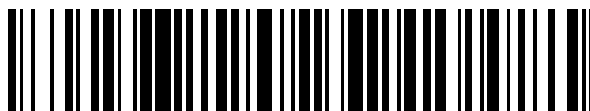


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 573**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013** **E 13186515 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020** **EP 2712612**

54 Título: **Preparación de parche que contiene óxido de amina**

30 Prioridad:

28.09.2012 JP 2012217880

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

21.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NISHIMURA, MASATO;
INOUE, YOSHITAKA y
ITO, YOSHIAKI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 788 573 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 parche que contiene óxido de amina

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una preparación de parche que muestra una superior capacidad de absorción transdérmica de un fármaco.

Antecedentes de la invención

La preparación para absorción transdérmica tiene muchas ventajas. Sin embargo, dado que muchos fármacos muestran baja capacidad de absorción transdérmica, no hay muchos fármacos realmente formulados en preparaciones para absorción transdérmica, y se ha deseado una técnica para mejorar la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco.

Hasta ahora se han considerado diversos métodos para mejorar la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco. Por ejemplo, el documento de patente 1 muestra el uso de al menos un tipo de excipiente (potenciador de permeación o solubilizante) seleccionado de óxido de amina, ácido graso insaturado, miristato de isopropilo, lauroglicol, α -terpineol, poli(etilenglicol), éster de sorbitán, ácido láctico, dimetilsulfóxido y sus combinaciones, para mejorar la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco, la olanzapina.

El documento de patente 2 describe composiciones para la administración transdérmica de olanzapina. Las composiciones incluyen olanzapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un adhesivo sensible a la presión, y un excipiente, tal como un potenciador de permeación y/o un solubilizante de olanzapina. Se dice que las composiciones son útiles para el tratamiento de ciertos trastornos psiquiátricos, por ejemplo esquizofrenia y manía bipolar.

El documento de patente 3 describe una preparación transdérmica que comprende capas apiladas secuencialmente de una capa de respaldo, una capa de barrera, una capa adhesiva de fármaco y una capa antiadherente, en donde la capa adhesiva de fármaco contiene un fármaco seleccionado del grupo que consiste en fentanilo, un análogo del mismo y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un potenciador de permeación del fármaco a través de la piel, y un adhesivo de poli(acrilato), que muestra una alta permeación a través de la piel con una dosis baja de fármaco, equivalente a una con alta dosis de fármaco, aumentando la tasa de permeación del fármaco a través de la piel.

[Lista de documentos]

[documentos de patente]

documento de patente 1: JP-A-2007-511605

documento de patente 2: WO 2005/049090

documento de patente 3: EP-A-2759294

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

El problema a resolver por la presente invención es proporcionar una preparación de parche que muestra una superior capacidad de absorción transdérmica de un fármaco.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos con la intención de resolver el problema mencionado anteriormente, y encontraron que la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco puede mejorarse notablemente usando una combinación de óxido de amina y el componente líquido de baja polaridad mencionado a continuación. Además, han descubierto que la capacidad de absorción transdérmica de un fármaco puede mejorarse aún más usando el componente líquido de alta polaridad mencionado a continuación junto con la combinación mencionada anteriormente. La presente invención basada en tales descubrimientos es como se describe a continuación.

[1] Una preparación de parche que comprende un soporte y una capa adhesiva sobre al menos una superficie del soporte, en donde la capa adhesiva comprende un fármaco, óxido de amina, miristato de isopropilo, y una base adhesiva, y la capa adhesiva tiene un contenido de óxido de amina de 0,1 – 5% en peso y un contenido de miristato de isopropilo de 30 – 50% en peso.

[2] La preparación de parche de [1] mencionada anteriormente, en donde la base adhesiva es polímero acrílico y/o

un polímero a base de caucho.

[3] La preparación de parche de [1] o [2] mencionadas anteriormente, en donde el óxido de amina es óxido de dimetil-lauril-amina.

[4] La preparación de parche de [1] – [3] mencionadas anteriormente, en donde la capa adhesiva comprende además un componente líquido de alta polaridad a base de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sebacato de diisopropilo, ácido oleico, alcohol láurico, ácido isoesteárico, sebacato de dietilo, monolaurato de propilenglicol, adipato de diisopropilo, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monocaprilato de propilenglicol, polioxietilen(2)-lauril-éter, ácido decanoico, trioleato de polioxietilen(20)-sorbitán, triestearato de polioxietilen(20)-sorbitán, monolaurato de sorbitán, alcohol bencílico, polioxietilen(4.2)-lauril-éter, ácido valproico, ácido octanoico, triacetina, carbonato de propileno, citrato de trietilo, polioxietilen(9)-lauril-éter, 1-metil-2-pirrolidona, monooleato de polioxietilen(20)-sorbitán, monoestearato de polioxietilen(20)-sorbitán, monopalmitato de polioxietilen(20), monolaurato de polioxietilen(20), dimetilsulfóxido, dipropilenglicol, triisopropanolamina, ácido levulínico, dietilenglicol-monoetil-éter, diisopropanolamina, 1,3-butilenglicol, monoisopropanolamina, trietanolamina, propilenglicol, dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, y glicerol, y tiene un contenido de componente líquido de alta polaridad no superior a 20% en peso.

[5] La preparación de parche de [4] mencionada anteriormente, en donde el componente líquido de alta polaridad es a base de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en monoisopropanolamina, trietanolamina, propilenglicol, dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, y glicerol.

[6] La preparación de parche de [5] mencionada anteriormente, en donde el componente líquido de alta polaridad es a base de ácido láctico.

Efecto de la invención

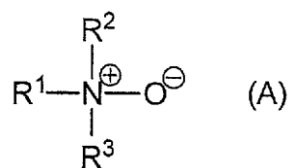
Según la presente invención, se obtiene una preparación de parche que muestra una superior capacidad de absorción transdérmica de un fármaco.

Descripción de realizaciones

La preparación de parche de la presente invención tiene una capa adhesiva en al menos una superficie de un soporte, y la capa adhesiva contiene un fármaco, óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y una base adhesiva. A continuación, cada componente de la capa adhesiva se explica primero, y después se explica el soporte.

[Óxido de amina]

Óxido de amina significa un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) en donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente un grupo orgánico.



Solo se puede usar un tipo de óxido de amina o se pueden usar dos o más tipos del mismo en combinación. Como óxido de amina, se puede usar óxido de amina cíclico en donde dos cualesquiera de R^1 , R^2 y R^3 se enlazan para formar un anillo (por ejemplo, N-óxido de piridina, N-óxido de N-metilmorfina, etc.). Sin embargo, se usa preferiblemente óxido de amina de cadena que no forma un anillo.

En el óxido de amina de cadena, R^1 , R^2 y R^3 son preferiblemente cada uno independientemente un grupo alquilo (C_1 - C_{20}) que opcionalmente tiene uno o más sustituyentes. El grupo alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada, preferiblemente lineal. Los ejemplos del sustituyente del grupo alquilo incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo), un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo que tiene 1-4 átomos de carbono, y similares, con preferencia dada a un grupo hidroxilo.

