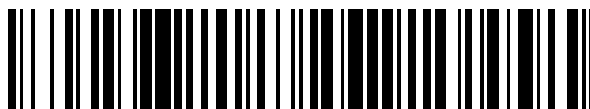


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 841 138**

51 Int. Cl.:

|                     |                             |           |
|---------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>A61K 9/70</b>    | (2006.01) <b>A61K 47/32</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/165</b>  | (2006.01) <b>A61K 47/36</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/7088</b> | (2006.01) <b>A61K 47/38</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 38/00</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 39/00</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 45/00</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 47/04</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 47/12</b>   | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 47/18</b>   | (2007.01)                   |           |
| <b>A61K 47/26</b>   | (2006.01)                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2014** **PCT/JP2014/073996**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2015** **WO15037639**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2014** **E 14843847 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2020** **EP 3045166**

54 Título: **Composición de base novedosa para agente de cinta adhesiva**

30 Prioridad:

**11.09.2013 JP 2013188886**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.07.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 841 138 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición de base novedosa para agente de cinta adhesiva

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para un material de base de apósito que comprende una carga. En particular, la presente invención se refiere a una composición para un material de base de apósito en una preparación de cinta adhesiva no acuosa preparada mediante un método con disolvente.

## 10 Técnica anterior

Con el fin de preparar una composición para una preparación de parche que comprende un fármaco, se ha utilizado un conjunto de procedimientos para disolver un fármaco en un solvente tal como un solvente orgánico, diluir la solución del fármaco con un disolvente volátil tal como tolueno y hexano que se evapora fácilmente, mezclar típicamente la solución con un adhesivo, extender el producto de la mezcla y evaporar el disolvente volátil para preparar una composición para una preparación de parche (método con disolvente). En tal caso, el disolvente orgánico utilizado en el mismo se ha empleado para servir como promotor de la absorción transdérmica, así como para disolver un fármaco.

Sin embargo, cuando se utiliza un gran volumen de un disolvente orgánico para disolver un fármaco, el disolvente orgánico puede ablandar una capa adhesiva en una preparación de cinta adhesiva. Como resultado, se puede disminuir la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva y también una parte de un adhesivo utilizado en la capa adhesiva puede permanecer sobre la piel cuando la preparación de cinta adhesiva se retira de la piel. Para evitar estos problemas causados por el uso de un gran volumen de disolvente orgánico, se añaden cargas a un adhesivo para mejorar la adhesividad reducida (p. ej., Documento de Patente 1).

Recientemente, se han realizado algunos intentos de utilizar un líquido iónico basado en ácidos grasos como solución para disolver un fármaco o un promotor de la absorción transdérmica (p. ej., Documento de Patente 2).

El Documento de Patente 3 se refiere a un parche que tiene un respaldo que ha sido sometido a un procesamiento de protección frente a radiación ultravioleta.

El Documento de Patente 4 se refiere a una composición de preparación externa no acuosa que comprende un fármaco o una sal del mismo disueltos en un líquido iónico basado en ácido graso que tiene de 5 a 20 átomos de carbono.

El Documento de Patente 5 se refiere a una preparación absorbible por vía transdérmica, cuya base comprende partículas de material compuesto, que están compuestas por al menos un compuesto silicato y un ácido orgánico, y un fármaco.

El Documento de Patente 6 se refiere a un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa superficial que es impermeable con respecto a un ingrediente activo; una capa de matriz o una pluralidad de capas de matriz autoadhesivas, en donde la capa de matriz expuesta es, al menos autoadhesiva cuando se aplica el sistema.

El Documento de Patente 7 se refiere a un parche que está provisto de una capa adhesiva en al menos una superficie de un cuerpo de soporte, en donde la capa adhesiva contiene un caucho sintético que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 500.000-1.600.000, un componente fluido orgánico altamente polar, un agente adherente y aluminometasilicato de magnesio. Además, en la preparación del parche, la capa adhesiva también contiene un fármaco.

El Documento de Patente 8 proporciona un parche que incluye la capa adhesiva en al menos un lado de un soporte, en donde la capa adhesiva contiene un caucho sintético que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 1.700.000-6.500.000, un componente fluido orgánico altamente polar, un agente adherente y aluminometasilicato de magnesio. En la preparación del parche, la capa adhesiva contiene adicionalmente un fármaco.

El Documento de Patente 9 se refiere a un agente de cinta de absorción percutánea de aplicación tópica que comprende un material de respaldo y una capa adhesiva sensible a la presión preparada sobre el mismo, en donde la capa adhesiva sensible a la presión comprende un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como componente principal, salicilato de metilo o ácido salicílico y glicol como componente antiinflamatorio y compuesto metálico poroso.

El Documento de Patente 10 se refiere a un parche adhesivo no acuoso para la piel que incluye un triglicérido de ácido graso de cadena media y ácido isoestearico como agentes de disolución, preferiblemente incluyendo

adicionalmente ácido láctico y dipropilenglicol.

El Documento de Patente 11 describe una composición de preparación externa que tiene buena capacidad de absorción transdérmica.

Sin embargo, un material de base de apósito utilizado en una preparación de cinta adhesiva es un material de base de apósito lipófilo basado en SIS que tiene menos afinidad por un líquido iónico basado en ácidos grasos debido a que un líquido iónico basado en ácidos grasos está en forma de sal con alta polaridad, y, por tanto, tal material de base de apósito tiene tendencia a ser menos miscible con el líquido iónico. Como resultado, una solución de fármaco en la que un fármaco se disuelve principalmente en un líquido iónico basado en ácidos grasos tiene tendencia a separarse fácilmente de un material de base de apósito lipófilo.

Aunque hasta ahora se han estudiado diversos medios para resolver estos problemas, no se han encontrado medios drásticos.

## Documentos de la técnica anterior

### Documentos de patente

Documento de Patente 1: JP 07-215850'  
Documento de Patente 2: JP 2009-066457  
Documento de Patente 3: EP 1 269 999  
Documento de Patente 4: EP 2 223 703  
Documento de Patente 5: US 2009/0123526  
Documento de Patente 6: WO 02/03969  
Documento de Patente 7: JP 2012 176943  
Documento de Patente 8: JP 2012 158571  
Documento de Patente 9: JP 2007 269753  
Documento de Patente 10: JP 2013 119528  
Documento de Patente 11: WO 2009/066457

## Compendio de la invención

### [Problema que resolverá la invención]

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo material de base de apósito lipófilo (capa adhesiva) para su uso en una composición para una preparación de parche no acuosa preparada utilizando una carga que es insoluble tanto en la capa adhesiva como en un disolvente orgánico, en donde la carga está dispersa y se forman espacios (huecos) entre el material de base de apósito y la carga o se forman espacios (huecos) entre las cargas. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un material de base de apósito (capa adhesiva) para una preparación de cinta adhesiva no acuosa que retiene una solución de fármaco que comprende un ingrediente farmacéutico activo en los espacios (huecos) formados por las cargas, y por lo tanto mejora la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva y la propiedad de liberación del fármaco.

### [Medios para resolver los problemas]

Los autores de la presente invención han descubierto que mediante la adición de una carga (polvo) a una preparación de parche no acuosa (preparación de cinta adhesiva) que contiene un líquido iónico convencional a base de ácido graso, se puede producir la propiedad de liberación sostenida de una solución de fármaco junto con la mejora de la adhesividad de una capa adhesiva (PCT/JP2013/66765). Además, los autores de la presente invención han estudiado la calidad del material de la carga (polvo) que se debe añadir y la cantidad del mismo, así como una combinación de las cargas y la composición de las mismas, y por tanto se pueden producir los siguientes hallazgos. La invención se define como en las reivindicaciones adjuntas.

a) Así, los autores de la presente invención han encontrado que, para formar espacios (huecos) entre cargas (polvo) para retener un disolvente en un material de base de apósito (capa adhesiva), es necesario añadir una cantidad aproximada de polvo basándose en el peso del material de base de apósito (capa adhesiva) como se muestra en la siguiente desigualdad, que puede ser un índice de la densidad aparente del polvo.

$$0,2 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad aparente del polvo}) \leq \text{cantidad del polvo que se debe añadir} \leq 0,6 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad compactada del polvo})$$

b) Se pueden utilizar uno o más tipos de polvos para formar los espacios (huecos) entre las cargas (polvo). Cuando se combinan dos o más tipos de polvos, se describe el uso de una mezcla de polvo que tiene un

tamaño de partícula grande y polvo que tiene un tamaño de partícula pequeño. Se describe que la cantidad preferida de polvo que tiene un tamaño de partícula grande (una densidad aparente pequeña) es de 20 a 30%.

c) Los espacios (huecos) entre las cargas (polvo) denotan el volumen que puede retener un disolvente en ellos. Cuando el volumen práctico del disolvente excede la cantidad aproximada (volumen) del mismo como se muestra en la siguiente desigualdad, el disolvente exuda sobre la superficie de una capa adhesiva en una preparación de cinta adhesiva, y a continuación se puede disminuir la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva.

$$\frac{\text{cantidad de disolvente que se debe añadir}}{\text{(volumen de disolvente que se debe añadir)}} > \frac{\text{cantidad de polvo que se debe añadir}}{\text{densidad compactada del polvo (volumen de polvo que se debe añadir)}} \times 1,2$$

d) Haciendo que la composición sea adecuada como se mencionó anteriormente, se pueden preparar varias preparaciones de cinta adhesiva no acuosas que contienen polvo, que pueden controlar dos propiedades específicas de las propiedades de liberación inmediata y liberación sostenida de un fármaco como se muestra en la Fig.13, y, por tanto, se pueden elaborar preparaciones que tengan la propiedad de liberación deseada.

Los autores de la presente invención han descubierto que incluso cuando se utiliza un líquido iónico o una mezcla de un líquido iónico y un disolvente orgánico en una preparación de cinta adhesiva, se puede retener una solución de fármaco en los espacios entre el polvo o en los espacios entre el polvo y la base de apósito añadiendo un apósito lipófilo y un polvo que es insoluble tanto en un líquido iónico como en un disolvente orgánico a una preparación de cinta adhesiva convencional, y por lo tanto, para evitar que la solución de fármaco se libere de la base del apósito. Como resultado, los autores de la presente invención han descubierto que la solución de fármaco no exuda inútilmente sobre la superficie de la preparación de cinta adhesiva y, por tanto, se pueden mejorar la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva y la propiedad de liberación del fármaco. Además, los autores de la presente invención han descubierto que incluso cuando un líquido iónico se engloba en un material de base de apósito lipófilo (capa adhesiva) en forma de gotitas, la solución de fármaco se puede liberar sobre la superficie de la base de apósito a través de los espacios entre el polvo o los espacios entre el polvo y la base de apósito que se forman mediante la adición del polvo y, por tanto, se puede mejorar la propiedad de liberación del fármaco.

Los autores de la presente invención han completado la presente invención basándose en los hallazgos anteriores.

Las áreas temáticas de la presente invención son las siguientes.

(1) Una composición para una preparación de parche no acuosa que comprende un fármaco, un disolvente orgánico y un polvo que es insoluble tanto en el disolvente orgánico como en un material de base de apósito lipófilo, en donde el polvo es ácido silícico anhidro ligero, el material de base de apósito lipófilo comprende un copolímero en bloque elastomérico de estireno-isopreno-estireno, y el polvo para una capa adhesiva está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

$$0,2 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad aparente del polvo}) \leq \text{cantidad del polvo que se debe añadir} \leq 0,6 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad compactada del polvo})$$

(2) La composición según el apartado (1) anterior, en donde el polvo para la capa adhesiva está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

$$0,2 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad aparente del polvo}) \leq \text{cantidad del polvo que se debe añadir} \leq 0,3 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad compactada del polvo})$$

(3) La composición según el apartado (1) o (2) anterior, en donde el disolvente orgánico comprende un líquido iónico basado en ácido graso y/o un líquido iónico basado en ácido salicílico.

(4) La composición según el apartado (3) anterior, en donde el líquido iónico basado en ácido graso es una sal equimolar de un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 3 a 22 átomos de carbono y una alcanolamina que tiene de 6 a 9 átomos de carbono.

(5) La composición según el apartado (3) o (4) anterior comprende adicionalmente un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono.

(6) La composición según el apartado (5) anterior, en donde el ácido graso saturado o insaturado que tiene de 3 a 22 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido láctico, ácido

levulínico, ácido decanoico, ácido oleico, ácido isoesteárico y ácido mirístico.

(7) La composición según el apartado (4) anterior, en donde la alcanolamina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en trietanolamina, triisopropanolamina y diisopropanolamina.

(8) La composición según el apartado (4) anterior, en donde el líquido iónico basado en ácido graso y/o el líquido iónico basado en ácido salicílico son al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, levulinato de trietanolamina, levulinato de diisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, oleato de diisopropanolamina, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y miristato de diisopropanolamina.

(9) La composición según cualquiera de los apartados (1) a (8) anteriores, en donde el fármaco se selecciona entre un compuesto medicinal de pequeño peso molecular, un fármaco proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico.

(10) La composición según cualquiera de los apartados (1) a (9) anteriores, en donde el disolvente orgánico está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

$$\begin{aligned} & \text{cantidad de disolvente que se debe añadir} \\ & (\text{volumen de disolvente que se debe añadir}) \\ & \qquad \qquad \qquad \text{cantidad de polvo que se debe añadir} \\ & < \frac{\text{-----}}{\text{densidad compactada del polvo}} \times 1,2 \\ & \qquad \qquad \qquad (\text{volumen de polvo que se debe añadir}) \end{aligned}$$

(11) La composición de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (10) anteriores que comprende adicionalmente un diéster y/o un triéster.

(12) La composición de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (11) anteriores, en donde el diéster es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo y adipato de diisobutilo, y el triéster es al menos uno seleccionado del grupo formado por triglicéridos de cadena media y triacetina.

## Efectos de la invención

La composición para una preparación de parche no acuosa de la presente invención se refiere a una preparación de parche no acuosa (preparación de cinta adhesiva) que comprende una solución de fármaco en la que un fármaco se disuelve en un disolvente orgánico (que comprende principalmente un líquido iónico basado en ácido graso), un material de base de apósito lipófilo, que comprende un copolímero en bloque elastomérico de estireno-isopreno-estireno y un polvo, en donde el polvo es ácido silícico anhidro ligero y está contenido como se muestra en la desigualdad según el apartado (1) anterior. Mediante la adición de polvo, la solución de fármaco con alta polaridad se puede retener en los espacios entre el polvo formado en el material de base de apósito lipófilo para evitar que la solución de fármaco del material de base de apósito lipófilo se libere y exuda sobre la superficie de la base de apósito. Como resultado, se puede evitar el deterioro de la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva. Además, la propiedad de liberación y la tasa de utilización de un fármaco se pueden mejorar debido a que las rutas para liberar la solución del fármaco fuera de la base de apósito están aseguradas con dichos espacios.

Como se describió anteriormente, la disminución de la adhesividad de una preparación de cinta adhesiva causada por el uso de un disolvente orgánico con alta polaridad para disolver un fármaco (que comprende principalmente un líquido iónico basado en ácido graso), que ha sido un problema en las preparaciones de cinta adhesiva convencionales, se puede mejorar utilizando polvo en una preparación de cinta adhesiva, y también se pueden mejorar enormemente las propiedades de liberación y la tasa de utilización de un fármaco. Por tanto, tal mantenimiento de la adhesividad de las preparaciones de cinta adhesiva durante mucho tiempo puede lograr la mejora de la capacidad de absorción transdérmica y la liberación sostenida de un fármaco.

Asimismo, la adhesividad del material de base de apósito lipófilo a un cuerpo de soporte de respaldo (un respaldo) se puede mejorar mediante la adición de un diéster y/o un triéster al disolvente orgánico y, por lo tanto, el cuerpo de soporte de respaldo no se retira del material base del apósito en la preparación de cinta adhesiva.

## Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama conceptual que muestra una sección transversal de la base de apósito en la preparación de parche no acuosa (preparación de cinta adhesiva) de la presente invención. La Fig. 1 muestra que el polvo se dispersa en el material de base de apósito lipófilo (base de apósito soluble en aceite) y la solución de fármaco se retiene en los espacios entre el polvo o en los espacios entre el polvo y la base de apósito. Además, la Fig. 1 muestra que se forman canales bastante estrechos para liberar la solución de fármaco desde el interior de la base de apósito sobre la superficie de la misma conectando estos espacios entre sí. Las partes en las que el polvo está presente en la superficie de la base de apósito provocan la exudación de la solución de fármaco de los espacios alrededor del polvo, mientras que las partes en las que

el polvo no está presente en la superficie de la base de apósito causan menos exudación o menos liberación de la solución del fármaco. Como resultado, se evita en su conjunto el deterioro de la adhesividad de la preparación del parche. La Fig. 1 también muestra lo anterior.

