoxilado, éster de ácido graso de ácido pirrolidona-carboxílico y similares. Cualquier clase de estos puede usarse solo, o dos o más clases de los mismos pueden usarse en combinación.

Una estructura de reticulado puede introducirse en la capa adhesiva que contiene el fármaco. Para este fin, la capa adhesiva que contiene fármaco puede someterse a un tratamiento de reticulado físico por radiación tal como radiación UV, radiación por haz de electrones y similares, o un tratamiento de reticulado químico usando varios agentes de reticulado tal como compuestos de isocianato (por ejemplo, isocianatos trifuncionales y similares), peróxido orgánico, sal organometálica, alcoholato metálico, compuesto de quelato metálico, compuesto polifuncional (agentes de reticulado externo polifuncionales y monómeros polifuncionales para reticulado interno tales como diacrilato, dimetacrilato y similares) y similares. Cuando se realiza un tratamiento de reticulado químico, se añade un agente de reticulado, junto con la composición de la presente invención, a una composición para formar una capa adhesiva, la composición para formar una capa adhesiva se aplica a una superficie de un soporte o una superficie tratada con exfoliante de un papel antiadherente y se seca para formar una capa adhesiva que contiene fármaco, el papel antiadherente o soporte se adhiere a la capa adhesiva que contiene fármaco, y el laminado se deja estar a 60-90°C, preferiblemente 60-70°C, durante 24-48 h para mejorar la reacción de reticulado, por lo que se forma una capa adhesiva que contiene fármaco que tiene una estructura de reticulado.

En el preparado en parche de la presente invención, mientras que el espesor de la capa adhesiva que contiene fármaco no está particularmente limitado, es preferiblemente de 20-300 μm , más preferiblemente de 30-300 μm , lo más preferiblemente de 50-300 μm . Cuando el espesor de la capa adhesiva es menor que 20 μm , puede ser difícil obtener suficiente fuerza adhesiva y contener una cantidad efectiva de un fármaco. Cuando el espesor de la capa adhesiva excede los 300 μm , puede hacerse difícil la formación de una capa adhesiva (dificultad de recubrimiento).

Aunque el soporte no está particularmente limitado, es específicamente, por ejemplo, una película sencilla tal como poliéster (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) (PET), etc.), nailon, poli(cloruro de vinilo), polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, politetrafluoroetileno, resina ionómero y similares, lámina de metal, o una película laminada de dos o más clases de películas seleccionadas de ellas y similares. Para mejorar la adhesividad (propiedad de anclaje) de un soporte a una capa adhesiva, el soporte es preferiblemente una película laminada de

una película no porosa comprendida por el material mencionado anteriormente y una película porosa mencionada a continuación, y una capa adhesiva se forma preferiblemente en el lado de la película porosa. El espesor de la película no porosa es preferiblemente 2-100 μm , más preferiblemente 2-50 μm .

La película porosa no está particularmente limitada mientras que mejore la propiedad de anclaje a una capa adhesiva y, por ejemplo, puede mencionarse papel, tela tejida, tela no tejida (por ejemplo, poliéster (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) (PET) y similares), tela no tejida y similares), la película mencionada anteriormente con perforación mecánica (por ejemplo, películas sencillas tales como poliéster, nailon, Saran (nombre comercial), polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, lámina de metal, poli(tereftalato de etileno) y similares, y una película laminada mediante laminado de una o más clases de estos y similares) y similares. Particularmente, el papel, tela tejida y tela no tejida (por ejemplo, tela no tejida de poliéster, tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) y similares) son preferibles para proporcionar flexibilidad del soporte. Cuando se usa una película porosa, por ejemplo, tela tejida o tela no tejida, el peso de la misma es preferiblemente de 5-30 g/m^2 para mejorar la propiedad de anclaje.

La película laminada como un soporte se produce mediante un método de producción conocido de una película laminada tal como método de laminado en seco, método de laminado en húmedo, método de laminado por extrusión, método de laminado en fundido, método de laminado por co-extrusión y similares.

Aunque el espesor del soporte no está particularmente limitado, es preferiblemente 2-200 μm , más preferiblemente 10-50 μm . Cuando es menor que 2 μm , la propiedad de manipulado tal como la propiedad de auto-soporte y similares tiende a disminuir, y cuando excede los 200 μm , se produce una sensación desagradable (una sensación de rigidez) que degrada normalmente la capacidad de flujo.

Ejemplos del papel antiadherente incluyen un papel antiadherente que tiene una capa tratada con exfoliante comprendida por un agente de tratamiento exfoliante, que se forma en la superficie de un sustrato para un papel antiadherente, una película plástica que tiene alta capacidad de separación en sí misma, un papel antiadherente que tiene una capa de desprendimiento comprendida por la película plástica mencionada anteriormente que tiene alta capacidad de separación, que se forma en la superficie de un sustrato para el papel antiadherente y similar. La superficie de separación del papel antiadherente puede ser solo una superficie del sustrato o ambas superficies del mismo.

