

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 303**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70	(2006.01)	A61K 47/32	(2006.01)
A61K 31/7088	(2006.01)	A61K 31/165	(2006.01)
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 31/167	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)	A61K 31/407	(2006.01)
A61K 47/18	(2007.01)	A61K 31/485	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)	A61K 38/23	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
A61K 47/14	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2013 PCT/JP2013/066765**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191187**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013 E 13806076 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2865376**

54 Título: **Composición de preparación adhesiva obtenida mezclando un fármaco, un disolvente orgánico, una base de pomada lipófila y un polvo**

30 Prioridad:

20.06.2012 JP 2012139215

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2020

73 Titular/es:

**MEDRX CO., LTD. (100.0%)
431-7 Nishiyama Higashikagawa-shi
Kagawa 769-2712, JP**

72 Inventor/es:

**HAMAMOTO, HIDETOSHI;
YAMANAKA, KATSUHIRO y
TANIMOTO, TAKAHIRO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 738 303 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 de preparación adhesiva obtenida mezclando un fármaco, un disolvente orgánico, una base de pomada lipófila y un polvo

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para una preparación de parche que comprende un fármaco, un disolvente orgánico, una base de masa lipófila y un polvo. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición para una preparación de parche con la solubilidad farmacológica mejorada y la absorbabilidad transdérmica mejorada, en la que el disolvente orgánico comprende un líquido iónico a base de ácidos grasos.

10

Técnica anterior

Con el fin de preparar una composición para una preparación de parche que comprende un fármaco, se ha usado generalmente el proceso de disolución de un fármaco en un disolvente tal como un disolvente orgánico, mezclando la disolución de fármaco con un adhesivo, y extendiendo la mezcla para preparar una composición para una preparación de parche. En tal caso, el disolvente orgánico usado en la misma se ha empleado para servir como acelerador de absorción transdérmica junto con la disolución de un fármaco.

15

20

Recientemente, se han hecho algunos intentos para usar un líquido iónico a base de ácidos grasos como disolución para disolver un fármaco o un acelerador de absorción transdérmica (por ejemplo, documento de patente 1). El líquido iónico usado en la misma es principalmente una sal de alcanolamina de un ácido graso. Por tanto, el desarrollo como preparación de parche no acuosa (una preparación de cinta) se ha estudiado principalmente para ejercer el efecto del líquido iónico.

25

Por otro lado, una base de masa usada en tal preparación de parche no acuosa (una preparación de cinta) es una base de masa lipófila que tiene menos afinidad por un líquido iónico a base de ácidos grasos con alta polaridad en forma de sal, y por tanto tiene tendencia a ser menos miscible con el líquido iónico. Como resultado, una disolución de fármaco en la que un fármaco está disuelto en un líquido iónico a base de ácidos grasos solo o un disolvente orgánico que contiene un líquido iónico a base de ácidos grasos es menos soluble y menos miscible con una base de masa lipófila para una preparación de parche, y por tanto tiene tendencia a separarse básicamente.

30

Por tanto, se ha sabido que cuando se prepara una preparación de parche no acuosa (una preparación de cinta) usando una disolución de fármaco preparada a partir de un fármaco y un disolvente orgánico que contiene un líquido iónico a base de ácidos grasos, la disolución de fármaco que comprende el líquido iónico a base de ácidos grasos exuda sobre la superficie de la preparación de cinta, que puede hacer que la adhesividad a la piel sea escasa. Además, la disolución de fármaco puede estar incluida en una base de masa lipófila en forma de gotitas dependiendo de las viscosidades de la base de masa lipófila y la disolución de fármaco que comprende un líquido iónico y un disolvente orgánico, la acción tensioactiva del líquido iónico o la cantidad del líquido iónico. En tal caso, las gotitas se dispersan como vacuola independiente, y por tanto la disolución de fármaco no se libera de la base de masa. Como resultado, esto provoca una variedad de problemas, por ejemplo, el deterioro de la propiedad de liberación de un fármaco en la preparación de parche.

35

40

Aunque se han estudiado una variedad de medios para solucionar estos problemas hasta ahora, no se han encontrado medios drásticos.

45

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

50

Documento de patente 1: JP 2009-066457

Sumario de la invención

55

(Problema que debe solucionarse mediante la invención)

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición para una preparación de parche no acuosa que disperse de manera adecuada un disolvente orgánico que contiene un fármaco en una base de masa lipófila para una preparación de parche no acuosa (una preparación de cinta), evite la vacuolación independiente de una disolución de fármaco y mejore adicionalmente la adhesividad de la preparación de parche y la propiedad de liberación del fármaco. Particularmente, el objeto es proporcionar una composición para una preparación de parche no acuosa en la que se use un disolvente que contiene un líquido iónico como disolvente orgánico.

60

(Medios para solucionar los problemas)

65

Los presentes inventores han encontrado que añadiendo un polvo que es insoluble tanto en un líquido iónico o un disolvente como en una base de masa lipófila a una preparación de parche no acuosa convencional (una preparación de cinta) que comprende un líquido iónico, una disolución de fármaco que contiene un fármaco se retiene en espacios entre los polvos o en espacios entre el polvo y la base de masa, y por tanto la disolución de fármaco no se libera de la base de masa. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que la disolución de fármaco no exuda inútilmente sobre la superficie de la preparación de parche, y por tanto puede mejorarse la adhesividad de la preparación de parche. Además, los presentes inventores han encontrado que la disolución de fármaco retenida en los espacios entre los polvos o en los espacios entre el polvo y la base de masa tal como se describió anteriormente puede transferirse gradualmente a la superficie de la base de masa a través de cada espacio, y por tanto puede mejorarse la propiedad de liberación del fármaco. Además, incluso cuando un líquido iónico está incluido en una base de masa lipófila como gotitas, la disolución de fármaco puede liberarse sobre la superficie de la base de masa a través de los espacios entre los polvos o los espacios entre el polvo y la base de masa que se forman mediante la adición del polvo, y por tanto puede mejorarse la propiedad de liberación del fármaco.

Además, los presentes inventores han estudiado una variedad de polvos que pueden formar fácilmente los espacios entre los polvos o los espacios entre el polvo y la base de masa, y entonces han encontrado que cargas inorgánicas o reactivos orgánicos tales como almidón, celulosa cristalina y agar que están contenidos en la preparación de parche pueden producir efectos útiles. Además, los presentes inventores han encontrado que la liberación sostenida de un fármaco puede conseguirse mediante una combinación de estos polvos.

Los presentes inventores han completado la presente invención basándose en los hallazgos anteriores.

Los contenidos de la presente invención son tal como sigue.

(1) Una composición para una preparación de parche no acuosa que comprende un fármaco, un disolvente orgánico, una base de masa lipófila y un polvo.

(2) La composición según el punto (1) anterior, en la que el polvo es insoluble tanto en la disolución de fármaco en el disolvente orgánico como en la base de masa lipófila.

(3) La composición según el punto (1) anterior, en la que el polvo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en celulosa cristalina, ácido silícico anhidro, almidón, carmelosa, sal de metal de carmelosa, caolín, agar, carragenano, pectina, azúcar en polvo, polvo de polietileno y poli(sulfonato de estireno).

(4) La composición según el punto (1) o (2) anterior, en la que el polvo es celulosa cristalina.

(5) La composición según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (4), en la que el disolvente orgánico comprende un líquido iónico.

(6) La composición según el punto anterior (5), en la que el líquido iónico es un carboxilato orgánico de alcanolamina.