Más preferiblemente, en el óxido de amina de cadena, R^1 es un grupo alquilo no sustituido que tiene 10-20 átomos de carbono, y R^2 y R^3 son cada uno independientemente un grupo alquilo (C_1 - C_8) que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo. Más preferiblemente, R^1 es un grupo alquilo no sustituido que tiene 10-20 átomos de carbono, y R^2 y R^3 son cada uno un grupo alquilo (C_1 - C_4) que opcionalmente tiene un grupo hidroxilo.

Ejemplos de óxido de amina de cadena incluyen óxido de dimetil-lauril-amina (nombre trivial: óxido de lauramina, CAS No. 1643-20-5), óxido de bis(2-hidroxietil)-lauril-amina (nombre trivial: óxido de dihidroxietil lauramina, CAS No. 2530-44-1) y similares. El óxido de dimetil-lauril-amina es particularmente preferible.

El contenido de óxido de amina en la capa adhesiva es de 0,1 - 5% en peso, preferiblemente 0,2 - 4,5% en peso, más preferiblemente 0,5 - 4% en peso. Cuando el contenido de óxido de amina es inferior al 0,1% en peso, el fármaco puede no mostrar una capacidad de absorción transdérmica suficientemente alta. Por otra parte, cuando el contenido de óxido de amina sobrepasa el 5% en peso, la irritación de la piel a veces llega a ser alta.

5 [Componente líquido de baja polaridad]

En la presente invención, el componente líquido de baja polaridad es un componente líquido a base de un compuesto orgánico que tiene un ángulo de 0-19°, calculado a partir de la siguiente fórmula (I):

$$\text{ángulo (}^\circ\text{)} = \arctan (\text{valor inorgánico/valor orgánico}) \times (180/\pi) \quad (\text{I})$$

10 y usando un valor inorgánico y un valor orgánico en un diagrama conceptual orgánico (en lo sucesivo a veces abreviado como un “ángulo en un diagrama conceptual orgánico”). La variable de la función trigonométrica inversa (es decir, arcotangente) de la fórmula (I) mencionada anteriormente es en radianes, y $(180/\pi)$ es un coeficiente para convertir el valor de radianes en el ángulo (°).

15 En la presente invención, el “componente a base del compuesto orgánico” puede ser solo un tipo de compuesto orgánico, o una mezcla de dos o más tipos de compuestos. Además, el “componente líquido” significa un componente que tiene fluidez a 32°C. El “componente que tiene fluidez” es un componente que tiene una viscosidad de no más de 1×10^6 mPa·s medida con un viscosímetro giratorio de placa cónica a 0,5 RPM y 32°C.

20 En el diagrama conceptual orgánico mencionado anteriormente, las propiedades de un compuesto se dividen en valor orgánico que muestra el nivel de enlace covalente (hidrofobicidad) y valor inorgánico que muestra el nivel de enlace iónico (naturaleza hidrófila), y un compuesto orgánico se representa en coordenadas ortogonales con el valor orgánico en el eje x (eje orgánico), y el valor inorgánico en el eje Y (eje inorgánico). El diagrama conceptual orgánico se explica con detalle en “New edition Organic Conceptual Diagram Foundation and Application” (YOSHIO KOUDA, YOSHIRO SATOU, YOSHIO HONMA, nueva edición, SANKYO PUBLISHING, 30 de Noviembre, 2008). En general, un compuesto más cercano al eje x (eje orgánico) muestra una mayor hidrofobicidad, y un compuesto más cercano al eje Y (eje inorgánico) muestra una mayor naturaleza hidrófila.

25 En la presente invención, el componente líquido de baja polaridad es miristato de isopropilo.

El contenido del componente líquido de baja polaridad en la capa adhesiva es de 30 – 50% en peso, preferiblemente 30 – 45% en peso, más preferiblemente 30 – 40% en peso. Cuando el contenido del componente líquido de baja polaridad es inferior al 30% en peso, el fármaco no puede mostrar una capacidad de absorción transdérmica suficientemente alta. Por otra parte, cuando el contenido del componente líquido de baja polaridad sobrepasa el 50% en peso, la retención de la forma de la capa adhesiva se vuelve baja, lo que pueda causar extrusión de adhesivo durante la conservación de la preparación de parche y residuo de adhesivo en la superficie de la piel después de desprenderse de ésta la preparación de parche.

35 La relación en peso del componente líquido de baja polaridad y el óxido de amina en la capa adhesiva (es decir, componente líquido de baja polaridad / óxido de amina) es preferiblemente de 5 – 100, más preferiblemente 10 – 80, aún más preferiblemente 20 – 50. Cuando la relación en peso es inferior a 5, la irritación de la piel a veces se vuelve alta. Por otra parte, cuando la relación en peso sobrepasa 100, el fármaco a veces no muestra una capacidad de absorción transdérmica suficientemente alta.

[Componente líquido de alta polaridad]

40 La capa adhesiva contiene preferiblemente un componente líquido de alta polaridad. El componente líquido de alta polaridad en la presente invención es un componente líquido a base de un compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 20 - 80°. El compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 20 – 80° y que tiene fluidez a 32°C se usa directamente como un componente líquido de alta polaridad. Por otro lado, un compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 20 – 80°, que es sólido a 32°C, se puede usar como un componente líquido de alta polaridad mezclando el compuesto con un compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 20 – 80° y que tiene fluidez a 32°C y preparando la mezcla como un líquido. Además, un compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 20 – 80°, que es sólido a 32°C, se puede usar como un componente líquido de alta polaridad preparando el compuesto como una disolución acuosa. En dicha disolución acuosa, la concentración del compuesto orgánico en la disolución acuosa no debe ser inferior al 80% en peso, preferiblemente no inferior al 85% en peso, de modo que la propiedad del compuesto orgánico que tiene un ángulo en un diagrama conceptual orgánico de 20 – 80° se pueda reflejar suficientemente en la disolución acuosa.

55 Como se muestra en los Ejemplos mencionados más adelante, cuando un componente líquido de alta polaridad se usa además de la combinación de óxido de amina y componente líquido de baja polaridad, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco se puede mejorar sinérgicamente. Para el componente líquido de alta polaridad se puede usar un tipo o dos o más tipos del compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual

orgánico, de 20 – 80°

El componente líquido de alta polaridad se divide en

(i) el primer componente líquido de alta polaridad a base de un compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 20 – 59°,

5 (ii) el segundo componente líquido de alta polaridad a base de un compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 60 – 69°, y

(iii) el tercer componente líquido de alta polaridad a base de un compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 70 – 80°.

