

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 504**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/28** (2006.01)

**A61P 13/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2012 PCT/JP2012/077367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2012 E 12844042 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 2772252**

54 Título: **Preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina**

30 Prioridad:

**26.10.2011 JP 2011235407**

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

**13.10.2020**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.  
(100.0%)**

**408, Tashirodaikan-machi  
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**ATARASHI KENJI;  
SUZUKI KAZUHIRO;  
TAKEUCHI AKIO y  
KUMA HIDEKAZU**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

**ES 2 786 504 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina

**5 Campo técnico**

La invención se refiere a preparaciones de absorción transdérmica que contienen oxibutinina, particularmente a una preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina que produce una menor irritación de la piel causada por la oxibutinina. Se divulga asimismo un método de producción de la misma, y un método para reducir la irritación de la piel de una preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina.

**Técnica antecedente**

La oxibutinina es un fármaco utilizado para tratar la "vejiga hiperactiva" asociada a urgencia urinaria, micción frecuente, o similares. Hasta la fecha, la oxibutinina se administra principalmente por vía oral y se sabe que tiene efectos secundarios como xerostomía, estreñimiento o somnolencia, causados por metabolitos por el efecto de primer paso hepático. Se propone una preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina para aliviar los efectos secundarios causados por la administración oral (Literatura de patente 1).

Sin embargo, la oxibutinina, cuando se administra por vía transdérmica, puede causar irritaciones en la piel en casos raros, tales como prurito, eritema, erupción cutánea, dolor, eczema o dermatitis.

Paralelamente, la administración transdérmica de fármacos distintos de la oxibutinina también puede causar irritaciones en la piel, como eritema, dependiendo de la estructura del propio fármaco, y se han realizado esfuerzos para reducir dichas irritaciones de la piel mediante la reducción de las concentraciones de fármaco en preparaciones de absorción transdérmica y la adición de reductores de irritación de la piel a las preparaciones de absorción transdérmica, hasta el momento. La reducción de la concentración de fármaco suele ser eficaz para reducir la irritación de la piel ya que se reduce la cantidad de fármaco que entra en contacto con la piel que se administre, pero por otro lado, plantea el problema de no asegurar la cantidad absorbida requerida para tratamiento ya que la cantidad de fármaco absorbida está generalmente en proporción con la concentración de fármaco en una preparación de absorción transdérmica.

Asimismo, se han investigado muchos reductores de la irritación cutánea y se conocen reductores de la irritación cutánea eficaces contra las irritaciones cutáneas causadas por fármacos específicos. Por ejemplo, se conocen un glucósido de hidroquinona, pantetina, ácido tranexámico y lecitina como reductores de la irritación cutánea causada por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Literatura de patente 2), y se conocen el óxido de titanio y el hidróxido de aluminio como reductores de la irritación cutánea causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Literatura de patente 3). Sin embargo, estos reductores de la irritación de la piel presentaban problemas al no ser suficientemente eficaces y funcionar además solamente con fármacos específicos, etc. y, por lo tanto, existe la demanda un nuevo reductor de la irritación cutánea capaz de reducir eficazmente la irritación de la piel causada por la oxibutinina.

Se conoce la adición de esteroides a preparaciones de absorción transdérmica. Por ejemplo, se ha notificado que un derivado de esteroles obtenido por reacción de un esteroles con un ácido graso de aceite vegetal que contiene un 5,0 % o más de ácido  $\gamma$ -linolénico o un éster del mismo tiene un efecto antiinflamatorio como componente medicinal (Literatura de patente 4). Sin embargo, el efecto antiinflamatorio se describe como la reducción de la "sensación de hormigueo" de las quemaduras solares, pero no como la reducción de la irritación de la piel causada por los fármacos.

Los colesteroles no tienen actividades antiinflamatorias (Literatura de patente 5). Asimismo, se conoce la adición de colesteroles a preparaciones de absorción transdérmica como eliminadores reactivos de oxígeno (Literaturas de patentes 6 y 7). Se ha notificado que los colesteroles son eficaces para suprimir las irritaciones de la piel en una preparación transdérmica de tipo cinta (tirita) que contiene bisfosfonato (Literatura de patente 8), pero no se confirma el efecto reductor de la irritación cutánea en preparaciones transdérmicas que contienen otros fármacos.

**Lista de citas****Literatura de patente**

Literatura de patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta No. 2004-83519  
 Literatura de patente 2: Solicitud de patente japonesa abierta No. 2007-284378  
 Literatura de patente 3: Solicitud de patente japonesa abierta No. 2007-45738  
 Literatura de patente 4: Solicitud de patente japonesa abierta No. 2006-96703  
 Literatura de patente 5: Solicitud de patente japonesa abierta No. 4-501415  
 Literatura de patente 6: Solicitud de patente japonesa abierta No. 2009-143900  
 Literatura de patente 7: Solicitud de patente japonesa abierta No. 2006-348035

Literatura de patente 8: solicitud internacional WO2009/075258

La solicitud internacional WO 2005/107812 divulga una composición para administración tópica o transdérmica que comprende oxibutinina.

5 La solicitud internacional WO 2004/041188 A2 describe composiciones para administración de oxibutinina al tiempo que minimizan los eventos adversos del fármaco asociados con terapia de oxibutinina.