En dicho papel antiadherente, el agente de tratamiento exfoliante no está particularmente limitado y ejemplos del mismo incluyen agentes de separación tales como polímero que contiene un grupo alquilo de cadena larga, polímero de silicona (agente de separación de silicona), polímero de flúor (agente de separación de flúor) y similares. Ejemplos del sustrato para un papel antiadherente incluyen películas plásticas tales como película de poli(tereftalato de etileno) (PET), película de poliimida, película de polipropileno, película de polietileno, película de policarbonato, película de poliéster (excluyendo PET) y similares y película de plástico depositada con vapor de metal obtenida por deposición en vapor de un metal de estas películas; papeles tales como papel japonés, papel exterior, papel kraft, papel cristal, papel fino y similares; sustratos hechos a partir de un material fibroso tal como tela no tejida, tela y similares; lámina metálica y similares.

Ejemplos de la película plástica que tiene alta capacidad de separación en sí misma incluyen copolímeros de etileno- α -olefina (copolímero en bloque o copolímero aleatorio) tal como polietileno (polietileno de baja densidad, polietileno de baja densidad lineal, etc.), polipropileno, copolímero de etileno-propileno y similares, película de poliolefina hecha de una resina de poliolefina comprendida por una mezcla de los mismos; película de Teflón (marca registrada) y similares.

Una capa de separación en la superficie del sustrato mencionado anteriormente para un papel antiadherente puede formarse laminando o recubriendo un material de la película plástica mencionada anteriormente que tiene una alta capacidad de separación del sustrato mencionado anteriormente para un papel antiadherente.

Aunque el espesor (espesor total) del papel antiadherente no está particularmente limitado, no es generalmente mayor de 200 μm , preferiblemente 25-100 μm .

Preparado en parche tipo depósito

La Fig. 2 muestra un ejemplo típico del preparado en parche tipo depósito de la presente invención, en donde una capa de depósito de fármaco (4), una película de control de permeación de fármaco (3), una capa adhesiva (2') y un papel antiadherente (1) se laminan en este orden en una superficie de un soporte (5).

En un preparado en parche tipo depósito la composición de la presente invención se usa generalmente para una capa de depósito de fármaco. Esto es, un fármaco se añade a la composición de la presente invención para dar una composición que contiene un fármaco, que se aplica a una capa de depósito de fármaco. La composición que contiene un fármaco puede contener además un estabilizador de fármaco, un agente gelificante y similares. Además, puede aplicarse también a una capa de depósito de fármaco impregnando una tela no tejida y similares con una composición que contiene un fármaco.

Los materiales, espesor, etc., a usar para el soporte (5) y el papel antiadherente (1) son básicamente los mismos que los del preparado en parche tipo matriz mencionado anteriormente. Como una película de control de permeación de fármaco (3), puede mencionarse una película de microporo que tiene un tamaño de poro promedio de 0,1-1 μm . Como un material para la película de microporo, se usan poliolefina tal como polipropileno, polietileno y similares, politetrafluoroetileno y similares. Aunque el espesor de la película de control de permeación de fármaco es generalmente 1 μm – 200 μm , es deseable 10 μm – 100 μm particularmente desde los aspectos de facilidad de producción, rigidez apropiada y similares.

La capa adhesiva que contiene fármaco (2) en el preparado en parche tipo matriz y la capa adhesiva (2') en el preparado en parche tipo depósito son preferiblemente capas adhesivas hidrófobas, más preferiblemente capas adhesivas no acuosas, desde el aspecto de adhesividad a la piel. La capa adhesiva no acuosa aquí no está necesariamente limitada a una completamente libre de agua, y puede contener una pequeña cantidad de agua derivada de la humedad del aire, piel y similares. La pequeña cantidad de agua aquí preferiblemente no es más de 5% en peso, más preferiblemente no más de 2% en peso, lo más preferiblemente no más de 1% en peso, como un contenido en agua de un laminado de un soporte y una capa adhesiva. El contenido en agua de un laminado de un soporte y una capa adhesiva aquí significa que la relación en peso de agua contenida en el laminado de un soporte y una capa adhesiva (porcentaje en peso de agua respecto al peso total del laminado de un soporte y una capa adhesiva) como se mide por el método de valoración coulométrica de Karl Fischer, que es específicamente como sigue. Esto es, bajo un medio controlado a temperatura de $23\pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa de $40\pm 5\%$ de HR, una muestra (preparado) se corta en un tamaño dado. Como los preparados se protegen generalmente mediante un papel antiadherente, cuando el trozo de ensayo tiene un papel antiadherente, el papel antiadherente se quita y el trozo de ensayo se coloca en un dispositivo de vaporizado con humedad. El trozo de ensayo se calienta a 140°C en el dispositivo de vaporizado con humedad, el agua desarrollada así se introduce en un matraz de valoración mientras se usa nitrógeno como un vehículo, y el contenido en agua (% en peso) de la muestra se mide mediante el método de valoración coulométrica de Karl Fischer.

La presente invención se explica en más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos comparativos, que no se van a construir como limitativos. En la siguiente descripción, a menos que se especifique otra cosa, "partes" o "%" significa "partes en peso" o "% en peso".

