

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 025**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61P 9/06	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/138	(2006.01)
A61K 31/192	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2009 PCT/JP2009/055965**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09119673**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2009 E 09726157 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2269593**

54 Título: **Preparación transdérmicamente absorbible**

30 Prioridad:

25.03.2008 JP 2008077903

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

12.06.2018

73 Titular/es:

**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)
567 Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP**

72 Inventor/es:

**ITO, TAKESHI y
ISHIGURE, MIHO**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 672 025 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación transdérmicamente absorbible

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a una preparación absorbible transdérmicamente que permite la administración eficiente, estable y a largo plazo de un fármaco a un cuerpo vivo.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Las preparaciones transdérmicamente absorbibles han llamado la atención recientemente como preparaciones para administrar fármacos a cuerpos vivos desde el punto de vista de la facilidad de manejo y el control de la dosificación. Las formas de dosificación de las preparaciones transdérmicamente absorbibles incluyen principalmente preparaciones transdérmicamente absorbibles de tipo depósito y de tipo matriz.

[0003] Las preparaciones transdérmicamente absorbibles de tipo depósito son aquellas que están provistas de una capa adhesiva, una membrana controladora de liberación y una capa que contiene el fármaco en orden desde el lado de la piel. Por ejemplo, en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública número 2003-63954 se ha descrito que la capacidad de liberación de un fármaco desde una capa adhesiva se mejora dispersando uniformemente una sal inorgánica particulada o un polímero soluble en agua en la capa adhesiva de una preparación absorbible transdérmica de tipo depósito. Sin embargo, es necesario que las preparaciones transdérmicamente absorbibles de tipo depósito optimicen la constitución de la capa adhesiva teniendo en cuenta la naturaleza y el período de liberación del fármaco, lo que lleva tiempo y trabajo. Además, las preparaciones transdérmicamente absorbibles de tipo depósito tienen el problema de que los constituyentes que incluyen un fármaco se transfieren a la capa adhesiva con el paso del tiempo, dando como resultado la alteración de las propiedades físicas de la capa adhesiva y disminuyendo notablemente la capacidad de adherencia sobre la piel y la capacidad de liberación del fármaco.

[0004] Además, las preparaciones transdérmicamente absorbibles de tipo matriz se conocen como preparaciones en las que la capa adhesiva contiene un fármaco. Las preparaciones absorbibles transdérmicamente de tipo matriz se pueden preparar fácilmente en comparación con las de tipo depósito. Sin embargo, se ha descrito que en preparaciones transdérmicamente absorbibles de tipo matriz, el fármaco tiende a cristalizarse desde la capa adhesiva durante su vida útil, lo que da lugar a la disminución de la capacidad de adherencia sobre la piel y la capacidad de liberación del fármaco. Además, en las preparaciones absorbibles transdérmicamente de tipo matriz, las cantidades de los constituyentes como el fármaco y el agente promotor de la absorción están limitadas para mantener su capacidad de adherencia sobre la piel.

[0005] El documento US 4.605.548 describe un material de administración de fármaco que comprende una capa de retención de fármaco, una capa de administración de fármaco, una capa de barrera y una pieza adhesiva que consiste en una película, y una capa adhesiva sensible a la presión. El documento US 4 573 996 describe un parche transdérmico con una capa adhesiva (20) que tiene un orificio interno en el que se encuentra una capa adhesiva 16, encima de una membrana (14) y encima de la capa que contiene el fármaco (10). Sobre todo la capa de respaldo (12). Para evitar el contacto del fármaco con la capa adhesiva, el documento US 4 573 996 describe un espacio (28), véase la Figura 5.

[0006] Además, el ejercicio y el baño generalmente están limitados durante el uso real de una preparación absorbible transdérmicamente para evitar su desprendimiento de la piel. Sin embargo, es difícil evitar la disminución con el paso del tiempo de la capacidad de liberación del fármaco y la capacidad de adhesión de la preparación a pesar de dichas limitaciones. Por lo tanto, todavía se necesita crear una preparación absorbible transdérmicamente que permita la administración eficiente, estable y a largo plazo de un fármaco a un cuerpo vivo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0007] Los presentes inventores ahora han obtenido una nueva preparación absorbible transdérmicamente que permite la administración eficaz, estable y a largo plazo de un fármaco a un organismo vivo. La presente invención se basa en dichos hallazgos.

[0008] Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva preparación absorbible

transdérmicamente que permita la administración eficaz, estable y a largo plazo de un fármaco a un organismo vivo.

[0009] Por consiguiente, la preparación absorbible transdérmicamente reivindicada según la presente invención es la que comprende

- 5 un laminado que comprende, en orden desde el lado en contacto con la piel, una membrana externa, una capa que contiene el fármaco y una capa de soporte y una capa para cubrir y fijar el laminado sobre la piel, que comprende, en orden desde el lado en contacto con la piel, una capa adhesiva y una capa de cobertura, y
- 10 una capa interna que tiene un orificio interno, se proporciona entre dicha capa de soporte y dicha capa adhesiva y se extiende hacia fuera desde la región periférica de dicha capa de soporte; en la que dicha membrana externa es una membrana polimérica permeable al fármaco que tiene poros permeables al fármaco, y está provista en la superficie de contacto con la piel del laminado, y en la que dicha capa adhesiva se pone en contacto directamente con un lado de dicha capa de soporte a través de dicho orificio interno de dicha capa interna y fija dicho laminado, y
- 15 en la que dicha capa interna es capaz de separar dicha capa adhesiva y el lado lateral de dicha capa que contiene el fármaco sobre la aplicación de dicha preparación absorbible transdérmicamente.

[0010] Según la preparación absorbible transdérmicamente de la presente invención, se puede administrar un fármaco de manera eficiente y estable a un cuerpo vivo durante un período prolongado.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011]

25 La Figura 1 es una vista en sección de una realización de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención.

Las Figuras 2A-G son las vistas posteriores de las realizaciones adecuadas de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención. La Figura 3A es una vista en sección de otra realización adecuada de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención en el procedimiento de fabricación. La

30 Figura B es una vista posterior que muestra otra preparación adecuada absorbible transdérmicamente según la presente invención. La Figura C es una vista en sección de otra preparación adecuada absorbible transdérmicamente según la presente invención sobre la piel.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de permeación *in vitro* a través de la piel humana con la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención.

35 La Figura 5 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de parche con la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención.

La Figura 6 es un gráfico que muestra el resultado de una prueba de elución de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención antes y después de un mes de almacenamiento a 40 °C.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

PREPARACION TRANSDERMICAMENTE ABSORBIBLE

[0012] La preparación absorbible transdérmicamente según la invención reivindicada se caracteriza porque se proporciona una membrana de polímero permeable al fármaco sobre la superficie de contacto con la piel como se ha descrito anteriormente. La preparación absorbible transdérmicamente según la invención reivindicada es excelente en la estabilidad de retención de un fármaco y su estabilidad de adhesión sobre la piel, fácilmente capaz de controlar la velocidad de liberación del fármaco, de modo que puede usarse ventajosamente para la administración eficiente y estable del fármaco a un cuerpo vivo durante un largo período.

50

[0013] Ahora se describen las realizaciones preferidas de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención con referencia a las ilustraciones esquemáticas.

[0014] La Figura 1 es una vista en sección de una realización de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención.

