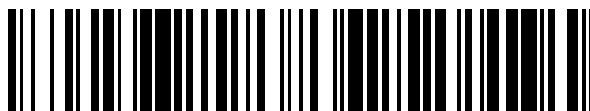


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 778 724**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/04** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2009 PCT/JP2009/052181**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009 WO09107479**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009 E 09715476 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2020 EP 2258355**

54 Título: **Parche**

30 Prioridad:

**27.02.2008 JP 2008046804**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.08.2020**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.**  
**(100.0%)**  
**408, Tashirodaikan-machi**  
**Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**UCHIDA, NAOYUKI y**  
**FUJITA, NAOKO**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 778 724 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Parche

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche.

**Técnica anterior**

10 Se desarrolla una amplia diversidad de parches que contienen fármacos con la expectativa de reducir las reacciones adversas debido a evitar la absorción del fármaco en el tejido gastrointestinal y el paso por primera vez al hígado y la mejora del cumplimiento del paciente.

15 Sin embargo, no todos los fármacos exhiben una buena absorción de tejido en la administración transdérmica, la administración transmembrana, la administración transnasal o similares, y por lo tanto, se han llevado a cabo diversos estudios para mejorar la absorción de los fármacos en los tejidos.

20 Los medicamentos se distribuyen en forma de sal de adición de ácido en el mercado desde el punto de vista de la manejabilidad y la estabilidad de los mismos. Sin embargo, cuando una sal de adición de ácido del fármaco se aplica directamente a la administración transdérmica, o similares, se sabe generalmente que la absorción tisular tiende a disminuir. Por otra parte, también se sabe que la base libre (forma libre) de un fármaco es preferible en vista de la absorción tisular.

25 Por consiguiente, se han estudiado técnicas en donde una sal de adición de ácido de un fármaco utilizado para un parche se neutraliza (desala) usando un hidróxido metálico tales como hidróxido de sodio, que es una base fuerte para desalar por completo la sal de adición de ácido que se ha estudiado (por ejemplo, Documentos de Patente 1 y 2), pero todas estas técnicas son aquellas en donde la sal metálica formada se retira mediante filtración previa o bien se mezcla con un base adhesiva sensible a la presión sin tratamiento adicional.

30 Documento de Patente 1: Publicación de solicitud de patente no examinada japonesa N.º 2007-16020  
Documento de Patente 2: Publicación de solicitud de patente no examinada japonesa N.º 2002-509874

El documento WO 96/39136 desvela formulaciones transdérmicas que comprenden ropinirol en un vehículo de solución salina/propilenglicol para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

35 El documento US 6.638.528 B1 se refiere a un sistema de administración transdérmica de fármacos en donde el uso de un material plástico polimérico proporciona un efecto regulador de la velocidad de liberación sobre los agentes activos incorporados en la composición de matriz adhesiva. Opcionalmente, también puede emplearse un inhibidor de la cristalización o un potenciador de la solubilidad en el sistema de administración transdérmica de fármacos. El documento US 6.899.894 B1 se refiere a un sistema terapéutico transdérmico en forma de tirita para la liberación controlada de estradiol en combinación con acetato de noretisterona, que comprende una capa de soporte, un depósito sobresaturado con ingredientes activos que se unen a dicha capa de soporte y se preparan usando adhesivos poliacrílatos sensibles a la presión e inhibidores de cristalización, y una capa protectora desmontable, que se caracteriza por que el inhibidor de la cristalización es un polímero que contiene amino.

40 El documento US 2003/0104041 A1 desvela un método para mejorar el flujo de un agente analgésico a través de una superficie corporal que incluye administrar un potenciador de permeación básico que comprende una base inorgánica farmacéuticamente aceptable.

**Divulgación de la invención****Problemas a resolver por la invención**

50 Sin embargo, los presentes inventores descubrieron que cuando se emplea un proceso de producción más fácil en donde se forman la forma libre de un fármaco y una sal metálica (cloruro sódico o similares) por la reacción de neutralización de una sal de adición de ácido del fármaco y la sal metálica se mezcla con se emplea una base adhesiva sensible a la presión sin ser retirarse por filtración, la sal metálica formada por la reacción de neutralización a veces precipita en forma de cristal, que se acumula y crece con el tiempo afectando negativamente la eficiencia de la producción, la estabilidad del producto y las propiedades del producto de un parche.

60 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche con agregación suprimida a lo largo del tiempo y crecimiento de la sal metálica formada cuando se neutraliza una sal de fármaco.

**Medios para resolver el problema**

65 Los presentes inventores realizaron amplios estudios para lograr el objeto anterior y descubrieron que una sal derivada de una sal de adición de ácido del fármaco formada después de una reacción de neutralización tiene la posibilidad de agregarse y crecer alrededor de una pequeña cantidad del resto de un disolvente polar (agua, metanol, etanol, o similar) usado cuando se produce un parche o se lleva a cabo la reacción de neutralización, y

además se descubrió que la agregación y el crecimiento pueden suprimirse al contener un adsorbente en una capa adhesiva sensible a la presión.