Ejemplos 1-27 y Ejemplos comparativos 1-15

Preparación de composiciones para mejorar la absorción transdérmica

Los materiales de partida en las cantidades mostradas en las Tablas 1, 2 se mezclaron, se añadió un fármaco para el preparado en parche a una concentración saturada o superior, y la mezcla se agitó. La mezcla se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de 0,45 μm para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que contenía el fármaco a una concentración de saturación. Como fármaco, se usó un fármaco básico Zolmitriptán. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

Las composiciones de los Ejemplos 1-27 y los Ejemplos comparativos 1-15 se sometieron al siguiente ensayo de permeabilidad en la piel para evaluar el efecto mejorador de la absorción transdérmica de un fármaco. Los resultados se muestran en las Tablas 3, 4.

Ensayo de permeabilidad en la piel

La piel aislada de un ratón sin pelo se montó en una célula para el experimento de permeación en la piel (área efectiva de 3 mm ϕ) de manera que el lado del estrato corneo era una fase donante y el lado de la dermis era una fase receptora. Se puso solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) en la fase receptora, una composición que contenía fármaco para mejorar la absorción transdérmica se puso en la fase donante, y se realizó un experimento de permeación en la piel a 32°C durante 24 h. La disolución receptora se recogió 24 h más tarde, y la concentración de fármaco se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Condiciones de medida de HPLC (ZLM)

Columna: Inertsil ODS-3 (tamaño de partícula de 3 μm , diámetro interno de 3,0 mm x longitud de 75 mm) fabricada por GL Sciences Inc.

Fase móvil: (disolución de 1 g/L de ácido fosfórico/acetato de amonio 50 mM acuoso)/ acetonitrilo = 85/15

Longitud de onda de detección: 283 nm

Caudal: 0,45 mL/min

Temperatura de la columna: 40°C

Tiempo de análisis: 5 min

Tiempo de retención: 3,0 min

Tabla 1

	Fármaco	Alcohol poli- valente	Alcohol superior	Ácido orgánico							
		PG	OA	Ácido acético	Ácido láctico	Ácido tartárico	Ácido cítrico	Ácido benzoico	Ácido mirístico	Ácido isoesteárico	Ácido oleico
		ZLM	C3	C18	C2	C3	C4	C6	C7	C14	C18
Ej. Comp. 1	Satu- rado	100									
Ej. Comp. 2	Satu- rado		100								
Ej. Comp. 3	Satu- rado	98	2								
Ej. Comp. 4	Satu- rado	98		2							
Ej. Comp. 5	Satu- rado	98			2						
Ej. Comp. 6	Satu- rado	98				2					
Ej. Comp. 7	Satu- rado	98					2				
Ej. Comp. 8	Satu- rado	98						2			
Ej. Comp. 9	Satu- rado	98							2		
Ej. Comp. 10	Satu- rado	98								2	
Ej. Comp. 11	Satu- rado	98									2
Ej. 1*	Satu- rado	98	1	1							
Ej. 2*	Satu- rado	98	1		1						
Ej. 3*	Satu- rado	98	1			1					
Ej. 4*	Satu- rado	98	1				1				
Ej. 5*	Satu- rado	98	1					1			
Ej. 6	Satu- rado	98	1						1		
Ej. 7	Satu- rado	98	1							1	
Ej. 8	Satu- rado	98	1								1

* Ejemplo de referencia

Los nombres oficiales de las abreviaturas en la Tabla 1 son como se describen a continuación.

ZLM: Zolmitriptán, PG: propilenglicol, OA: alcohol oleílico

Tabla 2

	Fármaco básico	Alcohol poli-valente	Alcohol superior				Ácido orgánico						
	ZLM	PG	LA	MA	HDE	ODO	Ácido láctico	Ácido tartárico	Ácido cítrico	Ácido benzoico	Ácido mirístico	Ácido iso-esteárico	Ácido oleico
		C3	C12	C14	C16	C20	C3	C4	C6	C7	C14	C18	C18
Ej. Comp. 12	Saturado	98	2										
Ej. Comp. 13	Saturado	98		2									
Ej. Comp. 14	Saturado	98			2								
Ej. Comp. 15	Saturado	98				2							
Ej. 9*	Saturado	98	1				1						
Ej. 10*	Saturado	98	1					1					
Ej. 11*	Saturado	98	1						1				
Ej. 12*	Saturado	98	1							1			
Ej. 13	Saturado	98	1										1
Ej. 14*	Saturado	98		1			1						
Ej. 15*	Saturado	98		1				1					
Ej. 16*	Saturado	98		1					1				
Ej. 17	Saturado	98		1							1		
Ej. 18	Saturado	98		1								1	
Ej. 19	Saturado	98		1									1
Ej. 20*	Saturado	98			1		1						
Ej. 21*	Saturado	98			1				1				
Ej. 22*	Saturado	98			1					1			

Ej. 23	Saturado	98			1						1		
Ej. 24	Saturado	98			1								1
Ej. 25*	Saturado	98				1			1				
Ej. 26	Saturado	98				1					1		
Ej. 27	Saturado	98				1							1

* Ejemplo de referencia

Los nombres oficiales de las abreviaturas en la Tabla 2 son como se describen a continuación.