[0015] Como se muestra en la Figura 1, la preparación absorbible transdérmicamente 1 está provista de un laminado que comprende, en orden desde el lado en contacto con la piel, una membrana externa 3, una capa que contiene el fármaco 4 y una capa de soporte 5, y un medio de fijación 7 con el que el laminado 6 puede fijarse sobre

la piel 2. Además, la membrana externa 3 está compuesta por una membrana polimérica permeable al fármaco que asegura la liberación controlada del fármaco en la piel 2 y está dispuesta en la superficie de contacto con la piel 8 del laminado 6. Es un hecho inesperado que el fármaco impregne la piel de forma eficaz al contactar únicamente la membrana de polímero permeable al fármaco con la piel directamente sin pasar a través de una capa adhesiva.

5

[0016] Además, en la Figura 1, un medio de fijación 7 comprende, en orden desde el lado en contacto con la piel, la capa adhesiva 10 y la capa de cobertura 9, y cubre la región excluyendo la superficie de contacto con la piel 8 del laminado 6. La capa adhesiva 10 se adhiere a la piel 2 en las regiones periférica y terminal de la superficie de contacto con la piel 8 del laminado 6 y fija la preparación absorbible transdérmicamente 1 en la piel 2. Dicha

10

disposición de la capa adhesiva es ventajosa para evitar la transferencia de los componentes que incluye el fármaco desde la capa que contiene el fármaco a la capa adhesiva que da como resultado el cambio de las propiedades físicas de la capa adhesiva con el paso del tiempo y aseguran la adhesión estable de las preparaciones transdérmicamente absorbibles a la piel.

15

[0017] Además, las Figuras 2A-G son vistas posteriores (en el lado de contacto con la piel) que muestran realizaciones adecuadas de la preparación absorbible transdérmicamente no según la presente invención.

[0018] Como se muestra en las Figuras 2A y B, el área posterior (el área de contacto con la piel) de la preparación absorbible transdérmicamente comprende la membrana externa 3 y la capa adhesiva 10 colocada en las regiones periférica y terminal de la membrana externa 3, y la membrana externa 3 está provista de modo que pueda entrar en contacto directo con la piel 2. La capa adhesiva en el área de contacto con la piel de la preparación absorbible transdérmicamente no según la presente invención, como se ha descrito anteriormente, no se proporciona en toda el área, sino en las regiones periférica y terminal de la membrana externa, que es conveniente para reducir la irritación de la piel al eliminar la preparación absorbible transdérmicamente.

20

25

[0019] Además, en las Figuras 3A-C, las realizaciones preferidas de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención que es excelente en la estabilidad de adhesión sobre la piel y la estabilidad de retención de un fármaco se describen con referencia a ilustraciones esquemáticas. La Figura 3A muestra el caso en el que las capas respectivas están laminadas en el procedimiento de preparación de la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención, y la preparación absorbible transdérmicamente 1 se caracteriza por comprender una capa interna 12 entre el laminado 6 y los medios de fijación 7. Además, la capa interna 12 se extiende hacia fuera desde la región periférica de la capa de soporte 5 en los medios de fijación 7. Además, la capa interna 12 está construida en forma de anillo y tiene un orificio interno 13.

30

35

[0020] Además, la Figura 3B es un alzado posterior (en el área de contacto con la piel) de la preparación absorbible transdérmicamente 1 anteriormente mencionada que tiene una capa interna 12. En el área de contacto con la piel de la preparación absorbible transdérmicamente 1, la capa adhesiva 10, la capa interna 12 y la membrana externa 3 están dispuestas en orden desde el lado exterior.

40

[0021] Además, la Figura 3C es una vista en sección de la preparación absorbible transdérmicamente 1 que tiene una capa interna 12 sobre la piel. La capa interna 12 separa la capa que contiene el fármaco 4 de la capa adhesiva 10. Por lo tanto, la disposición de la capa interna 12 es ventajosa para controlar la transferencia del fármaco a la capa adhesiva y mejorar la estabilidad de adhesión de la preparación absorbible transdérmicamente 1 y además retener la estabilidad de un fármaco.

45

[0022] Además, la capa adhesiva 10 está directamente en contacto con la capa de soporte 5 rodeada por la capa interna 12 a través del orificio interno 13 de la capa interna 12 para fijar el laminado 6 desde el interior. Dicha construcción es ventajosa para fijar de manera estable el laminado sobre la piel durante el período de aplicación de la preparación.

50

[0023] A este respecto, la capa de soporte y la capa interna están construidas de manera integral o individual, y preferiblemente construidas individualmente. Se ha confirmado a partir de los experimentos realizados por los presentes inventores que la construcción individual de la capa de soporte y la capa interna es particularmente ventajosa para evitar el contacto de la capa adhesiva y la capa que contiene el fármaco y la transferencia de los componentes de la capa que contiene el fármaco en la capa adhesiva y lograr la estabilidad de almacenamiento mejorada de un fármaco y la absorción estable de la piel de un fármaco durante la aplicación.

55

[0024] Además, el contenido de fármaco de la capa que contiene el fármaco en la preparación absorbible transdérmicamente según la invención reivindicada se puede establecer sin considerar la adhesión a la piel, a

diferencia de preparaciones convencionales de tipo depósito o de tipo matriz. Dicho contenido de fármaco se establece preferiblemente a una dosificación más alta en consideración a la administración a largo plazo. Específicamente, la cantidad de fármaco en la capa que contiene el fármaco está preferiblemente en el intervalo del 15 % en peso o más, más preferiblemente en el intervalo del 15-50 % en peso.

5

[0025] El fármaco en la presente invención se puede determinar de manera apropiada en consideración de la enfermedad, la afección del sujeto y similares.

[0026] Además, el fármaco puede ser un cuerpo libre o una sal.

10

[0027] Los ejemplos específicos del fármaco incluyen, entre otros, anestésicos tópicos tales como clorhidrato de bupivacaína y clorhidrato de mepivacaína; antiépilépticos tales como valproato de sodio; analgésicos tales como clorhidrato de morfina, citrato de fentanilo y clorhidrato de buprenorfina; analgésicos antipiréticos tales como sulpirina, antipirina y paracetamol; antipsicóticos tales como clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de levomepromazina y clorhidrato de clopramina; antidepresivos tales como clorhidrato de imipramina, clorhidrato de trazodona y maleato de fluvoxamina; agentes antiansiolíticos tales como diazepam, alprazolam y citrato de tandospirona; tranquilizantes tales como clorhidrato de hidroxizina; agentes activadores de la función cerebral tales como clorhidrato de tiaprida y tartrato de protirelina; activadores de la circulación cerebral tales como isosorbida, pentoxifilina y clorhidrato de fasudil; agentes antiparkinsonianos tales como clorhidrato de benserazida, clorhidrato de amantazina y clorhidrato de talipexol; relajantes musculares tales como clorhidrato de epirizona, clorhidrato de tizanidina y clorhidrato de tolperisona; agentes para úlceras antipépticas tales como butilbromuro de escopolamina, clorhidrato de pirenzepina y bromuro de piliopidio; antihistamínicos tales como maleato de clorfenilamina, clorhidrato de prometazina y clorhidrato de cetirizina; inhibidores de la liberación de mediadores químicos tales como fumarato de emedastin, tosilato de suplatast y clorhidrato de epinastin; agentes terapéuticos para cardiopatías tales como aminofilina, clorhidrato de diltiazem, nicorandil, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de isoprenalina, fosfato de disopiramida y clorhidrato de procainamida; antihipertensivos como captopril, maleato de enalapril, clorhidrato de amosulalol, clorhidrato de prazosin, urapidil y clorhidrato de clonidina; vasodilatadores tales como clorhidrato de tolazolina; vasoconstrictores tales como metilsulfato de amezinio, clorhidrato de etilefrina, clorhidrato de fenilefrina y clorhidrato de midodrina; agentes antihiperlipidémicos tales como pravastastano sódico, fluvastatina sódica y cerivastatina sódica; expectorantes antitusivos tales como bromhidrato de dextrometorfano, clorhidrato de fominoben y acetilcisteína; agentes antiasmáticos tales como clorhidrato de clenbuterol, bromhidrato de fenoterol y procaterol; bloqueadores H₂ tales como clorhidrato de ranitidina y clorhidrato de acetato de roxatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol, lansoprazol y rabeprazol; antieméticos tales como clorhidrato de granisetrona, clorhidrato de azasetrona, clorhidrato de ondansetrona y clorhidrato de ramosetrona; agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como loxoprofeno sódico, flurbiprofeno, diclofenaco sódico y clorhidrato de tiaramida; agentes antirreumáticos tales como bucilamina y penicilamina; agentes terapéuticos contra la enfermedad urinaria tales como clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de tamsulosina y clorhidrato de propiverina; β-bloqueantes tales como fumarato de bisoprolol y clorhidrato de betaxolol.