(7) La composición según el punto anterior (6), en la que dicho ácido carboxílico orgánico es una combinación de un ácido graso superior y un ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.

(8) La composición según el punto anterior (7), en la que dicho ácido graso superior es un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono.

(9) La composición según el punto anterior (8), en la que dicho ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido decanoico, ácido oleico, ácido isoesteárico y ácido mirístico.

(10) La composición según el punto anterior (7), en la que dicho ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono es un compuesto de ácido carboxílico que tiene un grupo hidroxilo y un grupo cetona.

(11) La composición según el punto anterior (10), en la que dicho compuesto de ácido carboxílico que tiene un grupo hidroxilo y un grupo cetona es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido láctico, ácido levulínico y ácido salicílico.

(12) La composición según el punto anterior (6), en la que dicha alcanolamina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en trietanolamina, triisopropanolamina y diisopropanolamina.

(13) La composición según el punto anterior (5), en la que dicho líquido iónico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, levulinato de trietanolamina, levulinato de diisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, oleato de

diisopropanolamina, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y miristato de diisopropanolamina.

5 (14) La composición según el punto anterior (7), en la que dicho líquido iónico de una sal de alcanolamina de ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, levulinato de trietanolamina, levulinato de diisopropanolamina, salicilato de trietanolamina y salicilato de triisopropanolamina.

10 (15) La composición según el punto anterior (8), en la que dicho líquido iónico de una sal de alcanolamina de ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en decanoato de triisopropanolamina, decanoato de trietanolamina, decanoato de diisopropanolamina, oleato de diisopropanolamina, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y miristato de diisopropanolamina.

15 (16) La composición según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (15), en la que el elastómero de dicha base de masa lipófila es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

20 (17) La composición según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (16), en la que dicho fármaco se selecciona de un compuesto medicinal molecular pequeño, un medicamento proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico.

Efectos de la invención

25 La composición para una preparación de parche no acuosa de la presente invención se refiere a una preparación de parche no acuosa (una preparación de cinta) que comprende una disolución de fármaco en la que un fármaco está disuelto en un disolvente orgánico y un líquido iónico, una base de masa lipófila y un polvo. Mediante la adición del polvo, dicha disolución de fármaco con alta polaridad puede retenerse en los espacios entre los polvos formados en la base de masa lipófila para evitar la liberación de la disolución de fármaco a partir de la masa lipófila. Como resultado, puede evitarse el deterioro de la adhesividad de la preparación de cinta. Además, pueden mejorarse la propiedad de liberación y la razón de utilización efectiva de un fármaco debido a que se hacen las rutas para liberar la disolución de fármaco fuera de la base de masa a través de dichos espacios.

30 Tal como se describió anteriormente, la propiedad de liberación de un fármaco que ha sido un problema en preparaciones de cinta convencionales puede mejorarse enormemente, y también puede mejorarse la adhesividad de preparaciones de cinta. Por tanto, tal mantenimiento a largo plazo de la adhesividad de preparaciones de cinta posibilita la mejora de la absorbilidad transdérmica y la liberación sostenida de un fármaco. Además, puede mejorarse la razón de utilización efectiva de un fármaco junto con la liberación sostenida de un fármaco porque la disolución de fármaco en la base de masa exuda gradualmente sobre la superficie de la base de masa a través de los espacios entre los polvos.

40 Breve descripción de los dibujos

45 La Fig. 1 es un diagrama conceptual que muestra una sección transversal de la base de masa en la preparación de parche no acuosa (la preparación de cinta) de la presente invención. La Fig. 1 muestra que el polvo se dispersa en la base de masa lipófila (la base de masa soluble en aceite), y la disolución de fármaco se retiene en los espacios entre los polvos o en los espacios entre el polvo y la base de masa. Además, la Fig. 1 muestra que se forman canales bastante estrechos para liberar la disolución de fármaco desde el interior de la base de masa sobre la superficie de la base de masa conectando estos espacios entre sí. Las partes en las que el polvo está presente en la superficie de la base de masa provocan la exudación de la disolución de fármaco desde los espacios alrededor del polvo, mientras que las partes en las que el polvo no está presente en la superficie de la base de masa provoca menos exudación o menos liberación de la disolución de fármaco. Como resultado, el deterioro de la adhesividad de la preparación de parche se impide en su totalidad. La Fig. 1 muestra también lo anterior.

55 Descripción de las realizaciones

60 El término "fármaco" en la presente invención designa un fármaco para uso médico seleccionado de un compuesto medicinal molecular pequeño, un medicamento proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico. Muchos de los fármacos usados en la presente invención tienen uno(s) residuo(s) hidrófilo(s) como sustituyente principal (o fármacos en forma de sal). De ese modo, tales fármacos son menos solubles en una base de masa lipófila. Por tanto, se usa un líquido iónico con alta polaridad para disolver el fármaco, y se usa la disolución del fármaco en un líquido iónico como disolución de fármaco. Entre los fármacos de la presente invención, por ejemplo, un compuesto medicinal molecular pequeño designa un fármaco que presenta acidez ("fármaco ácido") o un fármaco que presenta basicidad ("fármaco básico").

65 El término "fármaco ácido" en el presente documento designa un fármaco que tiene un ácido carboxílico como grupo funcional y presenta acidez en su totalidad del compuesto. Los ejemplos del fármaco ácido incluyen fármacos

antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como indometacina, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, etodolaco y loxoprofeno; fármacos antialérgicos tales como tranilast, ácido cromoglicólico y pemirolast; fármacos hipnóticos sedantes o fármacos ansiolíticos tales como amobarbital, secobarbital y fenobarbital; y fármacos relajantes musculares tales como dantroleno y mivacurio. Los ejemplos preferidos del fármaco ácido incluyen indometacina, flurbiprofeno, ketoprofeno, etodolaco, ibuprofeno, loxoprofeno y diclofenaco.

El término “fármaco básico” en la presente invención designa un fármaco que tiene una estructura de amina primaria, secundaria o terciaria como grupo funcional y presenta basicidad en su totalidad del compuesto. Los ejemplos del fármaco básico incluyen fármacos anestésicos tópicos tales como lidocaína, dibucaína, bupivacaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína y tetracaína; fármacos antihistamínicos tales como difenhidramina; fármacos analgésicos tales como tramadol; fármacos antiespasmódicos tales como eperisona; fármacos relajantes musculares tales como tolperisona; fármacos antitusivos tales como dextrometorfano; inhibidores de la descomposición de acetilcolina tales como donepezilo; y fármacos analgésicos opioides tales como morfina, codeína, naloxona, fentanilo y oxycodona. Los ejemplos preferidos del fármaco básico incluyen lidocaína, tolperisona, bupivacaína, eperisona, tramadol, morfina y donepezilo.

El término “medicamento proteico” en la presente invención designa una proteína para uso médico. Los ejemplos del medicamento proteico incluyen diversas proteínas recombinantes y proteínas modificadas que son moléculas relativamente pequeñas. Los ejemplos de diversas proteínas recombinantes y proteínas modificadas incluyen insulina, hormona del crecimiento humana, elcatonina, calcitonina, EGF, VEGF y GLP-1.

El término “péptido antigénico” en la presente invención designa un fragmento antigénico derivado de un microbio extraño o una célula tumoral que se usa para estimular la inmunidad. Los ejemplos del péptido antigénico incluyen WT-1 y virus del papiloma humano.