ZLM: Zolmitriptán, PG: propilenglicol, LA: alcohol laurílico, MA: alcohol miristílico, HDE: hexildecanol, ODO: octildodecanol

5 Tabla 3

	Cantidad de permeación acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$)
Ej. Comp. 1	22,4
Ej. Comp. 2	60,7
Ej. Comp. 3	586,7
Ej. Comp. 4	47,9
Ej. Comp. 5	46,1
Ej. Comp. 6	90,6
Ej. Comp. 7	121,1
Ej. Comp. 8	44,0
Ej. Comp. 9	15,8
Ej. Comp. 10	113,5
Ej. Comp. 11	108,9
Ej. 1*	1103,7
Ej. 2*	1207,8
Ej. 3*	1619,2
Ej. 4*	1308,4
Ej. 5*	2657,5
Ej. 6	2515,9
Ej. 7	5520,5
Ej. 8	4398,5

* Ejemplo de referencia

Tabla 4

	Cantidad de permeación acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$)
Ej. Comp. 12	2394,0
Ej. Comp. 13	169,7
Ej. Comp. 14	232,4
Ej. Comp. 15	463,5
Ej. 9*	5788,1
Ej. 10*	3842,5
Ej. 11*	6158,7
Ej. 12*	4100,3
Ej. 13	2069,3
Ej. 14*	446,3
Ej. 15*	605,0
Ej. 16*	293,3
Ej. 17	283,9
Ej. 18	1449,3
Ej. 19	753,9
Ej. 20*	414,9
Ej. 21*	374,9
Ej. 22*	692,7
Ej. 23	2398,6
Ej. 24	3535,5
Ej. 25*	315,6
Ej. 26	534,6
Ej. 27	1383,9

* Ejemplo de referencia

5 En la Tabla 3, por comparación del Ejemplo de referencia 1 y los Ejemplos comparativos 1-4, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y el Ejemplo comparativo 4 que usaba propilenglicol y ácido acético (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo de referencia 1 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido acético en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

15 En la Tabla 3, por comparación del Ejemplo de referencia 2 y los Ejemplos comparativos 1-3, 5, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y el Ejemplo comparativo 5 que usaba propilenglicol y ácido láctico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo de referencia 2 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido láctico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En la Tabla 3, por comparación del Ejemplo de referencia 3 y los Ejemplos comparativos 1-3, 6, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y el Ejemplo comparativo 6 que usaba propilenglicol y ácido tartárico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo de referencia 3 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido tartárico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En la Tabla 3, por comparación del Ejemplo de referencia 4 y los Ejemplos comparativos 1-3, 7, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 7 que usaba propilenglicol y ácido cítrico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo de referencia 4 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido cítrico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En la Tabla 3, por comparación del Ejemplo de referencia 5 y los Ejemplos comparativos 1-3, 8, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y el Ejemplo comparativo 8 que usaba propilenglicol y ácido benzoico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo de referencia 5 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido benzoico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En la Tabla 3, por comparación con el Ejemplo 6 y los Ejemplos comparativos 1-3, 9, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y el Ejemplo comparativo 9 que usaba propilenglicol y ácido mirístico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo 6 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido mirístico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En la Tabla 3, por comparación del Ejemplo 7 y los Ejemplos comparativos 1-3, 10, la cantidad de permeación de fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 10 que usaba propilenglicol y ácido isoesteárico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó en los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo 7 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido isoesteárico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En la Tabla 3, por comparación del Ejemplo 8 y los Ejemplos comparativos 1-3, 11, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 2 que usaba alcohol oleílico (alcohol superior) solo, y la permeabilidad de fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 11 que usaba propilenglicol y ácido oleico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 3 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 2. Además, en el Ejemplo 8 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido oleico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 9 y los Ejemplos comparativos 1, 5, 12, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 5 que usaba propilenglicol y ácido láctico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 12 que usaba propilenglicol y alcohol laurílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 5. Además, en el Ejemplo de referencia 9 que usaba todos de propilenglicol, alcohol laurílico y ácido láctico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 10 y los Ejemplos comparativos 1, 6, 12, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente bajo en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol

polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 6 que usaba propilenglicol y ácido tartárico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 12 que usaba propilenglicol y alcohol laurílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 6. Además, en el Ejemplo de referencia 10 que usaba todos de propilenglicol, alcohol laurílico y ácido tartárico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 11 y los Ejemplos comparativos 1, 7, 12, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 7 que usaba propilenglicol y ácido cítrico (ácido orgánico) en combinación. Además, la permeabilidad del fármaco se mejoró también en el Ejemplo comparativo 12 que usaba propilenglicol y alcohol laurílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el Ejemplo de referencia 11 que usaba todos de propilenglicol, alcohol laurílico y ácido cítrico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 12 y los Ejemplos comparativos 1, 8, 12, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 8 que usaba propilenglicol y ácido benzoico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 12 que usaba propilenglicol y alcohol laurílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 8. Además, en el Ejemplo de referencia 12 que usaba todos de propilenglicol, alcohol laurílico y ácido benzoico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 13 y los Ejemplos comparativos 1, 11, 12, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 8 que usaba propilenglicol y ácido oleico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 12 que usaba propilenglicol y alcohol laurílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 8. Además, en el Ejemplo 13 que usaba todos de propilenglicol, alcohol laurílico y ácido oleico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 14 y los Ejemplos comparativos 1, 5, 13, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 5 que usaba propilenglicol y ácido láctico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 13 que usaba propilenglicol y alcohol miristílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 5. Además, en el Ejemplo de referencia 14 que usaba todos de propilenglicol, alcohol miristílico y ácido láctico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 15 y los Ejemplos comparativos 1, 6, 13, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 6 que usaba propilenglicol y ácido tartárico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 13 que usaba propilenglicol y alcohol miristílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 6. Además, en el Ejemplo de referencia 15 que usaba todos de propilenglicol, alcohol miristílico y ácido tartárico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 16 y los Ejemplos comparativos 1, 7, 13, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 7 que usaba propilenglicol y ácido cítrico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 13 que usaba propilenglicol y alcohol miristílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el Ejemplo de referencia 16 que usaba todos de propilenglicol, alcohol miristílico y ácido cítrico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 17 y los Ejemplos comparativos 1, 9, 13, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 9 que usaba propilenglicol y ácido mirístico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 13 que usaba propilenglicol y alcohol miristílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 9. Además, en el Ejemplo 17 que usaba todos de propilenglicol, alcohol miristílico y ácido mirístico en combinación, la permeabilidad del

fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 18 y los Ejemplos comparativos 1, 10, 13, la cantidad de permeación de fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 10 que usaba propilenglicol y ácido isoesteárico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 13 que usaba propilenglicol y alcohol miristílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el Ejemplo 18 que usaba todos de propilenglicol, alcohol miristílico y ácido isoesteárico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 19 y los Ejemplos comparativos 1, 11, 13, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativos 11 que usaba propilenglicol y ácido oleico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 13 que usaba propilenglicol y alcohol miristílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el Ejemplo 19 que usaba todos de propilenglicol, alcohol miristílico y ácido oleico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 20 y los Ejemplos comparativos 1, 5, 14, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 5 que usaba propilenglicol y ácido láctico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 14 que usaba propilenglicol y hexildecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 5. Además, en el Ejemplo de referencia 20 que usaba todos de propilenglicol, hexildecanol y ácido láctico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 21 y los Ejemplos comparativos 1, 7, 14, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 7 que usaba propilenglicol y ácido cítrico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 14 que usaba propilenglicol y hexildecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el Ejemplo de referencia 21 que usaba todos de propilenglicol, hexildecanol y ácido cítrico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 22 y los Ejemplos comparativos 1, 8, 14, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 8 que usaba propilenglicol y ácido benzoico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 14 que usaba propilenglicol y hexildecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 8. Además, en el Ejemplo de referencia 22 que usaba todos de propilenglicol, hexildecanol y ácido benzoico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 23 y los Ejemplos comparativos 1, 9, 14, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 9 que usaba propilenglicol y ácido mirístico (ácido orgánico) en combinación, y la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 14 que usaba propilenglicol y hexildecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 9. Además, en el Ejemplo 23 que usaba todos de propilenglicol, hexildecanol y ácido mirístico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 24 y los Ejemplos comparativos 1, 11, 14, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 11 que usaba propilenglicol y ácido oleico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 14 que usaba propilenglicol y hexildecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el Ejemplo 24 que usaba todos de propilenglicol, hexildecanol y ácido oleico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora de la absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo de referencia 25 y los Ejemplos comparativos 1, 7, 15, la cantidad

de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 7 que usaba propilenglicol y ácido cítrico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 15 que usaba propilenglicol y octildodecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el

5 Ejemplo de referencia 25 que usaba todos de propilenglicol, octildodecanol y ácido cítrico en combinación, se encontró un efecto sinérgico de mejora de absorción transdérmica debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 26 y los Ejemplos comparativos 1, 9, 15, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 9 que usaba propilenglicol y ácido mirístico (ácido orgánico) en combinación, y la

10 permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 15 que usaba propilenglicol y octildodecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con los Ejemplos comparativos 1, 9. Además, en el Ejemplo 26 que usaba todos de propilenglicol, octildodecanol y ácido mirístico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora en la absorción transdérmica fue sinérgico debido a la combinación.

En las Tablas 3, 4, por comparación del Ejemplo 27 y los Ejemplos comparativos 1, 11, 15, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 1 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 11 que usaba propilenglicol y ácido oleico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 15 que usaba propilenglicol y octildodecanol (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 1. Además, en el

20 Ejemplo 27 que usaba todos de propilenglicol, octildodecanol y ácido oleico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora en la absorción transdérmica fue sinérgico debido a la combinación.

Ejemplo 28 y Ejemplos comparativos 16-18

Preparación de composiciones para mejorar la absorción transdérmica

Los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 5 se mezclaron, se añadió un fármaco para el preparado en parche a una concentración saturada o superior, y la mezcla se agitó. La mezcla se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de 0,45 µm para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que contenía el fármaco a una concentración de saturación. Como fármaco, se usó un compuesto básico Zolmitriptán. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

Las composiciones del Ejemplo 28 y los Ejemplos comparativos 16-18 se sometieron al ensayo de permeabilidad en la piel mencionado anteriormente para evaluar el efecto de mejora en la absorción transdérmica de un fármaco. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5

	Fármaco	Alcohol polivalente	Alcohol superior	Ácido orgánico
	Básico	BG	OA	Ácido isoesteárico
	ZLM	C4	C18	C18
Ej. Comp. 16	Saturado	100		
Ej. Comp. 17	Saturado	98	2	
Ej. Comp. 18	Saturado	98		2
Ej. 28	Saturado	98	1	1

Los nombres oficiales de las abreviaturas en la Tabla 5 son como se describen a continuación.