En La Fig. 2, el pigmento azul (azul brillante FCF) se disolvió en la solución de levulinato de trietanolamina en macrogol 400 (razón en peso de 6:14), se añadió ácido silícico ligero en forma de polvo, la solución se mezcló con el material de base de apósito lipófilo, y a continuación se extendió el producto de mezcla para elaborar la preparación de cinta adhesiva siguiendo el método convencional del disolvente. La preparación de cinta adhesiva se cortó a una medida de 3 x 3 cm, se sumergió en un vaso de precipitados que contenía 8 mL de agua purificada y a continuación se incubó a 32°C durante 6 horas. La cantidad de emisión del pigmento azul de la muestra se midió mediante el método de medición del espectro de absorción a una longitud de onda de 630 nm. La Fig. 2 es un diagrama que muestra la correlación entre la cantidad de emisión del pigmento azul y la razón en volumen del polvo respecto al material de base de apósito (volumen del polvo/volumen del material de base de apósito lipófilo). El volumen del polvo se calculó basándose en la densidad aparente del mismo.

La Fig. 3 es un diagrama que muestra la correlación entre la cantidad de emisión del pigmento azul y la razón en volumen del polvo respecto al material de base de apósito en un método de medición similar al de la Fig. 2, excepto que se utiliza celulosa cristalina como polvo.

La Fig. 4 es un diagrama que muestra la correlación entre la cantidad de emisión del pigmento azul y la razón en volumen del polvo respecto al material de base de apósito en un método de medición similar al de la Fig. 2, excepto que se utiliza almidón de maíz como polvo.

La Fig. 5 es un diagrama que muestra la misma correlación que la de la Fig. 2, pero la razón en volumen del polvo respecto al material de base de apósito se calcula basándose en la densidad compactada del mismo.

La Fig. 6 es un diagrama que muestra la misma correlación que la de la Fig. 3, pero la razón en volumen del polvo respecto al material de base de apósito se calcula basándose en la densidad compactada del mismo.

La Fig. 7 es un diagrama que muestra los mismos datos que el de la Fig. 2 en el que el eje horizontal representa la cantidad de polvo en la capa adhesiva de la preparación. La Fig. 7 muestra que la cantidad de ácido silícico ligero es preferiblemente de 1 a 5% p/p, y más preferiblemente de 2,5 a 5% p/p.

La Fig. 8 es un diagrama que muestra los mismos datos que el de la Fig. 3 en el que el eje horizontal representa la cantidad de polvo en la capa adhesiva de la preparación. La Fig. 8 muestra que la cantidad de celulosa cristalina es preferiblemente de 2,5 a 18% p/p, y más preferiblemente de 5 a 15% p/p.

La Fig. 9 es un diagrama que muestra los mismos datos que el de la Fig. 4 en el que el eje horizontal representa la cantidad de polvo en la capa adhesiva de la preparación. La Fig. 9 muestra que la cantidad de almidón de maíz es preferiblemente de 20 a 42% p/p, y más preferiblemente de 29 a 42% p/p.

La Fig. 10 es un diagrama que muestra que cuando se combinan dos tipos de polvos que tienen diferentes tamaños de partícula y el volumen de polvo que tiene un tamaño de partícula mayor representa aproximadamente el 70% del total, el volumen de la mezcla de polvos se vuelve más pequeño. La Fig. 10 es descrita por Kimio KAWAKITA et al., Boletín de la Facultad de Ingeniería, Universidad de Hosei 2, páginas 47-53.

La Fig. 11 es un diagrama que muestra el cambio del nivel de fármaco en sangre *in vivo* en ratones producido por el uso de la preparación de cinta adhesiva que contiene polvos (Prueba Núm. A244). La Fig. 11 muestra que la preparación de cinta adhesiva que contiene los polvos tiene la propiedad de liberación sostenida del fármaco.

La Fig. 12 es un diagrama que muestra el cambio en el nivel de fármaco en sangre en ratones producido por el uso de la preparación de cinta adhesiva sin polvo (Prueba Núm. A068). La Fig. 12 muestra que el nivel de fármaco en sangre alcanza un pico dos horas después de que se aplique la preparación a la piel y a continuación disminuye rápidamente. La Fig. 12 muestra el cambio en el nivel del fármaco en sangre, que es muy diferente al de la Fig. 11.

La Fig. 13 es un diagrama que muestra el cambio en el nivel del fármaco en sangre a lo largo del tiempo, como se muestra en la Fig. 11, que se compone de propiedades bifásicas de las propiedades de liberación inmediata y liberación sostenida del fármaco.

La Fig. 14 es un diagrama conceptual que muestra el desequilibrio del polvo en la capa adhesiva que se supone que produce comportamientos bifásicos como se muestra en la Fig. 13. El resultado significa la presencia de la región que forma los espacios (huecos) en los que el polvo se combina colectivamente en la capa adhesiva y la región en la que el polvo está relativamente vacío en la capa adhesiva, es decir, la región en la que los espacios (huecos) no están suficientemente formados.

La Fig. 15 es un diagrama que muestra el cambio en el nivel de fármaco en sangre a lo largo del tiempo en rata producido por el uso de la preparación de la Prueba Núm. N423. La muestra de la presente invención produce principalmente la propiedad de liberación inmediata del fármaco.

## Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El término "fármaco" en la presente invención denota un fármaco para uso médico seleccionado entre un compuesto medicinal de pequeño peso molecular, un fármaco proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico. Muchos de los fármacos utilizados en la presente memoria tienen uno o varios restos hidrófilos como sustituyente

principal (o fármacos en forma de sal de los mismos). Por tanto, tales fármacos son menos solubles en un material de base de apósito lipófilo. Para tal insolubilidad desfavorable, se utiliza un líquido iónico con alta polaridad para disolver el fármaco, y la solución del fármaco en el líquido iónico se utiliza como solución de fármaco. Entre los fármacos de la presente invención, por ejemplo, un compuesto medicinal de pequeño peso molecular indica un fármaco que tiene carácter ácido ("fármaco ácido") o un fármaco que tiene carácter alcalino ("fármaco alcalino").

El término "fármaco ácido" en la presente memoria denota un fármaco que tiene un ácido carboxílico como grupo funcional y en conjunto el compuesto tiene carácter ácido. Los ejemplos del fármaco ácido incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como indometacina, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, etodolaco y loxoprofeno; fármacos antialérgicos tales como tranilast, ácido cromoglicico y pemirolast; fármacos hipnóticos sedantes o ansiolíticos tales como amobarbital, secobarbital y fenobarbital; y fármacos relajantes musculares tales como dantroleno y mivacurio. Los ejemplos preferidos del fármaco ácido incluyen indometacina, flurbiprofeno, ketoprofeno, etodolaco, ibuprofeno, loxoprofeno y diclofenaco.

El término "fármaco alcalino" en la presente memoria denota un fármaco que tiene una estructura de amina primaria, secundaria o terciaria como grupo funcional y en conjunto el compuesto tiene un carácter alcalino. Los ejemplos del fármaco básico incluyen fármacos anestésicos tópicos tales como lidocaína, dibucaína, bupivacaína, procaína, mepivacaína, bupivacaína y tetracaína; fármacos antihistamínicos como difenhidramina; fármacos analgésicos como tramadol; fármacos antiespasmódicos como eperisona; medicamentos relajantes musculares como tolperisona; fármacos antitusivos como el dextrometorfano; inhibidores de la descomposición de acetilcolina tales como donepezil; y fármacos analgésicos opioides tales como morfina, codeína, naloxona, fentanilo y oxicodona. Los ejemplos preferidos del fármaco básico incluyen lidocaína, tolperisona, bupivacaína, eperisona, tramadol, morfina y donepezil.

El término "medicina proteica" en la presente memoria denota una proteína para uso médico. Los ejemplos de la medicina proteica incluyen varias proteínas recombinantes y proteínas modificadas que son moléculas relativamente pequeñas. Los ejemplos de diversas proteínas recombinantes y proteínas modificadas incluyen insulina, hormona de crecimiento humana, elcatonina, calcitonina, EGF, VEGF y GLP-1.

El término "péptido antigénico" en la presente memoria denota un fragmento antigénico derivado de un microbio foráneo o una célula tumoral que se utiliza para estimular la inmunidad. Los ejemplos del péptido antígeno incluyen WT-1 y virus del papiloma humano.

El término "derivado nucleico" en la presente memoria denota un término general para ADN y ARN que se utilizan como ingrediente medicinal. El ADN utilizado en la presente memoria no está especialmente limitado siempre que sea ADN para terapia génica. Los ejemplos del derivado nucleico incluyen vacuna de ADN, antisentido, ribozima, aptámero y ARNip.

El término "líquido iónico basado en ácido graso" en la presente invención denota una sal de Brønsted preparada a partir de un ácido graso que tiene de 3 a 22 átomos de carbono y un compuesto de alcanolamina que tiene de 6 a 9 átomos de carbono, que está en forma líquida viscosa a temperatura ambiente.

El término "líquido iónico basado en ácido salicílico" en la presente invención denota una sal de Brønsted preparada a partir de ácido salicílico y un compuesto de alcanolamina que tiene de 6 a 9 átomos de carbono, que está en forma líquida viscosa a temperatura ambiente.

Preferiblemente, con el fin de mejorar la permeabilidad cutánea de un fármaco, el líquido iónico utilizado en una solución de fármaco está en un estado en el que la solubilidad del fármaco de la solución de fármaco está próxima a la saturación. Por tanto, la solubilidad del fármaco de la solución del fármaco se puede controlar mediante la adición de uno o más ácidos grasos saturados o insaturados que tienen de 3 a 22 átomos de carbono o una combinación de varios líquidos iónicos basados en ácidos grasos.

El "líquido iónico basado en ácido graso y/o líquido iónico basado en ácido salicílico" de la presente invención incluye una mezcla de equilibrio de cada cantidad equimolar de un ácido carboxílico orgánico y un compuesto amínico, además de una sal de Brønsted. Los ejemplos preferidos del líquido iónico incluyen lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, salicilato de triisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, decanoato de trietanolamina, decanoato de diisopropanolamina, oleato de diisopropanolamina, oleato de trietanolamina y una mezcla de isostearato de diisopropanolamina.

El término "solución de fármaco" en la presente invención denota una solución en la que se disuelve un fármaco en un disolvente orgánico. Asimismo, la solución de fármaco indica una solución que comprende adicionalmente un líquido iónico como agente solubilizante del fármaco o un acelerador de la absorción transdérmica. La solución de fármaco de la presente invención típicamente comprende un líquido iónico con alta solubilidad de fármaco. Además, se requiere que el disolvente orgánico utilizado en la presente memoria sea miscible con el líquido iónico. Por tanto,

se puede utilizar típicamente un disolvente orgánico polar. Por ejemplo, se pueden utilizar alcoholes tales como propilenglicol y/o ésteres tales como sebacato de dietilo y miristato de isopropilo. El término "polvo" en la presente invención es ácido silícico anhidro ligero. Denota un reactivo sólido en polvo que es insoluble e inmiscible tanto en una solución de fármaco como en un material de base de apósito lipófilo (material de base de apósito soluble en aceite). Por tanto, el polvo es un reactivo en polvo sólido que es insoluble en un disolvente orgánico en la solución de fármaco, incluso aunque el polvo se hinche debido a la absorción del disolvente. El polvo incluye un reactivo en polvo sólido (carga) utilizado en una base de apósito en una preparación de parche y es, según la presente invención, ácido silícico anhidro. Se describen adicionalmente en la presente memoria celulosa cristalina, óxido de zinc, óxido de titanio, caolín y carbonato cálcico en forma de polvo. Además, se describen en la presente memoria harina, almidón en polvo tal como almidón de maíz, carmelosa, sal metálica de carmelosa, agar, carragenina, pectina, azúcar en polvo, polietileno en polvo y sulfonato de poliestireno en forma de polvo.

La adhesividad de la preparación del parche se puede mejorar aumentando la cantidad de polvo de la presente invención. Mientras que, cuando la cantidad de polvo es excesiva, la preparación del parche se endurece y la adhesividad de la preparación del parche se deteriora. Así, para formar espacios (huecos) entre el polvo para retener un disolvente en un material de base de apósito (capa adhesiva), es necesario añadir la cantidad preferida de polvo basándose en el peso del material de base de apósito (capa adhesiva) como se muestra en la siguiente desigualdad, que puede ser un índice de la densidad aparente del polvo.

$$0,2 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad aparente del polvo}) \leq \text{cantidad del polvo que se debe añadir} \leq 0,6 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad compactada del polvo}).$$

En la presente memoria se describe que se pueden utilizar uno o más tipos de polvos para formar los espacios (huecos) entre los polvos. Cuando se combinan dos o más tipos de polvos, es preferible utilizar una mezcla de polvo que tenga un tamaño de partícula grande y un polvo que tenga un tamaño de partícula pequeño. En tal caso, es preferible que la cantidad de polvo que tenga un tamaño de partícula grande (es decir, que tenga una densidad aparente pequeña) sea de 20 a 30%.

Además, los espacios (huecos) entre el polvo indican el volumen que puede retener un disolvente (solución de fármaco) en un material de base de apósito (capa adhesiva). El volumen se muestra en la siguiente desigualdad. Cuando la cantidad práctica de un disolvente orgánico que se debe añadir supera el volumen que se muestra a continuación, el disolvente (solución de fármaco) exuda sobre la superficie de la capa adhesiva y, a continuación, se puede reducir la adhesividad de la preparación.

$$\frac{\text{cantidad de disolvente que se debe añadir} \\ (\text{volumen de disolvente que se debe añadir})}{\text{cantidad de polvo que se debe añadir} \\ \text{densidad compactada del polvo} \\ (\text{volumen de polvo que se debe añadir})} \times 1,2 <$$

Por tanto, las propiedades de liberación inmediata y liberación sostenida de un fármaco en una preparación de cinta adhesiva no acuosa que contiene polvo pueden variar dependiendo de los cambios en la cantidad y composición del polvo. Por ejemplo, las preparaciones que tienen una propiedad de liberación deseada se pueden preparar controlando dos propiedades específicas de las propiedades de liberación inmediata y liberación sostenida de un fármaco, como se muestra en la Figura 13.

Con el fin de controlar las propiedades de liberación inmediata y de liberación sostenida de un fármaco, los espacios que se van a formar se pueden controlar adecuadamente combinando varios polvos que tienen diferentes densidades aparentes. En la presente memoria se describe que, por ejemplo, una combinación de 20 a 30% p/p de ácido silícico anhidro que tiene una densidad aparente pequeña y celulosa cristalina o almidón de maíz que tiene una densidad aparente grande puede ser una mezcla de polvos.

El término "polvo que es insoluble tanto en la solución de fármaco como en el material de base de apósito lipófilo" en la presente invención significa que un polvo es insoluble tanto en un disolvente orgánico como en un líquido iónico, e insoluble en una base de apósito lipófilo de modo que se pueden retener los espacios entre el polvo formado en la base de apósito lipófilo. El término "insoluble" se utiliza en el sentido de insolubilidad, y significa que 1 mg de polvo no se puede disolver en 10 g de un disolvente orgánico o una base de apósito lipófilo, de acuerdo con la definición de solubilidad en los EE. UU. (Formulario de la Farmacopea Nacional de EE. UU.).

El término "disolvente orgánico" en la presente invención denota un disolvente que es miscible con un líquido iónico, que se utiliza para preparar una solución de fármaco en la que se disuelve un fármaco combinado con el líquido iónico. El disolvente orgánico de la presente invención también se puede utilizar como acelerador de la absorción

transdérmica. Además, el disolvente orgánico también se puede utilizar para dispersar el líquido iónico basado en ácido carboxílico orgánico en el que se disuelve un fármaco en la base de apósito. Los ejemplos del disolvente orgánico en la presente invención incluyen alcoholes tales como etanol, propanol y alcohol oleílico; polialcoholes tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol (macrogol) y glicerina; y ésteres tales como sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, carbonato de propileno y adipato de diisopropilo. Además, el disolvente orgánico incluye ácidos grasos tales como ácido láctico, ácido levulínico, ácido decanoico, ácido oleico, ácido mirístico y ácido isoesteárico. Estos disolventes orgánicos se pueden utilizar combinados adecuadamente para lograr los propósitos anteriores. Más preferiblemente, se pueden utilizar polialcoholes tales como propilenglicol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol y glicerina combinados con ésteres tales como sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, carbonato de propileno y triglicérido de cadena media.