Más específicamente, la presente invención proporciona un parche que comprende una capa adhesiva sensible a la presión, una capa de soporte y una lámina desprendible, la capa adhesiva sensible a la presión se lamina en la capa de soporte y la lámina de liberación se une a la capa adhesiva sensible a la presión, en donde dicha capa adhesiva sensible a la presión comprende un fármaco básico, una sal metálica, un adsorbente y una base adhesiva sensible a la presión, en donde:

el fármaco básico en su forma de base libre y la sal metálica siendo obtenibles mediante una reacción de neutralización entre la sal de adición de ácido del fármaco y un neutralizador que se añade en una cantidad para convertir el fármaco básico en su totalidad o en parte al estado del fármaco básico libre,

el fármaco básico está presente en la capa adhesiva sensible a la presión como su forma de base libre por neutralización o tanto como su forma de base libre como su forma de sal de adición de ácido debido a una neutralización incompleta,

la sal metálica es al menos una sal metálica seleccionada del grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro de magnesio, cloruro potásico, citrato sódico, tartrato sódico, bromuro sódico y succinato sódico,

y

el contenido de la sal metálica es el mismo o menor número de moles de ácido en la sal de adición de ácido del fármaco básico;

el adsorbente es un adsorbente que adsorbe un disolvente polar comprendido en el parche en donde el adsorbente es al menos un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en talco, caolín, bentonita, sílice hidratada, sílice firme, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, polímero de carboxivinilo, óxido de cinc, dextrina y gel de hidróxido de aluminio seco; la base adhesiva sensible a la presión se selecciona de bases adhesivas acrílicas sensibles a presión, bases adhesivas sensibles a presión de caucho y bases adhesivas sensibles a presión de silicona; y

en donde la sal básica de adición de ácido del fármaco se selecciona de una cualquiera del grupo de clorhidrato de flurazepam, clorhidrato de rilmazafona, clorhidrato de medetomidina y clorhidrato de dexmedetomidina, tartrato de butorfanol, citrato perisoxal, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de imipramina, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de propitocaína, clorhidrato de propiverina, succinato de solifenacina, clorhidrato de tizanidina, clorhidrato de eperisona, clorhidrato de ritodrina, tartrato de meluadrina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de talipexol, clorhidrato de selegilina, clorhidrato de loberina, clorhidrato de naloxona, tartrato de ergotamina, clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenilpiraralina, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de clenbuterol, bromhidrato de fenoterol, clorhidrato de isoprenalina, clorhidrato de dopamina, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, citrato de nicametato, clorhidrato de tolazolina; tartrato de vareniclina, clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de nocardipina, clorhidrato de manidipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de imidapril, tartrato de metoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de arotinolol, clorhidrato de celiprolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de bevantolol, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de mexitileno, clorhidrato de procarbazona, clorhidrato de irinotecan, clorhidrato de buformina, clorhidrato de cetraxato, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de difenidol, clorhidrato de bacampicilina, clorhidrato de ticlopidina, bromhidrato de galantamina, clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ramosestron, clorhidrato de azasetrón, clorhidrato de morfina, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina, clorhidrato de terbinafina, clorhidrato de butenafina, clorhidrato de amorolfina y clorhidrato de neticonazol, en donde el neutralizador es hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de magnesio.

Con referencia a un ejemplo de un fármaco siendo un fármaco básico, se describe ahora la sal metálica contenida en el parche de la presente invención. Cuando se expresa un medicamento básico como "A", una sustancia capaz de formar una sal de adición de ácido de fármaco al unirse al medicamento "A" como "HX" y una sal de adición de ácido de fármaco como "A·HX", la reacción de neutralización mencionada anteriormente puede expresarse como  $A \cdot HX + MOH \rightarrow A \cdot MX + H_2O$  y la sal formada como resultado de la reacción de neutralización se expresa como "MX". La sal metálica en el parche de la presente invención es el "MX" en este ejemplo y contiene el componente "X" de la sustancia "HX" capaz de formar una sal de fármaco uniéndose al fármaco "A". Además, el contenido del "MX" no es mayor que el número de moles del "HX" en el "A·HX".

El adsorbente contenido en el parche de la presente invención es el que adsorbe el disolvente polar tales como el agua producida por la reacción de neutralización anterior y que permanece en el parche, el agua usada en el proceso de producción y restante en el parche, metanol y etanol y consiste en una sustancia inorgánica y/u orgánica.

En la presente invención, dado que el tipo y el contenido de una sal de metal son limitados como anteriormente y también contiene un adsorbente para adsorber un disolvente polar, se considera que se suprime la agregación y el crecimiento a lo largo del tiempo de una sal metálica formada cuando se produce un parche neutralizando una sal de fármaco, mejorando de esta manera la eficiencia de producción, la estabilidad del producto y las propiedades del producto del parche.

La sal metálica contenida en el parche de la presente invención puede ser la formada durante la producción como se describe anteriormente, pero también pueden ser aquellos formados en el parche después de la producción (es decir, durante el almacenamiento después de la producción y antes de su uso).