El término “derivado nucleico” en la presente invención designa un término general para ADN y ARN que se usan como componente medicinal. El ADN usado en el presente documento no está limitado especialmente siempre que sea ADN para terapia génica. Los ejemplos del derivado nucleico incluyen vacuna de ADN, antisentido, ribozima, aptámero y ARNip.

El término “líquido iónico” en la presente invención designa una sal de Brønsted preparada a partir de un compuesto que tiene un(os) grupo(s) carboxilo (un ácido carboxílico orgánico) y un compuesto de amina, que está en forma de líquido viscoso a temperatura ordinaria. Preferiblemente, el compuesto de amina es una alcanolamina.

El término “ácido carboxílico orgánico” en la presente invención designa un ácido graso superior, un ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y una mezcla de los mismos. Además, el líquido iónico a base de ácido carboxílico orgánico designa una sal de alcanolamina de dicho ácido carboxílico orgánico, es decir, una sal de alcanolamina de dicho ácido graso superior, una sal de alcanolamina de dicho ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y una mezcla de los mismos.

Preferiblemente, con el fin de potenciar la permeabilidad cutánea del fármaco, el líquido iónico a base de ácido carboxílico orgánico usado en la disolución de fármaco está en el estado en el que la solubilidad del fármaco de la disolución de fármaco está próxima a la saturación. Por tanto, la solubilidad del fármaco de la disolución de fármaco puede controlarse a través de una combinación de los líquidos iónicos a base de ácido carboxílico orgánico y/o el disolvente seleccionado. Por ejemplo, la solubilidad del fármaco de la disolución de fármaco puede controlarse evaluando cada solubilidad de fármaco de la sal de alcanolamina de dicho ácido graso superior y la sal de alcanolamina de dicho ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y mezclando entonces dichas sales.

El término “ácido graso superior” en la presente invención designa un ácido carboxílico alifático saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos del ácido graso superior incluyen ácido decanoico, ácido oleico y ácido isoesteárico. Además, pueden usarse uno o más de los ácidos grasos superiores en combinación.

El término “ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono” en la presente invención designa un compuesto de ácido carboxílico C₃₋₇ que tiene grupo hidroxilo(s) y grupo cetona(s). Los ejemplos del ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono incluyen ácido láctico, ácido levulínico y ácido salicílico. Además, pueden usarse uno o más de los ácidos carboxílicos orgánicos en combinación.

El término “alcanolamina” en la presente invención designa una alcanolamina que tiene de 4 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de la alcanolamina incluyen dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina y trisopropanolamina.

El líquido iónico a base de ácido carboxílico orgánico de la presente invención comprende una mezcla en equilibrio de cada cantidad equimolar de un ácido carboxílico orgánico y un compuesto de amina junto con una sal de Brønsted. Los ejemplos preferidos del líquido iónico a base de ácido carboxílico orgánico de la presente invención

incluyen lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, salicilato de triisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, decanoato de trietanolamina, decanoato de diisopropanolamina, oleato de diisopropanolamina, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y una mezcla de los mismos.

5 El término “disolución de fármaco” en la presente invención designa una disolución en la que un fármaco principal (un fármaco) está disuelto en un disolvente orgánico. Además, la disolución de fármaco designa una disolución que comprende además un líquido iónico como agente solubilizante del fármaco o un acelerador de absorción transdérmica. La disolución de fármaco de la presente invención comprende normalmente un líquido iónico con alta solubilidad de fármaco. Además, se requiere que el disolvente orgánico usado en la misma sea miscible con el líquido iónico. Por tanto, normalmente puede usarse un disolvente orgánico polar. Por ejemplo, pueden usarse alcoholes tales como propilenglicol y/o ésteres tales como sebacato de dietilo y miristato de isopropilo. La disolución de fármaco de la presente invención tiende a no ser tan soluble en una base de masa lipófila (una base de masa soluble en aceite).

15 El término “polvo” en la presente invención designa un reactivo en polvo sólido que es insoluble e inmiscible tanto en una disolución de fármaco como en una base de masa lipófila (una base de masa soluble en aceite). Es decir, el polvo es un reactivo en polvo sólido que es insoluble en un disolvente tal como un disolvente orgánico en la disolución de fármaco aunque el polvo se hinche debido a la absorción del mismo. Los ejemplos del polvo incluyen reactivos en polvo sólidos (cargas) usados en una base de masa en una preparación de parche tal como ácido silícico anhidro, celulosa cristalina, óxido de cinc, óxido de titanio, caolín y carbonato de calcio. Además, los ejemplos del polvo incluyen harina, polvo de almidón tal como almidón de maíz, carmelosa, sal de metal de carmelosa, agar, carragenano, pectina, azúcar en polvo, polvo de polietileno y poli(sulfonato de estireno). Los ejemplos preferidos del polvo incluyen celulosa cristalina, ácido silícico anhidro, almidón, carmelosa y sal de metal de carmelosa. La adhesividad de la preparación de parche se mejora con el aumento de la cantidad del polvo de la presente invención. Mientras tanto, cuando el polvo está en una cantidad excesiva, la preparación de parche se vuelve dura y deteriora la adhesividad de la preparación de parche. La cantidad del polvo que debe añadirse es preferiblemente del 1-10% en peso, más preferiblemente del 2-6% en peso. Además, a la luz de los espacios formados por el polvo en la base de masa, el polvo que debe añadirse puede estar en una gran cantidad cuando la disolución de fármaco se presenta en grandes cantidades, o el polvo que debe añadirse puede estar en una cantidad pequeña cuando la disolución de fármaco se presenta en cantidades pequeñas. Por ejemplo, cuando se asume que la cantidad de la disolución de fármaco es 1, la cantidad del polvo puede estar preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 0,4.

35 Los espacios que deben formarse pueden controlarse de manera apropiada combinando diversos polvos que tienen una densidad aparente diferente. Por tanto, puede prepararse una combinación adecuada de los polvos en respuesta a las cantidades de la base de masa y el disolvente orgánico. Por ejemplo, el polvo tal como ácido silícico anhidro ligero, almidón de maíz y celulosa cristalina puede usarse en combinación.

40 El término “polvo que es insoluble tanto en la disolución de fármaco como en la base de masa lipófila” en la presente invención significa que un polvo es insoluble tanto en un disolvente orgánico y un líquido iónico, como en una base de masa lipófila de modo que pueden retenerse los espacios entre los polvos formados en la base de masa lipófila. El término “insoluble” se usa en el sentido de insolubilidad, y significa que 1 mg de un polvo no puede disolverse en 10 g de un disolvente orgánico o una base de masa lipófila, según la definición de solubilidad en Estados Unidos (formulario nacional de la farmacopea de los Estados Unidos).

50 El término “disolvente orgánico” en la presente invención designa un disolvente que es miscible con un líquido iónico, que se usa para preparar una disolución de fármaco en la que está disuelto un fármaco en combinación con el líquido iónico. El disolvente orgánico en la presente invención puede usarse como acelerador de absorción transdérmica. Además, el disolvente orgánico puede usarse para dispersar el líquido iónico a base de ácido carboxílico orgánico en el que está disuelto un fármaco en la base de masa. Los ejemplos del disolvente orgánico en la presente invención incluyen alcoholes tales como etanol, propanol y alcohol oleílico; polialcoholes tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol (macrogol) y glicerina; y ésteres tales como sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, carbonato de propileno y adipato de diisopropilo. Estos disolventes orgánicos pueden usarse en una combinación adecuada para conseguir los propósitos anteriores. Más preferiblemente, pueden usarse polialcoholes tales como propilenglicol, 1,3-butanodiol y polietilenglicol en combinación con ésteres tales como sebacato de dietilo, miristato de isopropilo y carbonato de propileno.