10 Los ejemplos del compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 20 – 59° a usar para el primer componente líquido de alta polaridad incluyen sebacato de diisopropilo (22°), ácido oleico (23°), alcohol láurico (23°), ácido isoesteárico (23°), sebacato de dietilo (23°), monolaurato de propilenglicol (28°), adipato de diisopropilo (29°), monooleato de sorbitán (29°), monoestearato de sorbitán (31°), monopalmitato de sorbitán (33°), monocaprilato de propilenglicol (36°), polioxietilen(2)-lauril-éter (36°), ácido decanoico (37°), trioleato de polioxietilen(20)-sorbitán (38°), triestearato de polioxietilen(20)-sorbitán (39°), monolaurato de sorbitán (39°), alcohol bencílico (39°), polioxietilen(4.2)-lauril-éter (44°), ácido valproico (45°), ácido octanoico (43°), triacetina (45°), 15 carbonato de propileno (48°), citrato de trietilo (49°), polioxietilen(9)-lauril-éter (51°), 1-metil-2-pirrolidona (55°), monooleato de polioxietilen(20)-sorbitán (56°), monoestearato de polioxietilen(20)-sorbitán (57°), monopalmitato de polioxietilen(20) (58°), monolaurato de polioxietilen(20) (59°), y similares. Solo se puede usar un tipo de éstos, o dos o más tipos de los mismos se pueden usar en combinación.

20 Los ejemplos del compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 60 – 69° a usar para el segundo componente líquido de alta polaridad incluyen dimetilsulfóxido (60°), dipropilenglicol (61°), triisopropanolamina (64°), ácido levulínico (65°), dietilenglicol-monoetil-éter (66°), diisopropanolamina (66°), 1,3-butilenglicol (68°) y similares. Solo se puede usar un tipo de éstos, o dos o más tipos de los mismos se pueden usar en combinación.

25 Los ejemplos del compuesto orgánico que tiene un ángulo, en un diagrama conceptual orgánico, de 70 – 80° a usar para el tercer componente líquido de alta polaridad incluyen monoisopropanolamina (71°), trietanolamina (72°), propilenglicol (73°), dietanolamina (73°), ácido láctico (77°), monoetanolamina (77°), glicerol (79°) y similares. Solo se puede usar un tipo de éstos, o dos o más tipos de los mismos se pueden usar en combinación.

30 Desde el punto de vista de la capacidad de absorción transdérmica de fármacos, el componente líquido de alta polaridad es preferiblemente el segundo componente líquido de alta polaridad y/o el tercer componente líquido de alta polaridad, y el tercer componente líquido de alta polaridad es más preferible.

35 Cuando el contenido del componente líquido de alta polaridad en la capa adhesiva es demasiado alto, el componente líquido de alta polaridad se separa o aflora desde la base adhesiva, y no se puede obtener una preparación de parche que tenga adhesividad. Por tanto, el contenido del componente líquido de alta polaridad en la capa adhesiva está limitado a no más del 20% en peso. Cuando se usa un componente líquido de alta polaridad, el contenido del mismo en la capa adhesiva es preferiblemente de 0,1 – 15% en peso, más preferiblemente 1 – 10% en peso.

40 Cuando se usa un componente líquido de alta polaridad, la relación en peso del componente líquido de alta polaridad al óxido de amina en la capa adhesiva (es decir, componente líquido de alta polaridad / óxido de amina) es preferiblemente de 1 – 100, más preferiblemente 2 – 50, aún más preferiblemente 5 – 30. Cuando la relación en peso es menor que 1, la irritación de la piel a veces se vuelve alta. Por otra parte, cuando la relación en peso excede de 100, el fármaco a veces no muestra una capacidad de absorción transdérmica suficientemente alta.

[Base adhesiva]

45 La base adhesiva significa un polímero que constituye una matriz de una capa adhesiva. La base adhesiva se mezcla cuando sea necesario con el agente de adhesividad mencionado más adelante y constituye un adhesivo. Solo se puede usar un tipo de base adhesiva, o se pueden usar o dos o más tipos de la misma en combinación. Los ejemplos de la base adhesiva incluyen polímeros acrílicos tales como un polímero a base de (met)acrilato y similares; polímeros a base de caucho tales como un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, un copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, poli(isopreno), poli(isobutileno), poli(butadieno) y similares; 50 polímeros a base de silicona tales como un caucho de silicona, una base de dimetilsiloxano, una base de difenilsiloxano y similares; y similares. Entre éstas, son preferibles un polímero acrílico y un polímero a base de caucho, y es más preferible un polímero acrílico.

Los ejemplos del polímero acrílico incluyen copolímeros de

(i) (met)acrilato de alquilo (en adelante, a veces abreviado como “monómero principal”),

(ii) un monómero funcional que tiene un doble enlace insaturado y un grupo funcional, y

5 (iii) otro monómero según sea necesario. Solo se puede usar un tipo del monómero principal, el monómero funcional y otro monómero, o se pueden usar dos o más tipos de los mismos en combinación.

En el copolímero mencionado anteriormente, el contenido del monómero principal es preferiblemente de 35 – 99,9% en peso, más preferiblemente 50 – 98,9% en peso, el contenido del monómero funcional es preferiblemente de 0,1 – 15% en peso, más preferiblemente 0,1 – 10% en peso, y el contenido de otro monómero es preferiblemente de 0 – 50% en peso, más preferiblemente 1 – 40% en peso.

10 El grupo alquilo del monómero principal (es decir, (met)acrilato de alquilo) tiene preferiblemente 4 – 13 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen butilo, pentilo, hexilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo y similares. Como monómero principal, son preferibles acrilato de 2-etilhexilo y metacrilato de 2-etilhexilo, y es más preferible el acrilato de 2-etilhexilo.

15 Los ejemplos del grupo funcional del monómero funcional incluyen un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo amino, un grupo amido y similares. Cuando dos o más grupos carboxilo están presentes en el monómero funcional, se pueden unir entre sí para formar una estructura de anhídrido de ácido. Los ejemplos del monómero funcional incluyen monómeros que contienen grupos carboxilo tales como ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico y similares; monómeros que contienen grupos hidroxilo tales como (met)acrilato de hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo y similares; monómeros que contienen grupos amino tales como (met)acrilato de aminoetilo, (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de *terc*-butilaminoetilo y similares; monómeros que contienen grupos amido tales como (met)acrilamida, dimetil-(met)acrilamida, N-metilpropan-(met)acrilamida, N-vinilacetamida y similares; monómeros que contienen grupos alcoxilo tales como (met)acrilato de metoxietilo, (met)acrilato de etoxietilo, (met)acrilato de metoxietilenglicol, (met)acrilato de metoxidietilenglicol, (met)acrilato de metoxipolietilenglicol, (met)acrilato de metoxipolipropilenglicol y similares; y similares. Entre éstos, es preferible un monómero que contiene el grupo carboxilo, y el ácido (met)acrílico es más preferible desde los puntos de vista de adhesividad sensible a la presión y cohesión de la capa adhesiva, capacidad de liberación de un fármaco contenido en la capa adhesiva y similares.

20 Los ejemplos de otro monómero incluyen (met)acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, vinilpirrolidona, vinilpiperidona, vinilpirimidina, vinilpiperazina, vinilpirrol, vinilimidazol, vinilcaprolactama, viniloxazol y similares. Entre éstos, es preferible la N-vinil-2-pirrolidona.