5 En la presente invención, el fármaco y la sal metálica es al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruros metálicos, bromuros metálicos y sales metálicas de ácidos orgánicos. Una sal metálica particularmente preferible es al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro de magnesio, cloruro potásico, citrato sódico, tartrato sódico, bromuro sódico y succinato sódico.

10 El adsorbente es al menos un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en talco, caolín, bentonita, sílice hidratada, sílice ahumada, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, polímeros de carboxivinilo, óxido de cinc, dextrina y gel de hidróxido de aluminio seco, debido a la alta capacidad de absorción de un disolvente polar contenido en el parche.

15 Dado que los efectos de la presente invención se logran significativamente y se aplica una amplia diversidad de ingredientes potenciales, se prefiere que el fármaco básico sea el generado a partir de una sal de adición de ácido del fármaco básico y que la sal de adición de ácido del fármaco básico sea clorhidrato, citrato, tartrato o succinato de un fármaco básico.

20 El parche de la presente invención puede aplicarse directamente a la piel como una denominada tirita (*plaster*), o puede aplicarse como un agente de esparadrapo formando una capa adhesiva sensible a la presión en una capa de soporte y conteniendo el parche en el adhesivo sensible a la presión capa.

## 25 **Efecto de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un parche en donde se suprime la agregación y el crecimiento a lo largo del tiempo de una sal metálica formada incluso cuando se neutraliza una sal de fármaco.

## 30 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es una vista en perspectiva que muestra una realización preferible de un parche de la presente invención.

## 35 **Descripción de símbolos**

1. Parche, 2. Capa de soporte, 3. Capa adhesiva sensible a la presión, 4. Lámina desprendible

## 40 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

En lo sucesivo en el presente documento, las realizaciones preferibles se describen en detalle con referencia al dibujo. Una parte del dibujo se representa de manera más amplia para facilitar la comprensión, y la relación de tamaño no se corresponde necesariamente con la de la descripción.

45 La Figura 1 es una vista en perspectiva que muestra una realización preferible del parche de la presente invención. En la Figura 1, un parche 1 está provisto de una capa de soporte 2, una capa adhesiva sensible a la presión 3 laminada en la capa de soporte 2 y una lámina desprendible 4 fijada en la capa adhesiva sensible a la presión 3. La capa adhesiva sensible a la presión 3 contiene un fármaco, una sal metálica y un adsorbente. Además, la sal metálica contiene una sustancia capaz de formar una sal de fármaco uniéndose al fármaco o un componente del mismo, y el contenido de la sal metálica no es mayor que el número de moles de la sustancia capaz de formar una sal de fármaco uniéndose al fármaco o un componente del mismo cuando se forma una sal de fármaco en el mismo lugar que el fármaco contenido en el parche.

50 La capa adhesiva sensible a la presión 3 puede laminarse en dos o más capas, y puede laminarse no solo en un lado sino también en ambos lados de la capa de soporte 2. Al aplicar el parche, la lámina desprendible 4 se retira antes de su uso.

60 El material para la capa de soporte 2 no está limitado en la medida en que normalmente pueda usarse para parches y pueden usarse materiales elásticos o no elásticos. Los ejemplos específicos del material usado preferentemente incluyen películas u hojas formadas con una resina sintética tales como polietilentereftalato, polietileno, polipropileno, polibutadieno, polímero de etileno y acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, poliéster, nailon y poliuretano o laminados de los mismos, membranas porosas, espumas, tejidos y tejidos no tejidos y materiales de papel.

65 La capa adhesiva sensible a la presión 3 contiene una base adhesiva sensible a la presión. La base adhesiva sensible a la presión no está limitada en la medida en que puede ser una base para la capa adhesiva sensible a la presión 3 y los ejemplos incluyen bases adhesivas acrílicas sensibles a la presión, bases adhesivas sensibles a la

presión de caucho y bases adhesivas sensibles a la presión de silicona.

Los ejemplos de la base adhesiva acrílica sensible a la presión preferentemente utilizable incluyen homopolímero o copolímero de (met)acrilato y copolímero de éster de (met)acrilato de alquilo y otros monómeros funcionales. (Met)acrilato significa acrílico o metacrílico.

Los ejemplos de la base adhesiva de caucho sensible a la presión usada preferentemente incluyen cauchos naturales, cauchos sintéticos, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como "SIS"), Caucho de isopreno, poliisobutileno (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como "PIB"), copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como "SBS"), caucho de estireno-butadieno (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como "SBR") y polibuteno y la base adhesiva sensible a la presión de caucho se usa típicamente añadiendo un agente de pegajosidad.

Las bases adhesivas de silicona sensibles a la presión que pueden usarse son aquellas que contienen polidimetilsiloxano o similares como un componente principal, y éstas se usan típicamente añadiendo un agente de pegajosidad tales como la resina MQ.

Entre las bases adhesivas sensibles a la presión mencionadas anteriormente, se usa en particular preferentemente un copolímero de éster acrílico o SIS al que se añade un agente de pegajosidad.