60 El término “base de masa lipófila” en la presente invención designa una base de masa (un adhesivo) que comprende una macromolécula lipófila como componente principal. La base de masa se compone de un elastómero y un adhesivo lipófilo (hidrófobo), en el que está dispersada o emulsionada una disolución de fármaco. Cuando la base de masa se compone de un elastómero y un adhesivo lipófilo (hidrófobo), puede usarse como preparación de cinta no acuosa (un apósito). Cuando la base de masa se compone de un elastómero y un adhesivo hidrófilo, puede usarse como preparación de parche acuosa (una cataplasma). Tal como se describió anteriormente, la base de masa lipófila se compone de un elastómero, un agente de pegajosidad, una carga de ablandamiento y similares.

Los ejemplos del elastómero incluyen cauchos sintéticos tales como copolímero de estireno-isopreno-estireno (SIS), cauchos de silicio, poliisobutileno, copolímero de poliestireno-butadieno y poliisobutileno; resinas de ácido acrílico tales como acrilato de alquilo y metacrilato de alquilo; y cauchos naturales.

5 El agente de pegajosidad designa un reactivo que puede añadirse al elastómero tal como una resina de SIS para potenciar la adhesividad de una preparación de parche a la piel. Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen una resina de politerpeno, una resina de poliolefina (Plastibase® y similares), una resina de poliestireno, una resina de petróleo aromática, colofonia y colofonia hidrogenada. Los ejemplos preferidos del agente de pegajosidad incluyen una resina de politerpeno y una resina de poliolefina (Plastibase® y similares).

10 El agente de ablandamiento es un reactivo que puede añadirse para hacer que el elastómero tal como resina de SIS y el adhesivo sean flexibles. Los ejemplos del agente de ablandamiento incluyen agentes de ablandamiento a base de petróleo tales como polibuteno, poliisobutileno y aceite de proceso; agentes de ablandamiento a base de aceite graso tales como aceite de palma y aceite de ricino; lanolina purificada; y parafina líquida. Los ejemplos preferidos del agente de ablandamiento incluyen polibuteno y parafina líquida.

15 La preparación de parche de la presente invención puede comprender además aditivos tales como un antioxidante, un tensioactivo, un agente espesante y un tensioactivo siempre que no se impidan los efectos de la presente invención. Como aditivos adecuados, pueden usarse reactivos disponibles comercialmente para cualquier propósito.

20 Los ejemplos del antioxidante incluyen antioxidantes orgánicos tales como BHT, galato de propilo y ascorbato de sodio; y antioxidantes inorgánicos tales como tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio y piro-sulfito de sodio.

25 Además, puede añadirse un agente espesante tal como Carbopol®, un agente de absorción de ultravioleta y/o polvos.

30 Los ejemplos del tensioactivo pueden incluir un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico y un tensioactivo anfótero. Los ejemplos del tensioactivo no iónico incluyen monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, monoestearato de glicerina, monolaurato de decaglicerilo, polirricinoleato de hexaglicerina, lauril éter de polioxietileno (9), lauril éter de polioxietileno (2), lauril éter de polioxietileno (4,2), nonilfenil éter de polioxietileno (5), nonilfenil éter de polioxietileno (7,5), nonilfenil éter de polioxietileno (10), octilfenil éter de polioxietileno (3), octilfenil éter de polioxietileno (10), oleilamina de polioxietileno (10), polioxi (5)-oleilamina, polioxi (5)-amida oleica, monolaurato de polioxietileno (2), estearato de monoglicérido y aceite de polioxietilenorricino (aceite de ricino hidrogenado).

35 Los ejemplos de dicho tensioactivo aniónico incluyen laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de potasio, laurilsulfato de trietanolamina, cetilsulfato de sodio, lauroilsarcosinato de sodio, di-2-etilhexilsulfosuccinato de sodio, laurileterfosfato de polioxietileno (10) de sodio, laurileterfosfato de polioxietileno (4) de sodio, cetileterfosfato de polioxietileno (5) de sodio y oleileterfosfato de polioxietileno (6) de sodio.

Los ejemplos de dicho tensioactivo catiónico incluyen cloruro de esteariltrimetilamonio, cloruro de diestearildimetilamonio, cloruro de benzalconio y cloruro de estearildimetilbencilamonio.

45 Los ejemplos de dicho tensioactivo anfótero incluyen laurildimetilaminoacetato de betaína y betaína de 2-alquil-N-carboximetil-N-hidroxietilimidazolínio. Además de los anteriores, también puede usarse lauroildietanolamida.

50 Además, pueden añadirse un agente espesante tal como Carbopol®, un agente de absorción de ultravioleta y/o polvos.

55 El término "preparación de parche" en la presente invención designa una preparación de parche no acuosa (una preparación de cinta) que no contiene agua como componente esencial. Como base de masa en la preparación de parche de la presente invención, pueden usarse bases convencionales, por ejemplo, una base de resina de ácido acrílico, o una base de una resina de SIS que contiene un agente de pegajosidad, un agente de ablandamiento y similares. Los ejemplos preferidos de la base incluyen una base en la que se usa una resina de SIS como elastómero.

60 Como método para preparar la preparación de parche de la presente invención, pueden adoptarse métodos similares a los de para cintas adhesivas. Los ejemplos del método incluyen un método de recubrimiento con disolvente. Dicho método de recubrimiento con disolvente es un método que comprende preparar una composición de base de masa que comprende un fármaco (una disolución de fármaco) y recubrir la composición directamente sobre un cuerpo de soporte de refuerzo seguido de secado. Además, puede usarse un método que comprende recubrirse una vez dicha composición de base de masa en un papel desprendible seguido de secado, y entonces retirar el papel seguido de presionar por contacto la composición en el papel sobre el refuerzo.

65

Dicho papel desprendible puede usarse para proteger la capa adhesiva. Como ejemplos del papel, puede usarse un papel de calidad recubierto con polietileno, un papel cristal recubierto con poliolefina, una película de poli(tereftalato de etileno) (denomino a continuación en el presente documento PET), una película de polipropileno o similares, uno de cuyos lados se trata con silicio.

5

Ejemplos

A continuación en el presente documento se describirá más específicamente la presente invención con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende estar limitada por los mismos de ninguna manera.

10

(Ejemplo 1)

Mejora de la propiedad de liberación de fármaco de la preparación de parche no acuosa (preparación de cinta) mediante la adición de polvo

15

a) Adición de polvo a la preparación en la que se provoca el deterioro de la propiedad de liberación mediante la vacuolación independiente de disolución de fármaco (A)

20

Los ejemplos de preparación 1 y 2 son preparaciones por lotes que comprenden una disolución de fármaco que consiste en solo un fármaco y un líquido iónico. Con el fin de hacer que sea fácil detectar la propiedad de liberación de un fármaco, se usó azul brillante FCF como alternativa al fármaco. Los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 1 a continuación para preparar las preparaciones de cinta para su evaluación.