30 Como polímero acrílico, es preferible un terpolímero de acrilato de 2-etilhexilo (monómero principal), ácido acrílico (monómero funcional) y N-vinil-2-pirrolidona (otro monómero) ya que muestra una buena adhesividad a la piel humana, y adhesión y desprendimiento se pueden repetir fácilmente. La relación en peso del terpolímero (es decir, acrilato de 2-etilhexilo:ácido acrílico:N-vinil-2-pirrolidona) es preferiblemente 50 – 98,9:0,1 – 10:1 – 40.

35 Aunque la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico varía dependiendo de la composición del copolímero, generalmente es de -100°C a -10°C, preferiblemente -90°C a -20°C, en vista de la adhesividad como preparación de parche. La temperatura de transición vítrea es un valor medido de un calorímetro diferencial de barrido. El peso molecular medio ponderado absoluto del polímero acrílico (valor de cromatografía de penetrabilidad / detector de dispersión de luz láser multiángulo) es preferiblemente 1×10^5 – 6×10^6 , más preferiblemente 3×10^5 – 5×10^6 , aún más preferiblemente 1×10^6 – 4×10^6 .

40 Cuando se usa un polímero acrílico como base adhesiva, se puede someter a un tratamiento de reticulación mediante un método de reticulación adecuado. Al aplicar un tratamiento de reticulación, la capa adhesiva se convierte en un estado de gel, que puede suprimir la efusión de un componente de la capa adhesiva, y proporcionar una fuerza cohesiva apropiada a la capa adhesiva. El tratamiento de reticulación puede ser cualquiera de los tratamientos de reticulación física por irradiación con radiación tales como irradiación con UV, irradiación con haz de electrones y similares; tratamientos de reticulación química usando un agente de reticulación tal como un compuesto de poli(isocianato), peróxido orgánico, sal metálica orgánica, alcoholato metálico, compuesto quelato metálico, compuesto polifuncional y similares. Cuando se usa un agente de reticulación, aunque la cantidad del mismo a añadir varía dependiendo del tipo de agente de reticulación y el polímero acrílico, es generalmente de 0,1 – 2 partes en peso, preferiblemente 0,15 – 1 partes en peso, en relación con 100 partes en peso del polímero acrílico.

50 El peso molecular medio viscosimétrico del polímero a base de caucho es preferiblemente de 10.000 – 10.000.000, más preferiblemente 40.000 – 5.000.000. El peso molecular medio viscosimétrico se obtiene calculando el índice Staudinger (J_0) de acuerdo con la ecuación de Schulz-Blaschke a partir del tiempo de flujo del capilar del viscosímetro de Ubbelohde's a 20°C, y aplicando el valor de J_0 a las siguientes ecuaciones.

55

[fórmula 1]

$$J_0 = \eta_{sp} / \{ c(1 + 0,31\eta_{sp}) \} \quad (\text{ecuación de Schulz-Blaschke})$$

$$\eta_{sp} = t/t_0 - 1$$

t: tiempo de flujo de la disolución (según la corrección de Hagenbach-Couette)

5 t₀: tiempo de flujo del disolvente (según la corrección de Hagenbach-Couette)

c: concentración de la disolución (g/cm³)

$$J_0 = 3,06 \times 10^{-2} Mv^{0,65}$$

Mv: peso molecular medio viscosimétrico

10 El polímero a base de caucho contiene preferiblemente al menos un tipo seleccionado de poli(isobutileno), poli(isopreno) y el copolímero de bloques de estireno-dieno-estireno como componente principal, más preferiblemente contiene al menos un tipo seleccionado de poli(isobutileno), poli(isopreno), copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno (SBS) y copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS) como componente principal. En la presente invención, el "componente principal" significa que la cantidad total del al menos un tipo, mencionado anteriormente, no es inferior al 50% en peso del total del polímero a base de caucho y del
15 agente de adhesividad. Una mezcla de un polímero a base de caucho que contiene un poli(isobutileno) de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio viscosimétrico de 3.000.000 – 5.000.000 y un poli(isobutileno) de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio viscosimétrico de 40.000 – 85.000 en una relación en peso de 95:5 – 5:95 es más preferible, ya que la estabilidad del fármaco es alta, y la necesaria fuerza adhesiva y fuerza cohesiva se pueden lograr simultáneamente.

20 El contenido de la base adhesiva en la capa adhesiva es de 5 – 65% en peso, preferiblemente 10 – 65% en peso, más preferiblemente 15 – 60% en peso. Cuando el contenido de la base adhesiva es inferior al 5% en peso, la fuerza cohesiva interna de la capa adhesiva puede decrecer. Por otra parte, cuando el contenido de la base adhesiva sobrepasa el 65% en peso, la capa adhesiva se endurece y la pegajosidad a veces disminuye.

[Fármaco]

25 El fármaco para estar contenido en la preparación de parche de la presente invención no está particularmente limitado siempre que pueda administrarse a través de la piel de un mamífero tal como un ser humano y similares, es decir, un fármaco absorbible transdérmicamente. Los ejemplos específicos de tal fármaco incluyen anestésicos generales, sedantes hipnóticos, fármacos antiepilépticos, fármacos antipiréticos analgésicos antiflogísticos, fármacos antivertiginosos, fármacos psiconeuróticos, fármaco neurológico central, antidemencia, anestésicos tópicos,
30 relajantes del músculo esquelético, fármacos para el sistema nervioso autónomo, fármacos antiespasmódicos, fármacos antiparkinsonianos, fármacos antihistamínicos, estimulantes cardíacos, fármacos para la arritmia, diuréticos, fármacos hipotensores, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos para la arteriosclerosis, fármacos para órganos circulatorios, anapnoicos, expectorantes antitusivos, fármacos hormonales, fármacos externos para enfermedades purulentas, fármacos analgésicos-antipruríticos-estípticos-antiinflamatorios, fármacos para enfermedades de la piel parasitarias, fármacos hemostáticos, fármacos para el tratamiento de la gota, fármacos para la diabetes, fármacos anti-tumor maligno, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, ayudas para dejar de fumar y similares.

El fármaco también puede tomar la forma de sal fisiológicamente aceptable. Aunque dicha sal no está particularmente limitada, se pueden mencionar por ejemplo sales de adición con ácidos orgánicos tales como
40 formiato, acetato, lactato, adipato, citrato, tartrato, metanosulfonato (también denominado mesilato), bencenosulfonato (también denominado besilato), fumarato, maleato y similares; sales de adición con ácidos inorgánicos tales como hidrócloruro, sulfato, sal de nitrato, fosfato y similares; sales de adición con bases orgánicas tales como sal de meglumina, sal de piperazina, sal de trometamina, sal de colina, sal de dietilamina, sal de terc-butilamina y similares; sales de adición con bases inorgánicas tales como sal sódica, sal cálcica, sal potásica, sal de
45 magnesio, sal de aluminio, sal amónica y similares. El fármaco puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, solvato de etanol, solvato de propilenglicol) o no solvato.