40 **[0028]** La capa que contiene el fármaco puede contener, además del fármaco, otros materiales, incluido un material base en consideración a la retención del fármaco.

[0029] El material base en la capa que contiene el fármaco se puede determinar apropiadamente dependiendo de la naturaleza y contenido del fármaco y preferiblemente es copolímero de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo-(met)acrilato de alquilo-(met)acrilato de hidroxialquilo, copolímero de éster de (met)acrilato-viniléster, poliácilato, polidimetilsiloxano, poliisobutileno, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisopreno o una combinación de los mismos, más preferiblemente copolímero de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo-(met)acrilato de alquilo-(met)acrilato de hidroxialquilo, copolímero de éster de (met)acrilato-viniléster o una combinación de los mismos, más preferiblemente copolímero de (met)acrilato de di-alquilo C1-12-aminoalquilo C1-10-(met)acrilato de alquilo C1-10, copolímero de (met)acrilato de alquilo C1-10-(met)acrilato de hidroxialquilo C1-10-(met)acrilato de glicidilo-acetato de vinilo C1-10 o una combinación de los mismos, más preferiblemente copolímero de (met)acrilato de di-alquilo C1-6 aminoalquilo C1-6-(met)acrilato de alquilo C1-8, copolímero de (met)acrilato de alquilo C1-12-hidroxialquilo C1-8 -(met)acrilato de glicidilo-acetato de vinilo o una combinación de los mismos, más preferiblemente copolímero de (met)acrilato de metilo-(met)acrilato de butilo-
55 (met)acrilato de dimetilaminoetilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acrilato de hidroxietilo-(met)acrilato de glicidilo-acetato de vinilo, o una combinación de los mismos.

[0030] Además, la capa que contiene el fármaco puede comprender adicionalmente un agente promotor de la absorción. Dicho agente promotor de la absorción se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de la

naturaleza y velocidad de permeación deseada de la piel del fármaco, y preferiblemente incluye alcohol, ácido orgánico, éster de ácido orgánico o una combinación de los mismos, más preferiblemente alcohol superior, alcohol polihidroxílico, ácido carboxílico divalente-tetraivalente, ácido graso, éster de ácido graso, o una combinación de los mismos, y además preferiblemente alcohol superior C8-18, alcohol divalente- trivalente, ácido carboxílico divalente-trivalente C6-10, ácido graso C7-19, éster de ácido graso C7-19 de sorbitán, éster alquílico C2-8 de ácidos grasos C7-19, o una combinación de los mismos.

[0031] Además, una membrana de polímero permeable al fármaco que constituye la membrana externa se coloca directamente sobre la piel, y así la velocidad de liberación del fármaco en la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención puede controlarse fácilmente dependiendo de las membranas poliméricas permeables al fármaco sin tener en cuenta a la naturaleza de la capa adhesiva a diferencia de las preparaciones convencionales de tipo depósito o tipo matriz.

[0032] La membrana de polímero permeable a fármacos no está específicamente limitada en la medida en que sea capaz de controlar la liberación del fármaco sobre la piel, pero preferiblemente es una membrana microporosa equipada con poros a través de los cuales puede penetrar el fármaco. El tamaño de poro y la densidad de poros de la membrana microporosa se pueden determinar apropiadamente considerando los factores deseados, incluida la velocidad de permeación de la piel del fármaco. Por ejemplo, el poro tiene un tamaño de poro promedio en el intervalo de 0,03-0,25 mm. Además, el área de un lado de la piel de la membrana permeable al fármaco puede determinarse apropiadamente teniendo en cuenta los factores deseados tales como la velocidad de liberación del fármaco y el lugar de adhesión.

[0033] Además, los materiales constituyentes de la membrana polimérica permeable a fármacos incluyen preferiblemente EVA (copolímero de etileno-acetato de vinilo), polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, polimetil metacrilato, o una combinación de los mismos.

[0034] Además, la capa interna se usa preferiblemente para separar la capa adhesiva del medio de fijación y la capa que contiene el fármaco en la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención.

[0035] Los materiales de dichas capas internas incluyen preferiblemente materiales impermeables al fármaco, específicamente tereftalato de polietileno, poliéster, polietileno, poliuretano, poliamida, polipropileno y copolímero de etileno-acetato de vinilo. Además, la capa de soporte puede estar construida con los mismos materiales que la capa interna.

[0036] Además, el material constituyente de la capa de cobertura puede ser estirable o no estirable, pero preferiblemente es un material impermeable a los fármacos. Los materiales que construyen la capa de cobertura incluyen específicamente tela tejida, tela no tejida, PET (tereftalato de polietileno), poliuretano, poliéster, polietileno o materiales combinados de los mismos.

[0037] Además, la capa adhesiva incluye sin limitación materiales biocompatibles que pueden unir la piel a la preparación absorbible transdérmicamente, preferiblemente adhesivos sensibles a la presión, más preferiblemente poliacrilato, polidimetilsiloxano, poliisobutileno o una combinación de los mismos. Además, los materiales constituyentes de la capa adhesiva pueden incorporarse apropiadamente con aditivos tales como un agente adherente bien conocido. Los materiales descritos anteriormente también pueden usarse como una masa adhesiva auxiliar que se añade a la superficie de la membrana permeable al fármaco.

[0038] Además, el área de contacto de la capa adhesiva con la piel puede determinarse apropiadamente tomando en consideración el área de la membrana permeable al fármaco, el período de dosificación, el lugar de aplicación y similares.

PROCEDIMIENTO PARA SU PRODUCCIÓN

[0039] El procedimiento para producir la preparación absorbible transdérmicamente según la presente invención se describe a continuación.