10 La solicitud internacional WO 2004/041187 A2 divulga un parche de matriz de oxibutinina transdérmica para proporcionar terapia de oxibutinina minimizando los eventos adversos del fármaco.

La patente estadounidense US 7921999 B1 describe un parche transdérmico que comprende oxibutinina como agente biorreactivo y glicerina como agente de reducción de irritación cutánea.

15 La patente estadounidense US 2005/0226898 A1 divulga una formulación de gel de oxibutinina para aplicación tópica.

La patente japonesa JPS63280006 A describe un componente cosmético que comprende un agente de supresión de la irritación cutánea.

## 20 **Sumario de la invención**

### **Problema técnico**

25 Un objeto de la invención es proporcionar una preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina con menor irritación cutánea.

### **Solución al problema**

30 Como resultado de estudios intensos y exhaustivos para resolver los problemas, los autores de la invención han descubierto que los colesteroles suprimen irritaciones de la piel de conejo causadas por la oxibutinina y pueden utilizarse como reductores de la irritación de la piel, por lo cual han completado así la invención.

35 La invención proporciona una preparación de absorción transdérmica en forma de un parche, tal como se define en la reivindicación 1. De acuerdo con la preparación de absorción transdérmica mencionada, se puede proporcionar una preparación de absorción transdérmica reduciéndose las irritaciones cutáneas causadas por oxibutinina cuando se aplica a la piel.

40 La preparación de absorción transdérmica es un parche. Un parche puede proporcionar la penetración de oxibutinina en la piel en una cantidad suficiente requerida para el tratamiento durante un período de 24 horas o más y también puede conllevar que se favorezca la observancia. La preparación de absorción transdérmica es un parche que comprende un sustrato y una capa de fármaco estratificada sobre al menos una superficie del sustrato, donde la capa de fármaco contiene al menos un fármaco seleccionado entre oxibutinina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, colesterol y una base adhesiva.

45 El contenido de colesterol en la preparación de absorción transdérmica es de 0,05 a 15 % en masa en relación con una cantidad total de la preparación de absorción transdérmica.

### **Efectos ventajosos de la invención**

50 De acuerdo con la invención, se puede proporcionar una preparación de absorción transdérmica con menores irritaciones cutáneas causadas por oxibutinina cuando se aplica a la piel, además de evitar los efectos secundarios causados por la administración oral. Asimismo, cuando el contenido de colesterol es 0,05 % a 15 % en masa en relación con una cantidad total de preparación de absorción transdérmica, el efecto reductor de irritación cutánea se puede ejercer de manera dependiente de la concentración.

### **Descripción de las realizaciones**

60 La preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina de la invención contiene al menos un fármaco seleccionado entre oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

65 El nombre químico de oxibutinina es 4-(dietilamino)-2-butinil  $\alpha$ -fenilciclohexilglicolato. El fármaco utilizado puede ser oxibutinina libre, una sal de oxibutinina farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de oxibutinina pueden ser una sal de ácido inorgánico o una sal de ácido orgánico, y entre los ejemplos conocidos hasta ahora, se incluyen sales de ácido inorgánico como clorhidrato, bromhidrato y silicato, así como sales de ácido orgánico como acetato, citrato, fumarato y maleato. Entre ellas, son particularmente

preferentes clorhidrato y acetato.

5 El contenido del fármaco en la preparación de absorción transdérmica puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz pero, dependiendo del tipo de preparación de absorción transdérmica, puede ser normalmente de 4 a 50 % en masa, de 5 a 30 % en masa, de 6 a 15 % en masa, y además de 10 a 15 % en masa, en relación con una cantidad total de preparación de absorción transdérmica. Cuando el contenido está dentro de este intervalo, la preparación de absorción transdérmica puede tener una cantidad de penetración de oxibutinina en la piel suficiente requerida, en combinación con menores irritaciones cutáneas causadas por oxibutinina. Además, en la memoria descriptiva, la cantidad total de preparación de absorción transdérmica significa la masa total de la porción que contiene fármaco.

10 En el caso de cintas, la cantidad total significa la masa de porción de la que se excluye una porción de sustrato y, en algunos casos, una película de revestimiento desprendible que es normalmente la masa de una porción de capa adhesiva.

15 Comouno de los mecanismos que expresan la irritación de la piel por fármaco, se realizan varios estudios sobre la reacción inmune de las células epidérmicas. Las células epidérmicas desempeñan el papel central de la inmunidad de la piel mediante la liberación extracelular de muchas sustancias inductoras de inflamación como citocina, quimiocina, mediador inflamatorio y factor de crecimiento celular o la expresión en receptores de citocina de las células, factores de adhesión y el MHC de clase II (Skin Immunity Handbook (Chuugai Medicine Co.)).

20 Entre los ejemplos de las sustancias inductoras de inflamación liberadas por células epidérmicas se incluyen interleucina (IL)-1 $\alpha$ , IL-10, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-6, IL-7, IL-15, TGF- $\alpha$ , anfirregulina, HB-EGF, bFGF, VEGF, PDGF, SCF, IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , MIP-3 $\alpha$ , IP-9, IP-10, Mig, IL-8, GRO $\alpha$ , RANTES, MCP-1, TARC, prostaglandina, leucotrieno, sustancia P, especies de oxígeno reactivas y óxidos de nitrógeno, cada uno de los cuales interactúa de manera complicada para regular intervalos extremadamente amplios de reacciones inmunes.