ZLM: Zolmitriptán, BG: butilenglicol, OA: alcohol oleílico

Tabla 6

	Cantidad de permeación acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$)
Ej. Comp. 16	1,2
Ej. Comp. 17	653,8
Ej. Comp. 18	24,8
Ej. 28	2493,7

- 5 En la Tabla 6, por comparación del Ejemplo 28 y los Ejemplos comparativos 16-18, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 16 que usaba butilenglicol (alcohol polivalente) solo y el Ejemplo comparativo 18 que usaba butilenglicol y ácido isoesteárico (ácido orgánico) en combinación, aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 17 que usaba butilenglicol y alcohol oleílico en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 16. Además, en el Ejemplo 28 que usaba todos de butilenglicol, alcohol oleílico y ácido isoesteárico en combinación, la permeabilidad del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora en la absorción transdérmica fue sinérgico debido a la combinación. De ahí se aclaró que una combinación de alcohol polivalente, alcohol superior y ácido orgánico puede mejorar de modo impresionante la permeabilidad de un fármaco básico.

Ejemplos comparativos 19-22

Preparación de composiciones para mejorar la absorción transdérmica

- 15 Los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 7 se mezclaron, se añadió un fármaco para el preparado en parche a una concentración saturada o superior, y la mezcla se agitó. La mezcla se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$ para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que contenía el fármaco a una concentración de saturación. Como fármaco, se usó un compuesto básico Zolmitriptán. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

- 20 Las composiciones de los Ejemplos comparativos 19-22 se sometieron al ensayo de permeabilidad en la piel mencionado anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

Tabla 7

	Fármaco	Éster de ácido graso	Alcohol superior	Ácido orgánico
	Básico	IPM	OA	Ácido isoesteárico
	ZLM	C17	C18	C18
Ej. Comp. 19	Saturado	100		
Ej. Comp. 20	Saturado	98	2	
Ej. Comp. 21	Saturado	98		2
Ej. Comp. 22	Saturado	98	1	1

Los nombres oficiales de las abreviaturas en la Tabla 7 son como se describen a continuación.

ZLM: Zolmitriptán, IPM: miristato de isopropilo, OA: alcohol oleílico

- 25 Tabla 8

	Cantidad de permeación acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$)
Ej. Comp. 19	3,9
Ej. Comp. 20	39,7
Ej. Comp. 21	22,9
Ej. Comp. 22	29,1

- En la Tabla 8, por comparación de los resultados de los Ejemplos comparativos 19-22, la cantidad de permeación del fármaco fue extremadamente baja en el Ejemplo comparativo 19 que usaba miristato de isopropilo (éster de ácido graso) solo, y el Ejemplo comparativo 20 que usaba miristato de isopropilo y alcohol oleílico en combinación y el Ejemplo comparativo 21 que usaba miristato de isopropilo y ácido isoesteárico (ácido orgánico) en combinación
- 5 mostró permeación de fármaco mejorada cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 19. Aunque la permeabilidad del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 22 que usaba todos de miristato de isopropilo, alcohol oleílico y ácido isoesteárico en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 19 que usaba miristato de isopropilo solo, podría no observarse un efecto de mejora sinérgico en la absorción transdérmica del fármaco mediante una combinación de alcohol oleílico y ácido isoesteárico. Por lo tanto, se aclaró a partir de esto y
- 10 de los resultados mencionados anteriormente de los Ejemplos 1-28 que no puede alcanzarse un efecto sinérgico de mejora de la permeabilidad del fármaco mediante una combinación de un alcohol superior y un ácido orgánico a menos que se combinen un alcohol polivalente, un alcohol superior y un ácido orgánico.

Ejemplo 29 y Ejemplos comparativos 23-25

Preparación de composiciones para mejorar la absorción transdérmica

- 15 Los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 9 se mezclaron, se añadió un fármaco para el preparado en parche a una concentración saturada o superior, y la mezcla se agitó. La mezcla se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de 0,45 µm para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que contenía el fármaco a una concentración de saturación. Como fármaco, se usó un compuesto básico propranolol. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.
- 20 Las composiciones del Ejemplo 29 y los Ejemplos comparativos 23-25 se sometieron al ensayo de permeabilidad en la piel mencionado anteriormente para evaluar el efecto de mejora en la absorción transdérmica de un fármaco. La concentración del fármaco en la disolución receptora se midió por HPLC bajo las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Condiciones de medida de HPLC (PRP)

- 25 Columna: Inertsil ODS-3 (tamaño de partícula 3 µm, diámetro interno de 3,0 mm x longitud de 75 mm fabricada por GL Sciences Inc.