Entre los disolventes orgánicos anteriores, el disolvente retenido en los espacios (huecos) formados por el polvo es principalmente un disolvente que es difícil que disuelva una capa adhesiva (material de base de apósito lipófilo) (p. ej., un disolvente que sea menos compatible con la capa adhesiva). Los ejemplos del disolvente que es menos compatible con la capa adhesiva incluyen un disolvente alcohólico (p. ej., macrogol, propilenglicol y polietilenglicol) y un disolvente prótico tal como un líquido iónico basado en ácidos grasos y un ácido graso. Por otro lado, un éster disolvente (p. ej., sebacato de dietilo y miristato de isopropilo) es más compatible con la capa adhesiva (material de base de apósito lipófilo) y, por lo tanto, tiene una tendencia a ser difícil de retener en los espacios (huecos) en la capa adhesiva. Así, al estudiar el volumen del disolvente retenido en los espacios (huecos) formados por el polvo para mantener la adhesividad de una preparación, se debe evaluar principalmente el volumen del disolvente menos compatible con la capa adhesiva.

El término "material de base de apósito lipófilo" en la presente invención denota una base de apósito (adhesivo) que comprende un polímero lipófilo como componente principal, es decir, según la presente invención, un copolímero en bloques elastomérico de estireno-isopreno-estireno. La base de apósito se compone de un elastómero y un adhesivo lipófilo (hidrófobo), en donde se dispersa o emulsiona una solución de fármaco en la base de apósito. Cuando la base de apósito está compuesta por un elastómero y un adhesivo lipófilo (hidrófobo) como en la presente invención, se puede utilizarse como preparación de cinta adhesiva no acuosa (apósito). Cuando la base de apósito está compuesta por un elastómero y un adhesivo hidrófilo, se puede utilizar como preparación de parche acuoso (cataplasma). Como se describió anteriormente, el material de base de apósito lipófilo se compone de varios reactivos tales como un elastómero, un agente adherente y una carga suavizante. Según la presente invención, el material de base de apósito lipófilo comprende un copolímero en bloque elastomérico de estireno-isopreno-estireno (SIS), es decir, un caucho sintético. Otros ejemplos del elastómero incluyen caucho de silicona, poliisobutileno, un copolímero de poliestireno-butadieno y poliisobutileno; resinas de ácido acrílico tales como acrilato de alquilo y metacrilato de alquilo; y cauchos naturales.

El agente adherente denota un reactivo que se puede añadir al elastómero, tal como una resina SIS, para mejorar la adhesividad de una preparación de parche a la piel. Los ejemplos del agente adherente incluyen una resina de politerpeno, una resina de poliolefina (p. ej., Plastibase®), una resina de poliestireno, una resina de petróleo aromática, colofonia y colofonia hidrogenada. Los ejemplos preferidos del agente adherente incluyen una resina de politerpeno y una resina de poliolefina (p. ej., Plastibase®).

El agente suavizante es un reactivo que se puede añadir para hacer que el elastómero, como una resina SIS, y el adhesivo sean flexibles. Los ejemplos del agente suavizante incluyen agentes suavizantes a base de petróleo tales como polibuteno, poliisobutileno y aceite de procedimiento; agentes suavizantes a base de aceite graso tales como aceite de palma y aceite de ricino; lanolina purificada; y parafina líquida. Los ejemplos preferidos del agente suavizante incluyen polibuteno y parafina líquida.

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

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

Además, se pueden añadir un agente espesante como Carbopol®, un agente absorbente de ultravioleta y/o polvos.

Los ejemplos del tensioactivo pueden incluir un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico y un tensioactivo anfótero. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, monoestearato de glicerina, monolaurato de decaglicerina, polirricinooleato de hexaglicerina, polioxietilen (9) lauril éter, polioxietilen (2) lauril éter, polioxietilen (4,2) lauril éter, polioxietilen (5) nonilfenil éter, polioxietilen (7,5) nonilfenil éter, polioxietilen (10) nonilfenil éter, polioxietilen (3)

octilfenil éter, polioxietilen (10) octilfenil éter, polioxietilen (10) oilelamina, polioxi (5) oleilamina, polioxi (5) oleilamina, polioxi (5) amida oleica, monolaurato de polioxietileno (2), estearato de monoglicérido y aceite de ricino polioxietilenado (aceite de ricino hidrogenado).

5 Los ejemplos del tensioactivo aniónico incluyen lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de potasio, lauril sulfato de trietanolamina, cetil sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, di-2-etilhexil sulfosuccinato de sodio, polioxietilen (10) lauril éter fosfato de sodio, polioxietilen (4) lauril éter fosfato de sodio, polioxietilen (5) cetil éter fosfato de sodio y polioxietilen (6) oleil éter fosfato de sodio.

10 Los ejemplos del tensioactivo catiónico incluyen cloruro de estearil trimetilamonio, cloruro de diestearil dimetilamonio, cloruro de benzalconio y cloruro de estearil dimetil bencilamonio.

Los ejemplos del tensioactivo anfótero incluyen laurildimetilaminoacetato de betaína y 2-alkuil-N-carboximetil-N-hidroxiethylimidazolinio betaína. También se puede utilizar lauroil dietanolamida como tensioactivo anfótero.

15 Además, se pueden añadir un agente espesante tal como Carbopol®, un agente absorbente de ultravioleta y/o polvos.

20 El término "preparación de parche" en la presente invención denota una preparación de parche no acuosa (preparación de cinta adhesiva) que no contiene agua como ingrediente esencial. Como base de apósito en la preparación del parche de la presente invención, se pueden utilizar bases convencionales, por ejemplo, una base de resina de ácido acrílico o una base de una resina SIS que contiene reactivos tales como un agente adherente y un agente suavizante. Los ejemplos preferidos de la base incluyen una base en la que se utiliza una resina SIS como elastómero.

25 Como método para elaborar la preparación de parche de la presente invención, se pueden utilizar métodos similares a los de las cintas adhesivas. Los ejemplos del método incluyen un método de recubrimiento con disolvente. El método de recubrimiento con disolvente es un método que comprende preparar una composición de base de apósito que comprende un fármaco (solución de fármaco) y recubrir directamente un cuerpo de soporte de respaldo con la composición seguido de secado. Asimismo, se puede utilizar un método que comprende el recubrir una vez un papel desprendible con la composición de base de apósito seguido de secar y a continuación retirar el papel seguido de presionar por contacto la composición sobre el papel contra el soporte.

30 El papel desprendible se puede utilizar para proteger la capa adhesiva. Como ejemplos del papel, se pueden utilizar un papel de calidad recubierto de polietileno, un papel glassine recubierto de poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (en adelante referido como PET), una película de polipropileno o similar, una de cuyas caras está tratada con silicona.

35 Además, se puede añadir un aditivo que tiene un éster múltiple tal como un diéster y un triéster a la preparación del parche de la presente invención. La adhesividad de un aditivo a un soporte se reduce mezclando un polvo con el aditivo. Los autores de la presente invención han estudiado el problema y han descubierto que el aditivo que tiene un éster múltiple, tal como un diéster y un triéster, puede mejorar la adhesividad de un aditivo a un cuerpo de soporte de respaldo (respaldo) en una preparación de cinta adhesiva y, por lo tanto, se puede evitar la eliminación del respaldo en uso. Los ejemplos del diéster incluyen sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo y adipato de diisobutilo. Los ejemplos del triéster incluyen triglicéridos de cadena media y triacetina.

## Ejemplos

50 A continuación, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a ellos de ningún modo.

### (Ejemplo 1)

#### Medición de la densidad aparente y la densidad compactada de la carga (polvo)

##### 55 (1) Medición de la densidad aparente de la carga (polvo)

60 La densidad aparente de un polvo ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) es una razón entre la masa de la muestra de polvo en estado no compactado (suelto) y el volumen del polvo, incluido el volumen vacío entre partículas. Por tanto, la densidad aparente de un polvo depende de la densidad de partículas del polvo y de la disposición espacial de partículas dentro de la capa de polvo.

#### a) Método:

Se midió el volumen de una muestra de polvo con la masa conocida añadida en un cilindro graduado a través de un tamiz para calcular la densidad aparente del polvo. Específicamente, se hizo pasar un polvo a través de un tamiz con mallas de 1,0 mm o más para triturar un agregado que se puede formar durante el almacenamiento. Se pesaron aproximadamente 100 g de una muestra (m) con una precisión de 0,1% y la muestra se añadió cuidadosamente a una probeta seca de 250 mL (valor de escala mínimo: 2 mL) sin compactación. La superficie superior de la capa de polvo se hace flotar cuidadosamente sin compactación para leer el volumen aparente aireado (V) del polvo al valor mínimo de escala. La densidad aparente del polvo (g/mL) se calculó según la fórmula  $m/V$ .

#### b) Resultado de la medición:

Los resultados medidos de almidón de maíz JP, ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL® 200) y celulosa cristalina (CEOLUS®) se muestran en la Tabla 1 a continuación.

#### (2) Medición de la densidad compactada de la carga (polvo)

La densidad compactada de un polvo significa el aumento de la densidad aparente del polvo después de que se golpee mecánicamente un recipiente que contiene la muestra de polvo. La densidad compactada de un polvo se obtiene golpeando mecánicamente un cilindro graduado o un recipiente de medición que contiene la muestra de polvo.

#### a) Método:

Se miden el volumen o la masa inicial del polvo, y a continuación se golpea mecánicamente un cilindro o recipiente graduados de medición que contiene el polvo hasta que el volumen o la masa muestre pocos cambios para leer el volumen o la masa del polvo golpeado. El golpeteo mecánico se realiza levantando el cilindro o recipiente graduados y a continuación dejándolo caer una distancia determinada por su propio peso. En concreto, se utilizan una probeta de 250 mL (valor de escala mínimo: 2 mL) con una masa de  $220 \pm 44$  g y un dispositivo para hacer descender la probeta desde una altura de  $3 \pm 2$  mm a una velocidad de golpeteo de  $250 \pm 15$  veces/min.

De la misma manera que en el apartado (1) anterior, se mide el volumen total (V) del polvo. La muestra de polvo que se va a medir se golpea 10 veces, 500 veces y 1250 veces para leer los volúmenes aparentes correspondientes V10, V500 y V1250 al valor de escala mínimo. Cuando la diferencia entre V500 y V1250 es inferior a 2 mL, se utiliza V1250 como volumen de compactación. Cuando la diferencia entre V500 y V1250 supera los 2 mL, el golpeteo se repite en incrementos de 1250 veces por cada vez hasta que la diferencia entre las mediciones sucesivas alcanza menos de 2 mL. La densidad compactada de un polvo (g/cm<sup>3</sup>) se calcula de acuerdo con la fórmula  $m/V_f$  en la que  $V_f$  es el volumen de compactación final del polvo.

#### b) Resultado de la medición:

Los resultados medidos de almidón de maíz JP, ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL® 200) y celulosa cristalina (CEOLUS®) se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

|                                              | Densidad Aparente | Densidad de Compactación |
|----------------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| AEROSIL® 200 (ácido silícico anhidro ligero) | 0,04              | 0,09                     |
| CEOLUS® (celulosa cristalina)                | 0,14              | 0,31                     |
| Almidón de maíz JP                           | 0,50              | 0,73                     |

La densidad aparente y la densidad compactada de cada polvo indica el volumen de AEROSIL®, CEOLUS® o almidón de maíz. Por ejemplo, cuando se utiliza 1 g de AEROSIL® 200 como polvo (carga), el polvo ocupa un volumen de 25 cm<sup>3</sup> (calculado como la densidad aparente del polvo). Asimismo, el almidón de maíz ocupa un volumen de 2 cm<sup>3</sup> (calculado como la densidad aparente del polvo).

Si cada peso específico de AEROSIL®, CEOLUS® y almidón de maíz está en el mismo intervalo, cada volumen de los polvos denota el tamaño de los espacios (huecos) formados por cada polvo. Por ejemplo, se muestra que los espacios (huecos) formados por AEROSIL® o CEOLUS® son de gran tamaño, mientras que los espacios (huecos) formados por el almidón de maíz son de pequeño tamaño.

Cuando se añade una cantidad excesiva de ácido silícico anhidro ligero o celulosa cristalina a la capa adhesiva de una preparación, la capa adhesiva entra en los espacios (huecos) entre el polvo y, por lo tanto, los espacios (huecos) muestran pocos cambios. Por otro lado, cuando una cantidad excesiva de polvo forma espacios (huecos) en la capa adhesiva de una preparación de cinta adhesiva, la preparación de cinta adhesiva se vuelve dura y la

adhesividad de la preparación de cinta adhesiva se deteriora. Por tanto, cuando se añade polvo, es necesario optimizar la razón en peso del polvo y la capa adhesiva de la preparación. Por otro lado, cuando el polvo se encuentra en pequeña cantidad, se forma poco espacio (hueco) y, por lo tanto, el polvo no puede ejercer suficientemente su efecto.

## **(Ejemplo 2)**

### **Optimización de la razón entre el volumen de la carga (polvo) y la cantidad de capa adhesiva (material de base de preparación de cinta adhesiva)**

El problema para utilizar eficazmente los espacios (huecos) formados en el material de base de la preparación de cinta adhesiva es determinar la cantidad de carga (polvo) que se añadirá a la capa adhesiva de la preparación.

Las cantidades de los ingredientes en la capa adhesiva se mantuvieron a una velocidad casi constante y se incrementó la cantidad de polvo que se debía añadir. Se investigó la cantidad de polvo que se debía añadir para formar espacios (huecos) entre el polvo y liberar la solución de fármaco a través de los espacios (huecos). El volumen del polvo se calculó basándose en la cantidad de polvo que se debía añadir utilizando la densidad aparente del polvo como se muestra en el Ejemplo 1, y se evaluó la asociación entre los volúmenes del polvo y la capa adhesiva.

Como se muestra en la Fig. 1, los espacios (huecos) entre el polvo se forman al aumentar la cantidad de polvo que se debe añadir. Como resultado, un fármaco retenido en los espacios (huecos) se libera desde la superficie de la capa adhesiva (base de apósito adhesivo lipófilo) hacia el exterior de la misma a través de los espacios (huecos). Para confirmar la propiedad de liberación de un fármaco (es decir, los espacios (huecos) formados por el polvo), utilizando azul brillante FCF como alternativa al fármaco, se evaluó la propiedad de liberación del pigmento de la superficie de la capa adhesiva (base de apósito adhesivo lipófilo).

### **(1) Preparación de la capa adhesiva (base de apósito adhesivo lipófilo)**

Cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (partes en peso) de la Tabla 2 a continuación, y se disolvió azul brillante FCF en la solución de levulinato de trietanolamina en macrogol 400 (razón en peso de 6:14) para preparar la solución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional, se disolvieron resina terpénica, copolímero de estireno-isopreno-estireno (SIS), butilhidroxitolueno y parafina líquida en tolueno, y a continuación la solución de macrogol 400 (razón en peso 6:14) y ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL® 200) y se mezclaron. A continuación, se aplicó cada mezcla sobre la película de PET recubierta de silicona y se secó. Después de eliminar el tolueno, se laminó el soporte para elaborar las preparaciones de cinta adhesiva.