Como fármaco, puede usarse cualquier fármaco líquido que tenga fluidez a 32°C y un fármaco sólido que tome la forma de un sólido a 32°C. En la presente invención, el fármaco sólido tiene generalmente más baja capacidad de absorción transdérmica que los fármacos líquidos. Sin embargo, la preparación de parche de la presente invención
50 que contiene dicho fármaco sólido puede lograr una superior capacidad de absorción transdérmica.

El contenido de fármaco en la capa adhesiva no está particularmente limitado siempre que pueda mostrar el efecto del fármaco y no perjudique la adhesividad de la capa adhesiva. Por ejemplo, es de 0,1 – 60% en peso, preferiblemente 0,5 – 40% en peso. Cuando el contenido del fármaco es inferior al 0,1% en peso, el efecto del tratamiento puede no ser suficiente y, cuando supera el 60% en peso, la capa adhesiva puede no mostrar suficiente

adhesividad.

[Otro componente]

La capa adhesiva puede contener un componente distinto de un fármaco, óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y un componente líquido de alta polaridad. Los ejemplos de otro componente incluyen polvo orgánico, polvo inorgánico, agente de adhesividad, poli(vinilpirrolidona), polisacáridos naturales y un derivado de los mismos, ciclodextrina, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, derivado de celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa) y similares. Solo se puede usar un tipo de otro componente, o se pueden usar dos o más tipos del mismo en combinación.

Los ejemplos del polvo orgánico incluyen poli(vinilpirrolidona) reticulada, celulosa cristalina, poli(etileno) y similares. Entre éstos, se prefiere poli(vinilpirrolidona) reticulada. Los ejemplos del polvo inorgánico incluyen silicato aluminico, silicato magnésico, silicato cálcico, silicato de aluminio y magnesio, aluminosilicato de magnesio, aluminometasilicato de magnesio, óxido de aluminio, óxido de zinc, óxido cálcico, óxido de titanio, óxido magnésico, estearato aluminico, estearato de zinc, estearato potásico, estearato sódico, estearato magnésico y similares.

Cuando se usa un polímero a base de caucho como base adhesiva y la capa adhesiva contiene un componente líquido de alta polaridad, una mayor polaridad del componente líquido de alta polaridad (es decir, un ángulo superior, en un diagrama conceptual orgánico, del compuesto orgánico usado para un componente líquido de alta polaridad) tiende a causar separación y afloramiento del componente líquido de alta polaridad. Esta tendencia se puede suprimir añadiendo un polvo a la capa adhesiva. En este caso, el polvo es preferiblemente un polvo orgánico.

El tamaño medio de partícula del polvo es preferiblemente de 0,01 – 200 μm , más preferiblemente 0,02 – 100 μm . El tamaño medio de partícula se puede medir mediante un analizador de tamaño de partículas por difracción láser.

Cuando se usa un polvo, el contenido del mismo en una capa adhesiva es preferiblemente de 0,1 – 30% en peso, más preferiblemente 0,1 – 20% en peso. Cuando el contenido del polvo es inferior al 0,1% en peso, el efecto supresor sobre la separación y afloramiento de un componente orgánico de alta polaridad puede no ser suficiente. Cuando sobrepasa el 30% en peso, la fuerza adhesiva decrece y la adhesividad puede ser baja.

Cuando la base adhesiva tiene una adhesividad insuficiente a temperatura ambiente, es preferible añadir además un agente de adhesividad a la capa adhesiva para proporcionar adhesividad a temperatura ambiente. Cuando se usa un polímero a base de caucho como base adhesiva, e incluso cuando se usa un polímero acrílico como base adhesiva, se puede añadir además un agente de adhesividad para potenciar la adhesividad de la capa adhesiva. Como agente de adhesividad, se puede seleccionar y usar apropiadamente uno conocido en el campo de las preparaciones de parches. Ejemplos de los mismos incluyen resina de petróleo (por ejemplo, resina de petróleo aromática, resina de petróleo alifática y similares), resina terpénica, resina de colofonia, resina de cumarona-indeno, resina de estireno (por ejemplo, resina de estireno, poli(α -metilestireno) y similares), resina de petróleo hidrogenada (por ejemplo, resina hidrocarbonada saturada alicíclica y similares) y similares. Entre éstas, se prefiere una resina hidrocarbonada saturada alicíclica, ya que se mejora la estabilidad de conservación de un fármaco. Cuando se usa un agente de adhesividad, el contenido del mismo en una capa adhesiva es generalmente no inferior a 30 partes en peso e inferior a 100 partes en peso, preferiblemente no inferior a 50 partes en peso e inferior a 100 partes en peso, por 100 partes en peso de la base adhesiva.

[Soporte]

En la presente invención, el soporte no está particularmente limitado, y se puede usar un soporte usado en el campo de la preparación de parche. Los ejemplos del material del soporte incluyen poliéster (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) (PET) etc.), nylon (marca registrada), saran (marca registrada), poli(cloruro de vinilo), poli(etileno), poli(propileno), copolímero de etileno-acetato de vinilo, politetrafluoroetileno, resina ionomérica y similares; metal; y similares. El soporte puede ser una sola capa de los materiales mencionados anteriormente, o un estratificado de los mismos. Para mejorar la adhesividad (propiedad de anclaje) entre un soporte y una capa adhesiva, una película estratificada de una película no porosa hecha de los materiales mencionados anteriormente y la película porosa mencionada a continuación se usa preferiblemente como soporte, y se forma preferiblemente una capa adhesiva en el lado de la película porosa. Los ejemplos de la película porosa incluyen papel, tela tejida, tela no tejida y similares. Además, la película no porosa mencionada anteriormente sometida a un tratamiento de perforación mecánica puede usarse como una película porosa. Como película porosa, el papel, tela tejida, tela no tejida (por ejemplo, tela no tejida de poliéster, y tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) son preferibles desde el punto de vista de la flexibilidad.

Aunque el espesor del soporte no está particularmente limitado, es preferiblemente de 2 – 200 μm , más preferiblemente 10 – 50 μm . Cuando una película estratificada de una película no porosa y una película porosa se usa como soporte, el espesor de la película no porosa es preferiblemente de 2 – 100 μm , más preferiblemente 2 – 50 μm , y un peso por unidad de área de la película porosa (por ejemplo, papel, tela tejida, tela no tejida) es preferiblemente de 5 – 30 g/m^2 desde el punto de vista de la propiedad de anclaje.