25

Específicamente, se disolvió azul brillante FCF en lactato de trietanolamina, y entonces se añadió isoestearato de diisopropilamina al mismo y se mezcló para preparar la disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se disolvieron resina terpénica, copolímero de estireno-isopreno-estireno, butilhidroxitolueno y parafina líquida en tolueno, y entonces se añadió la disolución de fármaco a la misma y se mezclaron. A continuación, se añadió almidón de maíz o ácido silícico anhídrico ligero a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.

30

35

Las preparaciones de cinta preparadas se sometieron a prueba para determinar la propiedad de liberación de azul brillante FCF a partir de la base de masa. Específicamente, las preparaciones de cinta de los ejemplos de preparación 1 y 2 y del ejemplo comparativo 1 se cortaron en 3 x 3 cm, se sumergieron en un vaso de precipitados que contenía 8 ml de agua purificada y entonces se incubaron a 32°C durante 6 horas. A continuación, se midió la emisión del pigmento azul a partir de las preparaciones de cinta de los ejemplos mediante el método de medición del espectro de absorción a la longitud de onda de 630 nm. Los resultados se muestran también en la tabla 1 a continuación.

40

[Tabla 1]

	Ejemplo de preparación 1	Ejemplo de preparación 2	Ejemplo comparativo 1
Azul brillante FCF	0,016	0,016	0,016
Líquido iónico:			
Lactato de trietanolamina	12	12	12
Isoestearato de diisopropanolamina	8	8	8
Base de masa lipófila:			
Resina terpénica	36	36	36
Copolímero de estireno-isopreno-estireno	20	20	20
Antioxidante:	13	13	13
Parafina líquida			
Butilhidroxitolueno	1	1	1
Polvo:			
Almidón de maíz	10		
Ácido silícico anhídrico ligero		3	
Prueba de desprendimiento:	0,119	0,348	0,025

	Ejemplo de preparación 1	Ejemplo de preparación 2	Ejemplo comparativo 1
Cantidad de emisión (Absorbancia Medición de longitud de onda 630 nm)			

Tal como se muestra en la tabla 1 anterior, la propiedad de liberación de la disolución de fármaco en las preparaciones de los ejemplos de preparación 1 y 2 que comprenden el polvo se mejoró en aproximadamente de 5 a 12 veces en comparación con la de la preparación del ejemplo comparativo 1 sin el polvo. Además, el resultado sugiere que ácido silícico anhidro puede hacer una contribución mayor a los espacios y similares como polvo que el almidón de maíz, y producir una propiedad de liberación mayor de la disolución de fármaco.

b) Adición de polvo a la preparación en la que se provoca el deterioro de la propiedad de liberación mediante la vacuolación independiente de disolución de fármaco (B)

Como con el punto a) anterior, con el fin de hacer que sea fácil detectar la propiedad de liberación de un fármaco, se usó azul brillante FCF como alternativa al fármaco. Los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 2 a continuación para preparar las preparaciones de cinta para evaluación.

Específicamente, se disolvió azul brillante FCF en lactato de trietanolamina, y entonces se añadió macrogol 400 al mismo y se mezcló para preparar una disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se disolvieron resina terpénica, copolímero de estireno-isopreno-estireno, butilhidroxitolueno y parafina líquida en tolueno, y entonces se añadió a la misma la disolución de fármaco y se mezcló. A continuación, se añadieron celulosa cristalina o ácido silícico anhidro ligero a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.

Las preparaciones de cinta preparadas se sometieron a prueba para determinar la propiedad de liberación de azul brillante FCF a partir de la base de masa. Específicamente, las preparaciones de los ejemplos de preparación 3 y 4 y el ejemplo comparativo 2 se cortaron en 3 x 3 cm, se sumergieron en un vaso de precipitados que contenía 8 ml de agua purificada y entonces se incubaron a 32°C durante 6 horas. A continuación, se midió la emisión del pigmento azul a partir de las preparaciones de cinta de los ejemplos mediante el método de medición del espectro de absorción a la longitud de onda de 630 nm. Los resultados se muestran también en la tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

	Ejemplo de preparación 3	Ejemplo de preparación 4	Ejemplo comparativo 2
Azul brillante FCF	0,016	0,016	0,016
Líquido iónico:			
Lactato de trietanolamina	6	6	6
Disolvente orgánico:			
Macrogol 400	14	14	14
Base de masa lipófila:			
Resina terpénica	38	38	38
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20	20	20
Antioxidante:	17	17	17
Parafina líquida			
Butilhidroxitolueno	1	1	1
Polvo:			
Celulosa cristalina	4		
Ácido silícico anhidro ligero		4	
Prueba de desprendimiento: Cantidad de emisión (Absorbancia/Medición de longitud de onda 630 nm)	0,027	0,356	0,005

Comparando la tabla 2 anterior con la tabla 1, tal como se muestra en los ejemplos comparativos 1 y 2, las propiedades de liberación de las disoluciones de fármaco variaban enormemente con las condiciones tales como la

diferencia en la composición del líquido iónico y la presencia o ausencia del disolvente orgánico. Por otro lado, tal como se muestra en los ejemplos de preparación 2 y 4, las propiedades de liberación de las disoluciones de fármaco en las preparaciones que comprenden ácido silícico anhidro como polvo eran casi idénticas. Los resultados sugieren que la disolución de fármaco puede liberarse de la base de masa sin gran influencia, mezclando el polvo (ácido silícico anhidro) para formar los espacios en la base de masa, aunque la manera de incorporar la disolución de fármaco en la base de masa varíe con las condiciones tales como la diferente composición del líquido iónico y la presencia o ausencia del disolvente orgánico.

Además, se mostró que la propiedad de liberación de la preparación que comprende celulosa cristalina as el polvo mejoraba en aproximadamente 5 veces en comparación con la de la preparación sin el polvo.

(Ejemplo 2)

Mejora de la adhesividad en la preparación de parche no acuosa (preparación de cinta) mediante la adición de polvo

a) Adición de polvo a la preparación cuya adhesividad está reducida y que libera de manera suelta la disolución de fármaco a partir de la base de masa (A)

Los ejemplos de preparación 5 y 6 son preparaciones por lotes que comprenden solo el líquido iónico sin ningún fármaco, es decir, las preparaciones se prepararon como placebo porque son solo para la evaluación de la adhesividad. Los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 3 a continuación para preparar las preparaciones de cinta para evaluación.

Específicamente, se mezclaron lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, isoestearato de diisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, macrogol 400 y carbonato de propileno para preparar la disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se disolvieron copolímero de estireno-isopreno-estireno, miristato de isopropilo, butilhidroxitolueno, resina terpénica, polibuteno y parafina líquida en tolueno, y entonces se añadió la disolución de fármaco a la misma y se mezclaron. A continuación, se añadió ácido silícico anhidro ligero o celulosa cristalina a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.