Fase móvil: tampón fosfato (pH 2,5)/acetonitrilo = 70/30

Longitud de onda de detección: 292 nm

Caudal: 0,40 mL/min

- 30 Temperatura de la columna: 40°C

Tiempo de análisis: 5 min

Tiempo de retención: 3,2 min

Tabla 9

	Fármaco	Alcohol polivalente	Alcohol superior	Ácido orgánico
	Básico	PG	OA	Ácido isoesteárico
	PRP	C3	C18	C18
Ej. Comp. 23	Saturado	100		
Ej. Comp. 24	Saturado	98	2	
Ej. Comp. 25	Saturado	98		2
Ej. 29	Saturado	98	1	1

- 35 Los nombres oficiales de las abreviaturas en la Tabla 9 son como se describen a continuación.

PRP: propranolol, PG: propilenglicol, OA: alcohol oleílico

Tabla 10

	Cantidad de permeación acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$)
Ej. Comp. 23	1019,1
Ej. Comp. 24	5446,1
Ej. Comp. 25	1558,0
Ej. 29	7929,3

En la Tabla 10, por comparación del Ejemplo 29 y los Ejemplos comparativos 23-25, la permeación del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 25 que usaba propilenglicol y ácido isoesteárico (ácido orgánico) en combinación, y el Ejemplo comparativo 24 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico (alcohol superior) en combinación, cuando se comparó con el Ejemplo comparativo 23 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo. Además, en el Ejemplo 29 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido isoesteárico en combinación, la permeación del fármaco se mejoró notablemente, donde el efecto de mejora en la absorción transdérmica del fármaco fue sinérgico. De aquí se aclaró que una combinación de un alcohol polivalente, un alcohol superior y un ácido orgánico puede mejorar notablemente la permeabilidad en la piel de un fármaco básico.

Ejemplo de referencia 30 y Ejemplos comparativos 26-28

Preparación de composiciones para mejorar la absorción transdérmica

Los materiales de partida en las cantidades mostradas en la Tabla 11 se mezclaron, se añadió un fármaco para el preparado en parche a una concentración saturada o superior, y la mezcla se agitó. La mezcla se filtró a través de un filtro desechable de politetrafluoroetileno (PTFE) con un tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$ para dar una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco, que contenía el fármaco a una concentración de saturación. Como fármaco, se usó un fármaco ácido indometacina. En la Tabla, la unidad de los números es partes en peso.

Las composiciones del Ejemplo de referencia 30 y los Ejemplos comparativos 26-28 se sometieron al ensayo de permeabilidad en la piel mencionado anteriormente. La concentración del fármaco en la disolución receptora se midió por HPLC bajo las siguientes condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Condiciones de medida de HPLC (IND)

Columna: Inertsil ODS-3 (tamaño de partícula $3 \mu\text{m}$, diámetro interno de $3,0 \text{ mm}$ x longitud de 75 mm) fabricado por GL Sciences Inc.

Fase móvil: metanol/1 g/L de disolución de ácido fosfórico acuoso = 70/30

Longitud de onda de detección: 254 nm

Caudal: $0,70 \text{ mL/min}$

Temperatura de columna: 40°C

Tiempo de análisis: 5 min

Tiempo de retención: $3,4 \text{ min}$

Tabla 11

	Fármaco	Alcohol polivalente	Alcohol superior	Ácido orgánico
	Ácido	PG	OA	Ácido isoesteárico
	IND	C3	C18	C18
Ej. Comp. 26	Saturado	100		
Ej. Comp. 27	Saturado	98	2	
Ej. Comp. 28	Saturado	98		2
Ej. 30*	Saturado	98	1	1

* Ejemplo de referencia

Los nombres oficiales de las abreviaturas en la Tabla 11 son como se describen a continuación.

IND: indometacina, PG: propilenglicol, OA: alcohol oleílico.

Tabla 12

	Cantidad de permeación acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$)
Ej. Comp. 26	18,3
Ej. Comp. 27	1356,6
Ej. Comp. 28	73,3
Ej. 30*	1331,0

* Ejemplo de referencia

- 5 En la Tabla 12, por comparación del Ejemplo de referencia 30 y los Ejemplos comparativos 26-28, la cantidad de permeación del fármaco fue baja en el Ejemplo comparativo 26 que usaba propilenglicol (alcohol polivalente) solo, y el Ejemplo comparativo 28 que usaba propilenglicol y ácido isoesteárico (ácido orgánico) en combinación. Sin embargo, la permeación del fármaco se mejoró en el Ejemplo comparativo 27 que usaba propilenglicol y alcohol oleílico (alcohol superior) en combinación. Además, el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco fue un efecto sinérgico debido a la combinación en el Ejemplo de referencia 30 que usaba todos de propilenglicol, alcohol oleílico y ácido isoesteárico en combinación. De ello se aclaró que el efecto de mejora de absorción transdérmica del fármaco mediante una combinación de alcohol polivalente, alcohol superior y ácido orgánico es sinérgico en fármacos ácidos también.

Formulación del preparado en parche

- 15 (1) Preparación de disolución de polímero acrílico

Bajo una atmósfera de gas inerte, se añadieron acrilato de 2-etilhexilo (75 partes), N-vinil-2-pirrolidona (22 partes), ácido acrílico (3 partes) y azobisisobutironitrilo (0,2 partes) a acetato de etilo, y la polimerización de la disolución se realizó a 60°C para dar una disolución de polímero acrílico (contenido de sólido de polímero: 28%).