[Revestimiento antiadherente]

La preparación de parche de la presente invención tiene preferiblemente un revestimiento antiadherente estratificado en la cara adhesiva de la capa adhesiva hasta su uso para que la cara adhesiva pueda protegerse. Se puede usar un revestimiento antiadherente que permite un tratamiento antiadherente y que tiene una fuerza antiadherente suficientemente ligera. Por ejemplo, se puede usar un revestimiento antiadherente obtenido sometiendo a un tratamiento antiadherente un sustrato, hecho de una película tal como poliéster (por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) etc.), poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), y similares; papel tal como papel fino, papel cristal y similares; o una película estratificada de la película y papel mencionados anteriormente; y similares. Los ejemplos del tratamiento antiadherente incluyen la aplicación de una resina de silicona, fluororresina y similares. Desde el punto de vista de la propiedad de barrera y coste, se prefiere un revestimiento antiadherente obtenido mediante un tratamiento antiadherente de poliéster (en particular poli(tereftalato de etileno)). El espesor del revestimiento antiadherente es generalmente de 10 – 200 μm , preferiblemente 25 – 100 μm .

Ejemplos

La presente invención se explica con detalle a continuación, haciendo referencia a Ejemplos que no deben interpretarse como limitativos. A menos que se especifique de otro modo, las siguientes “partes” significan “partes en peso”.

Los materiales de partida usados en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos son como se describen a continuación.

- (1) fármaco
 - (i) perindopril erbumina
 - (ii) besilato de amlodipina
- (2) óxido de amina
óxido de lauramina
- (3) componente líquido de baja polaridad
miristato de isopropilo (ángulo de 10° en un diagrama conceptual orgánico)
- (4) primer componente líquido de alta polaridad
ácido oleico (ángulo de 23° en un diagrama conceptual orgánico)
- (5) segundo componente líquido de alta polaridad
 - (i) dimetilsulfóxido (ángulo de 60° en un diagrama conceptual orgánico)
 - (ii) dipropilenglicol (ángulo de 61° en un diagrama conceptual orgánico)
- (6) tercer componente líquido de alta polaridad
disolución acuosa de ácido láctico al 90% en peso (ángulo de 77° en un diagrama conceptual orgánico)
- (7) otro componente
 - (i) polvo orgánico: poli(vinilpirrolidona) reticulada (tamaño medio de partícula de 7 μm , “Kollidon CL-M” fabricado por BASF)
 - (ii) agente de adhesividad: resina hidrocarbonada saturada alicíclica (“ARKON P100” fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.)
- (8) base adhesiva
 - (i) polímero acrílico
Bajo una atmósfera de gas inerte, éster 2-etilhexílico de ácido acrílico (75 partes), N-vinil-2-pirrolidona (22 partes), ácido acrílico (3 partes) y azobisisobutironitrilo (0,2 partes) se sometieron a polimerización en disolución en acetato de etilo (60°C) para dar la disolución A de un copolímero acrílico (contenido sólido: 28% en peso) (peso molecular absoluto medio ponderado: 1.900.000).
 - (ii) polímero a base de caucho
Se mezcló poli(isobutileno) de alto peso molecular que tenía un peso molecular medio viscosimétrico de 4.000.000 (24 partes), poli(isobutileno) de bajo peso molecular que tenía un peso molecular medio viscosimétrico de 55.000 (36 partes), y un agente de adhesividad (40 partes) para dar la mezcla B que contenía un polímero a base de caucho.

[Ejemplos 1 – 5 y ejemplos comparativos 1 – 11]

Se mezcló disolución A de copolímero acrílico, perindopril erbumina, óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y un componente líquido de alta polaridad para lograr las composiciones de capa adhesiva descritas en la Tabla 1, con lo cual se prepararon disoluciones de acetato de etilo para formar capas adhesivas. Se usó dimetilsulfóxido como segundo componente líquido de alta polaridad en el Ejemplo Comparativo 6, y se usó

dipropilenglicol en otros Ejemplos y Ejemplos Comparativos. Las disoluciones obtenidas se aplicaron a un revestimiento de poli(tereftalato de etileno) (PET) (espesor de 75 μm) sometido a un tratamiento antiadherente de silicona de manera que el espesor seco de la capa adhesiva era de aproximadamente 60 μm , y se secaron para formar una capa adhesiva. La capa adhesiva se estratificó sobre un soporte de PET para dar una preparación de parche en una hoja. Para examinar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco, la preparación de parche obtenida se sometió a una prueba de permeabilidad a través de la piel.

[Ejemplos 6 – 8 y Ejemplos Comparativos 12 – 14]

Se mezcló mixtura B que contenía un polímero a base de caucho, perindopril erbumina, óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad, un componente líquido de alta polaridad, un polvo orgánico y un disolvente mixto de tolueno/isopropanol para lograr las composiciones de capa adhesiva descritas en la Tabla 2, con lo cual se prepararon disoluciones de tolueno/isopropanol para formar capas adhesivas. Se usó dipropilenglicol como segundo componente líquido de alta polaridad. Las disoluciones obtenidas se aplicaron a un revestimiento de poli(tereftalato de etileno) (PET) (espesor de 75 μm) sometido a un tratamiento antiadherente de silicona de manera que el espesor seco de la capa adhesiva era de aproximadamente 60 μm , y se secaron para formar una capa adhesiva. La capa adhesiva se estratificó sobre un soporte de PET para dar una preparación de parche en una hoja. Para examinar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco, la preparación de parche obtenida se sometió a una prueba de permeabilidad a través de la piel.

[Ejemplos 9 – 13 y Ejemplos Comparativos 15 – 23]

Se mezcló disolución A de copolímero acrílico, besilato de amlodipina, óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y un componente líquido de alta polaridad para lograr las composiciones de capa adhesiva descritas en la Tabla 3, con lo cual se prepararon disoluciones de acetato de etilo para formar capas adhesivas. Se usó dipropilenglicol como segundo componente líquido de alta polaridad. Las disoluciones obtenidas se aplicaron a un revestimiento de poli(tereftalato de etileno) (PET) (espesor de 75 μm) sometido a un tratamiento antiadherente de silicona de manera que el espesor seco de la capa adhesiva era de aproximadamente 60 μm , y se secaron para formar una capa adhesiva. La capa adhesiva se estratificó sobre un soporte de PET para dar una preparación de parche en una hoja. Para examinar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco, la preparación de parche obtenida se sometió a una prueba de permeabilidad a través de la piel.

[Ejemplos 14 – 16 y Ejemplos Comparativos 24 – 26]

Se mezcló mixtura B que contenía un polímero a base de caucho, besilato de amlodipina, óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad, un componente líquido de alta polaridad, un polvo orgánico y un disolvente mixto de tolueno/isopropanol para lograr las composiciones de capa adhesiva descritas en la Tabla 4, con lo cual se prepararon disoluciones de tolueno/isopropanol para formar capas adhesivas. Se usó dipropilenglicol como segundo componente líquido de alta polaridad. Las disoluciones obtenidas se aplicaron a un revestimiento de poli(tereftalato de etileno) (PET) (espesor de 75 μm) sometido a un tratamiento antiadherente de silicona de manera que el espesor seco de la capa adhesiva era de aproximadamente 60 μm , y se secaron para formar una capa adhesiva. La capa adhesiva se estratificó sobre un soporte de PET para dar una preparación de parche en una hoja. Para examinar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco, la preparación de parche obtenida se sometió a una prueba de permeabilidad a través de la piel.