[0040] En primer lugar, una solución de yeso obtenida mezclando los materiales que comprenden una capa que contiene el fármaco se coloca sobre un revestimiento. A continuación, la solución de yeso se seca a una temperatura de aproximadamente 60-120 °C para proporcionar la capa que contiene el fármaco, sobre la que se lamina la capa de soporte. El revestimiento a continuación se retira de la capa que contiene el fármaco, y una

membrana externa se lamina en un lado de la capa que contiene el fármaco que tenía el revestimiento dispuesto sobre la misma para dar un laminado. Se prepara una capa de cobertura sobre un lado en el cual se dispone una capa adhesiva. En esta ocasión, se puede disponer adicionalmente una capa interna que tiene un orificio interno sobre la capa adhesiva, si se desea. Posteriormente, el laminado que excluye el área de contacto con la piel se cubre con la capa de cobertura para proporcionar una preparación absorbible transdérmicamente. En esta ocasión, la posición y el tamaño del medio de fijación se configuran preliminarmente de modo que la capa adhesiva se sitúe en las regiones periféricas o terminales del área de contacto con la piel de la membrana externa. Además, si se proporciona una capa interna, se configura preliminarmente para que la capa interna se encuentre entre la capa de soporte y la capa adhesiva y se extienda hacia afuera desde la región periférica de la capa de soporte, y la capa adhesiva y la capa que contiene el fármaco están separadas durante la aplicación.

[0041] En el procedimiento descrito anteriormente, los disolventes usados en la preparación de la capa que contiene el fármaco y la capa adhesiva incluyen, por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, n-hexano, n-heptano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, metanol o etanol.

15 APLICACIÓN

[0042] La preparación absorbible transdérmicamente según la invención reivindicada es capaz de administrar de forma estable y eficaz un fármaco a un organismo vivo y, de este modo, preferiblemente se usa para enfermedades que requieren la administración de un fármaco durante un período prolongado.

[0043] Además, la preparación absorbible transdérmicamente puede prepararse en una sola aplicación o administrarse durante un período prolongado, preferiblemente durante 3-7 días, y más preferiblemente durante aproximadamente 1 semana. Los expertos en la técnica determinan de forma apropiada el régimen específico dependiendo de los fármacos, las condiciones de los pacientes, el período de dosificación, los tamaños de las preparaciones y similares.

[0044] Además, los cuerpos vivos a los que se aplican las preparaciones transdérmicamente absorbibles según la presente invención incluyen, por ejemplo, conejos, perros o seres humanos, preferiblemente seres humanos.

EJEMPLOS

[0045] La presente invención se describe ahora más específicamente con referencia a ejemplos, pero no está limitada a estos.

Comparativo

Ejemplo 1: preparación de una preparación absorbible transdérmicamente (sin capa interna)

Preparación del laminado

40 Formulación: capa que contiene el fármaco

[0046]

[Tabla 1]

Ingrediente	% en masa
Fumarato de bisoprolol	25
Copolímero de metacrilato de aminoalquilo E	20
Citrato de trietilo	10
Miristato de isopropilo	10
Alcohol oleílico	5
Duro-Tak™ 387-2516	30
Membrana exterior: membrana de polipropileno microporoso (Celgard™ 2400, Celgard)	

[0047] El fumarato de bisoprolol (Parmachem Asia), el copolímero de metacrilato de aminoalquilo E (Degussa), el citrato de trietilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), el miristato de isopropilo (Nikko Chemicals Co., Ltd.) y el alcohol oleílico (Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.) se prepararon en las cantidades descritas anteriormente y se mezclaron por agitación en una cantidad apropiada de acetato de etilo. A la mezcla así obtenida se le añadió Duro-Tak™ 387-2516 (National Starch & Chemical) en una proporción descrita en la formulación para dar una solución de yeso.

[0048] La solución de yeso se revistió sobre un revestimiento de tereftalato de polietileno y se secó a 70 °C durante 15 minutos para dar una capa que contenía fármaco. La capa que contiene el fármaco después del secado se ajustó a un peso de 100 g/m².

5

[0049] A continuación, se laminó una capa de soporte (Scotchpak™ 9732, 3M) sobre el reverso del revestimiento de la capa que contiene el fármaco. A continuación, se extrajo el revestimiento de la capa que contiene el fármaco, que se adhirió a una membrana microporosa de polipropileno (membrana externa) para dar un laminado.

10

Suministro de medios de fijación

[0050] El Duro-Tak™ 87-2287 (National Starch & Chemical) se revistió sobre un revestimiento de tereftalato de polietileno y se secó a 80 °C durante 15 minutos para dar una capa adhesiva. La capa adhesiva después del secado se ajustó a un peso de 100 g/m². A continuación, se laminó una capa de cobertura (tela tejida de poliéster) sobre el reverso del revestimiento de la capa adhesiva para proporcionar un medio de fijación.

[0051] El revestimiento se retiró después de la capa adhesiva del medio de fijación, y la capa de soporte del laminado se cortó preliminarmente hasta un tamaño de 45x45 mm y la capa adhesiva del medio de fijación se adhirió entre sí. A continuación, se adhirió un revestimiento de tereftalato de polietileno a la superficie formada por la capa adhesiva y la membrana microporosa de polipropileno y se cortó después de ajustar el área de contacto con la piel para dar una preparación absorbible transdérmicamente (forma: cuadrado, 65x65 mm).

Comparativo

25 Ejemplo 2: preparación de preparación absorbible transdérmicamente (sin capa interna)

Preparación del laminado

Formulación: capa que contiene el fármaco

[0052]

30

[Tabla 2]

Ingrediente	% en masa
Fumarato de bisoprolol	30
Copolímero de metacrilato de aminoalquilo E	24,1
Citrato de trietilo	10
Miristato de isopropilo	10
Duro-Tak™ 387-2516	25,9
<u>Membrana exterior: membrana de polipropileno microporoso (Celgard™ 2400, Celgard)</u>	

[0053] El fumarato de bisoprolol (Parmachem Asia), el copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, el citrato de trietilo, y el miristato de isopropilo se prepararon en las cantidades descritas anteriormente y se mezclaron por agitación en una cantidad apropiada de acetato de etilo. A la mezcla así obtenida se le añadió Duro-Tak™ 387-2516 (National Starch & Chemical) en una proporción descrita en la formulación para dar una solución de yeso.

[0054] La solución de yeso se revistió sobre un revestimiento de tereftalato de polietileno y se secó a 70 °C durante 15 minutos para dar una capa que contiene el fármaco. La capa que contiene el fármaco después del secado se ajustó a un peso de 100 g/m².

[0055] A continuación, se laminó una capa de soporte (Scotchpak™ 9732, 3M) sobre el reverso del revestimiento de la capa que contiene el fármaco. Luego se retiró el revestimiento de la capa que contiene el fármaco, que se adhirió a una membrana microporosa de polipropileno (membrana externa) para dar un laminado (10 cm²). Posteriormente, se preparó un medio de fijación de la misma manera que en el Ejemplo 1 y se dispuso sobre el laminado para proporcionar una preparación absorbible transdérmicamente.

Comparativo

50 Ejemplo 3: preparación de preparación absorbible transdérmicamente (sin capa interna)

Preparación del laminado

Formulación: capa que contiene el fármaco

[0056]

[Tabla 3]

Ingrediente	% en masa
Flurbiprofeno	20
Miristato de isopropilo	10
Glicerina	10
Monolaurato de sorbitán	5
Duro-Tak™ 87-2194	55
Membrana exterior: membrana de polipropileno microporoso (Celgard™ 2400, Celgard)	

[0057] El flurbiprofeno, el miristato de isopropilo, la glicerina y el monolaurato de sorbitán se mezclaron en una proporción descrita en la formulación anterior y se dispersaron uniformemente. A continuación, a la solución mixta así obtenida se le añadió Duro-Tak™ 87-2194 (National Starch & Chemical) en una proporción descrita en la formulación anterior para dar una solución de yeso.