[Tabla 3]

	Ejemplo de preparación 5	Ejemplo de preparación 6	Ejemplo comparativo 3
Líquido iónico:			
Lactato de trietanolamina	6	6	6
Lactato de triisopropanolamina	1	1	1
Isoestearato de diisopropanolamina	10	10	10
Decanoato de triisopropanolamina	2	2	2
Salicilato de trietanolamina	1	1	1
Disolvente orgánico:			
Macrogol 400	2	2	2
Carbonato de propileno	5	5	5
Miristato de isopropilo	20	20	20
Antioxidante:			
Butilhidroxitolueno	1	1	1
Base de masa lipófila:			
Resina terpénica	24	24	24
Polibuteno	1	1	1
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	14	14	14
Parafina líquida	8	8	8
Polvo:			

	Ejemplo de preparación 5	Ejemplo de preparación 6	Ejemplo comparativo 3
Líquido iónico:			
Ácido silícico anhidro ligero	5		
Celulosa cristalina		5	

b) Adición de polvo a la preparación cuya adhesividad está reducida y que libera de manera suelta la disolución de fármaco a partir de la base de masa (B)

- 5 Tal como se describió anteriormente, se preparó la preparación de cinta del ejemplo de preparación 7 para evaluar la adhesividad tal como se describió anteriormente, que tenía una composición del líquido iónico diferente a la del ejemplo 1. Los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 4 a continuación para preparar las preparaciones de cinta para evaluación.
- 10 Específicamente, se mezclaron levulinato de trietanolamina, levulinato de triisopropanolamina, isoestearato de diisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, macrogol 400 y carbonato de propileno para preparar la disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se disolvieron copolímero de estireno-isopreno-estireno, miristato de isopropilo, butilhidroxitolueno, resina terpénica, polibuteno y parafina líquida en tolueno, y entonces se añadió la disolución de fármaco a la misma y se mezclaron. A continuación, se añadió ácido silícico anhidro ligero o celulosa cristalina a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.
- 15

[Tabla 4]

	Ejemplo de preparación 7	Ejemplo comparativo 4
Líquido iónico:		
Levulinato de trietanolamina	6	6
Levulinato de triisopropanolamina	1	1
Isoestearato de diisopropanolamina	10	10
Decanoato de triisopropanolamina	2	2
Salicilato de trietanolamina	1	1
Disolvente orgánico:		
Macrogol 400	2	2
Carbonato de propileno	5	5
Miristato de isopropilo	20	20
Antioxidante:		
Butilhidroxitolueno	1	1
Base de masa lipófila:		
Resina terpénica	24	24
Polibuteno	1	1
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	14	14
Parafina líquida	8	8
Polvo:		
Celulosa cristalina	5	

20

c) Resultados de prueba para evaluar la adhesividad

- La prueba de adhesividad se realizó siguiendo la prueba de pegajosidad de bola tal como se define por JIS. Se considera que la preparación de parche tiene una adhesividad suficiente cuando se para la bola n.º 4. Por tanto, la prueba de pegajosidad de bola se realizó usando la bola n.º 4. Los ejemplos de preparación 5, 6 y 7 así como los ejemplos comparativos 3 y 4 se sometieron a prueba como muestras de prueba.
- 25

Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación.

[Tabla 5]

	Parada de la bola de acero n.º 4
Ejemplo de preparación 5	Se para
Ejemplo de preparación 6	Se para
Ejemplo de preparación 7	Se para
Ejemplo comparativo 3	No se para
Ejemplo comparativo 4	No se para

5 Las preparaciones anteriores de los ejemplos comparativos 3 y 4 empezaron a liberar de manera suelta la disolución de fármaco en la superficie de la base de masa en las preparaciones de parche, y de ese modo se observó que se deterioraba la adhesividad de las preparaciones por lotes. Por otro lado, las preparaciones de los ejemplos de preparación 5 y 7 que comprenden el polvo no provocaron el fenómeno tal como la exudación suelta de la disolución de fármaco. Por tanto, se mostró que la adhesividad de los ejemplos de preparación no se deterioraba.

10 (Ejemplo 3)

Mejora de la absorbabilidad transdérmica y la adhesividad de la preparación de parche no acuosa (preparación de cinta) que comprende hidrocloreto de oxicodona, disolvente orgánico que contiene líquido iónico y polvo

15 a) Mejora de la absorbabilidad transdérmica

Se supone que la absorbabilidad transdérmica de la preparación de cinta mejora mediante la mejora de la propiedad de liberación del fármaco a partir de la base de masa de la preparación de cinta. Con el fin de confirmarlo, los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 6 a continuación para preparar preparaciones de cinta que comprenden hidrocloreto de oxicodona como fármaco.

25 Específicamente, se usó hidrocloreto de oxicodona trihidratado como fármaco, y se mezclaron ácido decanoico, ácido isoesteárico, ácido mirístico, ácido oleico y diisopropanolamina para preparar un líquido iónico combinado. Al líquido iónico combinado se le añadieron macrogol 400, carbonato de propileno, ácido ascórbico e hidrocloreto de oxicodona hidratado para preparar la disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se disolvieron copolímero de estireno-isopreno-estireno, sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, butilhidroxitolueno, resina terpénica, polibuteno, parafina líquida e hidrocarburo en gel en tolueno, y entonces se añadió la disolución de fármaco a la misma y se mezclaron. A continuación, se añadió ácido silícico anhídrido ligero a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.

35 La prueba de permeabilidad en la piel en las preparaciones de cinta preparadas se realizó usando una célula de Franz. Los resultados se muestran también en la tabla 6.

[Tabla 6]

	Ejemplo de preparación 8	Ejemplo comparativo 5
Hidrocloreto de oxicodona hidratado	2,3070	2,3070
Líquido iónico:		
Ácido decanoico	0,975	0,975
Ácido isoesteárico	6,00	6,00
Ácido mirístico	0,40	0,40
Ácido oleico	0,80	0,80
Diisopropanolamina	1,646	1,646
Disolvente orgánico:		
Propilenglicol	14,50	14,50
Carbonato de propileno	10,00	10,00
Sebacato de dietilo	5,00	5,00
Miristato de isopropilo	3,00	3,00

	Ejemplo de preparación 8	Ejemplo comparativo 5
Antioxidante:		
Butilhidroxitolueno	1,00	1,00
Ácido ascórbico	0,10	0,10
Base de masa lipófila:		
Resina terpénica	27,00	27,00
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	15,00	15,00
Hidrocarburo en gel	5,00	5,00
Parafina líquida	3,272	3,272
Polvo:		
Ácido silícico anhidro ligero	4,00	0,00
Total (%)	100,000	96,000
Cantidad de permeación en la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Dos horas	64,8	40,2
Cuatro horas	160,3	121,9

b) Mejora de la adhesividad de la preparación

- 5 La prueba de adhesividad se realizó siguiendo la prueba de pegajosidad de bola tal como se define por JIS. La prueba de pegajosidad de bola se realizó usando bolas de diversos números. El ejemplo de preparación 8 y el ejemplo comparativo 5 se sometieron a prueba como muestras de prueba. Los resultados se muestran en la tabla 7 a continuación.

[Tabla 7]

Número de bola	Ejemplo de preparación 8	Ejemplo comparativo 5
N.º 1	-	o
N.º 2	-	o
N.º 3	o	x
N.º 4	o	x
N.º 5	o	-
N.º 6	o	-
N.º 7	o	-
N.º 8	o	-
N.º 9	o	-
N.º 10	o	-
N.º 11	o	-
N.º 12	o	-
N.º 13	o	-
N.º 14	o	-
N.º 15	x	-

10

[NOTA]

o: Se para, x: No se para, -: Sin prueba

15

Cuando mayor es el número de la bola, mayor es el tamaño, es decir, más pesada es la bola. La parada del movimiento de una bola más pesada significa que la preparación tiene una mayor adhesividad. Tal como se muestra en la tabla 7 anterior, la preparación de parche del ejemplo de preparación 8 puede detener la bola pesada n.º 14. Por otro lado, la preparación de parche del ejemplo comparativo 5 puede detener solo bolas ligeras de hasta n.º 2. La diferencia muestra que la exudación suelta de la disolución de fármaco en la superficie de la base de masa varía enormemente con la presencia o ausencia del polvo (ácido silícico anhidro). Es decir, se muestra que es difícil que la

disolución de fármaco exude a partir de la base de masa en la preparación mezclando el polvo, y por tanto la adhesividad de la preparación no se deteriora.