25 En consecuencia, en la memoria descriptiva, la reducción de la irritación cutánea significa, en una prueba *in vivo* en la que se utiliza células epidérmicas, la reducción de la generación de lo que se conoce como mediadores de la irritación cutánea como la prostaglandina E2 (PGE2), IL-1 $\alpha$ , IL-6 y IL-8 causada por un fármaco y/o, *in vivo*, la reducción de irritaciones de la piel como eritema cutáneo, formación de costra y edema causados por un fármaco.

30 La irritación cutánea se puede evaluar, por ejemplo, según el Índice de irritación primaria, IIP.

Para los reductores de irritación cutánea en la preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina de la invención, se utiliza colesterol y la cantidad de adición del mismo es de 0,05 % a 15 % en masa en relación con una cantidad total de la preparación de absorción transdérmica.

35 El esteroles es un alcohol que tiene una cadena principal esteroidea seleccionada entre colesteroles, derivados de colesterol y análogos de colesterol. Los colesteroles, en sentido estricto, son (3 $\beta$ ) colest-5-en-3-ol, y se conocen como los componentes esenciales para la membrana celular de los animales superiores. Los derivados de colesterol significan, por ejemplo, derivados de colesterol naturales o sintéticos derivados de animales, plantas, microorganismos u hongos, y entre sus ejemplos se incluyen acilo colesterol, que es un cuerpo de éster donde está unido un ácido graso a la fracción del grupo hidroxilo. Asimismo, los análogos de colesterol significan análogos de colesterol naturales o sintéticos y entre sus ejemplos se incluyen fitoesteroles, como sitosterol, estigmasterol, fucosterol, espinasterol, campesterol y brasicasterol derivados de células vegetales y ergosterol derivado de eumicetos. Se puede utilizar uno de ellos en solitario o utilizar mezclados dos o más de ellos.

45 Entre ellos, se utiliza colesterol en la invención y es más preferente colesterol derivado de la lana. El colesterol tiene la acción de reducir la irritación de la piel causada por la oxibutinina y, por lo tanto, la adición de este compuesto puede reducir la irritación de la piel causada por la oxibutinina.

50 La cantidad de adición de esteroles es, en relación con la cantidad total de la preparación de absorción transdérmica, de 0,05 % a 15 % en masa, y puede ser por ejemplo de 1 a 15 % en masa. En el caso de parches, cuando una cantidad de adición de esteroles excede 15 % en masa, no es probable que se consiga una adhesión suficiente de un parche y, por lo tanto, es preferente utilizar una cantidad de adición de menos de 15 % y puede ser por ejemplo de 1 a 15 % en masa. Además, entre los ejemplos de parche de la invención se incluyen cataplasmas y cintas, siendo particularmente preferentes las cintas sustancialmente desprovistas de agua.

La preparación de absorción transdérmica puede contener además un potenciador de absorción transdérmica. El potenciador de la absorción transdérmica que se puede utilizar puede ser cualquiera de los compuestos que están convencionalmente validados por tener la acción potenciadora de la absorción transdérmica sobre la piel. Entre sus ejemplos, se incluyen ácidos orgánicos, ácidos grasos que tienen de 6 a 20 cadenas de carbono, alcoholes grasos, ésteres de ácido graso, amida, éteres, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres y éteres orgánicos aromáticos (todos los cuales pueden ser saturados o insaturados y cíclicos, lineales o ramificados), lactatos, acetatos, compuestos de monoterpeno, compuestos de sesquiterpeno, Azona, derivados de Azona, pirroliododecano, ésteres de ácido graso de glicerol, ésteres de ácido graso de propilen glicol, ésteres de ácido graso de sorbitano (Span) polisorbato (Tween), ésteres de ácido graso de polietilén glicol, aceite de ricino polioxiétilén hidrogenado (HCO), ésteres de polioxiétilén alquilo, ésteres de ácido graso de sacarosa y aceites vegetales.

Entre los ejemplos de dichos ácidos orgánicos, se incluyen ácidos alifáticos (mono, di o tri) carboxílicos (como ácido acético, ácido propiónico, ácidos cítricos (incluyendo anhídrido cítrico), ácido isobutírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maleico, pirúvico ácido, ácidos oxálicos, ácido succínico y ácido tartárico), ácidos carboxílicos aromáticos (como ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzoico y ácido acetilsalicílico), ácidos alquil sulfónicos (como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propilsulfónico, ácido butanosulfónico y ácido polioxietilen alquil éter sulfónico), derivados del ácido alquil sulfónico (ácido N-2-hidroxiethylpiperidin-N'-2-etanosulfónico), derivados del ácido cólico (como el ácido dehidrocólico) y sus sales (p.ej., sales de metales alcalinos como sal de sodio). Entre estos ácidos orgánicos, son preferentes los ácidos carboxílicos y sus sales, siendo particularmente preferentes ácido acético, acetato de sodio y ácido cítrico. Estos ácidos orgánicos pueden utilizarse en solitario o utilizarse dos o más de ellos en combinación.