[0058] La solución de yeso se revistió sobre un revestimiento de tereftalato de polietileno y se secó a 80 °C durante 15 minutos para dar una capa que contiene el fármaco. La capa que contiene el fármaco después del secado se ajustó a un peso de 100 g/m².

[0059] A continuación, se laminó una capa de soporte (Scotchpak™ 9732, 3M) sobre el reverso del revestimiento de la capa que contiene el fármaco. A continuación el revestimiento se retiró de la capa que contiene el fármaco, y la capa que contiene el fármaco y una membrana microporosa de polipropileno se laminaron para dar un laminado.

[0060] Posteriormente, se preparó un medio de fijación de la misma manera que en el Ejemplo 1 y se dispuso sobre el laminado para proporcionar una preparación absorbible transdérmicamente.

Ejemplo 4: preparación de preparación absorbible transdérmicamente (que tiene una capa interna)

[0061] Primero, se preparó una capa interna con orificios cuadrados (Scotchpak™ 9732; 50 mm x 50 mm, orificio: 40 mm x 40 mm), y la capa interna y la capa adhesiva de los medios de fijación (65 mm x 65 mm) preparados de la misma manera que en el Ejemplo 1 se adhirieron juntas. A continuación, la capa de soporte del laminado (45 mm x 45 mm) preparada de la misma manera que en el Ejemplo 1 y la capa interna se adhirieron entre sí para proporcionar una preparación absorbible transdérmicamente. A este respecto, la capa interna en esta preparación absorbible transdérmicamente se dispuso de modo que se extiende hacia fuera desde la región periférica de la capa de soporte, que está directamente en contacto con la capa adhesiva de los medios de fijación a través de los orificios en la capa interna.

Ejemplo 5: pPreparación de preparación absorbible transdérmicamente (que tiene una capa interna)

[0062] Primero, se preparó una capa interna que tenía orificios cuadrados (Scotchpak™ 9732; 50 mm x 50 mm, orificio, 40 mm x 40 mm), y se preparó una cinta de espuma (65 mm x 65 mm) como medio de fijación. Luego, la capa interna y la capa adhesiva de la cinta de espuma se adhirieron juntas. A continuación, la capa de soporte del laminado (45 mm x 45 mm) preparada de la misma manera que en el Ejemplo 1 y la capa interna se adhirieron entre sí para proporcionar una preparación absorbible transdérmicamente. A este respecto, la capa interna en esta preparación absorbible transdérmicamente se dispuso de modo que se extiende hacia fuera desde la región periférica de la capa de soporte, que está directamente en contacto con la capa adhesiva de la cinta de espuma a través de los orificios en la capa interna.

Ejemplo de referencia 1: preparación absorbible transdérmicamente de tipo depósito

Formulación 4: capa adhesiva

[0063]

[Tabla 4]

Ingrediente	% en masa
Duro-Tak™ 387-2516	85
Miristato de isopropilo	10
Alcohol oleílico	5

[0064] El Duro-Tak™ 387-2516, el miristato de isopropilo y el alcohol oleílico se mezclaron en una proporción descrita en la Formulación 4 para dar una solución de yeso.

5

[0065] La solución de yeso se revistió sobre un revestimiento de tereftalato de polietileno de modo que el peso después del secado era de 50 g/m² y se secó a 70 °C durante 10 minutos para dar una capa adhesiva.

[0066] La capa adhesiva se adhirió a la membrana externa del laminado obtenido en el procedimiento del Ejemplo 1 para dar una preparación absorbible transdérmicamente del tipo depósito.

10

Ejemplo de prueba 1

Prueba de permeabilidad *in vitro* de la piel en ratones sin pelo

[0067] El laminado obtenido en los procedimientos de los Ejemplos 1-3 o la preparación absorbible transdérmicamente de tipo depósito del Ejemplo de referencia 1 (con un área de aplicación de 4,5 cm², respectivamente) se dispuso en la capa córnea de la epidermis de ratones sin pelo (7 semanas, hembra, n = 3) y se instaló en una celda de flujo a través de la cual se hizo circular el agua caliente de modo que la superficie de la piel se mantiene a una temperatura de aproximadamente 32 °C. Se usó solución salina fisiológica de tampón fosfato (pH 7,4) como solución receptora, que se recogió cada 2 horas en una cantidad de 5 ml/h durante 24 horas. Se midió el caudal de la solución así recogida, y se midió la cantidad de fármaco por HPLC. La tasa de permeación de la piel por hora y la relación de utilización del fármaco en la capa que contiene el fármaco (24 horas en total) se calcularon a partir de los resultados así obtenidos.

20

[0068] Las tasas de permeación de la piel y las relaciones de utilización del fármaco de los cuerpos laminados en el Ejemplo comparativo 1-3 se muestran en la Tabla 1. Las tasas de permeación de la piel y las relaciones de utilización del fármaco de los cuerpos laminados en el Ejemplo comparativo 1-3 fueron mayores en comparación con los del tipo depósito de la preparación absorbible transdérmicamente en el Ejemplo de referencia 1.

25

30

[Tabla 5]

[0069]

35

Preparación	Velocidad de permeación de la piel (mcg/cm ² /hr)	Proporción de utilización de fármaco en la preparación (%)
Ejemplo de referencia 1	21,42	15,76
Ejemplo 1	34,65	26,87
Ejemplo 2	38,68	24,35
Ejemplo 3	28,50	27,65

Ejemplo de prueba 2

Prueba de permeabilidad cutánea *in vitro* en seres humanos

[0070] El laminado (con un área de aplicación de 4,5 cm²) del Ejemplo 2 se dispuso en la capa córnea de la epidermis humana y se dispuso en una celda de flujo a través de la cual se hizo circular agua caliente para que la superficie de la piel se mantuviera a una temperatura de aproximadamente 32 °C. Se usó solución salina fisiológica de tampón fosfato (pH 7,4) como solución receptora, que se recogió cada 2 horas en una cantidad de 5 ml/hora durante 168 horas. Se midió el caudal de la solución así recogida, y se midió la cantidad de fármaco por HPLC. La tasa de permeación de la piel por hora y la relación de utilización del fármaco en la capa que contiene el fármaco (1 semana en total) se calcularon a partir de los resultados así obtenidos.

40

45

[0071] La tasa de permeación de la piel por hora y la relación de utilización del fármaco en la preparación (1 semana en total) se muestran en la Tabla 2.

[0072] Además, en la Figura 4 se muestra la cantidad acumulada de permeación del fármaco. Se ha confirmado que el laminado del Ejemplo comparativo 2 libera el fármaco en una tasa de permeación de la piel aproximadamente constante durante 1 semana (168 horas).