5 La exudación suelta de la disolución de fármaco tal como se describió anteriormente en la preparación de parche del ejemplo comparativo 5 que no comprende polvo significa que la disolución de fármaco que no está dispersada suficientemente en la base de masa se transfiere a la superficie de la base de masa. Sin embargo, la transferencia de la disolución de fármaco a la superficie conduce a un buen resultado desde el punto de vista de la propiedad de liberación de la disolución de fármaco. Es decir, la preparación tiene una escasa adhesividad, pero una propiedad de liberación excelente de la disolución de fármaco. Cuando la propiedad de liberación de la disolución de fármaco es excelente, la absorbabilidad transdérmica del fármaco muestra también un buen resultado.

15 Por otro lado, tal como se muestra en el ejemplo de preparación 8, la disolución de fármaco puede absorberse y retenerse en los espacios dentro de la base de masa mediante la adición del polvo (ácido silícico anhidro), y de ese modo la preparación de parche puede garantizar la propiedad de liberación de la disolución de fármaco además de la mejora y la conservación de la adhesividad de la preparación. Como resultado puede mejorarse la absorbabilidad transdérmica. Por ejemplo, comparando el ejemplo de preparación 8 con el ejemplo comparativo 5, la permeabilidad cutánea de los fármacos en el ejemplo de preparación 8 tras 4 horas era aproximadamente 1,3 veces mejor que la del ejemplo comparativo 5. Como resultado, se demostró que la preparación de parche del ejemplo de preparación 8 que comprende el polvo condujo a un mejor equilibrio entre la adhesividad y la propiedad de liberación del fármaco.

20 (Ejemplo de prueba 1)

Prueba de permeabilidad en la piel *in vitro*

25 La prueba para evaluar la absorbabilidad transdérmica de oxicodona en la preparación de parche del ejemplo 3 se realizó usando una célula de difusión de Franz (área permeable: 1 cm², volumen de disolución receptora: 8 ml) a la temperatura de prueba de 32°C tal como sigue:

30 (1) Piel de rata: piel aislada del abdomen de una rata Wistar de 5 semanas de edad (macho)

(2) Disolución receptora: solución salina fisiológica + etanol al 10%

(3) Medición de la concentración del fármaco permeable: HPLC

35 La piel congelada de abdomen de rata disponible comercialmente (rata Wistar de 5 semanas de edad) se montó en una célula de difusión vertical (área de difusión efectiva: 1 cm²). Cada muestra en la tabla 6 (ejemplo de preparación 8 y ejemplo comparativo 5) se aplicó al lado de estrato córneo, y también se aplicaron solución salina fisiológica + etanol al 10% al lado de capa dérmica. La permeabilidad en la piel del fármaco se midió mediante HPLC para determinar la cantidad de permeación acumulativa del fármaco a las 2 horas y 4 horas. Como resultado, se evaluó la absorbabilidad transdérmica de oxicodona tal como se muestra en la tabla 6.

40 (Ejemplo de prueba 2)

Prueba para evaluar la adhesividad

45 La prueba de adhesividad se realizó siguiendo la prueba de pegajosidad de bola tal como se define por JIS. Se considera que la preparación de parche tiene una adhesividad suficiente cuando se para la bola n.º 4. Por tanto, la pegajosidad de la bola se realizó usando la bola n.º 4. Los ejemplos de preparación 5-8 y ejemplos comparativos 3-5 se sometieron a prueba como muestras de prueba.

50 Además, el ejemplo de preparación 8 y el ejemplo comparativo 5 se evaluaron hasta la bola n.º 15, además de la bola n.º 4.

55 (Ejemplo 4)

Preparación de la preparación de parche no acuosa que comprende sal de lidocaína de etodolaco, disolvente orgánico que contiene líquido iónico y polvo

60 De la misma manera que en el ejemplo 3, los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 8 a continuación para preparar las preparaciones de cinta que comprenden la sal de lidocaína de etodolaco como fármaco.

65 Específicamente, se añadió sal de lidocaína de etodolaco a propilenglicol y se mezcló para preparar la disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se disolvieron sebacato de dietilo, butilhidroxitolueno, resina terpénica, copolímero de estireno-isopreno-estireno y parafina líquida en tolueno, y entonces se añadió la disolución de fármaco a la misma y se mezclaron. A continuación, se añadió

celulosa cristalina o ácido silícico anhidro ligero a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.

- 5 Como con el ejemplo 3, se realizaron la prueba de permeabilidad en la piel *in vitro* de etodolaco y la prueba para evaluar la adhesividad de las preparaciones por lotes preparadas. Los resultados se muestran también en la tabla 8.

[Tabla 8]

	Ejemplo de preparación 9	Ejemplo de preparación 10
Sal de lidocaína de etodolaco	4,4	4,4
Disolvente orgánico:		
Propilenglicol	4	4
Sebacato de dietilo	4	4
Antioxidante:		
Butilhidroxitolueno	1	1
Base de masa lipófila:		
Resina terpénica	20	20
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	40	42
Parafina líquida	20,6	19,6
Polvo:		
Ácido silícico anhidro ligero	4	
Celulosa cristalina		7
Cantidad de permeación en la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/6 \text{ h}$)	20,7	25,6
Prueba adhesividad, parada de la bola n.º 4	Se para	Se para

- 10 Tal como se muestra en la tabla 8 anterior, las preparaciones por lotes de los ejemplos de preparación 9 y 10 pueden producir una mejor absorbabilidad transdérmica de etodolaco así como una mejor adhesividad mediante la adición del polvo.

(Ejemplo 5)

- 15 Preparación de la preparación de parche no acuosa que comprende calcitonina, disolvente orgánico que contiene líquido iónico y polvo

- 20 De la misma manera que en el ejemplo 3, los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 9 a continuación para preparar las preparaciones de cinta que comprenden calcitonina como fármaco.

- 25 Se disolvió la calcitonina de salmón en levulinato de trietanolamina o lactato de trietanolamina, y entonces se añadieron isoestearato de trietanolamina, macrogol 400, carbonato de propileno y propilenglicol a la misma y se mezclaron para preparar cada disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se disolvieron sebacato de dietilo, resina terpénica, copolímero de estireno-isopreno-estireno y parafina líquida en tolueno, y entonces se añadió la disolución de fármaco a la misma y se mezclaron. A continuación, se añadió almidón de maíz, celulosa cristalina o ácido silícico anhidro ligero a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.

30

[Tabla 9]

	Ejemplo de preparación 11	Ejemplo de preparación 12
Calcitonina	0,1	0,1
Líquido iónico:		
Levulinato de trietanolamina	4	
Lactato de trietanolamina		4
Isoestearato de trietanolamina	2	3

	Ejemplo de preparación 11	Ejemplo de preparación 12
Disolvente orgánico:		
Macrogol 400	9	7
Carbonato de propileno	3	7
Propilenglicol	8	5
Sebacato de dietilo	3	4
Base de masa lipófila:		
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	16	16
Resina terpénica	35	36
Parafina líquida	11,9	12,9
Polvo:		
Almidón	8	
Ácido silícico anhidro ligero		5

La adhesividad y la absorbabilidad transdérmica del fármaco de las preparaciones por lotes de los ejemplos de preparación 11 y 12 pueden mejorarse mediante la adición del polvo.