Asimismo, entre los ejemplos de otros potenciadores de la absorción transdérmica se incluyen ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol isoesteárico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurilo de hexilo, dietanolamida de ácido láurico, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, salicilato de metilo, salicilato de etilen glicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-cánfor, monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilen glicol, monolaurato de propilen glicol, monolaurato de polietilen glicol, monoestearato de polietilen glicol, polioxietilen lauril éter, HCO-60, pirrodiodecano y aceite de oliva. Entre ellos, son particularmente preferentes alcohol oleílico, alcohol laurílico, alcohol isoesteárico, dietanolamida del ácido láurico, monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilen glicol, lauril éter de polioxietileno y pirrodiodecano. Entre ellos, son preferentes ácidos grasos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, siendo particularmente preferente ácido oleico. Pueden utilizarse mezclados dos o más de estos potenciadores de la absorción transdérmicos.

En la preparación de absorción transdérmica, la relación de masa entre fármaco y esteroide puede ser de 400:1 a 1:10, de 300:1 a 1:5, de 150:1 a 1:1 y, además, de 15:1 a 1:1. Dentro de esta relación de masa, la irritación cutánea puede reducirse sin afectar a la penetración de la oxibutinina en la piel.

La forma de preparación de absorción transdérmica no está particularmente limitada, pero entre sus ejemplos se incluyen pomadas, cremas, geles, cremas en gel, linimentos, lociones, pulverizadores, aerosoles, cataplasmas y cintas. Entre ellos, son preferentes las cintas y las pomadas a base de aceite, que son formas sustancialmente desprovistas de agua, desde el punto de vista de la adhesión y la capacidad de absorción. Sin embargo, es aceptable que una composición que contiene fármacos contenga una pequeña cantidad de agua de menos del 1 % en masa derivada de las materias primas o el entorno de producción.

A continuación, se describe un parche como una preparación de absorción transdérmica de acuerdo con la invención. El parche consiste en un sustrato y una capa de fármaco estratificada sobre al menos una superficie del sustrato. La capa de fármaco contiene al menos un fármaco seleccionado entre oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables, un reductor de la irritación cutánea y una base adhesiva. Para el reductor de irritación de la piel, se utiliza colesterol.

Preferentemente, la capa de fármaco del parche está sustancialmente desprovista de agua. Sustancialmente desprovista de agua significa que la capa de fármaco está compuesta de ingredientes no acuosos. Sin embargo, es aceptable que una capa de fármaco contenga una pequeña cantidad de agua de menos del 1 % en masa derivada de las materias primas o el entorno de producción.

Entre los ejemplos de la base adhesiva (base adhesiva sensible a la presión) se incluyen bases adhesivas acrílicas, bases adhesivas de caucho y bases adhesivas de silicona. La base adhesiva acrílica utilizada preferentemente está constituida por homopolímeros o copolímeros de ésteres alquil (met)acrílicos que tienen de 4 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo o copolímeros del éster alquil (met)acrílico mencionado y otros monómeros funcionales. Además, (met)acrilo significa acrílico o metacrílico.

Las bases adhesivas específicas que se pueden utilizar son, por ejemplo, copolímero de éster octílico de ácido acrílico-ácido acrílico, solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, copolímero de éster de ácido acrílico-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo- acrilato de 2-etilhexil, adhesivos como, por ejemplo polímeros acrílicos contenidos en una solución de alanolamina de resina acrílica enumerada como adhesivo (adhesivo sensible a la presión) en el Directorio Japonés de Excipientes Farmacéuticos 2000 (editado por el Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos de Japón), Las series de adhesivos acrílicos DURO-TAK (Henkel) y las series Eudragit (Evonik Industries).

La base adhesiva acrílica no está particularmente limitada siempre y cuando contenga un copolímero que contiene al menos uno de los derivados del ácido (met)acrílico representado por acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo,

acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo y metacrilato de 2-etilhexilo, pero son deseables aquellos que contienen 50 % o más de acrilato de 2-etilhexilo.

5 Entre los ejemplos de la base adhesiva de caucho, se incluyen copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), caucho de isopreno, poliisobutileno (PIB), copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), caucho de estireno-butadieno (SBR) y polisiloxano, siendo preferentes entre ellos SIS, PIB y polisiloxanos, siendo particularmente preferentes SIS y PIB.

10 Para la base adhesiva de silicona, se utilizan los que contienen poliorganosiloxano o polidimetil siloxano como componente principal.

15 Se pueden usar dos o más de las bases adhesivas mencionadas mezcladas, y la cantidad de adición de base adhesiva puede ser normalmente, en relación con una cantidad total, de 5 a 90 % en masa, de 10 a 70 % en masa, de 10 a 50 % en peso masa, y además de 10 a 30 % en masa, a la luz de la formación de la capa de fármaco y una penetración de oxibutinina en la piel suficiente.

20 La capa de fármaco puede contener además un plastificante. Entre los ejemplos del plastificante, se incluyen aceites de petróleo como aceite de proceso de parafina, aceite de proceso de nafteno y aceite de proceso aromático; escualano escualeno aceites vegetales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite talloil y aceite de cacahuete; aceite de silicio; ésteres de ácido dibásico como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos como polibuteno y caucho de isopreno líquido; ésteres de ácido graso líquidos, como miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo y sebacato de diisopropilo; dietilen glicol; polietilen glicol; éster glicólico de ácido salicílico; propilen glicol; dipropilen glicol; triacetina; citrato de trietilo; y crotamiton. Entre ellos, son preferentes parafina líquida, polibuteno líquido, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo y laurato de hexilo, siendo particularmente preferentes polibuteno líquido, miristato de isopropilo y parafina líquida. Se pueden utilizar dos o más de estos plastificantes mezclados.