[prueba de permeabilidad a través de la piel]

Se cortó una preparación de parche en un círculo que tenía un diámetro de 6 mm ϕ , se adhirió al lado del estrato córneo de una piel aislada de un ratón sin pelo, se montó en una celda para el experimento de permeación a través de la piel (área efectiva de 9 mm ϕ) de modo que el lado de la capa dérmica era una fase receptora, y se realizó un experimento de permeación a través de la piel. Como disolución receptora se usó una disolución de PBS (disolución salina tamponada con fosfato) purgada de aire. La disolución receptora se muestreó con el tiempo y la concentración del fármaco permeado se cuantificó por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). El experimento de permeación a través de la piel se realizó durante 12 h para las preparaciones de parches de los Ejemplos 1 – 8 y Ejemplos Comparativos 1 – 14 usando perindopril erbumina como fármaco, y 24 h para las preparaciones de parches de los Ejemplo 9 – 16 y Ejemplos Comparativos 15 – 26 usando besilato de amlodipina como fármaco. Los valores medios (N=2) de una cantidad de permeación acumulativa durante 12 h o 24 h se muestran en las siguientes Tablas 1 – 4. En las siguientes Tablas 3 y 4, se muestran las cantidades de permeación acumulativa de amlodipina durante 24 h, no la de besilato de amlodipina.

Tabla 1

	fármaco* ¹ (partes)	polímero acrílico (partes)	óxido de amina (partes)	componente líquido de baja polaridad (partes)	primer componente líquido de alta polaridad (partes)	segundo componente líquido de alta polaridad* ² (partes)	tercer componente líquido de alta polaridad (partes)	cantidad de permeación acumulativa 12 h * ³ (µg/cm ²)
Ej. Comp. 1	5	75	-	20	-	-	-	6
Ej. Comp. 2	5	70	-	20	-	5	-	10
Ej. Comp. 3	5	74	1	20	-	-	-	3
Ej. Comp. 4	5	69	1	20	-	5	-	22
Ej. Comp. 5	5	59	1	-	35	-	-	1
Ej. Comp. 6	5	59	-	7	7	22	-	2
Ej. Comp. 7	5	65	-	30	-	-	-	23
Ej. Comp. 8.	5	60	-	30	-	5	-	36
Ej. Comp. 9	5	60	-	30	-	-	5	38
Ej. Comp. 10	5	55	-	40	-	-	-	77
Ej. Comp. 11	5	50	-	40	-	5	-	90
Ej. 1	5	64	1	30	-	-	-	31
Ej. 2	5	59	1	30	-	5	-	61
Ej. 3	5	59	1	30	-	-	5	149
Ej. 4	5	54	1	40	-	-	-	107
Ej. 5	5	49	1	40	-	5	-	133

*¹ Se usó perindopril erbumina como fármaco.

*² Como segundo componente líquido de alta polaridad, se usó dimetilsulfóxido en el Ejemplo Comparativo 6 y se usó dipropilenglicol en otros Ejemplos.

5 *³ muestra la cantidad de permeación de perindopril erbumina.

Tabla 2

	fármaco * ¹ (partes)	polímero a base de caucho (partes)	agente de adhesividad (partes)	óxido de amina (partes)	componente líquido de baja polaridad (partes)	segundo componente líquido de alta polaridad * ² (partes)	tercer componente líquido de alta polaridad (partes)	polvo orgánico (partes)	cantidad de permeación acumulativa 12 h * ³ (µg/cm ²)
Ej. Comp. 12	5	39	26	-	30	-	-	-	31
Ej. Comp. 13	5	36	24	-	30	5	-	-	22
Ej. Comp. 14	5	30	20	-	30	-	5	10	37
Ej. 6	5	38,4	25,6	1	30	-	-	-	59
Ej. 7	5	35,4	23,6	1	30	5	-	-	72
Ej. 8	5	29,4	19,6	1	30	-	5	10	234

*¹ Se usó perindopril erbumina como fármaco.

*² Como segundo componente líquido de alta polaridad, se usó dipropilenglicol.

*³ muestra la cantidad de permeación de perindopril erbumina.

Tabla 3

	fármaco * ¹ (partes)	polímero acrílico (partes)	óxido de amina (partes)	componente líquido de baja polaridad (partes)	segundo componente líquido de alta polaridad * ² (partes)	tercer componente líquido de alta polaridad (partes)	cantidad de permeación acumulativa 24 h * ³ (µg/cm ²)
Ej. Comp. 15	5	75	-	20	-	-	0
Ej. Comp. 16	5	70	-	20	5	-	0
Ej. Comp. 17	5	65	-	30	-	-	0
Ej. Comp. 18	5	60	-	30	5	-	0
Ej. Comp. 19	5	60	-	30	-	5	0
Ej. Comp. 20	5	55	-	40	-	-	0
Ej. Comp. 21	5	50	-	40	5	-	0
Ej. Comp. 22	5	70	5	20	-	-	0
Ej. Comp. 23	5	65	5	20	5	-	0
Ej. 9	5	60	5	30	-	-	1
Ej. 10	5	55	5	30	5	-	3
Ej. 11	5	55	5	30	-	5	10
Ej. 12	5	50	5	40	-	-	4
Ej. 13	5	45	5	40	5	-	5

*¹ Se usó besilato de amlodipina como fármaco.

*² Como segundo componente líquido de alta polaridad, se usó dipropilenglicol.

*³ muestra la cantidad de permeación de amlodipina.

Tabla 4

	fármaco *1 (partes)	polímero a base de caucho (partes)	agente de adhesividad (partes)	óxido de amina (partes)	componente líquido de baja polaridad (partes)	segundo componente líquido de alta polaridad *2 (partes)	tercer componente líquido de alta polaridad (partes)	polvo orgánico (partes)	cantidad de permeación acumulativa 24 h *3 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Ej. Comp. 24	5	39	26	-	30	-	-	-	0
Ej. Comp. 25	5	36	24	-	30	5	-	-	0
Ej. Comp. 26	5	30	20	-	30	-	5	10	0
Ej. 14	5	36	24	5	30	-	-	-	23
Ej. 15	5	33	22	5	30	5	-	-	20
Ej. 16	5	27	18	5	30	-	5	10	44

*1 Se usó besilato de amlodipina como fármaco.

*2 Como segundo componente líquido de alta polaridad, se usó dipropilenglicol.

*3 muestra la cantidad de permeación de amlodipina.

5

Como se deduce de la Tabla 1 mencionada anteriormente, en los Ejemplos 1 – 3 en los que se usaron 30 partes del componente líquido de baja polaridad la cantidad de permeación sobrepasó la de los Ejemplos Comparativos 7 – 9 en donde se usó una cantidad equivalente del componente líquido de baja polaridad. Esto muestra un efecto proporcionado por el uso de cantidades apropiadas de óxido de amina y el componente líquido de baja polaridad. En el Ejemplo 2, la cantidad de permeación sobrepasó el valor medio aritmético de la cantidad de permeación en el Ejemplo Comparativo 8 y el Ejemplo 1. Esto muestra un efecto sinérgico proporcionado por el uso combinado de óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y un componente líquido de alta polaridad. En el Ejemplo 3, la cantidad de permeación sobrepasó el valor medio aritmético de la cantidad de permeación en el Ejemplo Comparativo 9 y el Ejemplo 1. Esto muestra un efecto sinérgico proporcionado por el uso combinado de óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y un componente líquido de alta polaridad. Particularmente, la cantidad de permeación fue mayor en el Ejemplo 3 que en el Ejemplo 2.