5 [Tabla 6]

[0073]

Tabla 2

Preparación	Velocidad de permeación de la piel mcg/cm ² /hr	Proporción de utilización de fármaco en la preparación (%)
Ejemplo comparativo 2	10,50	37,25

10

Ejemplo de ensayo 3: confirmación de estabilidad de preparaciones transdérmicamente absorbibles sobre la piel
Preparación de una preparación de placebo (que tiene una capa interna)

[0074] Se preparó una preparación de placebo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 pero se excluyó el fumarato de bisoprolol de la formulación de la capa que contiene el fármaco.

15

Prueba de parche

[0075] La preparación de placebo se aplicó al lado izquierdo o derecho del pectoral en cuatro sujetos masculinos adultos durante 1 semana. Durante la prueba, los sujetos se dieron una ducha cada 24 horas.

20

[0076] Después de iniciar la prueba del parche, la tasa del área realmente adherida a la piel (grado de adhesión) al área de aplicación de la preparación de placebo se midió cada 24 horas (antes de la ducha) según la siguiente ecuación.

25

[Ecuación 1]

(Grado de adhesión) = (Área realmente adherida a la piel)/(Área de aplicación de preparaciones de placebo) x 100

[0077] El resultado se muestra en la Figura 5.

30

[0078] La preparación de placebo que tiene la capa interna descrita anteriormente mantuvo un grado de adhesión de al menos el 90 % durante 1 semana.

Ejemplo de ensayo 4: estabilidad de almacenamiento de la preparación absorbible transdérmicamente

35 4-1: prueba de estabilidad de almacenamiento

[0079] La preparación absorbible transdérmicamente que tiene una capa interna del Ejemplo 5 se seleccionó como objeto de prueba y se encerró en una bolsa de embalaje de aluminio para almacenarla a 40 °C durante un mes. Las velocidades de liberación del fármaco de la preparación absorbible transdérmicamente antes y después del almacenamiento se midieron mediante la técnica descrita a continuación.

40

[0080] Primero, se preparó agua pura desaireada (900 ml) como líquido de prueba y se vertió en un recipiente para eluyente mientras se mantenía la temperatura del líquido a 32 ± 0,5 °C. A continuación, se prepararon las preparaciones transdérmicamente absorbibles antes y después del almacenamiento, y se unieron un lado como lado de la capa de soporte de la preparación absorbible transdérmicamente y la superficie del extremo inferior del cilindro giratorio en un dispositivo de ensayo de elución (VK7010, Vankel) con una cinta de doble revestimiento (Nicetack™, Nichiban Co., Ltd.), y se retiró el revestimiento de la preparación absorbible transdérmicamente. A continuación, la distancia entre el extremo inferior del cilindro giratorio y el fondo interior del recipiente de eluyente se fijó a 25 ± 2 mm, y la velocidad de rotación del cilindro giratorio se ajustó a 50/min para la prueba de elución según la Farmacopea japonesa, 14 ed.

45

[0081] Se recolectó una porción de 5 ml del líquido de prueba a las 1, 3, 6, 12 y 24 horas después de iniciar la prueba, y la solución de prueba se complementó con el líquido de prueba inmediatamente después de la recolección.

55

[0082] Las cantidades de fumarato de bisoprolol liberadas a los respectivos tiempos de muestreo se midieron

por HPLC, y la velocidad de liberación del fumarato de bisoprolol se calculó sobre la base de la cantidad de fármaco en la preparación absorbible transdérmicamente.

[0083] El resultado se muestra en la Figura 6.

5

[0084] Cuando se usó la preparación absorbible transdérmicamente que tiene una capa interna en el Ejemplo 5, no se observó una disminución significativa en la velocidad de liberación del fumarato de bisoprolol después del almacenamiento durante un mes a 40 °C en comparación con el valor inicial (antes del almacenamiento a 40 °C durante 1 mes) y se confirmó la estabilidad de almacenamiento de la preparación absorbible transdérmicamente

10 descrita anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación absorbible transdérmicamente (1) que comprende
- 5 un laminado (6) que comprende, en orden desde el lado en contacto con la piel, una membrana externa (3), una capa que contiene el fármaco (4) y una capa de soporte (5); dicha membrana externa que está destinada a estar en contacto con la piel,
- medios de fijación (7) para fijar dicho laminado (6) sobre la piel, que comprende, en orden desde el lado en contacto con la piel, una capa adhesiva (10) y una capa de cobertura (9), y cubre dicho laminado, y
- 10 una capa interna (12) que tiene un orificio interno (13), se proporciona entre dicha capa de soporte (5) y dicha capa adhesiva (10) y se extiende hacia fuera desde la región periférica de dicha capa de soporte (5);
- en la que dicha membrana externa (3) es una membrana polimérica permeable al fármaco que tiene poros permeables al fármaco, asegura la liberación controlada del fármaco en la piel, y se proporciona sobre la superficie de contacto con la piel, y
- 15 en la que dicha capa interna (12) y dicha capa de soporte (5) comprenden un material impermeable al fármaco, y en la que dicha capa adhesiva (10) se pone en contacto directamente con un lado de dicha capa de soporte (5) a través de dicho orificio interno (13) de dicha capa interna (12) y fija dicho laminado (6), y en la que dicha capa interna (12) es capaz de separar dicha capa adhesiva (10) y el lado lateral de dicha capa que contiene el fármaco (4) durante la aplicación de dicha preparación absorbible transdérmicamente (1).
- 20
2. La preparación absorbible transdérmicamente (1) según la reivindicación 1, en la que dicha capa interna (12) y dicha capa de soporte (5) comprenden al menos un material seleccionado del grupo que consiste en tereftalato de polietileno, poliéster, polietileno, poliuretano, poliamida, polipropileno y copolímeros de etileno-acetato de vinilo.
- 25
3. La preparación absorbible transdérmicamente (1) según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dicha membrana polimérica permeable al fármaco (3) comprende al menos un material seleccionado del grupo que consiste en copolímero de etileno-acetato de vinilo, polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, polimetil metacrilato y uno de sus polímeros reticulados.
- 30
4. La preparación absorbible transdérmicamente (1) según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha capa que contiene el fármaco (4) comprende un fármaco en una cantidad del 15 % en masa o más de dicha capa que contiene el fármaco (4).