25 La cantidad de adición de plastificante puede ser normalmente, en relación con una cantidad total, de 10 a 70 % en masa, de 10 a 60 % en masa y, además, de 10 a 50 % en masa, a la luz de una penetración de oxibutinina en la piel suficiente y el mantenimiento de una fuerza cohesiva suficiente como preparación de absorción transdérmica.

30 La capa de fármaco puede contener además una resina pegajosa. Entre los ejemplos de la resina pegajosa, se incluyen colofonia, derivados de colofonia como éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada y éster de pentaeritritol de colofonia, resinas de hidrocarburos alifáticos saturados como Arkon P100 (nombre comercial, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), resinas de hidrocarburo alifático como Quintone B170 (nombre comercial, ZEON CORPORATION), resinas de terpeno, como Clearon P-125 (nombre comercial, YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.) y resina de éster maleico. Entre ellas son particularmente preferentes éster de glicerina de colofonia hidrogenada, resinas de hidrocarburo alifático saturado, resinas de hidrocarburo alifático y las resinas de terpeno.

35 La cantidad de adición de resina pegajosa puede ser normalmente, en relación con una cantidad total, de 5 a 70 % en masa, de 5 a 60 % en masa y de 10 a 50 % en masa, a la luz de una capacidad de adhesión suficiente y la irritación de la piel cuando se desprende como la preparación de absorción transdérmica.

40 El sustrato no está particularmente limitado siempre y cuando sea adecuado para soportar la capa de fármaco, y puede utilizarse un sustrato elástico o no elástico. Se pueden utilizar películas u hojas hechas de polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de etileno y acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nilón o poliuretano; laminados, productos porosos, espumas, tela o telas no tejidas de los mismos; y productos estratificados de los mismos. La capa de fármaco de un parche puede proporcionarse sobre la superficie opuesta a la superficie que entra en contacto con el sustrato, con una película de revestimiento desprendible que se desprende para su uso antes de aplicar el parche a un emplazamiento afectado. Para la película de revestimiento desprendible, se pueden utilizar polietileno, polipropileno, poliéster, poli(tereftalato) de etileno, productos tratados de liberación de molde de silicona de los mismos y papeles protectores.

45 A continuación, se describe un método para producir un parche. En el caso de un parche que utiliza una base adhesiva acrílica, se disuelven o dispersan en un disolvente un fármaco, esterol, otros aditivos según sea necesario, y una base adhesiva y se reviste directamente la solución o dispersión obtenida sobre la superficie del sustrato y se seca para formar una capa de fármaco que tiene un espesor de 30 a 200  $\mu\text{m}$ , o se reviste con la solución o dispersión mencionada un papel o película, que se trata para liberación de antemano, y se transfiere por presión la capa de fármaco obtenida, después de secarse al sustrato. Posteriormente, la capa de fármaco, con la superficie opuesta a la superficie que entra en contacto con el sustrato que se reviste con la película de recubrimiento desprendible, se corta a un tamaño adecuado para obtener un parche. Además, el orden de adición de cada componente en el método de producción mencionado es solo un ejemplo y no limitado a eso. El solvente utilizado en este método de producción no está particularmente limitado siempre y cuando sea un solvente orgánico compatible con todos los componentes que se añadan, como puedan ser la base adhesiva y los fármacos, y entre sus ejemplos se incluyen hidrocarburos aromáticos como tolueno, benceno y xileno; ésteres como acetato de etilo; hidrocarburos

halogenados como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno.

En el caso de un parche en el que se utiliza una base adhesiva de caucho, se mezclan con calentamiento la base adhesiva, plastificante y resina pegajosa, según sea necesario, utilizando una mezcladora, como por ejemplo  
 5 amasadora o mezcladora. A continuación, se añaden el fármaco, esteroles y otros aditivos, según sea necesario, se dispersan de manera homogénea y se extiende directamente la mezcla sobre el sustrato, o se extiende sobre un papel o película tratados para liberación previamente, a continuación, se comprime al sustrato para formar un laminado. Posteriormente, se corta la capa de fármaco, con la superficie opuesta a la superficie que entra en  
 10 contacto con el sustrato que se está revistiendo con la película de recubrimiento desprendible, a un tamaño adecuado para obtener un parche. Además, el orden de adición de cada componente en el método de producción anterior es solo un ejemplo, y no está limitado a éste.

La preparación de absorción transdérmica que tiene la estructura descrita también se puede producir a través de cualquiera de los métodos normalmente conocidos. Por ejemplo, se termofusiona una base adhesiva que contiene  
 15 oxibutinina, se reviste un sustrato o papel protector con ella y, a continuación, se fija con el sustrato o papel protector para obtener la preparación. Alternativamente, también es posible disolver un componente base adhesivo que contiene oxibutinina en un solvente como tolueno, hexano o acetato de etilo, extenderlo sobre un papel protector o un sustrato y fijarlo tras el secado y eliminación del disolvente con el sustrato o papel protector para obtener la  
 20 preparación.