(2) Preparación de disolución de polímero de poliisobutileno

- 20 Se disolvió polímero de poliisobutileno (peso molecular promedio viscoso 4.000.000, Oppanol (R) B200, fabricado por BASF, 22,0 partes como un contenido sólido), poliisobutileno de bajo peso molecular (peso molecular promedio viscoso 55.000, Oppanol (R) B12, fabricado por BASF, 38,0 partes como un contenido sólido), y una resina hidrocarbonada saturada alicíclica (punto de ablandamiento 140°C, ARKON (R) P-140, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd., 40,0 partes) en tolueno para dar una disolución de polímero de poliisobutileno (contenido de sólido de polímero: 21%).

(3) Preparación del preparado en parche

- 30 De 100 partes de la composición mencionada anteriormente para el preparado en parche, se sustituyeron 50 partes de propilenglicol por una disolución de polímero acrílico que contenía 49,7 partes de contenido sólido y 0,3 partes de un agente de reticulado, o una disolución de polímero de poliisobutileno que contenía 50 partes de contenido sólido para dar una composición para la formación de una capa adhesiva (disolución de recubrimiento). Esto se aplica a una superficie de una película de poli(tereftalato de etileno) (en adelante se denominará como PET) (espesor de 75 μm) como un papel antiadherente, de manera que el espesor después de secar es 200 μm , y se seca para formar una capa adhesiva. A la capa adhesiva se adhiere una superficie de tela no tejida de un laminado de película de PET (espesor 2 μm) – tela no tejida de PET (peso de la tela 12 g/m^2) como un soporte y, cuando se usa un polímero acrílico, el laminado se somete a un tratamiento de envejecimiento (tratamiento de reticulado de la capa adhesiva) a 70°C durante 48 h para dar una hoja laminada. La hoja laminada se corta en forma de un preparado en parche, y se envasa en un recipiente de envasado en una atmósfera con una concentración de oxígeno del 3% o inferior para dar un preparado en parche. El preparado en parche de la presente invención muestra una capacidad de absorción transdérmica del fármaco superior por el efecto superior de mejora de absorción transdérmica del fármaco de la composición mencionada anteriormente para formar el preparado en parche.

Como la composición de la presente invención puede aumentar la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco básico, un preparado de absorción transdérmica de un fármaco básico, que hasta ahora ha sido difícil de formular debido a su baja capacidad de absorción transdérmica, puede formularse aplicando la composición de la presente invención.

- 45 Esta solicitud se basa en una solicitud de patente núm. 2013-048450 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico, que comprende un alcohol polivalente que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un ácido orgánico que tiene 12 a 20 átomos de carbono, y un alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de carbono, en donde la cantidad del alcohol polivalente es 80-98 partes en peso por 100 partes en peso del peso total del alcohol polivalente, alcohol superior y ácido orgánico, y la relación en peso del alcohol superior y el ácido orgánico (alcohol superior: ácido orgánico) en la parte restante es 0,01:99,99-99,99:0,01.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en donde el alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de carbono es una o más clases seleccionadas del grupo que consiste en alcohol laurílico, alcohol miristílico, hexildecanol, alcohol oleílico y octildodecanol.
3. La composición según la reivindicación 1, en donde el alcohol superior que tiene 12 a 20 átomos de carbono es un alcohol superior que tiene 14 a 20 átomos de carbono.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es para un preparado en parche.
- 15 5. Un preparado en parche que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene fármaco o capa de depósito de fármaco en una superficie del soporte, en donde la capa comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un fármaco básico.
6. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso para mejorar la absorción transdérmica de un fármaco básico.

FIG. 1

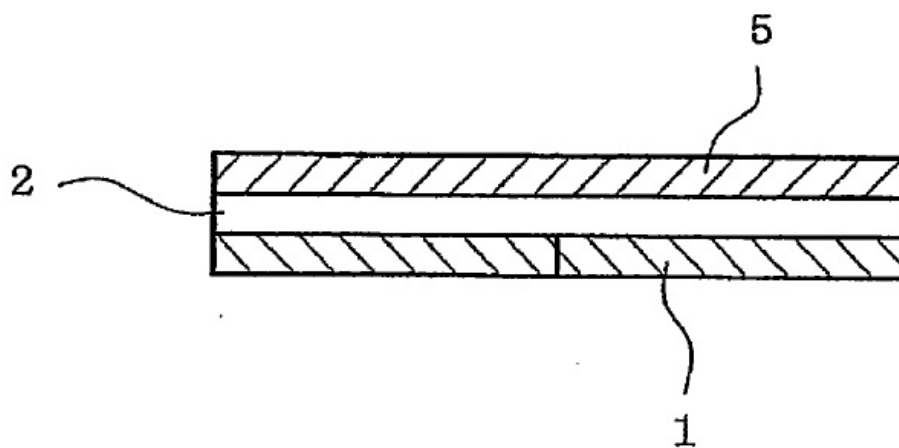


FIG. 2