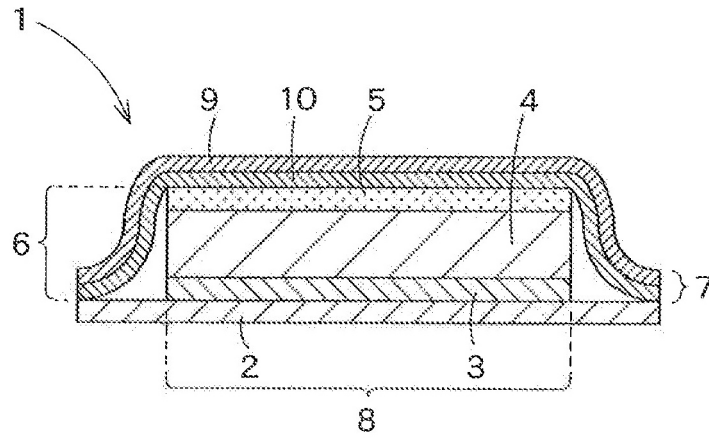


Figura comparativa 1: no según la invención reivindicada

FIG. 1

Figura comparativa 2: no según la invención reivindicada

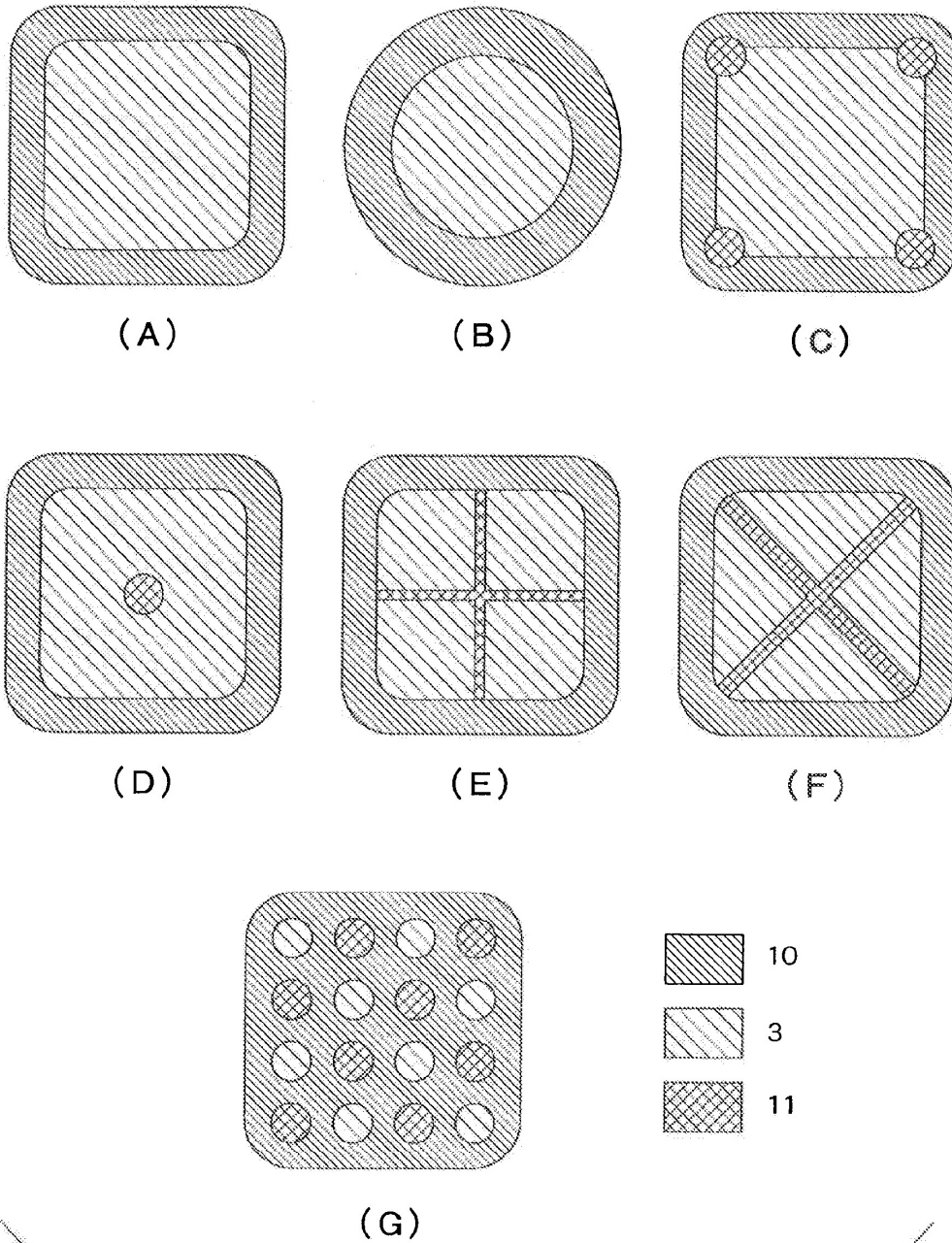