Se divulga asimismo un método para producir una preparación de absorción transdérmica que contiene oxibutinina con menor irritación cutánea que comprende una etapa de añadir a la preparación de absorción transdérmica al menos un fármaco seleccionado entre oxibutinina y sus sales farmacéuticamente aceptables y, en relación con una  
 25 cantidad total de la preparación de absorción transdérmica, 0,05 % en masa o más de un esteroles seleccionado entre colesteroles, derivados de colesterol y análogos de colesterol; y un método para reducir la irritación cutánea de la preparación de absorción transdérmica.

**Ejemplos**

30 A continuación, se describe la invención específicamente haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos Comparativos, si bien la invención no queda limitada con los siguientes Ejemplos.

<Ejemplo de producción. Producción de parche que contiene oxibutinina>

35 Se produjeron parches que contenían oxibutinina. Se disolvieron los ingredientes en tolueno de acuerdo con cada componente y cantidad de adición, tal como se muestra en la Tabla 1 para preparar soluciones de revestimiento. Se revistió una película de liberación de molde con la solución de revestimiento (película de PET tratada con liberación de molde de silicona), se secó a 80 °C durante 15 minutos, y se estratificó sobre un sustrato (tela de PET). A continuación, se cortó la capa aleatoriamente para preparar los parches que contenían oxibutinina de los Ejemplos 1  
 40 a 14 y los Ejemplos comparativos 1 a 5. Además, los porcentajes que se muestran en la Tabla 1 se refieren a la base de la cantidad total (% en masa) de la capa adhesiva (que contiene fármacos) de los parches que contienen oxibutinina.

[Tabla 1]

	Clorhidrato de oxibutinina	SIS	Copolímero de éster acrílico	Resina de hidrocarburo saturada	Parafina líquida	Acetato de sodio	Otros	Colesterol
Ejemplo 1	15,0	17,2	1,9	40,1	14,3	9,0	2,5	0,05
Ejemplo 2	15,0	17,2	1,9	40,0	14,3	9,0	2,5	0,1
Ejemplo 3	15,0	17,1	1,9	39,8	14,2	9,0	2,5	0,5
Ejemplo 4	15,0	16,9	1,9	39,5	14,1	9,0	2,5	1
Ejemplo 5	15,0	16,5	1,8	38,5	13,7	9,0	2,5	3
Ejemplo 6	15,0	16,0	1,8	37,4	13,3	9,0	2,5	5
Ejemplo 7	15,0	15,3	1,7	35,7	12,8	9,0	2,5	8
Ejemplo 8	15,0	14,8	1,6	34,6	12,5	9,0	2,5	10
Ejemplo 9	15,0	13,7	1,5	31,9	11,4	9,0	2,5	15
Ejemplo 10	10,0	18,1	2,0	42,3	15,1	9,0	2,5	1
Ejemplo 11	10,0	17,2	1,9	40,1	14,3	9,0	2,5	5
Ejemplo 12	15,0	12,5	1,4	29,2	10,4	9,0	2,5	20
Ejemplo 13	15,0	11,3	1,3	26,5	9,4	9,0	2,5	25
Ejemplo 14	15,0	10,2	1,1	23,7	8,5	9,0	2,5	30
Ejemplo Comparativo 1	15,0	17,2	1,9	40,1	14,3	9,0	2,5	-
Ejemplo Comparativo 2	15,0	17,2	1,9	40,1	14,3	9,0	2,5	0,001

	Clorhidrato de oxibutinina	SIS	Copolímero de éster acrílico	Resina de hidrocarburo saturada	Parafina líquida	Acetato de sodio	Otros	Colesterol
Ejemplo Comparativo 3	15,0	17,2	1,9	40,1	14,3	9,0	2,5	0,005
Ejemplo Comparativo 4	15,0	17,2	1,9	40,1	14,3	9,0	2,5	0,01
Ejemplo Comparativo 5	10,0	18,4	2,0	42,8	15,3	9,0	2,5	-

<Experimento 1. Capacidad de liberación de oxibutinina y penetración en la piel>

5 Se sometió a conejos hembra JW de 19 semanas de vida al experimento de liberación. Se agruparon conejos afeitados de modo que su estado dorsal fuera el mismo y se fijaron preparaciones de 1,5 cm x 1,5 cm del Ejemplo 5 y el Ejemplo Comparativo 1 a la piel dorsal de cada individuo y se desprendieron 24 horas después (1ª administración). Se permitió un período de lavado de 24 horas después del desprendimiento, se fijaron las preparaciones del mismo tamaño en el mismo emplazamiento que la primera administración del mismo grupo y se desprendieron 24 horas más tarde (2ª administración). Se analizaron las cantidades de clorhidrato de oxibutinina de los parches recogidos después desprenderlos por HPLC para determinar la cantidad liberada de oxibutinina y la velocidad de liberación por unidad de área. La tabla 2 muestra los resultados. Se pudo deducir de la Tabla 2 que la adición de colesterol no afectó sustancialmente a la liberación de oxibutinina.