Estas bases adhesivas sensibles a la presión pueden usarse individualmente, o dos o más pueden usarse en combinación. La cantidad de una base adhesiva sensible a la presión a añadir es preferentemente del 10 al 95 % en masa, más preferentemente del 15 al 80 % en masa, en particular preferentemente del 20 al 70 % en masa, sobre la base de la masa total de la capa adhesiva sensible a la presión 3 cuando se considera la formación de la capa adhesiva sensible a la presión 3 y la permeabilidad del tejido de los principios activos.

La capa adhesiva sensible a la presión 3 contiene un fármaco. El fármaco incluye una sal de fármaco que se ha convertido en una forma libre por una reacción de neutralización y una sal de fármaco que permaneció en forma de sal debido a una neutralización incompleta.

Los medicamentos pueden usarse en combinación de dos o más según sea necesario si la interacción no produce inconvenientes. Además, considerando que se alcanza la potencia suficiente como parche, las propiedades del producto y la absorción tisular, el fármaco en una proporción de preferentemente el 0,5 al 50 % en masa, en particular preferentemente del 1 al 30 % en masa, sobre la base de la masa total de la capa adhesiva sensible a la presión 3.

El medicamento es un medicamento básico generado a partir de una sal de adición de ácido. Los ejemplos de la forma de sal de adición de ácido incluyen clorhidrato, oxalato, citrato, yodhidrato, bromhidrato, tartrato y succinato.

La capa adhesiva sensible a la presión 3 contiene una sal metálica que contiene una sustancia capaz de formar una sal de fármaco uniéndose al fármaco o un componente del mismo. Dicha sal metálica es preferentemente aquella que se forma durante las etapas de producción. Dado que el medicamento es un fármaco básico generado a partir de una sal de adición de ácido, es deseable usar una sal de adición de ácido de un fármaco básico como material de partida, provocar una reacción de neutralización del fármaco al mezclar la sal con un neutralizador, permitir que la forma libre del fármaco que tiene una mayor absorción de tejido esté presente en la capa adhesiva sensible a la presión 3 y provocar que la sal metálica producida como resultado de la reacción de neutralización del fármaco también esté contenida en el mismo.

El tipo de sal metálica producida como resultado de la reacción de neutralización (reacción de desalación) está determinada por una sal de fármaco y un neutralizador para neutralizar la sal de fármaco. La sal metálica producida al neutralizar una sal de adición de ácido de un fármaco básico es al menos una de cloruro sódico, cloruro de magnesio, cloruro potásico, citrato sódico, tartrato sódico, bromuro sódico y succinato sódico.

El neutralizador usado para la reacción de neutralización no está limitado, pero cuando se usa un medicamento básico producido a partir de una sal de adición de ácido, una base fuerte es adecuada para desalar por completo una sal de adición de ácido de un fármaco básico, se usa en particular preferentemente un hidróxido de un metal alcalino. Algunos ejemplos específicos del neutralizador incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de magnesio, siendo particularmente preferible el hidróxido sódico entre estos. El neutralizador se añade para convertir un fármaco básico en su totalidad o en parte al estado de base libre (forma libre). Para evitar la descomposición del fármaco provocada por una cantidad excesiva de neutralizador en esta etapa, el neutralizador se añade preferentemente dentro de un intervalo de 0,5 a 4 cantidades equivalentes a la cantidad equivalente de la base ácida del fármaco. La adición puede llevarse a cabo una vez durante las etapas de producción, o llevarse a cabo varias veces de manera dividida.

El parche 1 producido a través de una reacción de neutralización contiene una sal metálica formada como resultado

de la neutralización en la capa adhesiva sensible a la presión 3.

Es probable que la sal metálica presente en la capa adhesiva sensible a la presión 3 se agregue y crezca alrededor de una pequeña cantidad del resto de un disolvente polar (agua, metanol, etanol, etc.) usado durante la producción del parche y la reacción de neutralización, pero la agregación y el crecimiento de la sal metálica pueden suprimirse permitiendo que la capa adhesiva sensible a la presión 3 contenga un adsorbente. Además, el cristal puede dispersarse uniformemente al contener un adsorbente. Debido a esto, la eficiencia de producción, se mejoran la estabilidad del producto y las propiedades del producto del parche 1.

De esta manera, la capa adhesiva sensible a la presión 3 contiene un adsorbente, que puede ser una de las sustancias inorgánicas y sustancias orgánicas descritas que tienen propiedades higroscópicas, propiedades de impermeabilidad, propiedades de adsorción entre los aditivos enumerados en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000, publicado el 28 de abril de 2000, 1a. edición" y copolímeros de metacrilato de aminoalquilo y óxido de cinc, que no se describen en el "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000" anterior, pero se sabe que tienen propiedades de adsorción. Entre estos, se selecciona al menos un adsorbente de talco, caolín y bentonita; sílice firme y sílice hidratada; óxido de cinc y gel de hidróxido de aluminio seco; dextrina, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona y polímeros de carboxivinilo. Estos adsorbentes pueden usarse en combinación de dos o más según sea necesario.