Como se deduce de la Tabla 1 mencionada anteriormente, la cantidad de permeación en los Ejemplos 4 y 5 en donde se usaron 40 partes del componente líquido de baja polaridad también sobrepasó la de los Ejemplos Comparativos 10 y 11 en donde se usó una cantidad equivalente del componente líquido de baja polaridad.

Como se deduce de la Tabla 2 mencionada anteriormente, en los Ejemplos 6 – 8 la cantidad de permeación sobrepasó la de los Ejemplos Comparativos 12 – 14. Esto muestra un efecto proporcionado por el uso de cantidades apropiadas de óxido de amina y el componente líquido de baja polaridad. En el Ejemplo 7, la cantidad de permeación sobrepasó el valor medio aritmético de la cantidad de permeación en el Ejemplo Comparativo 13 y el Ejemplo 6. Esto muestra un efecto sinérgico proporcionado por el uso combinado de óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y un componente líquido de alta polaridad. En el Ejemplo 8, la cantidad de permeación sobrepasó el valor medio aritmético de la cantidad de permeación en el Ejemplo Comparativo 14 y el Ejemplo 6. Esto muestra un efecto sinérgico proporcionado por el uso combinado de óxido de amina, un componente líquido de baja polaridad y un componente líquido de alta polaridad. Particularmente, la cantidad de permeación fue mayor en el Ejemplo 8 que en el Ejemplo 7.

Como se deduce de las Tablas 3 y 4 mencionadas anteriormente, cuando besilato de amlodipina que muestra baja permeabilidad a través de la piel se usa como fármaco (las Tablas 3 y 4 mencionadas anteriormente), la permeabilidad del fármaco a través de la piel se puede mejorar usando cantidades apropiadas de óxido de amina y del componente líquido de baja polaridad, como en el caso de perindopril erbumina (las Tablas 1 y 2 mencionadas anteriormente).

[Ejemplos comparativos 27 y 28]

Se preparó una disolución de acetato de etilo para formar una capa adhesiva para lograr una composición de capa adhesiva de perindopril erbumina (5 partes), polímero acrílico (64 partes), óxido de lauramina (1 parte) y dipropilenglicol (30 partes). Las disoluciones obtenidas se aplicaron a un revestimiento de poli(tereftalato de etileno) (PET) (espesor de 75 μm) sometido a un tratamiento antiadherente de silicona de manera que el espesor seco de la capa adhesiva fue de aproximadamente 60 μm , y se secaron para formar una capa adhesiva. La capa adhesiva se estratificó sobre un soporte de PET para dar la preparación de parche del Ejemplo Comparativo 27.

De la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 27, excepto que se usó una disolución acuosa de ácido láctico en vez de dipropilenglicol, se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo Comparativo 28.

En las preparaciones de parches obtenidas en los Ejemplos Comparativos 27 y 28, no se pudo obtener adhesividad ya que un componente líquido de alta polaridad (dipropilenglicol o disolución acuosa de ácido láctico) se separó o afloró de la base adhesiva (polímero acrílico).

[Ejemplos comparativos 29 y 30]

Una disolución de tolueno/isopropanol para formar una capa adhesiva se preparó para lograr una composición de capa adhesiva de perindopril erbumina (5 partes), un polímero a base de caucho (32,4 partes), un agente de adhesividad (21,6 partes), óxido de lauramina (1 parte) y dipropilenglicol (30 partes), y un polvo orgánico (10 partes). Las disoluciones obtenidas se aplicaron a un revestimiento de poli(tereftalato de etileno) (PET) (espesor de 75 μm) sometido a un tratamiento antiadherente de silicona de manera que el espesor seco de la capa adhesiva fue de aproximadamente 60 μm , y se secaron para formar una capa adhesiva. La capa adhesiva se estratificó sobre un soporte de PET para dar la preparación de parche del Ejemplo Comparativo 29.

De la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 29, excepto que se usó una disolución acuosa de ácido láctico en vez de dipropilenglicol, se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo Comparativo 30.

En las preparaciones de parches obtenidas en los Ejemplos Comparativos 29 y 30, no se pudo obtener adhesividad ya que un componente líquido de alta polaridad (dipropilenglicol o disolución acuosa de ácido láctico) se separó o afloró de la base adhesiva (polímero a base de caucho).

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de parche que comprende un soporte y una capa adhesiva sobre al menos una superficie del soporte, en donde
la capa adhesiva comprende
5 un fármaco
óxido de amina
miristato de isopropilo, y
una base adhesiva, y
10 la capa adhesiva tiene un contenido de óxido de amina de 0,1 – 5% en peso y un contenido de miristato de isopropilo de 30 – 50% en peso.
2. La preparación de parche según la reivindicación 1, en donde la base adhesiva es polímero acrílico y/o un polímero a base de caucho.
3. La preparación de parche según la reivindicación 1 ó 2, en donde el óxido de amina es óxido de dimetil-lauril-amina.
- 15 4. La preparación de parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde la capa adhesiva comprende además un componente líquido de alta polaridad a base de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sebacato de diisopropilo, ácido oleico, alcohol láurico, ácido isoesteárico, sebacato de dietilo, monolaurato de propilenglicol, adipato de diisopropilo, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monocaprilato de propilenglicol, polioxietilen(2)-lauril-éter, ácido decanoico, trioleato de polioxietilen(20)-sorbitán, triestearato de polioxietilen(20)-sorbitán, monolaurato de sorbitán, alcohol bencílico, polioxietilen(4.2)-lauril-éter, ácido valproico, ácido octanoico, triacetina, carbonato de propileno, citrato de trietilo, polioxietilen(9)-lauril-éter, 1-metil-2-pirrolidona, monooleato de polioxietilen(20)-sorbitán, monoestearato de polioxietilen(20)-sorbitán, monopalmitato de polioxietileno(20), monolaurato de polioxietileno(20), dimetilsulfóxido, dipropilenglicol, triisopropanolamina, ácido levulínico, dietilenglicol-monoetil-éter, diisopropanolamina, 1,3-butilenglicol, 20 monoisopropanolamina, trietanolamina, propilenglicol, dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, y glicerol, y
25 tiene un contenido de componente líquido de alta polaridad no superior a 20% en peso.
5. La preparación de parche según la reivindicación 4, en donde el componente líquido de alta polaridad es a base de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en monoisopropanolamina, trietanolamina, propilenglicol, dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, y glicerol.
- 30 6. La preparación de parche según la reivindicación 5, en donde el componente líquido de alta polaridad es a base de ácido láctico.