FIG. 2

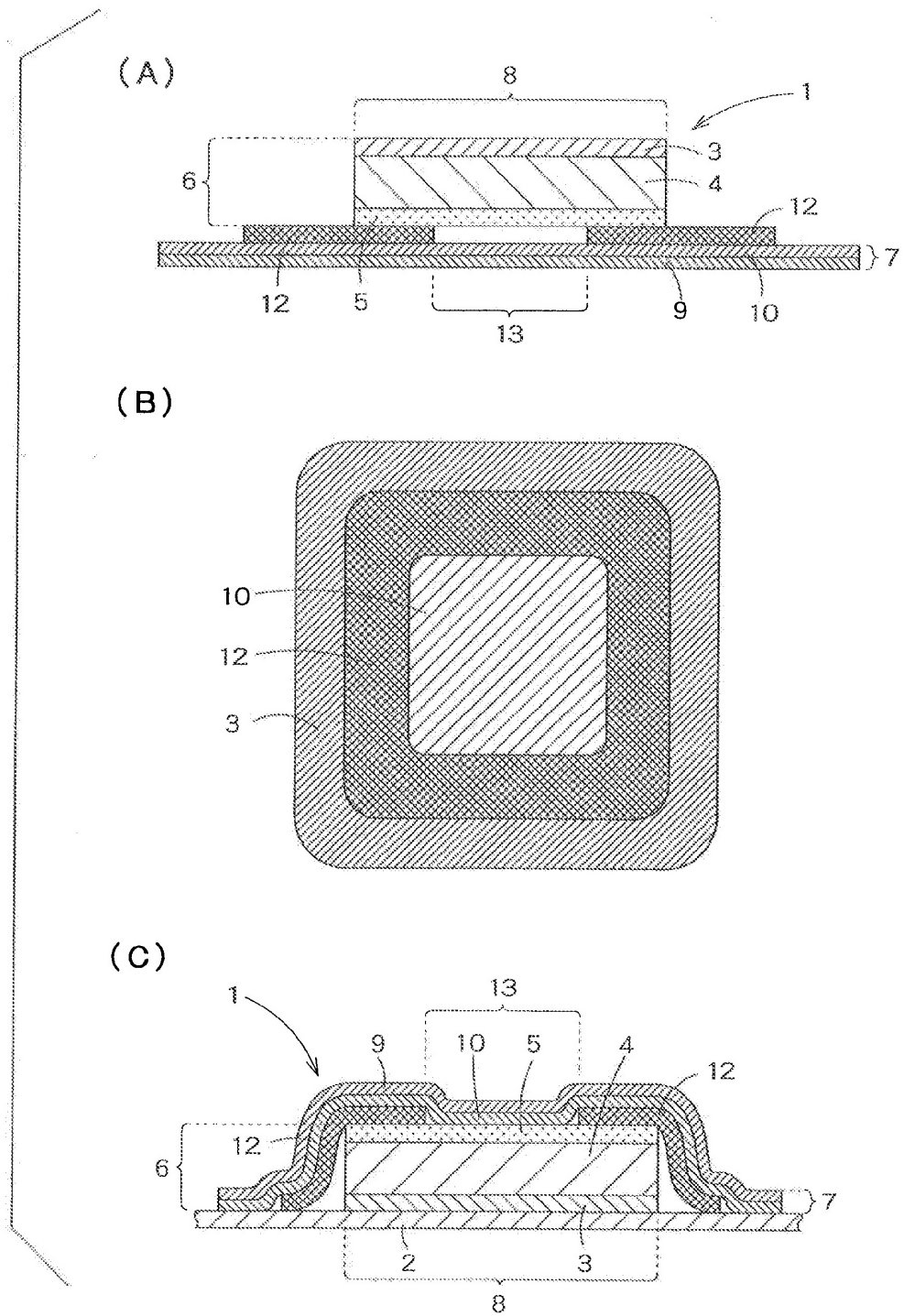


FIG. 3

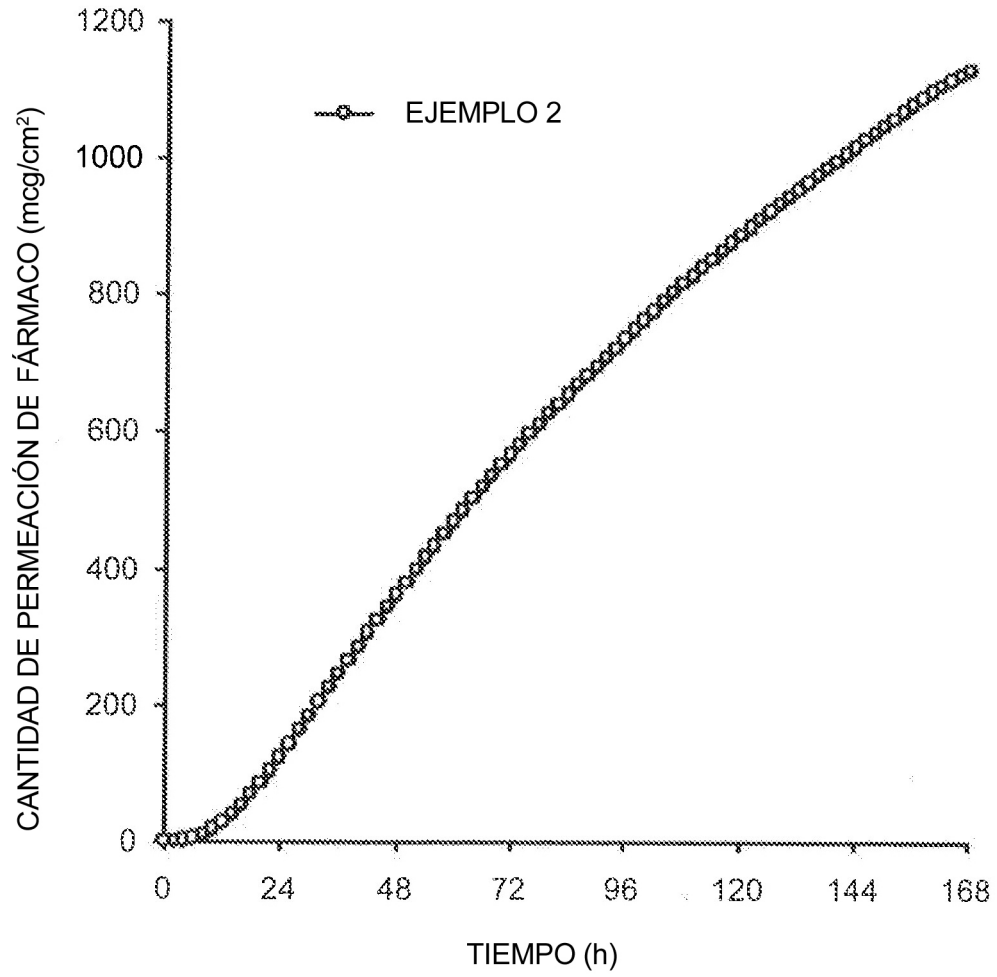


FIG. 4

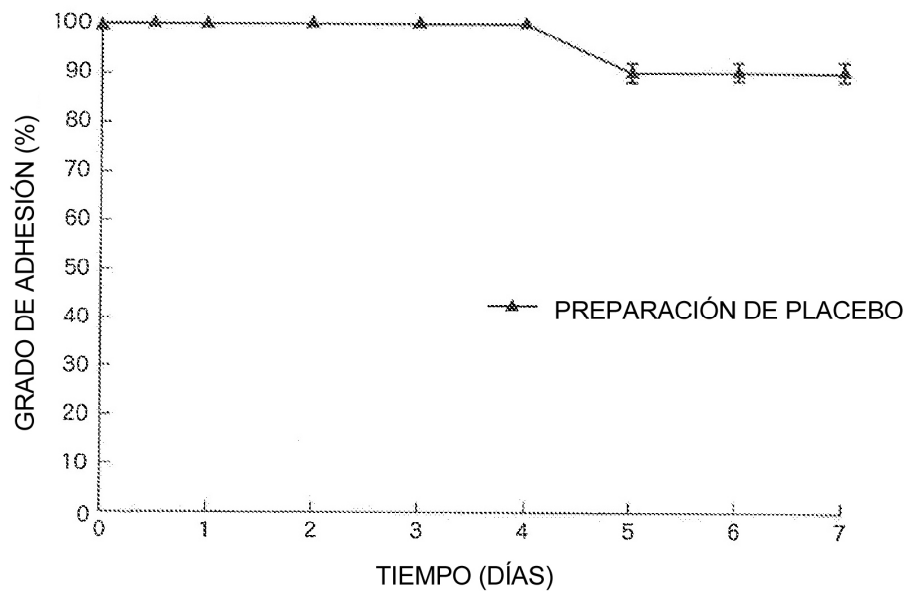


FIG. 5

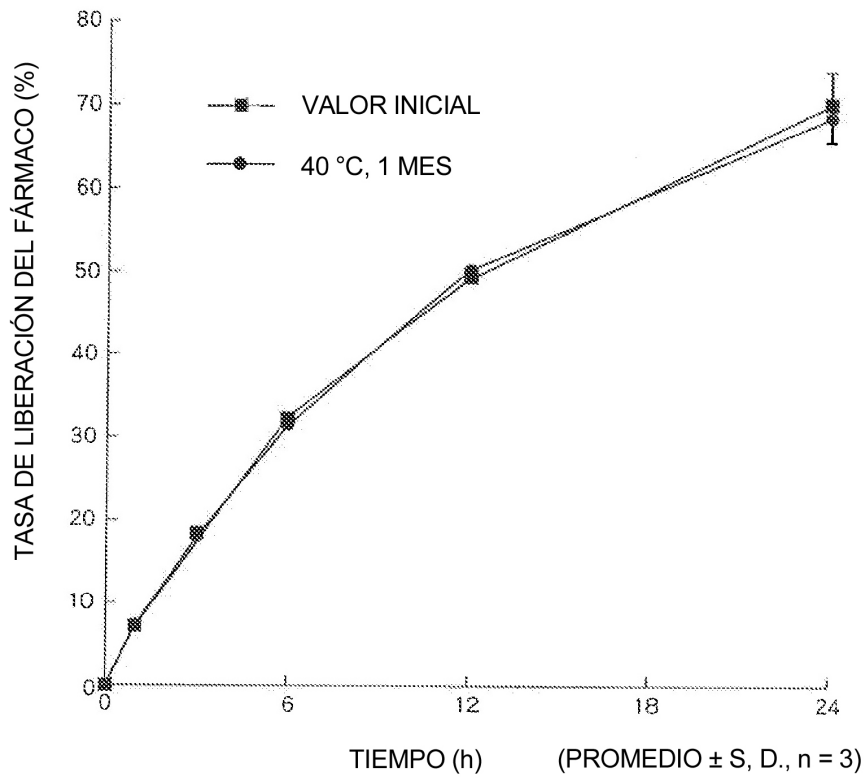


FIG. 6