El contenido del adsorbente en la capa adhesiva sensible a la presión 3 es preferentemente del 0,5 al 50 % en masa sobre la base de la masa total de la capa adhesiva sensible a la presión 3. Un contenido del 0,5 % en masa o menor tiende a no lograr efectos suficientes para controlar la agregación y el crecimiento del cristal de sal metálica o para dispersar el cristal de manera uniforme. Por el contrario, un contenido del 50 % en masa o superior tiene una tendencia a reducir la adhesión de la capa adhesiva sensible a la presión 3, probablemente haciendo difícil la aplicación del parche.

El parche 1 de la presente invención puede contener según sea necesario, además de las composiciones anteriores, agente de pegajosidad, plastificante, potenciador de la absorción, antioxidante, carga, agente de reticulación, conservante y adsorbente de ultravioleta.

Algunos ejemplos del agente de pegajosidad utilizable incluyen resinas de colofonia tales como "Ester Gum (nombre comercial, Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "Hariester (nombre comercial, Harima Chemicals, Inc.)", "Pentalyn (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", "Foral (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", resinas de terpeno tales como "YS resin (nombre comercial, Yasuhara Chemical Co., Ltd.)", "Piccolyte (nombre comercial, Loos y Dilworth)", resinas de petróleo tales como "Arkon (nombre comercial, Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "Regalrez (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", "Piccolastic (nombre comercial, Eastman Chemical Company)", "Escorez (nombre comercial, ExxonMobil Chemical Company)", "Wingtack (nombre comercial, Goodyear)", "Quintone (nombre comercial, Zeon Corporation)", resinas de fenol y resinas de xileno.

Estos agentes de pegajosidad pueden usarse solos o en combinación de dos o más. La cantidad del agente de pegajosidad a añadir es preferentemente del 10 al 90 % en masa, más preferentemente del 15 al 70 % en masa, en particular preferentemente del 20 al 60 % en masa, sobre la base de la masa total de la capa adhesiva sensible a la presión 3, cuando se considera la adhesión suficiente y la irritación local al retirar el parche 1.

Los ejemplos del plastificante incluyen aceites de petróleo tales como aceites de proceso de parafina, aceites de proceso de nafteno y aceites de proceso aromáticos; escualano, escualeno; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de resina y aceite de cacahuate; ésteres dibásicos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; y dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol. Estos plastificantes pueden usarse solos o dos o más pueden usarse en combinación.

En la realización de la presente invención, se usan preferentemente parafina líquida y polibuteno líquido.

El contenido del plastificante anterior en la capa adhesiva sensible a la presión 3 es preferentemente del 1 al 60 % en masa, más preferentemente del 2 al 50 % en masa, en particular preferentemente del 3 al 40 % en masa, sobre la base de la masa total de la capa adhesiva sensible a la presión 3, considerando el mantenimiento de la adherencia suficiente del parche 1.

Los ejemplos del potenciador de absorción usado preferentemente incluyen alcoholes grasos tales como alcohol isoestearílico, ácidos grasos tales como ácido cáprico, derivados de ácidos grasos tales como monolaurato de propilenglicol y miristato de isopropilo, propilenglicol, polietilenglicol y dietanolamina de ácido láurico. Estos potenciadores de la absorción pueden usarse solos o en combinación de dos o más. El contenido del potenciador de absorción es preferentemente del 1 al 30 % en masa, más preferentemente del 3 al 20 % en masa, en particular preferentemente del 5 al 15 % en masa, sobre la base de la masa total del parche 1, considerando la permeabilidad suficiente de los ingredientes activos al tejido, la irritación local y similares, como un parche.

Los ejemplos del antioxidante utilizable incluyen tocoferoles y derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguaiaretico, dibutilhidroxitolueno (en lo sucesivo en el presente documento abreviado como BHT) e hidroxianisol butilado, usándose BHT en particular preferentemente.

5 Algunos ejemplos de la carga incluyen hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio; silicatos tales como silicato de aluminio y silicato de magnesio; ácido silícico, sulfato de bario, sulfato cálcico, cincato de calcio, óxido de zinc y óxido de titanio.

10 Los ejemplos del agente de reticulación incluyen resinas termoendurecibles tales como resina de amino, resina de fenol, resina epoxi, resina alquídica y poliéster insaturado, compuestos de isocianato, compuestos de isocianato bloqueado, agentes de reticulación orgánicos, así como agentes de reticulación inorgánicos tales como metales y compuestos metálicos.

15 Los ejemplos del conservante preferentemente utilizable incluyen edetato disódico, edetato tetrasódico, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo.

20 Algunos ejemplos del absorbente ultravioleta incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.

25 Los antioxidantes, cargas, agentes de reticulación, conservantes y absorbentes ultravioleta mencionados anteriormente pueden añadirse en una cantidad total de preferentemente el 5 % en masa o menos, más preferentemente el 3 % en masa o menos, en particular preferentemente el 1 % en masa o menos, sobre la base de la masa total de la capa adhesiva sensible a la presión 3.

A continuación, se describirá una realización del proceso de producción del parche 1.