### **(2) Detección de la propiedad de liberación de la solución del fármaco (es decir, espacios (huecos) formados por el polvo)**

Las preparaciones de cinta adhesiva elaboradas se probaron en cuanto a la propiedad de liberación de FCF azul brillante de la capa adhesiva. Específicamente, las preparaciones de cinta adhesiva elaboradas se cortaron a una medida de 3 x 3 cm, se sumergieron en un vaso de precipitados que contenía 8 mL de agua purificada y a continuación se incubaron a 32°C durante 6 horas. A continuación, se midió la emisión del pigmento azul de cada preparación de cinta adhesiva del ejemplo mediante el método de medición del espectro de absorción a una longitud de onda de 630 nm. Los resultados también se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | A1    | A2    | A3     | A4     | A5    | A6     | A7      | A8    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------|--------|-------|--------|---------|-------|
| Solución de Fármaco:                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |       |        |        |       |        |         |       |
| FCF azul brillante                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0,016 | 0,016 | 0,016  | 0,016  | 0,016 | 0,016  | 0,016   | 0,016 |
| Levulinato de Trietanolamina/Macrogol 400                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10    | 9,96  | 9,92   | 9,81   | 9,73  | 9,62   | 9,53    | 9,42  |
| Adhesivo:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |       |        |        |       |        |         |       |
| Levulinato de Trietanolamina/Macrogol 400                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 10    | 9,96  | 9,92   | 9,81   | 9,73  | 9,62   | 9,53    | 9,42  |
| Resina Terpénica                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 38    | 37,85 | 37,70  | 37,26  | 36,97 | 36,54  | 36,22   | 35,78 |
| SIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 20    | 19,92 | 19,84  | 19,61  | 19,46 | 19,23  | 19,06   | 18,83 |
| Parafina Líquida                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 17    | 16,93 | 16,87  | 16,67  | 16,54 | 16,35  | 16,20   | 16,01 |
| Butilhidroxitolueno                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1     | 1,00  | 0,99   | 0,98   | 0,97  | 0,96   | 0,95    | 0,94  |
| (Peso total de la capa adhesiva)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 96,0  | 95,6  | 95,3   | 94,1   | 93,4  | 92,3   | 91,5    | 90,4  |
| Carga (polvo):                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |       |        |        |       |        |         |       |
| AEROSIL®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0     | 0,37  | 0,75   | 1,86   | 2,6   | 3,7    | 4,5     | 5,6   |
| (Volumen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       | (9,3) | (18,6) | (46,5) | (65)  | (92,5) | (112,5) | (140) |
| Razón en volumen de polvo respecto a capa adhesiva (%)                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0     | 9,7   | 19,5   | 49,4   | 69,6  | 100,2  | 123,0   | 154,9 |
| Forma de Preparación:                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | buena | buena | buena  | buena  | buena | buena  | mala    | mala  |
| Cantidad de Emisión                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 0,008 | 0,019 | 0,061  | 0,211  | 0,211 | 0,190  | 0,143   | 0,219 |
| (Absorbancia/Longitud de onda de Medición 630 nm)                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |       |        |        |       |        |         |       |
| <p>[NOTA]</p> <p>El volumen de AEROSIL® 200 se calculó de acuerdo con el peso de la misma/densidad aparente de la misma.</p> <p>La "razón en volumen del polvo respecto a la capa adhesiva" se calculó de acuerdo con la gravedad específica de la capa adhesiva que contiene la solución de fármaco definida como 1.</p> |       |       |        |        |       |        |         |       |

La Fig. 2 es un diagrama que muestra la cantidad de emisión de FCF azul brillante como se muestra en la Tabla 2. La Fig. 2 muestra que cuando el volumen del polvo que se añadirá para la capa adhesiva excede aproximadamente 20%, la cantidad de emisión de azul brillante es elevada. Asimismo, la Fig. 2 muestra que cuando el volumen del polvo que se debe añadir para la capa adhesiva supera aproximadamente 50%, la cantidad de emisión del azul brillante alcanza un pico.

Como resultado, cuando el volumen del polvo que se debe añadir para la capa adhesiva excede aproximadamente 20%, parece que los espacios (huecos) entre el polvo comienzan a formarse en la capa adhesiva y el azul brillante dentro de la capa adhesiva comienza a liberarse a través de los espacios. Además, cuando el volumen del polvo que se debe añadir para la capa adhesiva excede aproximadamente 50%, parece que los espacios (huecos) entre el polvo están completamente formados en la capa adhesiva. Por lo tanto, los autores de la presente invención creen que el polvo adicional no modifica la propiedad de liberación del azul brillante.

Por otro lado, se demostró que cuando el volumen del polvo que se debe añadir excede aproximadamente 110% del volumen de la capa adhesiva, la preparación se vuelve dura y la adhesividad de la preparación se deteriora y es inadecuada para una formulación de fármaco. Por tanto, se demostró que el límite superior de la cantidad de AEROSIL® que se debía añadir era aproximadamente 110%.

A continuación, se usó CEOLUS® (celulosa cristalina) que tiene una densidad aparente mayor (es decir, que tiene un tamaño de partícula más pequeño) que AEROSIL® como polvo, y se evaluaron los efectos en varios volúmenes del polvo. Específicamente, se evaluó la propiedad de liberación del azul brillante de la capa adhesiva utilizando CEOLUS® como polvo de acuerdo con la Tabla 2 anterior.

[Tabla 3]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | B1    | B2    | B3     | B4     | B5     | B6     | B7      | B8      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| Solución de Fármaco:                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |       |        |        |        |        |         |         |
| FCF Azul brillante                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 0,016 | 0,016 | 0,016  | 0,016  | 0,016  | 0,016  | 0,016   | 0,016   |
| Levulinato de Trietanolamina/Macrogol 400                                                                                                                                                                                                                                                          | 10    | 9,88  | 9,76   | 9,39   | 9,15   | 8,78   | 9,53    | 8,17    |
| Adhesivo:                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |       |        |        |        |        |         |         |
| Levulinato de Trietanolamina/Macrogol 400                                                                                                                                                                                                                                                          | 10    | 9,88  | 9,76   | 9,39   | 9,15   | 8,78   | 9,53    | 8,17    |
| Resina Terpénica                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 38    | 37,54 | 37,07  | 35,68  | 34,75  | 33,36  | 32,43   | 31,03   |
| SIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 20    | 19,76 | 19,51  | 18,78  | 18,29  | 17,56  | 17,07   | 16,33   |
| Parafina Líquida                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 17    | 16,79 | 16,59  | 15,96  | 15,55  | 14,92  | 14,51   | 13,88   |
| Butilhidroxitolueno                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1     | 0,99  | 0,98   | 0,98   | 0,97   | 0,96   | 0,95    | 0,94    |
| (Peso total de                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 96,0  | 94,8  | 93,7   | 90,1   | 87,8   | 84,3   | 81,9    | 78,4    |
| Capa adhesiva)                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |        |        |        |        |         |         |
| Carga (polvo):                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |        |        |        |        |         |         |
| CEOLUS® (celulosa cristalina)                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0     | 1,17  | 2,35   | 5,87   | 8,21   | 11,73  | 14,08   | 17,6    |
| (Volumen)                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       | (8,4) | (16,8) | (41,9) | (58,6) | (83,8) | (100,5) | (125,7) |
| Razón en volumen de polvo respecto a capa adhesiva (%)                                                                                                                                                                                                                                             | 0     | 8,9   | 17,9   | 46,5   | 66,7   | 99,4   | 122,7   | 160,3   |
| Forma de Preparación:                                                                                                                                                                                                                                                                              | buena | buena | buena  | buena  | buena  | buena  | buena   | buena   |
| Cantidad de Emisión<br>(Absorbancia/Longitud<br>de onda de Medición 630 nm)                                                                                                                                                                                                                        | 0,008 | 0,017 | 0,058  | 0,125  | 0,194  | 0,213  | 0,294   | 0,273   |
| [NOTA]<br>El volumen de CEOLUS® se calculó en función del peso de la misma/densidad aparente de la misma.<br>La "razón en volumen del polvo respecto a la capa adhesiva" se calculó de acuerdo con la gravedad específica de la capa adhesiva que contiene la solución de fármaco definida como 1. |       |       |        |        |        |        |         |         |

La Fig. 3 es un diagrama que muestra la cantidad de emisión de FCF azul brillante como se muestra en la Tabla 3 anterior. La Fig. 3 muestra que cuando el volumen de CEOLUS® que se debe añadir para la capa adhesiva excede aproximadamente 20%, la cantidad de emisión de brillante el azul se eleva gradualmente. Además, la Fig. 3 muestra que cuando el volumen de CEOLUS® que se debe añadir supera aproximadamente 120% del volumen de la capa adhesiva, la cantidad de emisión de azul brillante alcanza un pico.

Se muestra que la diferencia entre las cantidades (volúmenes) del polvo que se deben añadir como se muestra en la Tabla 2 y la Tabla 3 anteriores está influenciada por la diferencia entre las densidades aparentes de CEOLUS® y AEROSIL®. La densidad aparente de AEROSIL® es menor que la de CEOLUS® y, por lo tanto, el volumen de los espacios (huecos) entre el polvo se vuelve mayor. Como resultado, AEROSIL® en pequeña cantidad puede crear espacios (huecos) en la capa adhesiva.

Además, los resultados del almidón de maíz que tiene una densidad aparente mayor que CEOLUS® se muestran en la Tabla 4 a continuación y en la Fig. 4.

[Tabla 4]

|                                           | C1    | C2    | C3    | C4    | C5    | C6    | C7    | C8    |
|-------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Solución de Fármaco:                      |       |       |       |       |       |       |       |       |
| FCF Azul brillante                        | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 | 0,016 |
| Levulinato de Trietanolamina/Macrogol 400 | 10    | 9,58  | 9,17  | 7,92  | 7,09  | 5,84  | 5,01  | 3,77  |
| Adhesivo:                                 |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Levulinato de Trietanolamina/Macrogol 400 | 10    | 9,58  | 9,17  | 7,92  | 7,09  | 5,84  | 5,01  | 3,77  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | C1    | C2    | C3      | C4      | C5      | C6      | C7     | C8       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|---------|---------|---------|---------|--------|----------|
| Solución de Fármaco:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |       |       |         |         |         |         |        |          |
| Resina Terpénica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 38    | 36,42 | 34,84   | 30,10   | 26,94   | 22,21   | 19,05  | 14,31    |
| SIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 20    | 19,17 | 18,34   | 15,84   | 14,18   | 11,69   | 10,03  | 7,53     |
| Parafina Líquida                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 17    | 16,29 | 15,59   | 13,47   | 12,05   | 9,93    | 8,52   | 6,40     |
| Butilhidroxitolueno                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1     | 0,96  | 0,92    | 0,79    | 0,71    | 0,58    | 0,50   | 0,38     |
| (Peso total de la capa adhesiva)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 96,0  | 92,0  | 88,0    | 76,1    | 68,1    | 56,1    | 48,1   | 36, 2    |
| Carga (polvo):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |       |         |         |         |         |        |          |
| almidón de maíz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0     | 3,99  | 7,98    | 19,95   | 27,93   | 39,9    | 47,88  | 59,85    |
| (Volumen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       | (8,0) | (16,0 ) | (39,9 ) | (55,9 ) | (79,8 ) | (95,8) | (119,7 ) |
| Razón en volumen de polvo respecto a capa adhesiva (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0     | 8,7   | 18,2    | 52,4    | 82,1    | 142,2   | 199,2  | 330,7    |
| Forma de Preparación:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | buena | buena | buena   | buena   | buena   | mala    | mala   | mala     |
| Cantidad de Emisión<br>(Absorbancia/Longitud<br>de onda de Medición 630 nm)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,012 | 0,017 | 0,039   | 0,092   | 0,212   | 0,304   | -      | -        |
| <p>[NOTA]</p> <p>El volumen de almidón de maíz se calculó en función del peso del mismo/densidad aparente del mismo.</p> <p>La "razón en volumen del polvo respecto a la capa adhesiva" se calculó de acuerdo con la gravedad específica de la capa adhesiva que contiene la solución de fármaco definida como 1.</p> <p>-: no medida debido a una mala preparación.</p> |       |       |         |         |         |         |        |          |

Para preparar los espacios (huecos) entre el polvo en la capa adhesiva utilizando almidón de maíz que tiene una gran densidad aparente, se demostró que es necesario añadir una gran cantidad de almidón de maíz. Sin embargo, cuando se añadió almidón de maíz en exceso, se hizo difícil formular el fármaco y, por tanto, se interrumpió la medición de la cantidad de emisión del azul brillante. Como resultado, no se pudo encontrar la cantidad de almidón de maíz que se debe añadir para maximizar la cantidad de emisión del azul brillante.

Asimismo, cuando se calculó el volumen del polvo basándose en la densidad compactada del polvo en lugar de la densidad aparente del polvo, el volumen calculado se hizo más pequeño. Como resultado, como se muestra en la Fig. 5 y la Fig. 6, la razón de [el volumen del polvo] respecto a [el volumen de la capa adhesiva] se hizo más pequeña y el valor en el eje horizontal disminuyó.

Por lo tanto, los espacios (huecos) entre el polvo formado en la capa adhesiva comienzan a formarse combinando el polvo cuando el volumen del polvo por el volumen de la capa adhesiva (que comprende un fármaco, etc.) es de aproximadamente 20% (calculada como la densidad aparente del polvo) como se muestra en la Fig. 2 y la Fig. 3. Además, como se muestra en la Fig. 5 y la Fig. 6, los espacios (huecos) entre el polvo están completamente formados cuando el volumen del polvo por el volumen de la capa adhesiva (que comprende un fármaco, etc.) alcanzó aproximadamente 60% (calculado como la densidad aparente del polvo). Este resultado se resume en la siguiente desigualdad.

0,2 (calculado como la densidad aparente del polvo)

$$\leq \frac{(\text{volumen del polvo})}{(\text{volumen de la capa adhesiva})} \times 1,2$$

0,6 (calculado como la densidad compactada del polvo)

Por lo tanto, cuando el polvo es ácido silícico anhidro ligero como se utiliza en la composición para una preparación de parche no acuosa de acuerdo con la presente invención, el volumen del polvo está preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 0,6 calculado como la densidad aparente del mismo, y en el intervalo de 0,1 a 0,3 calculado como la densidad compactada del mismo. Cuando el polvo es celulosa cristalina, el volumen del polvo está preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 1,2 calculado como la densidad aparente del mismo, y en el intervalo de 0,1 a 0,6 calculado como la densidad compactada del mismo. Cuando el polvo es almidón de maíz que tiene una gran densidad aparente, el volumen del polvo está preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 0,7 calculado como la densidad aparente

del mismo, y en el intervalo de 0,1 a 0,4 calculado como la densidad compactada del mismo.

Además, cuando el volumen del polvo en la desigualdad anterior se convierte en la cantidad (peso) del polvo que se añadirá, la desigualdad se expresa como la siguiente desigualdad.

$$0,2 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad aparente del polvo}) \leq \text{cantidad del polvo que se debe añadir} \leq 0,6 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad compactada del polvo}).$$

- La cantidad (peso) del polvo que se debe añadir se puede determinar dependiendo del peso total de la capa adhesiva que comprende un fármaco y un disolvente. Por lo tanto, cuando la cantidad de ingredientes tales como el fármaco, el elastómero y el agente adherente en la capa adhesiva se mantiene a una velocidad constante, se pueden determinar el límite superior y el límite inferior del volumen de disolvente disponible para la capa adhesiva. Es decir, se puede determinar el volumen de disolvente que se va a cargar en los espacios (huecos) entre el polvo. Cuando el volumen del disolvente excede el límite superior, el disolvente exuda sobre la superficie de la capa adhesiva. Como resultado, se reduce la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva a la piel y la preparación de cinta adhesiva se elimina fácilmente. Por tanto, el límite superior del volumen del disolvente que se debe añadir depende de la cantidad de polvo que se debe añadir.

### (Ejemplo 3)

#### Composición en peso de polvo y espacios (huecos) entre el polvo formado en la capa adhesiva

##### **(1) Medición de la cantidad de polvo que se debe añadir requerida para formar espacios (huecos):**

Los resultados anteriores del Ejemplo 2 se convirtieron en la composición en peso del polvo para mostrar gráficamente la cantidad de emisión de FCF azul brillante. Los resultados se muestran en las Fig. 7 a 9.

La tasa de los espacios (huecos) entre el polvo formado en la capa adhesiva se estimó basándose en la composición en peso (% p/p) del polvo, y se demostró que la tasa estimada se ve muy afectada por la densidad aparente (densidad compactada) del polvo. Específicamente, se demostró que el ácido silícico anhídrico ligero que tiene un tamaño de partícula grande y una densidad aparente pequeña del polvo como se utiliza en la presente composición podría formar los espacios (huecos) entre el polvo en la capa adhesiva en una pequeña cantidad de ácido silícico anhídrico ligero, mientras que se requirió celulosa cristalina y almidón de maíz para aumentar adicionalmente la cantidad de polvo que se debe añadir, y los espacios (huecos) entre el polvo no pudieron formarse lo suficiente cuando la composición en peso del polvo (% p/p) no era alta. Es decir, cuando la cantidad de polvo que tiene un tamaño de partícula grande, tal como ácido silícico anhídrico ligero, era de 1% p/p o más, los espacios (huecos) comenzaban a formarse, y cuando la cantidad era del 2,5% p/p o más, los espacios (huecos) estaban suficientemente formados. Además, se demostró que la cantidad de polvo que se debe añadir es preferiblemente de 5% p/p o menos en vista de la cantidad de emisión del azul brillante.