5 (Ejemplo 6)

Preparación de la preparación de parche no acuosa que comprende agomelatina, disolvente orgánico que contiene líquido iónico y polvo

- 10 De la misma manera que en el ejemplo 3, los reactivos se pesaron según la composición (parte en peso) en la tabla 10 a continuación para preparar las preparaciones de cinta que comprenden agomelatina como fármaco.

- 15 Específicamente, se añadió agomelatina al líquido iónico y se mezclaron para preparar la disolución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se mezclaron el disolvente orgánico, el antioxidante, la base de masa lipófila y la disolución de fármaco. A continuación, se añadieron celulosa cristalina y ácido silícico anhidro ligero a la misma y se mezclaron, y entonces se recubrió cada mezcla en la película de PET recubierta con silicona y se secó. Tras la eliminación del tolueno, se laminó el refuerzo para preparar las preparaciones.

- 20 Como con el ejemplo 3, la prueba de permeabilidad en la piel *in vitro* se realizó en las preparaciones por lotes preparadas. Los resultados se muestran también en la tabla 10.

[Tabla 10]

	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo de preparación 13
Agomelatina	1,0	1,0
Líquido iónico:		
Isoestearato de trietanolamina	2,5	2,5
Lactato de trietanolamina	1,5	1,5
Disolvente orgánico:		
Miristato de isopropilo	3,8	3,8
Carbonato de propilo	6,0	5,0
Polietilenglicol	6,0	5,0
Kollidon K90	0,5	0,5
Ácido oleico	1,9	1,9
Antioxidante:		
Butilhidroxitolueno	1,0	1,0
Base de masa lipófila:		

	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo de preparación 13
Resina terpénica	36,3	35,3
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20,0	19,0
Parafina líquida	19,5	19,5
Polvo:		
Ácido silícico anhidro ligero		1,0
Celulosa cristalina		3,0
Cantidad de permeación en la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/6 \text{ h}$)	9,1	26,7

Tal como se muestra en los resultados anteriores de los ejemplos de preparación 13 y 14, la absorbabilidad transdérmica de agomelatina en la preparación de parche que comprende el polvo pudo mejorarse en aproximadamente 3 veces.

5 Además, la razón residual medida del fármaco en la preparación era del 40%. Como resultado, se mostró que el ejemplo de preparación produjo un efecto excelente de que aproximadamente el 60% del fármaco usado se absorbía por vía transdérmica.

10 Aplicabilidad industrial

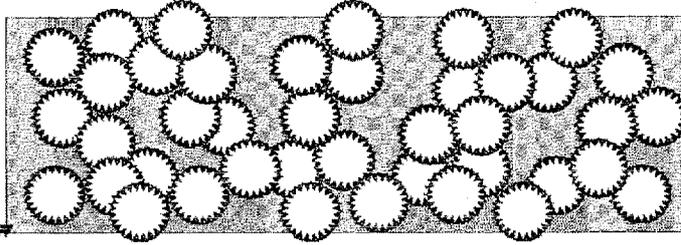
15 La preparación de parche no acuosa de la presente invención que comprende un componente de polvo tenía la adhesividad mejorada dado que el componente de polvo puede hacer espacios en una base de masa lipófila, en la que una disolución de fármaco se retiene una vez y entonces se libera gradualmente. Además, tanto la adhesividad de la preparación de parche como la propiedad de liberación de la disolución de fármaco, que son factores conflictivos en preparaciones de cinta normales, pueden mejorarse en la presente invención, y por tanto la absorbabilidad transdérmica del fármaco pueden también mantenerse y mejorarse. Por tanto, la preparación de parche de la presente invención tiene una adhesividad excelente a la piel y además una absorbabilidad transdérmica del fármaco mejorada. Además, la preparación de parche puede liberar de manera sostenida el fármaco dado que la disolución de fármaco se libera gradualmente de los espacios entre los polvos. Como resultado, la presente invención ha hecho posible expandir el uso a los nuevos (la expansión de los fármacos previsto) en la preparación de parche no acuosa que comprende un líquido iónico, y por tanto ha hecho también posible expandir la posibilidad de tratar enfermedades con la preparación de parche.

25

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición para una preparación de parche no acuosa que comprende una disolución de fármaco en la que un fármaco está disuelto en un disolvente orgánico; una base de masa lipófila; y un polvo,
5 en la que la cantidad del polvo es en el intervalo de 0,1 a 0,4 veces la cantidad de la disolución de fármaco y en la que el polvo es insoluble tanto en la disolución de fármaco en el disolvente orgánico como en la base de masa lipófila.
10
- 2.- La composición según la reivindicación 1, en la que el polvo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en celulosa cristalina, ácido silícico anhidro, almidón, carmelosa, sal de metal de carmelosa, caolín, agar, carragenano, pectina, azúcar en polvo, polvo de polietileno y poli(sulfonato de estireno).
15
- 3.- La composición según la reivindicación 1, en la que el polvo se selecciona del grupo que consiste en celulosa cristalina, ácido silícico anhidro, almidón, carmelosa y sal de metal de carmelosa.
20
- 4.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la disolución de fármaco comprende además un líquido iónico.
25
- 5.- La composición según la reivindicación 4, en la que el líquido iónico es un carboxilato orgánico de alcanolamina.
30
- 6.- La composición según la reivindicación 5, en la que dicho ácido carboxílico orgánico es una combinación de un ácido graso superior y un ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono.
35
- 7.- La composición según la reivindicación 6, en la que dicho ácido graso superior es un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono.
40
- 8.- La composición según la reivindicación 7, en la que dicho ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido decanoico, ácido oleico, ácido isoesteárico y ácido mirístico.
45
- 9.- La composición según la reivindicación 6, en la que dicho ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono es un compuesto de ácido carboxílico que tiene un grupo hidroxilo y un grupo cetona.
50
- 10.- La composición según la reivindicación 9, en la que dicho compuesto de ácido carboxílico que tiene un grupo hidroxilo y un grupo cetona es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido láctico, ácido levulínico y ácido salicílico.
55
- 11.- La composición según la reivindicación 5, en la que dicha alcanolamina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en trietanolamina, triisopropanolamina y diisopropanolamina.
60
- 12.- La composición según la reivindicación 4, en la que dicho líquido iónico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, levulinato de trietanolamina, levulinato de diisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, oleato de diisopropanolamina, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y miristato de diisopropanolamina.
65
- 13.- La composición según la reivindicación 6, en la que dicho líquido iónico de una sal de alcanolamina de ácido carboxílico orgánico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, levulinato de trietanolamina, levulinato de diisopropanolamina, salicilato de trietanolamina y salicilato de triisopropanolamina.
70
- 14.- La composición según la reivindicación 7, en la que dicho líquido iónico de una sal de alcanolamina de ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en decanoato de triisopropanolamina, decanoato de trietanolamina, decanoato de diisopropanolamina, oleato de diisopropanolamina, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y miristato de diisopropanolamina.
75
- 15.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la base de masa lipófila se compone de un elastómero y un adhesivo lipófilo y en la que el elastómero de dicha base de masa lipófila es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
80
- 16.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que dicho fármaco se selecciona de un compuesto medicinal molecular pequeño, un medicamento proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico.
85

FIG. 1



Base de masa soluble en aceite



: Carga



: Disolución de fármaco