30 En primer lugar, se prepara una mezcla para formar una capa adhesiva sensible a la presión 3. Usando un mezclador, la base adhesiva sensible a la presión mencionada anteriormente, una sal de adición de ácido de un fármaco, neutralizador, adsorbente y otros ingredientes se disuelven o dispersan en un disolvente de la base adhesiva sensible a la presión para obtener una mezcla para formar la capa adhesiva sensible a la presión 3.

35 Algunos ejemplos del disolvente utilizable para la base adhesiva sensible a la presión incluyen tolueno, hexano, acetato de etilo, ciclohexano, heptano, acetato de butilo, etanol, metanol, xileno e isopropanol. Estos se seleccionan según sea necesario de acuerdo con los ingredientes a disolver o dispersar y pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

40 Posteriormente, la mezcla obtenida para formar la capa adhesiva sensible a la presión 3 se extiende directamente sobre una capa de soporte 2 para formar la capa adhesiva sensible a la presión 3 o la mezcla se extiende sobre un papel o película tratados con liberación para formar la capa adhesiva sensible a la presión 3 y la capa de soporte 2 se coloca encima, seguido de la transferencia de unión por presión de la capa adhesiva sensible a la presión 3 a la capa de soporte 2. A continuación, se adhiere una lámina desprendible 4 para proteger la capa adhesiva sensible a la presión 3 a la capa adhesiva sensible a la presión 3 para obtener el parche 1.

#### 45 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente a continuación con referencia a los Ejemplos, aunque no se limita a lo mismo.

50 Ejemplo de referencia 1

55 Usando un mezclador, se mezclaron en avance clorhidrato de ropinirol, hidróxido sódico, Aerosil (marca registrada), parafina líquida y tolueno (disolvente) y se añadió a la misma una solución mixta preparada por separado de SIS (JSR Corporation, SIS5000), una resina de terpeno (resina YS) y tolueno y se mezcló para obtener una solución adhesiva sensible a la presión. La solución se extendió sobre una película tratada con liberación para secar y retirar el disolvente, formando de esta manera una capa adhesiva sensible a la presión. Se colocó una capa de soporte sobre la capa y la capa adhesiva sensible a la presión se sometió a transferencia de unión por presión para obtener un parche.

60 El contenido de los ingredientes distintos del disolvente fue clorhidrato de ropinirol 15 partes en masa, hidróxido de sodio 4 partes en masa (2,0 veces equivalente al clorhidrato de ropinirol), Aerosil (marca registrada) 5 partes en masa, parafina líquida 24,1 partes en masa, SIS 20,1 partes en masa y la resina de terpeno (resina YS) 31,8 partes en masa.

65 Ejemplos de referencia 2 a 8

Los parches de los ejemplos de referencia 2 a 8 se produjeron respectivamente de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que el copolímero de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, ácido láctico, talco, dextrina, propilenglicol o polivinilpirrolidona se usaron en lugar de Aerosil (marca registrada) como un adsorbente en las mismas partes en masa (Tabla 1).

5 Ejemplo Comparativo 1

Se produjo un parche del Ejemplo comparativo 1 de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que no contenía un adsorbente (Tabla 1). La relación de mezcla de clorhidrato de ropinirol, hidróxido sódico, parafina líquida, SIS y la resina de terpeno (resina YS) fue la misma que en el Ejemplo 1.

Ejemplos comparativos 2 a 20

15 Los parches de los ejemplos comparativos 2 a 21 se produjeron respectivamente de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que el ácido isoesteárico, ácido oleico, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, laurato de hexilo, monooleato de glicerol, triacetina, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, polibuteno, monolaurato de propilenglicol, Tween 80 (marca registrada), dietanolamida de ácido láurico, alcohol isoestearílico, octildodecanol o alcohol bencílico se usaron en lugar de Aerosil (marca registrada) como un adsorbente en las mismas partes en masa (Tabla 1).

20 Ejemplo 9

Después de mezclar clorhidrato de terbinafina, hidróxido sódico, Aerosil (marca registrada), miristato de isopropilo y acetato de etilo (disolvente) por adelantado usando un mezclador, un adhesivo acrílico sensible a la presión (National Starch and Chemical Company, Duro-TAK87-2516, contenido de sólidos: 41,5 %) se añadió y se mezcló con la mezcla para obtener una solución adhesiva sensible a la presión. La solución se extendió sobre una película tratada con liberación para secar y retirar el disolvente, formando de esta manera una capa adhesiva sensible a la presión. Se colocó una capa de soporte sobre la capa y la capa adhesiva sensible a la presión se sometió a transferencia de unión por presión para obtener un parche.

30 El contenido de los ingredientes distintos del disolvente fue clorhidrato de terbinafina 10 partes en masa, hidróxido de sodio 2,4 partes en masa (2,0 veces equivalente al clorhidrato de terbinafina), Aerosil (marca registrada) 5 partes en masa, miristato de isopropilo 10 partes en masa y base adhesiva acrílica sensible a la presión en el adhesivo acrílico sensible a la presión 72,6 partes en masa.