Cuando la cantidad de celulosa cristalina era de 2,5% p/p o más, los espacios (huecos) entre los polvos comenzaban a formarse, y cuando la cantidad era de 15% p/p, los espacios (huecos) entre los polvos estaban suficientemente formados. Adicionalmente, la cantidad de polvo fue preferiblemente de 18% p/p o menos en vista de la emisión del azul brillante.

Por tanto, se demostró que la cantidad de polvo que se debe añadir varía dependiendo del tipo de polvo que se debe añadir, pero la cantidad preferida de polvo está en el intervalo de 1 a 18% p/p. Además, la cantidad de ácido silícico anhídrico ligero para formar espacios suficientes (huecos) para utilizar en la presente composición es preferiblemente de 1 a 5% p/p, y más preferiblemente de 2,5 a 5% p/p. La cantidad de celulosa cristalina fue preferiblemente de 2,5 a 18% p/p, y más preferiblemente de 5 a 15% p/p.

##### **(2) Medición de la cantidad de disolvente necesaria para el llenado de los espacios (huecos) formados:**

Manteniendo la cantidad de polvo en la capa adhesiva (base de apósito adhesivo lipófilo) a un ritmo constante y utilizando varios disolventes, los autores de la presente invención estudiaron cómo el volumen de cada disolvente es adecuado para exudar sobre la superficie de la capa adhesiva sin ser retenido en los espacios (huecos) entre el polvo. Cuando un disolvente exuda sobre la superficie de la capa adhesiva, la adhesividad de la capa adhesiva disminuye. Por tanto, se evaluó la adhesividad de la superficie de la capa adhesiva para calcular el volumen de un disolvente retenido en los espacios (huecos) entre el polvo.

Cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (% p/p) en la Tabla 5 a continuación, se disolvieron resina terpénica, copolímero de estireno-isopreno-estireno (SIS), sebacato de dietilo y parafina líquida en tolueno siguiendo el método con disolvente convencional, y a continuación, se añadieron macrogol 400 y ácido silícico anhídrico ligero

(AEROZIL® 200) y se mezclaron. A continuación, cada mezcla se aplicó sobre la película de PET recubierta de silicona y se secó. Después de eliminar el tolueno, se laminó el soporte de respaldo para preparar cada preparación. Se realizó la prueba de adherencia con bola con las muestras para comprobar si se detenía la Bola Núm. 4.

5 El resultado se muestra en la Tabla 5 a continuación.

[Tabla 5]

| Formulación D1                                                                                                             |                                              |           | D2        | D3           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| Disolvente                                                                                                                 | Macrogl 400                                  | 34        | 41        | 45           |
|                                                                                                                            | (volumen del disolvente)                     | (30,6)    | (36,9)    | (40,5)       |
| Capa Adhesiva                                                                                                              | Resina Terpénica                             | 20        | 20        | 20           |
|                                                                                                                            | Copolímero de estireno-isopreno-estireno     | 15        | 15        | 15           |
|                                                                                                                            | Parafina Líquida                             | 25        | 18        | 14           |
|                                                                                                                            |                                              | 3         | 3         | 3            |
| Polvo                                                                                                                      | Ácido Silícico Anhidro Ligero (AEROSIL® 200) | 3         | 3         | 3            |
|                                                                                                                            |                                              | (33,3)    | (33,3)    | (33,3)       |
| Total                                                                                                                      |                                              | 100       | 100       | 100          |
| Razón del disolvente (solución de fármaco) respecto al volumen del polvo (cantidad de polvo/densidad compactada del polvo) |                                              | 0,9       | 1,1       | 1,2          |
| Resultado de la Prueba de Adherencia de Bola sobre la Bola Núm. 4                                                          |                                              | Se Detuvo | Se Detuvo | No se Detuvo |
| [NOTA]<br>Macrogl 400: gravedad específica de 1,11                                                                         |                                              |           |           |              |

10 Los "Procedimientos de aprobación y licencia de medicamentos de Japón" describen que las preparaciones de parches tienen una excelente adhesividad al detener la bola Núm. 4. Como se muestra en la Tabla 5 anterior, en la prueba de adherencia con bola de la Formulación Núm. D3, la bola No. 4 no se detuvo. Como resultado, se deterioró la adhesividad de la preparación. Los resultados muestran que cuando el disolvente (macrogl) excede 1,2 veces el volumen del polvo, el volumen del disolvente utilizado excede la capacidad volumétrica de los espacios (huecos) entre el polvo, y el disolvente exuda sobre la superficie de la capa adhesiva.

15 De acuerdo con los resultados anteriores de la prueba de adherencia con bola, se demostró que el volumen de los espacios (huecos) entre el polvo en la capa adhesiva (material de base de apósito lipófilo) es menor que 1,2 veces el volumen del polvo, y el volumen está en el intervalo de aproximadamente 1,1 veces el volumen del polvo. Como resultado, el límite superior de la cantidad de disolvente que se debe añadir se puede determinar de acuerdo con la siguiente desigualdad.

$$\begin{array}{l}
 \text{cantidad de disolvente que se debe añadir} \\
 \text{(volumen de disolvente que se debe añadir)} \\
 \\
 \text{25} \quad \quad \quad \frac{\text{cantidad de polvo que se debe añadir}}{\text{densidad compactada del polvo} \\
 \text{(volumen de polvo que se debe añadir)}} \times 1,2
 \end{array}$$

30 El disolvente retenido en los espacios (huecos) en la capa adhesiva es un disolvente que es difícil de disolver en la capa adhesiva (material de base de apósito lipófilo) (es decir, un disolvente que es menos compatible con la capa adhesiva), y los ejemplos del disolvente incluyen un disolvente alcohólico (p. ej., macrogl, propilenglicol y polietilenglicol) y un disolvente prótico tal como un líquido iónico basado en ácidos grasos y un ácido graso. Por otro lado, un éster disolvente (p. ej., sebacato de dietilo y miristato de isopropilo) es más compatible con la capa adhesiva (material de base de apósito lipófilo) y, por lo tanto, parece que el disolvente es difícil de retener en los espacios (huecos) en la capa adhesiva.

#### (Ejemplo 4)

#### 40 Elaboración de preparaciones de cinta adhesiva que contienen ácido silícico anhidro ligero

5 Siguiendo los resultados anteriores del Ejemplo 3, se elaboraron preparaciones de cinta adhesiva que comprendían el polvo y agomelatina como ingrediente activo. Cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (% p/p) en la Tabla 6 siguiente para elaborar las preparaciones de cinta adhesiva mediante el método con disolvente convencional. La Tabla 6 también muestra los resultados sobre la permeabilidad de la agomelatina en el método de la celda de Franz.

[Tabla 6]

| Prueba Núm.                                                         | A068  | A103  | A102  | A092  | A093  | A097  | A098  |
|---------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Agomelatina                                                         | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   |
| (Polvo)                                                             |       |       |       |       |       |       |       |
| Ácido silícico anhidro ligero                                       |       | 1,0   | 2,0   | 3,0   | 3,5   | 4,0   | 5,0   |
| (Disolvente orgánico)                                               |       |       |       |       |       |       |       |
| Miristato de isopropilo                                             | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   |
| Carbonato de propilo                                                | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   |
| Polietilenglicol                                                    | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   |
| N-metilpirrolidona                                                  | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8   |
| (Líquido iónico a base de ácidos grasos)                            |       |       |       |       |       |       |       |
| Decanoato de triisopropanolamina                                    | 0,9   | 0,9   | 0,9   | 0,9   | 0,9   | 0,9   | 0,9   |
| Oleato de diisopropanolamina                                        | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3   |
| Isoestearato de diisopropanolamina                                  | 3,0   | 3,0   | 3,0   | 3,0   | 3,0   | 3,0   | 3,0   |
| Lactato de trietanolamina                                           | 2,0   | 2,0   | 2,0   | 2,0   | 2,0   | 2,0   | 2,0   |
| (Base de apósito lipófilo)                                          |       |       |       |       |       |       |       |
| Resina Terpénica                                                    | 38,0  | 38,0  | 37,0  | 36,0  | 36,0  | 36,5  | 36,0  |
| SIS                                                                 | 18,0  | 17,0  | 17,0  | 17,0  | 17,0  | 16,0  | 16,0  |
| Parafina líquida                                                    | 17,0  | 17,0  | 17,0  | 17,0  | 16,5  | 16,5  | 16,0  |
| (Antioxidante)                                                      |       |       |       |       |       |       |       |
| Butilhidroxitolueno                                                 | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   |
| Total                                                               | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Cantidad de permeación cutánea ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/6$ horas) | 51,7  | 19,1  | 17,2  | 12,8  | 7,1   | 9,4   | 5,0   |

10 Como se muestra en la Tabla 6 anterior, la propiedad de liberación del fármaco en las preparaciones de cinta adhesiva que contenían ácido silícico anhidro ligero tenía una tendencia a la liberación de forma sostenida al aumentar la cantidad de polvo, y la cantidad de permeación cutánea acumulada durante 6 horas tendía a disminuir. A continuación, los autores de la presente invención cambiaron el polvo de ácido silícico anhidro ligero por celulosa cristalina para evaluar los cambios en la propiedad de liberación del fármaco.

#### 15 (Ejemplo de referencia 5)

##### **Elaboración de preparaciones de cinta adhesiva que contienen celulosa cristalina.**

20 De la misma manera que en el Ejemplo 4, se elaboraron preparaciones de cinta adhesiva que contenían celulosa cristalina como polvo. Cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (% p/p) en la Tabla 7 siguiente para elaborar las preparaciones de cinta adhesiva mediante el método con disolvente convencional. La Tabla 7 también muestra los resultados sobre la permeabilidad de la agomelatina en el método de la celda de Franz.

[Tabla 7]

| Prueba Núm. | A068 | A104 | A105 | A106 | A107 | A108 |
|-------------|------|------|------|------|------|------|
| Agomelatina | 1,0  | 1,0  | 1,0  | 1,0  | 1,0  | 1,0  |
| (Polvo)     |      |      |      |      |      |      |

| Prueba Núm.                                                         | A068  | A104  | A105  | A106  | A107    | A108  |
|---------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|
| Celulosa cristalina                                                 |       | 1,0   | 2,0   | 3,0   | 4,0 5,0 |       |
| (Disolvente orgánico)                                               |       |       |       |       |         |       |
| Miristato de isopropilo                                             | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0     | 5,0   |
| Carbonato de propilo                                                | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0     | 5,0   |
| Polietilenglicol                                                    | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0     | 5,0   |
| N-metilpirrolidona                                                  | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8   | 2,8     | 2,8   |
| (Líquido iónico a base de ácidos grasos)                            |       |       |       |       |         |       |
| Decanoato de triisopropanolamina                                    | 0,9   | 0,9   | 0,9   | 0,9   | 0,9     | 0,9   |
| Oleato de diisopropanolamina                                        | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3     | 1,3   |
| Isoestearato de diisopropanolamina                                  | 3,0   | 3,0   | 3,0   | 3,0   | 3,0     | 3,0   |
| Lactato de trietanolamina                                           | 2,0   | 2,0   | 12,0  | 2,0   | 2,0     | 2,0   |
| (Base de apósito lipófilo)                                          |       |       |       |       |         |       |
| Resina Terpénica                                                    | 38,0  | 38,0  | 37,0  | 36,0  | 36,0    | 35,0  |
| SIS                                                                 | 18,0  | 17,0  | 17,0  | 17,0  | 16,5    | 16,5  |
| Parafina líquida                                                    | 17,0  | 17,0  | 17,0  | 17,0  | 16,5    | 16,5  |
| (Antioxidante)                                                      |       |       |       |       |         |       |
| Butilhidroxitolueno                                                 | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0     | 1,0   |
| Total                                                               | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0   | 100,0 |
| Cantidad de permeación cutánea ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/6$ horas) | 51,7  | 9,4   | 8,1   | 6,9   | 4,9     | 6,6   |

Como se muestra en la Tabla 7 anterior, el fármaco en las preparaciones de cinta adhesiva que contenían celulosa cristalina se liberó de manera más sostenida en comparación con el fármaco en la preparación de cinta adhesiva que contenía ácido silícico anhídrido ligero y, por lo tanto, la cantidad de permeación cutánea acumulada durante 6 horas también disminuyó adicionalmente.

Los resultados sugieren que los espacios (huecos) entre el polvo no se formaron suficientemente en la capa adhesiva debido a la pequeña cantidad de celulosa cristalina que se debe añadir. Específicamente, parecía que era necesario aumentar la densidad aparente del polvo para formar adecuadamente los espacios (huecos) entre el polvo. Por lo tanto, los autores de la presente invención intentaron mezclar algunos tipos de polvos que tenían diferentes tamaños de partícula para mejorar la densidad aparente del polvo.

Se ha sabido que el volumen de una mezcla de polvos se vuelve más pequeño cuando se combinan dos tipos de polvos que tienen diferentes tamaños de partícula y la cantidad de polvo que tiene un tamaño de partícula mayor que se debe añadir representa aproximadamente 70% del total como se muestra en Fig. 10 (p. ej. Kimio KAWAKITA et al., Boletín de la Facultad de Ingeniería, Universidad de Hosei 2, páginas 47-53). Por tanto, los autores de la presente invención estudiaron la combinación de polvos y la propiedad de liberación del fármaco basándose en la composición anterior.

#### (Ejemplo de referencia 6)

#### **Elaboración de una preparación de cinta adhesiva que contiene ácido silícico anhídrido ligero y celulosa cristalina**

Se utilizó ácido silícico anhídrido ligero (que tiene un tamaño de partícula más grande) y celulosa cristalina (que tiene un tamaño de partícula más pequeño) como polvo que tiene diferentes tamaños de partícula para preparar preparaciones de cinta adhesiva que contienen polvo de acuerdo con la composición (% p/p) en la Tabla 8 siguiente. La Tabla 8 también muestra los resultados sobre la permeabilidad de la agomelatina en el método de la celda de Franz.

[Tabla 8]

| Prueba Núm.                                                         | A068  | A082  | A085  | A088  |
|---------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Agomelatina                                                         | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   |
| (Polvo)                                                             |       |       |       |       |
| Ácido silícico anhidro ligero                                       |       | 3,0   | 2,0   | 1,0   |
| Celulosa cristalina                                                 |       | 3,0   | 3,0   | 3,0   |
| (Disolvente orgánico)                                               |       |       |       |       |
| Miristato de isopropilo                                             | 5,0   | 5,0   | 5,0   | 5,0   |
| Carbonato de propilo                                                | 5,0   | 4,0   | 4,0   | 4,5   |
| Polietilenglicol                                                    | 5,0   | 4,0   | 4,0   | 4,5   |
| N-metilpirrolidona                                                  | 2,8   |       | 0,8   | 0,8   |
| (Líquido iónico a base de ácidos grasos)                            |       |       |       |       |
| Decanoato de triisopropanolamina                                    | 0,9   | 0,9   | 0,9   | 0,9   |
| Oleato de diisopropanolamina                                        | 1,3   | 1,3   | 1,3   | 1,3   |
| Isoestearato de diisopropanolamina                                  | 3,0   | 3,0   | 3,0   | 3,0   |
| Lactato de trietanolamina                                           | 2,0   | 2,0   | 2,0   | 2,0   |
| (Base de apósito lipófilo)                                          |       |       |       |       |
| Resina Terpénica                                                    | 38,0  | 36,0  | 35,0  | 35,0  |
| SIS                                                                 | 18,0  | 17,0  | 17,0  | 17,0  |
| Parafina líquida                                                    | 17,0  | 17,8  | 19,0  | 19,0  |
| Polibuteno                                                          |       | 1,0   | 1,0   | 1,0   |
| (Antioxidante)                                                      |       |       |       |       |
| Butilhidroxitolueno                                                 | 1,0   | 1,0   | 1,0   | 1,0   |
| Total                                                               | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| Cantidad de permeación cutánea ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/6$ horas) | 51,7  | 12,2  | 11,7  | 45,1  |

Como se muestra en la Tabla 8 anterior, cuando se combinaron ácido silícico anhidro ligero (que tenía un tamaño de partícula más grande) y celulosa cristalina (que tenía un tamaño de partícula más pequeño) a una razón en peso de 1:3, la propiedad de liberación del fármaco mejoró inesperadamente y drásticamente. El resultado se obtuvo cuando la cantidad de ácido silícico anhidro ligero que tenía un tamaño de partícula mayor era de 25%. La Fig. 10 muestra que la densidad aparente de la mezcla puede alcanzar un pico cuando la cantidad de ácido silícico anhidro ligero que se debe añadir es de 70%. Sin embargo, el resultado fue contrario a la teoría, que mostró que era necesario de 70 a 80% de celulosa cristalina para formar adecuadamente los espacios (huecos) en la capa adhesiva entre los polvos mezclados. Como se describió anteriormente, se encontró que es preferible en el caso de polvos mezclados mezclar polvo que tenga un tamaño de partícula más pequeño y polvo que tenga un tamaño de partícula mayor a una proporción de 70 a 80 : 20 a 30 para formar eficazmente los espacios (huecos) en la capa adhesiva. Como resultado, la solución de fármaco se puede retener en los espacios (huecos) de la capa adhesiva o la solución de fármaco se puede transferir a la superficie de la preparación de cinta adhesiva a través de los espacios (huecos) y, por lo tanto, la solución de fármaco o el fármaco pueden ser liberados de la superficie de la preparación de cinta adhesiva.