[Tabla 2]

Parche	Cantidad liberada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Tasa de liberación (%)
Ejemplo comparativo 1, 1ª administración (0 % colesterol/15 % clorhidrato de oxibutinina contenido)	1200 $\pm$ 280	24,0 $\pm$ 5,6
Ejemplo 5, 1ª administración (3 % colesterol/15 % clorhidrato de oxibutinina contenido)	1340 $\pm$ 240	28,0 $\pm$ 5,1
Ejemplo comparativo 1, 2ª administración (0 % colesterol/15 % clorhidrato de oxibutinina contenido)	1360 $\pm$ 340	27,0 $\pm$ 6,7
Ejemplo 5 1, 2ª administración (3 % colesterol/15 % clorhidrato de oxibutinina contenido)	1310 $\pm$ 150	28,0 $\pm$ 3,2

15 A continuación, en la prueba de penetración de la piel del ratón sin pelo (Hr-, hembra, 8 semanas de vida), se midieron los parches del Ejemplo 5 y el Ejemplo comparativo 1 a lo largo del tiempo. Se fijaron tres preparaciones cada una a las pieles extraídas del ratón sin pelo para que la piel de la misma persona no se usara para la misma preparación para su análisis. Se colocó la piel en una celda vertical de Franz, que estaba completamente cargada con solución salina fisiológica y conectada con una bomba de rodillos y un colector de fracciones usando tubos. A continuación, se conectan un tanque de circulación de la celda y un tanque de circulación de temperatura controlada ajustado a 37°C utilizando un tubo y se recogió el líquido del receptor cada 2 horas mientras se agitaba en un multirreductor. Como resultado, se reveló que la penetración en la piel de la preparación de oxibutinina a la que se añadieron colesterol es sustancialmente equivalente a la que no se añadieron colesterol.

<Experimento 2. Efecto reductor de la irritación cutánea con una preparación que contiene clorhidrato de oxibutinina al 15 %>

30 Se sometieron al experimento conejos hembra JW de 19 semanas de vida. Se agruparon los conejos afeitados de manera que el estado dorsal fuera el mismo y se fijaron 1,5 cm x 1,5 cm de una preparación que contenía clorhidrato de oxibutinina al 15 % a la piel dorsal de cada individuo dos veces en el mismo emplazamiento (tiempo de fijación: 24 horas, intervalo de dosis: período de lavado de 24 horas). Después de completar la segunda administración, se evaluaron el eritema y el edema en el emplazamiento de aplicación a las 1, 24 y 48 horas después del desprendimiento de acuerdo con los criterios propuestos por Draize et al. (Referencia; Draize JH et al., J Pharmacol Exp Ther. 1944; 82: 377-390) y se calculó el Índice de irritación primaria (IIP) para la piel a partir del valor de puntuación promedio de 3 puntos a las 1, 24 y 48 horas después del desprendimiento. El valor relativo de IIP de cada preparación con el Ejemplo comparativo 1 (0 % de colesterol/15 % de preparación que contiene clorhidrato de oxibutinina) se definió como la relación de supresión y se muestra según los rangos a continuación. En la Tabla 3, se muestran los resultados. Se pudo deducir de la Tabla 3 que cuando el contenido de colesterol es 0,05 % o más, se observó un alto efecto reductor contra la irritación primaria de la piel del conejo causado por la oxibutinina, y el efecto reductor aumenta de manera dependiente de la concentración de colesterol.

- 45 A: 51 % o más de relación de supresión  
 B: 21 a 50 % de relación de supresión  
 C: 1 a 20 % de relación de supresión  
 D: Sin efecto de supresión

[Tabla 3]

Parche que contiene clorhidrato de oxibutinina al 15 %	Concentración de colesterol	Relación de supresión
Ejemplo comparativo 1	0 %	-
Ejemplo comparativo 2	0,001 %	D
Ejemplo comparativo 3	0,005 %	D
Ejemplo comparativo 4	0,01 %	D
Ejemplo 1	0,05 %	B
Ejemplo 2	0,1 %	B
Ejemplo 3	0,5 %	B
Ejemplo 4	1 %	A
Ejemplo 5	3 %	A
Ejemplo 6	5 %	A
Ejemplo 7	8 %	A
Ejemplo 8	10 %	A
Ejemplo 9	15 %	A

5 <Experimento 3. Efecto reductor de la irritación cutánea en una preparación que contiene clorhidrato de oxibutinina al 10 %>

10 Se llevó a cabo la misma evaluación que en el Experimento 2 con la preparación que contiene clorhidrato de oxibutinina al 10 %. En la Tabla 4 se muestran los resultados. De acuerdo con la Tabla 4, cuando el contenido de colesterol es 1 % o más, se encontró un alto efecto reductor de la irritación cutánea contra la irritación cutánea causado por el parche que contiene clorhidrato de oxibutinina al 10 %.