35 Ejemplos 10 a 18, 20 a 22 y Ejemplo de referencia 19

Los parches de los Ejemplos 10 a 18, 20 a 22 y el Ejemplo de referencia 19 se produjeron respectivamente de la misma manera que en el Ejemplo 9, excepto que el copolímero de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, óxido de cinc, bentonita, caolín, polivinilpirrolidona, talco, sílice hidratada o gel de hidróxido de aluminio seco se usaron en lugar de Aerosil (marca registrada) como adsorbente en las mismas partes en masa (Tabla 2).

Ejemplo comparativo 21

45 Se produjo un parche del Ejemplo comparativo 21 de la misma manera que en el Ejemplo 9, excepto que no contenía un adsorbente (Tabla 2). La relación de mezcla de clorhidrato de terbinafina, hidróxido sódico, Aerosil (marca registrada), miristato de isopropilo y la base adhesiva acrílica sensible a la presión fue la misma que en el Ejemplo 9.

50 Ejemplo 23

Después de mezclar tartrato de vareniclina, hidróxido sódico, crospovidona y metanol (disolvente) por adelantado usando un mezclador, un material adhesivo acrílico sensible a la presión (National Starch and Chemical Company, Duro-TAK87-2516, contenido de sólidos: 41,5 %) se añadió y se mezcló con la mezcla para obtener una solución adhesiva sensible a la presión. La solución se extendió sobre una película tratada con liberación para secar y retirar el disolvente, formando de esta manera una capa adhesiva sensible a la presión. Se colocó una capa de soporte sobre la misma y la capa adhesiva sensible a la presión se sometió a transferencia de unión por presión para obtener un parche.

60 El contenido de los ingredientes distintos del disolvente fue tartrato de vareniclina 10 partes en masa, hidróxido de sodio 2,2 partes en masa (2,0 veces equivalente al clorhidrato de terbinafina), crospovidona 3 partes en masa y base adhesiva acrílica sensible a la presión en el adhesivo acrílico sensible a la presión 84,8 partes en masa.

Ejemplo 24 y Ejemplo de referencia 25

65 Los parches del Ejemplo 24 y el Ejemplo de referencia 25 se produjeron respectivamente de la misma manera que



en el Ejemplo 23, excepto que se usó copolímero de metacrilato de aminoalquilo o polivinilpirrolidona en lugar de crospovidona como adsorbente (Tabla 3).

Ejemplo comparativo 22

5 Se produjo un parche del Ejemplo comparativo 22 de la misma manera que en el Ejemplo 23, excepto que no contenía un adsorbente (Tabla 3). La proporción de mezcla de tartrato de vareniclina e hidróxido de sodio se hizo igual que en el Ejemplo 23, con una base adhesiva acrílica sensible a la presión de 87,8 partes en masa.

10 Evaluación de parche

Las apariencias de los parches inmediatamente después de la producción se examinaron y evaluaron para detectar la presencia de agregados del cristal de sal metálica a simple vista. Las tablas 1 a 3 muestran los adsorbentes, el contenido de los mismos y los resultados de la evaluación. Los parches en donde no se encontraron agregados se indican como "a", aquellos en donde se encontraron pequeños agregados de un tamaño medio de partícula de 100 a 15 250 µm pero que prácticamente no tienen ningún problema se indican como "b", y aquellos en donde muchos agregados grandes de un tamaño medio de partícula superior a 250 µm se indican como "c".

Tabla 1

	Adsorbente	Contenido [partes en masa]	Resultados
Ejemplo de referencia 1	Aerosil (marca registrada)	5	a
Ejemplo de referencia 2	Copolímero de metacrilato de aminoalquilo	5	a
Ejemplo de referencia 3	Crospovidona	5	a
Ejemplo de referencia 4	Ácido láctico	5	a
Ejemplo de referencia 5	Talco	5	a
Ejemplo de referencia 6	Dextrina	5	b
Ejemplo de referencia 7	Propilenglicol	5	b
Ejemplo de referencia 8	Polivinilpirrolidona	5	b
Ejemplo Comparativo 1	Ninguna	0	c
Ejemplo comparativo 2	Ácido isoesteárico	5	c
Ejemplo comparativo 3	Ácido oleico	5	c
Ejemplo comparativo 4	Monolaurato de sorbitán	5	c
Ejemplo comparativo 5	Monooleato de sorbitán	5	c
Ejemplo comparativo 6	Miristato de isopropilo	5	c
Ejemplo comparativo 7	Palmitato de isopropilo	5	c
Ejemplo comparativo 8	Laurato de hexilo	5	c
Ejemplo comparativo 9	Monooleato de glicerol	5	c
Ejemplo comparativo 10	Triacetina	5	c
Ejemplo comparativo 11	Alcohol laurílico	5	c
Ejemplo comparativo 12	alcohol miristílico	5	c
Ejemplo comparativo 13	Alcohol oleílico	5	c
Ejemplo comparativo 14	Polibuteno	5	c
Ejemplo comparativo 15	Monolaurato de propilenglicol	5	c
Ejemplo comparativo 16	Tween 80 (marca registrada)	5	c
Ejemplo comparativo 17	Dietanolamida de ácido láurico	5	c
Ejemplo comparativo 18	Alcohol isoesteárico	5	c
Ejemplo comparativo 19	Octildodecanol	5	c
Ejemplo comparativo 20	Alcohol bencílico	5	c