#### (Ejemplo de referencia 7)

#### **Evaluación de la propiedad de liberación de fármaco con una capa adhesiva que contiene polvo.**

Los resultados anteriores del Ejemplo 6 sugieren que cuando se añaden dos tipos de polvos (cargas) que tienen diferentes tamaños de partícula a la capa adhesiva de las preparaciones de cinta, la solución de fármaco que contiene el fármaco (agomelatina) se puede retener en los espacios (huecos) entre el polvo (carga) o entre el polvo y la capa adhesiva, y también la solución de fármaco o el fármaco dentro de la capa adhesiva se pueden liberar eficazmente sobre la superficie de la capa adhesiva a través de los espacios. Como resultado, se demostró que la

razón de fármaco residual en la capa adhesiva era mucho menor que la de las preparaciones de cinta adhesiva convencionales.

Las preparaciones de cinta adhesiva se elaboraron de acuerdo con la composición (% p/p) en la Tabla 9 siguiente, y se midió el cambio en el nivel de fármaco en sangre en ratones para verificar el efecto anterior de la presente invención. Específicamente, las preparaciones de cinta adhesiva se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 2. Las preparaciones de cinta adhesiva se utilizaron para evaluar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en el método de células de Franz del Ejemplo de Prueba 1 y el cambio en el nivel de fármaco en sangre en ratones. Los resultados se muestran en la Tabla 9 y la Fig.11.

[Tabla 9]

| Prueba Núm.                                                                          | A260  | A244  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| Agomelatina                                                                          | 2,0   | 2,0   |
| (Polvo)                                                                              |       |       |
| Celulosa cristalina                                                                  |       | 3,0   |
| Ácido silícico anhidro ligero                                                        |       | 1,0   |
| (Disolvente orgánico)                                                                |       |       |
| Dimetilisorbida                                                                      | 1,2   | 1,2   |
| Miristato de isopropilo                                                              | 5,7   | 5,7   |
| Carbonato de propilo                                                                 | 5,0   | 5,0   |
| Polietilenglicol                                                                     | 7,5   | 7,5   |
| (Líquido iónico a base de ácidos grasos)                                             |       |       |
| Isoestearato de trietanolamina                                                       | 2,5   | 2,5   |
| Lactato de trietanolamina                                                            | 1,5   | 1,5   |
| (Base de apósito lipófilo)                                                           |       |       |
| SIS                                                                                  | 17,2  | 16,5  |
| Resina Terpénica                                                                     | 35,0  | 33,7  |
| Parafina líquida                                                                     | 19,5  | 17,5  |
| (Otros aditivos)                                                                     |       |       |
| Butilhidroxitolueno                                                                  | 1,0   | 1,0   |
| Total                                                                                | 100,0 | 100,0 |
| Cantidad de permeación cutánea acumulada a las 6 horas ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 6,2   | 36,5  |

Como se muestra en la Tabla 9, comparando la preparación de la Prueba Núm. A260 que tiene la capa adhesiva sin polvo con la preparación del Prueba Núm. A244 que tiene la capa adhesiva que contiene los polvos, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en la preparación de cinta adhesiva que contiene los polvos se mejoró drásticamente. Específicamente, se demostró que la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en la preparación que contenía los polvos se mejoró aproximadamente 6 veces en comparación con la de la preparación de cinta adhesiva sin polvo. Esto significa que la liberación del fármaco de la capa adhesiva aumentó aproximadamente 6 veces. Por tanto, parece que el fármaco se liberó fácilmente de la superficie de la capa adhesiva a través de los espacios (huecos) formados por la adición de los polvos a la capa adhesiva.

Además, se ha encontrado que cuando se evaluó el nivel de fármaco en sangre *in vivo* en ratones de acuerdo con el Ejemplo de Prueba 1, la preparación que contenía los polvos (Prueba Núm. A244) liberó de forma sostenida el fármaco como se muestra en la Fig. 11.

Se demostró que la preparación del Ejemplo 6 sin polvo (Prueba Núm. A068) tenía la excelente capacidad de absorción transdérmica del fármaco. Sin embargo, como se muestra en la Figura 12, el cambio en el nivel de fármaco en sangre se evaluó con una rata tratada con (Prueba Núm. A068), en donde el nivel de fármaco en sangre alcanzó un pico 2 horas después de que la preparación se aplicó a la piel, y a continuación se redujo rápidamente. El cambio en el nivel de fármaco en sangre como se muestra en la Fig. 12 es muy diferente al de la presente invención como se muestra en la Fig. 11.

La Fig. 13 muestra que el cambio en el nivel de fármaco en sangre de la presente invención como se muestra en la Fig. 11 se compone de comportamientos bifásicos de una parte discontinua que muestra la propiedad de liberación inmediata del fármaco y una parte punteada que muestra la propiedad de liberación lenta del fármaco. Como se muestra en la Fig.14, estos comportamientos derivan de la presencia de la región que forma los espacios (huecos) en los que los polvos se combinan colectivamente en la capa adhesiva y la región en la que el polvo está relativamente vacío en la capa adhesiva, es decir, la región en la que los espacios (huecos) no están suficientemente formados.

Como se describió anteriormente, la propiedad de liberación del fármaco de la capa adhesiva que contiene el polvo de la presente invención se compone de las propiedades bifásicas (propiedades de liberación inmediata y liberación sostenida) como se muestra en la Fig. 13. Así, se ha encontrado que es posible preparar cualquiera seleccionado entre los comportamientos de liberación inmediata y liberación sostenida del fármaco disponiendo la cantidad de polvos que se debe añadir y la combinación de los polvos.

#### (Ejemplo de referencia 9)

#### Evaluación de la tasa de utilización del fármaco en preparaciones de cinta adhesiva con capa adhesiva que contiene polvo

##### (1) Preparación de cinta adhesiva que comprende agomelatina como ingrediente activo

De la misma manera que en el Ejemplo 2, cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (parte en peso) de la Tabla 10 a continuación para elaborar las preparaciones de cinta adhesiva que comprenden agomelatina como fármaco.

Específicamente, se mezcló agomelatina con los líquidos iónicos basados en ácidos grasos para preparar una solución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional utilizando tolueno como disolvente, se mezclaron los disolventes orgánicos, los antioxidantes, los materiales de base de apósito lipófilo y la solución de fármaco. A continuación, se añadieron a esto celulosa cristalina y ácido silícico anhidro ligero y se mezclaron, y a continuación se aplicó la mezcla sobre la película de PET recubierta con silicona y se secó. Después de eliminar el tolueno, se laminó el soporte de respaldo para elaborar la preparación.

Siguiendo el Ejemplo de Prueba 1 siguiente, se realizó la prueba de permeabilidad cutánea *in vitro* con las preparaciones de parche elaboradas que comprendían agomelatina. Los resultados también se muestran en la Tabla 10.

[Tabla 10]

| Prueba Núm.                                        | A223 | A197 |
|----------------------------------------------------|------|------|
| Agomelatina                                        | 1,0  | 1,0  |
| (Polvo)                                            |      |      |
| Ácido silícico anhidro ligero                      |      | 1,0  |
| Celulosa cristalina                                |      | 3,0  |
| (Disolvente orgánico)                              |      |      |
| Miristato de isopropilo                            | 3,8  | 3,8  |
| Carbonato de propilo                               | 6,0  | 5,0  |
| Polietilenglicol                                   | 6,0  | 5,0  |
| (Líquido iónico a base de ácidos grasos)           |      |      |
| Isoestearato de trietanolamina                     | 2,5  | 2,5  |
| Lactato de trietanolamina                          | 1,5  | 1,5  |
| (Base de apósito lipófilo)                         |      |      |
| Resina Terpénica                                   | 36,3 | 35,3 |
| Copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno | 20,0 | 19,0 |
| Parafina líquida                                   | 19,5 | 19,5 |
| (Otros aditivos)                                   |      |      |

| Prueba Núm.                                                         | A223 | A197 |
|---------------------------------------------------------------------|------|------|
| Kollidon® K90                                                       | 0,5  | 0,5  |
| Ácido oleico                                                        | 1,9  | 1,9  |
| Butilhidroxitolueno                                                 | 1,0  | 1,0  |
| Total                                                               |      |      |
| Cantidad de permeación cutánea ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/6$ horas) | 9,1  | 26,7 |

Como se muestra en las Pruebas Núm. A197 y A223 de la Tabla 10 anterior, la capacidad de absorción transdérmica de la agomelatina en la preparación de cinta adhesiva que contiene los polvos se mejoró aproximadamente 3 veces.

Además, la proporción medida del fármaco residual en la preparación de la Prueba Núm. A197 fue aproximadamente de 40%. Como resultado, se encontró que la proporción de agomelatina absorbida transdérmicamente era aproximadamente de 60%. Por tanto, se demostró que la preparación de cinta adhesiva de la presente invención que contenía polvo producía el excelente efecto de que el fármaco se absorbiera transdérmicamente a una alta tasa de utilización.

## **(2) Preparaciones de cinta adhesiva que contienen oxicodona como ingrediente activo.**

De la misma manera que en el Ejemplo 2, cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (parte en peso) de la Tabla 11 siguiente para elaborar las preparaciones de cinta adhesiva que comprendían oxicodona como fármaco.

Específicamente, se mezcló hidrócloruro de oxicodona hidratado con los líquidos iónicos basados en ácidos grasos para preparar una solución de fármaco. Siguiendo el método con disolvente convencional utilizando tolueno como disolvente, se mezclaron disolventes orgánicos, antioxidantes, materiales base de apósito lipófilo, ácido silícico anhidro ligero y la solución de fármaco, y a continuación se aplicó cada mezcla sobre la película de PET recubierta de silicona y se secó. Después de eliminar el tolueno, se laminó el soporte de respaldo para elaborar las preparaciones.

Siguiendo el Ejemplo de Prueba 1 siguiente, se realizó la prueba de permeabilidad de la piel *in vitro* con las preparaciones de parche preparadas que comprendían oxicodona. Los resultados también se muestran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

| Prueba Núm.                                            | K886 | K884 | N423 |
|--------------------------------------------------------|------|------|------|
| Hidrato de hidrócloruro de oxicodona                   | 2,31 | 2,31 | 2,31 |
| (Polvo)                                                |      |      |      |
| Ácido silícico anhidro ligero                          |      | 4,0  | 4,0  |
| (Disolvente orgánico)                                  |      |      |      |
| Miristato de isopropilo                                | 5,0  | 5,0  | 5,0  |
| Carbonato de propilo                                   | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| Propilenglicol                                         | 14,5 | 14,5 |      |
| Dipropilenglicol                                       |      |      | 5,0  |
| Alcohol oleílico                                       |      |      | 5,0  |
| Sebacato de dietilo                                    |      |      | 7,0  |
| (Líquido iónico a base de ácidos grasos + ácido graso) |      |      |      |
| Ácido cáprico                                          | 0,98 | 0,98 | 0,98 |
| Ácido isoesteárico                                     | 6,0  | 6,0  | 6,0  |
| Ácido mirístico                                        | 0,4  | 0,4  | 0,4  |
| Ácido oleico                                           | 0,8  | 0,8  | 0,8  |

| Prueba Núm.                                                                                     | K886                          | K884           | N423  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------|-------|
| Diisopropanolamina                                                                              | 1,65                          | 1,65           | 1,98  |
| (Base de apósito lipófilo)                                                                      |                               |                |       |
| Resina Terpénica                                                                                | 27,0                          | 27,0           | 30,0  |
| Plastibase®                                                                                     | 5,0                           | 5,0            |       |
| Copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno                                              | 15,0                          | 15,0           | 16,0  |
| Parafina líquida                                                                                | 3,27                          | 3,27           | 4,54  |
| (Otros aditivos)                                                                                |                               |                |       |
| Butilhidroxitolueno                                                                             | 1,0                           | 1,0            | 1,0   |
| Ácido ascórbico                                                                                 | 0,1                           | 0,1            | 0,1   |
| Lactato de sodio                                                                                |                               |                | 0,9   |
| Total                                                                                           | 96,0                          | 100,0          | 100,0 |
| Cantidad de permeación cutánea ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/6$ horas)                             | 122                           | 160            | 89    |
| Prueba de adhesividad (Prueba de adherencia de bola) Tiempo de adhesión de la Bola Núm. 4 (seg) | 2 (dificultad para detenerse) | 37 (Se detuvo) | -     |
| Razón de fármaco residual (%)                                                                   | -                             | 15             | 19    |
| [NOTA]<br>-: No medido                                                                          |                               |                |       |

Como se muestra en la Tabla 11 anterior, la preparación de cinta adhesiva sin polvo (Prueba Núm. K886) contiene un gran volumen de disolvente y, por lo tanto, el disolvente exuda sobre la superficie de la capa adhesiva. Como resultado, la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva no es fuerte. Por otro lado, la preparación que contenía el polvo (Prueba Núm. K884) que tiene la misma composición que la preparación de cinta adhesiva sin polvo (Prueba Núm. K886) mejoró la capacidad de absorción transdérmica del fármaco 1,3 veces. Y también se incrementó la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva. Además, la razón de fármaco residual en la preparación de cinta adhesiva que contenía el polvo fue de aproximadamente el 15% y, por tanto, se supone que la razón de fármaco absorbido transdérmicamente fue de aproximadamente el 85%.

Como se describió anteriormente, la composición para la preparación de cinta adhesiva que contenía el polvo mejoró la capacidad de absorción transdérmica del fármaco y la tasa de utilización del fármaco mejoró drásticamente. La tasa de utilización del fármaco en las preparaciones de cinta adhesiva convencional es generalmente de aproximadamente el 10%, mientras que la tasa de utilización del fármaco en las preparaciones de cinta adhesiva que contienen el polvo (Prueba Núm. K884 y Prueba Núm. N423) fue más de 80%, dicha alta tasa de utilización de fármaco fue un resultado excelente. Además, se demostró que la adhesividad de las preparaciones de cinta adhesiva que contenían el polvo también se mantuvo eficazmente mediante la comparación de las preparaciones de la Prueba Núm. K886 y la Prueba Núm. 884.

La preparación de la Prueba Núm. N423 es una preparación de cinta adhesiva en la que la cantidad de polvo que se debe añadir se reduce y la cantidad relativa del éster disolvente aumenta en comparación con la preparación de la Prueba Núm. K884. Por otro lado, la cantidad de permeación cutánea de la preparación de la Prueba Núm. N423 en la Tabla 11 disminuyó aproximadamente a la mitad en comparación con la de la preparación de la Prueba Núm. K884, pero la razón de fármaco residual fue de 19%, es decir, la razón de fármaco residual mostró pocos cambios. El nivel de fármaco en sangre se midió de acuerdo con el Ejemplo de Prueba 2. El resultado mostró que el nivel de fármaco en sangre alcanzó un pico aproximadamente 3 horas después de que se aplicó la preparación a la piel como se muestra en la Tabla 12 siguiente y la Fig. 15.