[Tabla 4]

Parche que contiene clorhidrato de oxibutinina al 10 %	Concentración de colesterol	Relación de supresión
Ejemplo comparativo 5	0 %	-
Ejemplo 10	1 %	A
Ejemplo 11	5 %	A

15 <Experimento 4. Cambios en el valor de adherencia de sonda por adición de colesterol>

20 Se midió la fuerza (gF) requerida para desprender una sonda de la superficie adhesiva utilizando un aparato de pruebas de pegajosidad de sonda (Rigaku Corporation) permitiendo que la sonda se acercara a una velocidad de 5 mm/s desde la parte inferior hasta una muestra de preparación montada con la superficie adhesiva hacia abajo, y permitiendo que la sonda se moviera hacia abajo a una velocidad constante después de entrar en contacto durante un segundo. Se realizó 3 veces el procedimiento para cada preparación para calcular el valor promedio. En la Tabla 5 se muestran los resultados. De acuerdo con la Tabla 5, cuando el contenido de colesterol excede el 15 %, la adhesividad se reduce enormemente, probablemente sin asegurar la función sea un parche.

[Tabla 5]

Parche que contiene clorhidrato de oxibutinina al 15 %	Concentración de colesterol	Valor promedio de pegajosidad de sonda (gF)
Ejemplo comparativo 1	0 %	184
Ejemplo 4	1 %	122
Ejemplo 5	3 %	148
Ejemplo 6	5 %	136
Ejemplo 7	8 %	149
Ejemplo 8	10 %	121
Ejemplo 9	15 %	126
Ejemplo 12	20 %	85
Ejemplo 13	25 %	42
Ejemplo 14	30 %	23

25 <Experimento 5. Cambios en la adherencia del parche por adición de colesterol>

30 Se produjeron los parches a - e, que no contienen oxibutinina, de acuerdo con las formulaciones mostradas en la Tabla 6, a continuación, de la misma manera que el método del Ejemplo de producción. A continuación, se cortaron aleatoriamente los parches y se sometieron a la prueba de adhesión. Además, los contenidos que se muestran en la Tabla 6 son relativos a una cantidad total (% en masa) de la capa adhesiva del parche que contiene oxibutinina.

[Tabla 6]

Parche	I) SIS/PIB	Relación SIS/PIB	II) Copolímero éster acrílico	Relación I/II	Resina de hidrocarburo saturada	Parafina líquida	Acetato sódico	Colesterol	Otros
a	16,2	10/0	4,0	8/2	42,5	19,2	9	5	4,1
b	16,7	7/3	4,2	8/2	44,0	19,9	8	3	4,2
c	16,4	7/3	4,1	8/2	43,0	19,5	8	5	4,0
d	19,7	10/0	2,2	1/9	45,9	20,8	9	0	2,4
e	18,2	10/0	2,0	1/9	42,5	19,2	9	5	4,1

Se llevó a cabo la prueba de pegajosidad (adhesión) de la siguiente manera. Se fijó cada uno de los parches a - e al área abdominal inferior de aproximadamente 20 sujetos adultos sanos durante 24 horas y se evaluó el estado de adhesión de cada parche según la puntuación según los siguientes criterios. Para cada parche, se hizo el total de las puntuaciones obtenidas sobre el estado de adhesión y el valor obtenido dividiendo el valor total de cada uno de los Parches a-e por el valor total del Parche d (control) se define como la pegajosidad (%). Los resultados de la prueba se muestran en la siguiente Tabla 7.

- 5
- 10 Puntuación 0: parche desprendido  
 Puntuación 2: 1/2 o más del área del parche desprendida  
 Puntuación 4: aproximadamente 1/3 del área del parche desprendida  
 Puntuación 6: aproximadamente 1/5 del área del parche desprendida  
 Puntuación 8: aproximadamente 1/10 del área parche desprendida
- 15 Puntuación 10: ninguna parte desprendida

[Tabla 7]

Parche	a	b	c	d	e
Pegajosidad (%)	69	106	103	100	68

- 20 Se puede deducir de la Tabla 7 que el Parche a y el Parche e, que contienen 5 % de colesterol, tenían una adherencia reducida en comparación con el Parche de control d, desprovisto de colesterol. Sin embargo, se observó que cuando la base adhesiva se cambió a SIS + PIB (Parche b Parche c) de SIS solamente (Parche a y Parche e), se recuperó la adherencia aproximadamente al mismo nivel que el del control. En consecuencia, se ha entendido que es posible mejorar la adherencia cuando el parche al que se añadieron colesterol contiene además PIB (poliisobutileno) como base adhesiva en comparación con los parches que no contienen PIB. Esto se aplica de
- 25 forma similar al parche que contiene oxibutinina como fármaco.

### Susceptibilidad de aplicación industrial

- 30 La invención puede proporcionar una preparación de absorción transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1 con menores irritaciones cutáneas causadas por la oxibutinina cuando se aplica a la piel, así como evitar los efectos secundarios causados por la administración oral. Además, cuando el contenido de esteroides es de 0,05 % a 15 % en masa en relación con una cantidad total de la preparación de absorción transdérmica, el efecto reductor de la irritación de la piel se puede ejercer de manera dependiente de la concentración.

35

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche que comprende: un sustrato y una capa de fármaco estratificada sobre al menos una superficie del sustrato,  
5 donde la capa de fármaco comprende al menos un fármaco seleccionado entre oxibutinina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma; y una base adhesiva; y de 0,05 a 15 % en masa de colesterol, en relación con una masa total de la capa de fármaco.
- 10 2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, donde el contenido del fármaco es de 5 a 30 % en masa en relación con la cantidad total de la capa de fármaco.
3. El parche de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el contenido de colesterol es de 1 a 15 % en masa en relación con una cantidad total de la capa de fármaco.