Tabla 2

	Adsorbente	Contenido [partes en masa]	Resultados
Ejemplo 9	Aerosil (marca registrada)	5	a
Ejemplo 10	Copolímero de metacrilato de aminoacrilo	10	a
Ejemplo 11	Copolímero de metacrilato de aminoacrilo	15	a
Ejemplo 12	Crospovidona	10	a
Ejemplo 13	Crospovidona	15	a
Ejemplo 14	Óxido de zinc	3	a
Ejemplo 15	Óxido de zinc	5	a
Ejemplo 16	Óxido de zinc	7	a
Ejemplo 17	Bentonitas	5	b
Ejemplo 18	Caolín	5	b
Ejemplo de referencia 19	Polivinilpirrolidona	5	b
Ejemplo 20	Talco	5	b
Ejemplo 21	Sílice hidratada	5	b
Ejemplo 22	Gel de hidróxido de aluminio seco	5	b
Ejemplo comparativo 21	Ninguna	0	c

Tabla 3

	Adsorbente	Contenido [partes en masa]	Resultados
Ejemplo 23	Crospovidona	3	a
Ejemplo 24	Copolímero de metacrilato de aminoacrilo	3	a
Ejemplo de referencia 25	Polivinilpirrolidona	3	b
Ejemplo comparativo 22	Ninguna	0	c

## 5 Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un parche en donde se suprime la agregación y el crecimiento a lo largo del tiempo de una sal metálica formada incluso cuando se neutraliza una sal de fármaco.

## REIVINDICACIONES

1. Un parche que comprende una capa adhesiva sensible a la presión, una capa de soporte y una lámina desprendible, estando la capa adhesiva sensible a la presión laminada en la capa de soporte y uniéndose la lámina desprendible a la capa adhesiva sensible a la presión, en donde dicha capa adhesiva sensible a la presión comprende un fármaco básico, una sal metálica, un adsorbente y una base adhesiva sensible a la presión, en donde:
- 5 el fármaco básico en su forma de base libre y la sal metálica siendo obtenibles mediante una reacción de neutralización entre la sal de adición de ácido del fármaco y un neutralizador que se añade en una cantidad para convertir el fármaco básico en su totalidad o en parte al estado del fármaco básico libre,
- 10 el fármaco básico está presente en la capa adhesiva sensible a la presión como su forma de base libre por neutralización o tanto como su forma de base libre como su forma de sal de adición de ácido debido a una neutralización incompleta,
- 15 la sal metálica es al menos una sal metálica seleccionada del grupo que consiste en cloruro sódico, cloruro de magnesio, cloruro potásico, citrato sódico, tartrato sódico, bromuro sódico y succinato sódico y el contenido de la sal metálica es el mismo o menor número de moles de ácido en la sal de adición de ácido del fármaco básico;
- 20 el adsorbente es un adsorbente que adsorbe un disolvente polar comprendido en el parche en donde el adsorbente es al menos un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en talco, caolín, bentonita, sílice hidratada, sílice ahumada, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, cospovidona, polímero de carboxivinilo, óxido de cinc, dextrina y gel de hidróxido de aluminio seco;
- 25 la base adhesiva sensible a la presión se selecciona de bases adhesivas acrílicas sensibles a presión, bases adhesivas sensibles a presión de caucho y bases adhesivas sensibles a presión de silicona; y en donde la sal básica de adición de ácido del fármaco se selecciona de una cualquiera del grupo de clorhidrato de flurazepam, clorhidrato de rilmazafona, clorhidrato de medetomidina y clorhidrato de dexmedetomidina, tartrato de butorfanol, citrato perisoxal, clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de imipramina, clorhidrato de sertralina, clorhidrato de paroxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de fluoxetina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de propitocaína, clorhidrato de propiverina, succinato de solifenacina, clorhidrato de tizanidina, clorhidrato de eperisona, clorhidrato de ritodrina, tartrato de meluadrina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de talipexol, clorhidrato de selegilina, clorhidrato de loberina, clorhidrato de naloxona, tartrato de ergotamina, clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenilpiraralina, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de clenbuterol, bromhidrato de fenoterol, clorhidrato de isoprenalina, clorhidrato de dopamina, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, citrato de nicametato, clorhidrato de tolazolina; tartrato de vareniclina, clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de nicardipina, clorhidrato de manidipina, clorhidrato de benidipina, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de imidapril, tartrato de metoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de arotinolol, clorhidrato de celiprolol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de bevantolol, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de mexitileno, clorhidrato de procarbazona, clorhidrato de irinotecan, clorhidrato de buformina, clorhidrato de cetraxato, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de difenidol, clorhidrato de bacampicilina, clorhidrato de ticlopidina, bromhidrato de galantamina, clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ramosetron, clorhidrato de azasetrón, clorhidrato de morfina, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina, clorhidrato de terbinafina, clorhidrato de butenafina, clorhidrato de amorolfina y clorhidrato de neticonazol, en donde el neutralizador es hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de magnesio.
- 45

**Fig.1**