[Tabla 12]

|                                    | 0 hora | 3 horas | 8 horas | 24 horas |
|------------------------------------|--------|---------|---------|----------|
| Nivel en sangre de fármaco (ng/mL) | 0      | 54,5    | 16,5    | 0        |
| Razón de fármaco residual (%)      | 19     |         |         |          |

Se cree que el volumen del polvo en la preparación de la Prueba Núm. N423 (33,3 mL en 100 g de la preparación) se acerca al del disolvente que es menos compatible con el polvo, tal como un disolvente alcohólico y un líquido

iónico basado en ácido graso. A partir del resultado, los autores de la presente invención pensaron que la oxycodona se puede liberar fácilmente como se muestra en la Tabla 12 y la Fig. 15. Por tanto, la imagen de la Fig. 14 está respaldada por el cambio en el nivel de fármaco en sangre.

## 5 (Ejemplo de Prueba 1)

### **Prueba de permeabilidad cutánea *in vitro***

10 Las pruebas para evaluar la capacidad de absorción transdérmica de la agomelatina en las preparaciones de cinta adhesiva de los Ejemplos 4 a 9 se realizaron utilizando una celda de difusión de Franz (área permeable: 1 cm<sup>2</sup>, volumen de la solución receptora: 8 mL) a una temperatura de prueba de 32°C de la siguiente manera:

- 15 (1) Piel de rata: piel aislada del abdomen de una rata Wistar de 5 semanas (macho)  
 (2) Solución receptora: solución salina fisiológica + etanol al 10%  
 (3) Medición de la concentración del fármaco permeable: HPLC

20 La piel congelada abdominal de la rata disponible comercialmente (rata Wistar de 5 semanas de edad) se montó en una celda de difusión vertical (área de difusión efectiva: 1 cm<sup>2</sup>). Cada muestra de las Tablas 5 a 11 se aplicó al lado del estrato córneo y se aplicó solución salina fisiológica + etanol al 10% al lado de la capa dérmica. La permeabilidad cutánea del fármaco se midió mediante HPLC para determinar la cantidad de permeabilidad acumulada del fármaco durante 2 horas y 4 horas. Como resultado, se pudo evaluar la capacidad de absorción transdérmica de la agomelatina como se muestra en las Tablas 5 a 11.

## 25 (Ejemplo de Prueba 2)

### **Prueba para evaluar niveles en sangre de fármaco *in vivo* en ratas**

#### **(1) Animal de laboratorio:**

30 Rata Wistar de 5 semanas de edad (macho)

#### **(2) Método de prueba:**

35 La muestra de prueba se preparó cortando la muestra de preparación de la Prueba Núm. A068 (agomelatina, 133 µg/cm<sup>2</sup>) a una medida de 2 cm x 2 cm como una preparación de parche tipo apósito adhesivo. Un grupo estaba compuesto por 6 ratas. El pelo alrededor del sitio de administración (desde el dorso hasta la región lateral) en las ratas se retiró con una cortadora de cabello eléctrica [THRIVE, Modelo 5500 (0,05 mm), Daito Electric Machine Industry Co., Ltd.], y a continuación los bigotes en las ratas se retiraron con una afeitadora eléctrica (Cleancut, Seiko S-Yard Co. Ltd.). A cada rata se adjuntaron 3 hojas de las muestras de preparación y se extrajo sangre de las ratas  
 40 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas después de la administración.

45 A tubos de vidrio se les añadieron 200 µl del plasma sanguíneo recogido de las ratas, y se añadieron 200 µl de solución salina fisiológica y se homogeneizó el plasma. A continuación, se añadieron 500 µl de éter dietílico y cada mezcla se agitó con un mezclador de vortical y a continuación se centrifugó durante 10 minutos para recoger la capa de éter. Se realizó un método de extracción con éter similar en la capa de agua restante 3 veces en total. La capa de éter extraída se combinó y el disolvente de la capa de éter combinada se eliminó por destilación bajo una corriente de nitrógeno de alta pureza. Después de la evaporación del éter, se añadieron 200 µl de agua a los residuos secos resultantes para disolver los residuos. Después, cada solución se hizo pasar a través de un filtro de 0,45 µm para su filtración y se analizaron 10 µl del producto filtrado mediante HPLC.

50 Además, la muestra de preparación de la Prueba Núm. A244 (agomelatina, 266 µg/cm<sup>2</sup>) se preparó para medir los niveles de fármaco en sangre en las ratas de la misma manera que antes.

55 Al igual que con lo anterior, con la oxycodona, se midieron los niveles en sangre del fármaco en las ratas (hidrocloruro de oxycodona, 286 µg/cm<sup>2</sup>). Se utilizó como muestra la preparación de la Prueba Núm. N423.

#### **(3) Resultados**

60 La Fig. 11 y la Fig. 12 muestran los cambios en el nivel de agomelatina en el plasma obtenidos a partir de los resultados analizados anteriormente. Además, la Fig. 15 muestra el cambio en el nivel de oxycodona en el plasma.

### **Aplicabilidad industrial**

La preparación de cinta adhesiva no acuosa de la presente invención que comprende ingrediente en polvo se

caracteriza porque el ingrediente en polvo crea espacios en una capa adhesiva lipófila, se retiene una solución de fármaco en los espacios y a continuación se libera gradualmente un fármaco. Además, la preparación de cinta adhesiva tiene una adhesividad mejorada ya que no se retiene un disolvente sobre la superficie de la capa adhesiva de la preparación de cinta adhesiva. Además, tanto la adhesividad de la preparación de cinta adhesiva como la propiedad de liberación de la solución de fármaco, que son factores conflictivos en las preparaciones de cinta adhesiva normales, se pueden mejorar en la presente invención y, por tanto, también se puede mejorar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco. Por tanto, la preparación de cinta adhesiva de la presente invención tiene una excelente adhesividad a la piel y además una mejor capacidad de absorción transdérmica del fármaco, basada en los efectos anteriores. Además, la preparación de cinta adhesiva puede liberar el fármaco de forma sostenida, ya que la solución del fármaco se libera gradualmente de los espacios entre el polvo. Como resultado, la preparación de cinta adhesiva no acuosa de la presente invención ha hecho posible expandir el uso a nuevas aplicaciones en la preparación de cinta adhesiva que comprende una solución de fármaco en la que un fármaco se disuelve en un disolvente orgánico con alta polaridad o la preparación de cinta adhesiva no acuosa que comprende un líquido iónico y, por lo tanto, también ha permitido ampliar la posibilidad de tratar enfermedades con la preparación de cinta adhesiva.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para una preparación de parche no acuosa que comprende un fármaco, un disolvente orgánico y un polvo que es insoluble tanto en el disolvente orgánico como en un material de base de apósito lipófilo, en donde el polvo es ácido silícico anhidro ligero, el material de base de apósito lipófilo comprende un copolímero en bloque elastomérico de estireno-isopreno-estireno, y el polvo para una capa adhesiva está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:
- $$0,2 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad aparente del polvo}) \leq \text{cantidad del polvo que se debe añadir} \leq 0,6 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad compactada del polvo}).$$
2. La composición según la reivindicación 1, en donde el polvo para la capa adhesiva está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:
- $$0,2 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad aparente del polvo}) \leq \text{cantidad del polvo que se debe añadir} \leq 0,3 \times (\text{peso de la capa adhesiva}) \times (\text{densidad compactada del polvo}).$$
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, en donde el disolvente orgánico comprende un líquido iónico basado en ácido graso y/o un líquido iónico basado en ácido salicílico.
4. La composición según la reivindicación 3, en donde el líquido iónico basado en ácido graso es una sal equimolar de un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 3 a 22 átomos de carbono y una alcanolamina que tiene de 6 a 9 átomos de carbono.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 4 que comprende adicionalmente un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono.
6. La composición según la reivindicación 5, en donde el ácido graso saturado o insaturado que tiene de 3 a 22 átomos de carbono es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido láctico, ácido levulínico, ácido decanoico, ácido oleico, ácido isoesteárico y ácido mirístico.
7. La composición según la reivindicación 4, en donde la alcanolamina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en trietanolamina, triisopropanolamina y diisopropanolamina.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el líquido iónico basado en ácido graso y/o el líquido iónico basado en ácido salicílico son al menos uno seleccionado del grupo que consiste en lactato de trietanolamina, lactato de triisopropanolamina, levulinato de trietanolamina, levulinato de diisopropanolamina, decanoato de triisopropanolamina, salicilato de trietanolamina, oleato de diisopropanolamina, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y miristato de diisopropanolamina.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el fármaco se selecciona de un compuesto medicinal de pequeño peso molecular, un fármaco proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico.
10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el disolvente orgánico está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:
- $$\frac{\text{cantidad de disolvente que se debe añadir} \times (\text{volumen de disolvente que se debe añadir})}{\text{cantidad de polvo que se debe añadir} \times (\text{densidad compactada del polvo} \times (\text{volumen de polvo que se debe añadir}))} < 1,2$$

FIG. 1

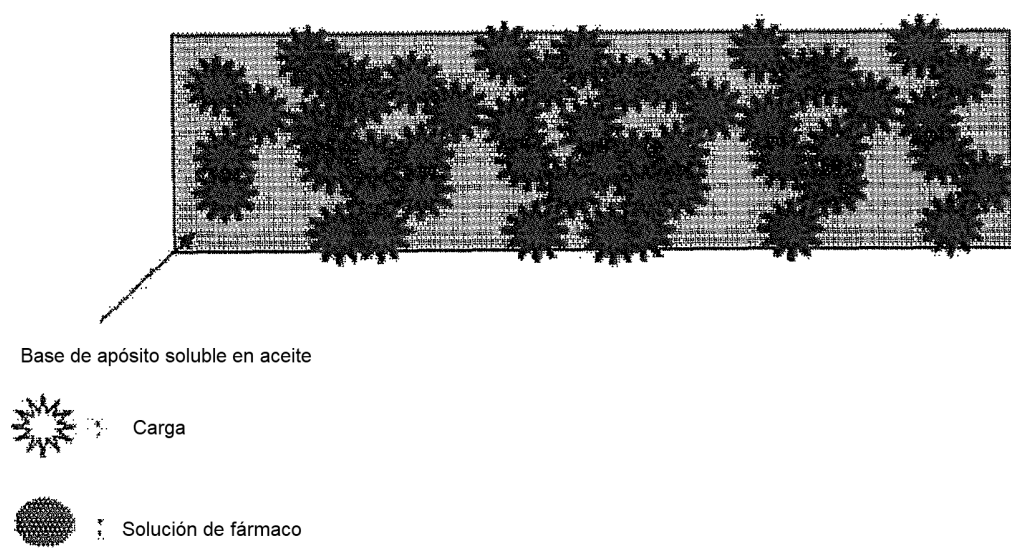


FIG. 2

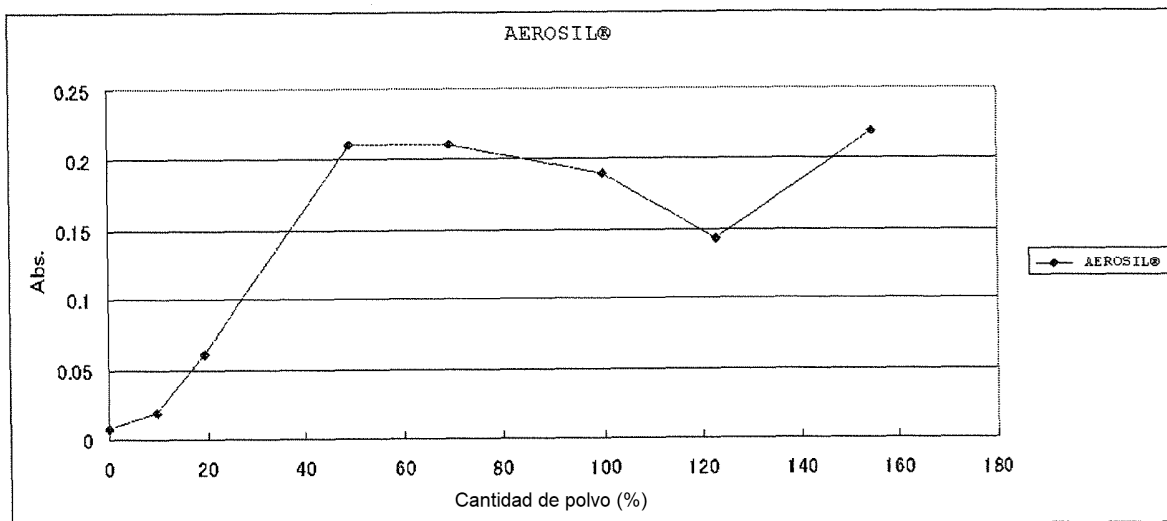


FIG. 3

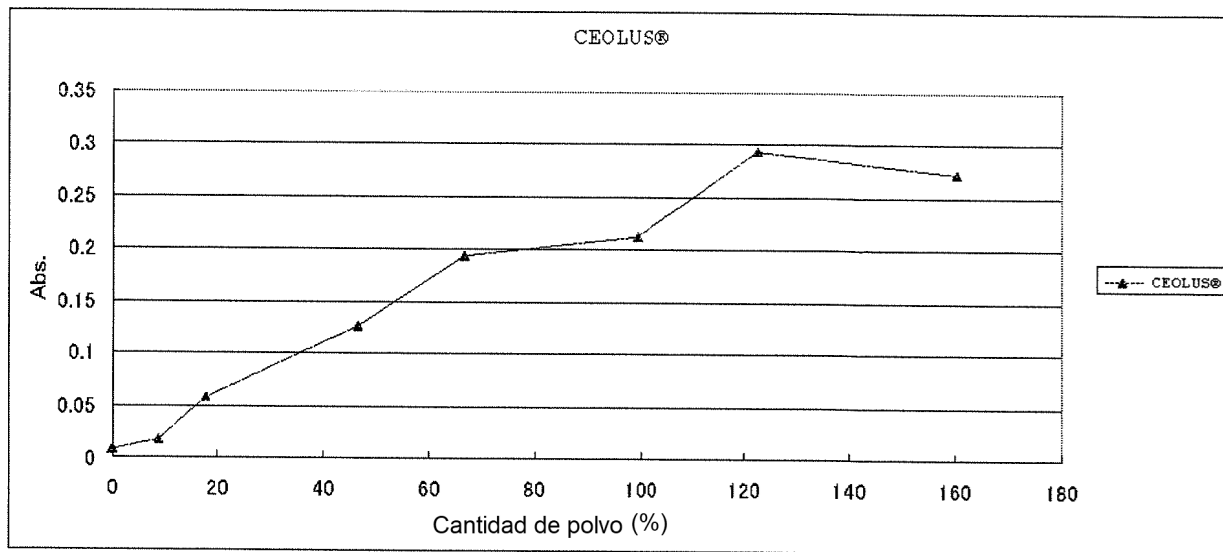


FIG. 4

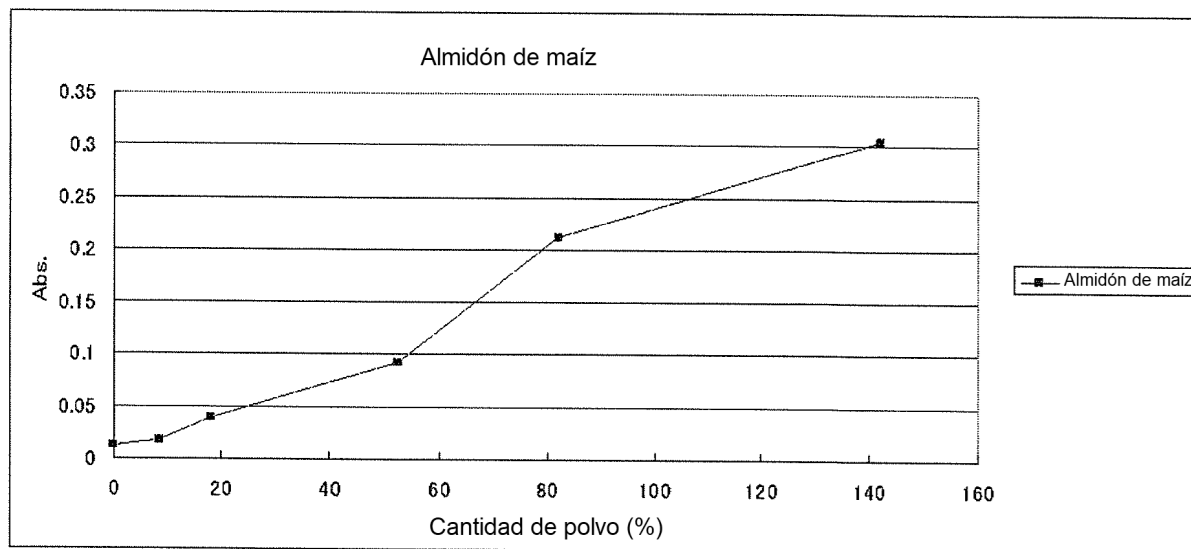


FIG. 5

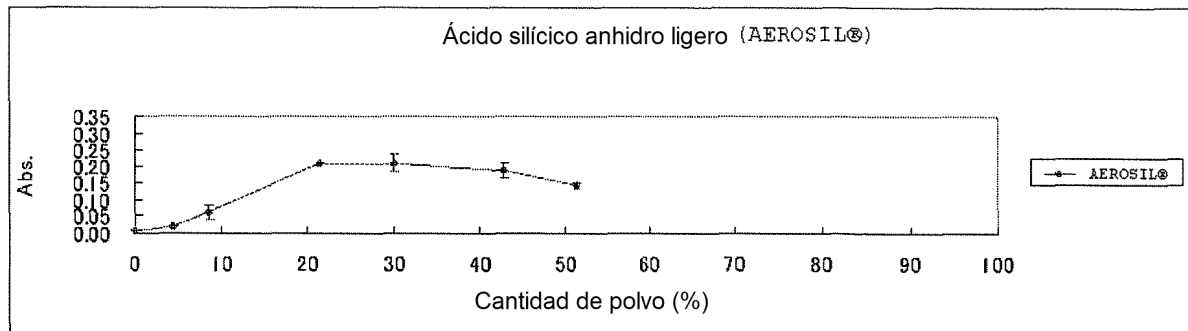


FIG. 6

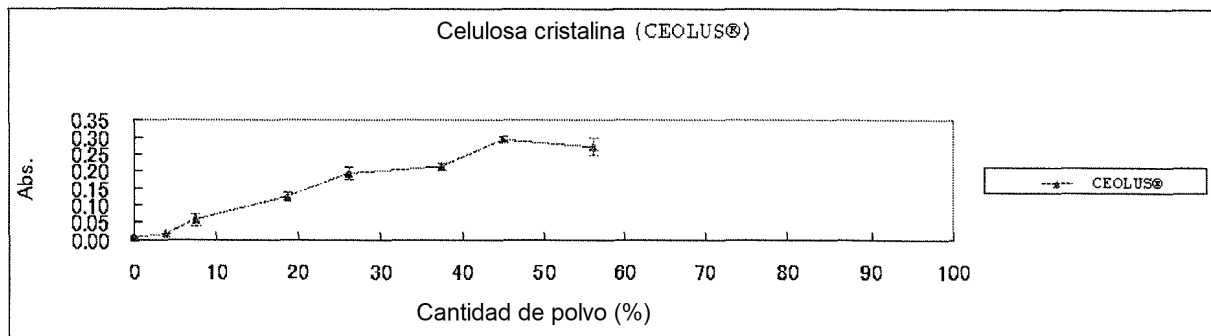


FIG. 7

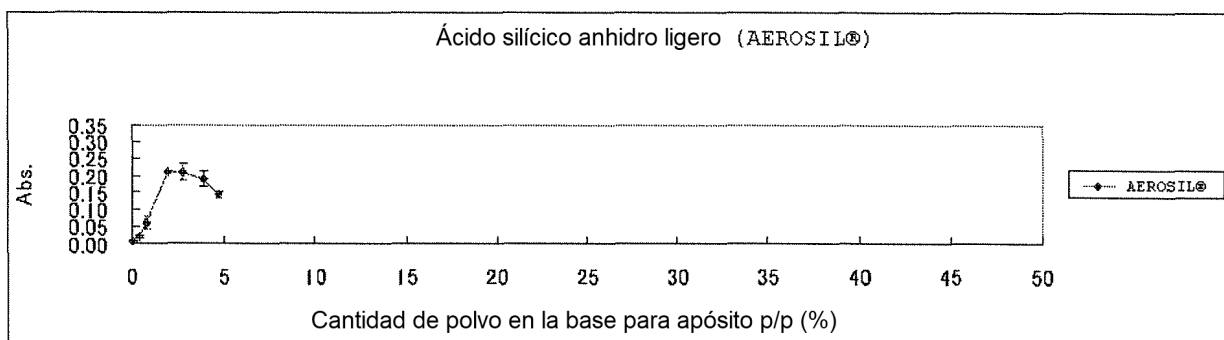


FIG. 8

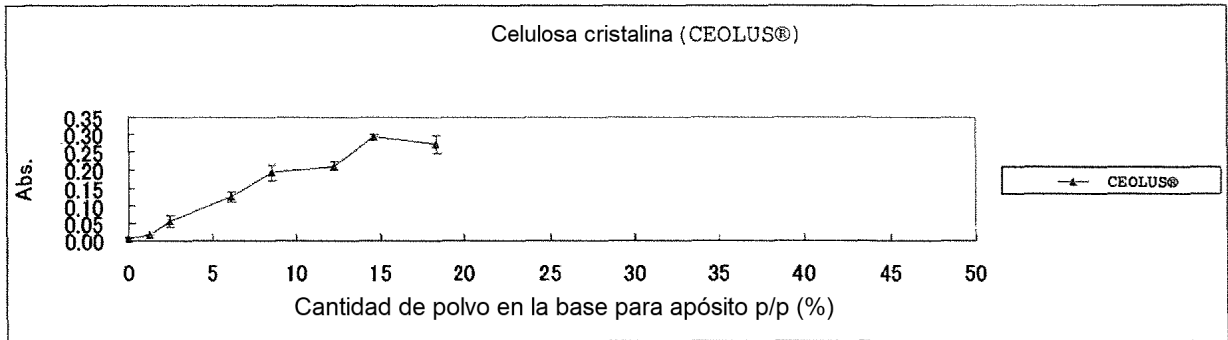


FIG. 9

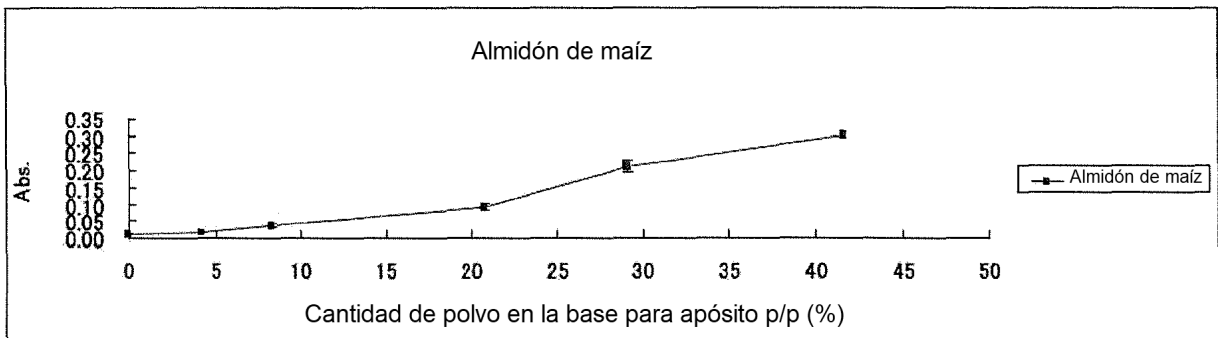


FIG. 10

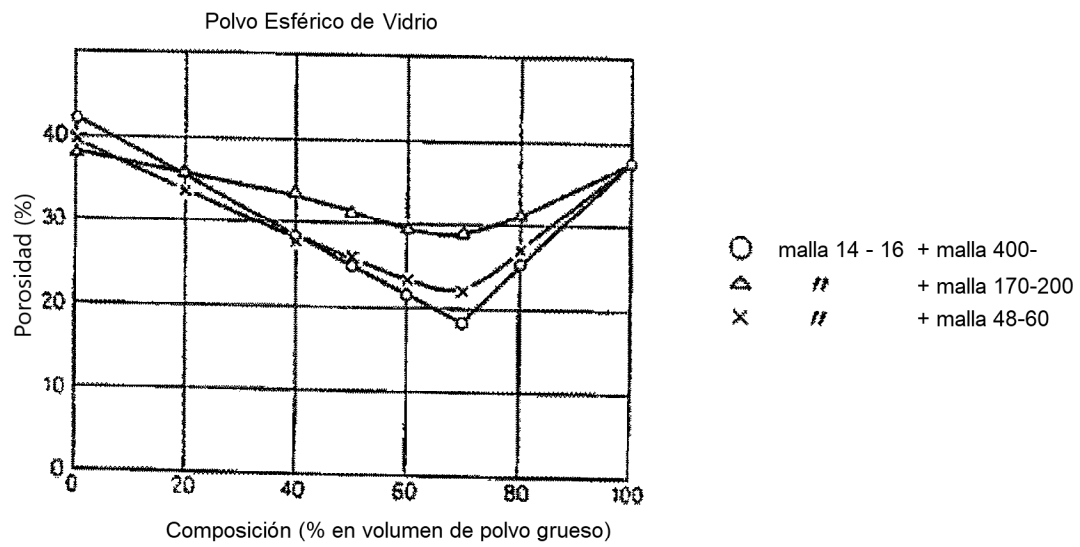


FIG. 11

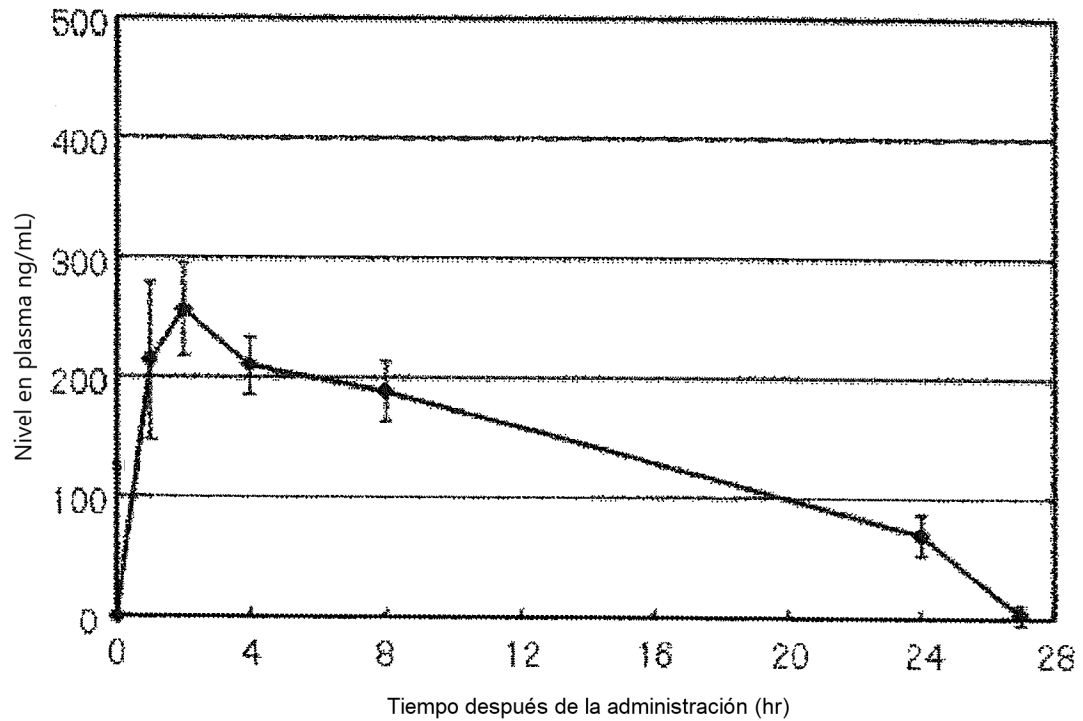


FIG. 12

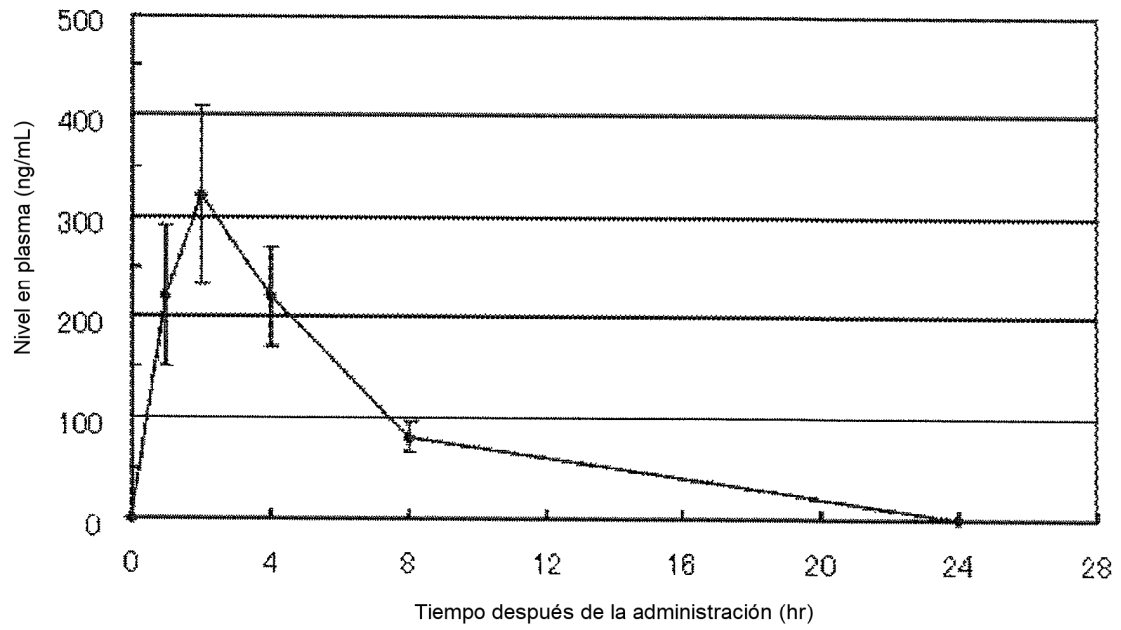


FIG. 13

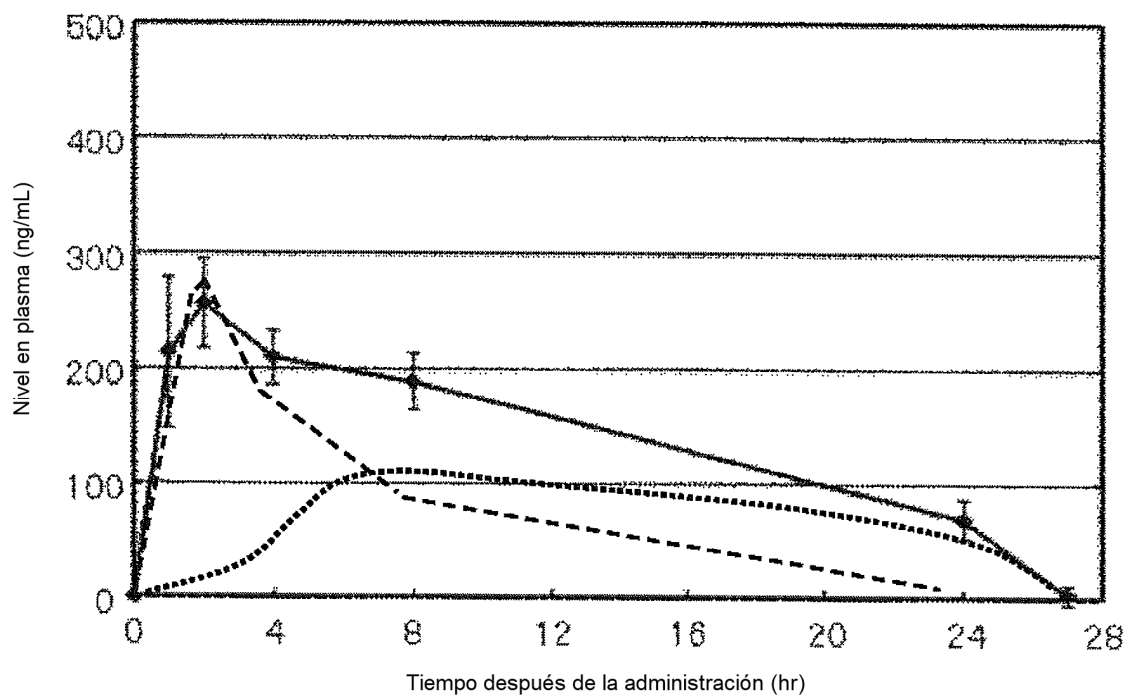
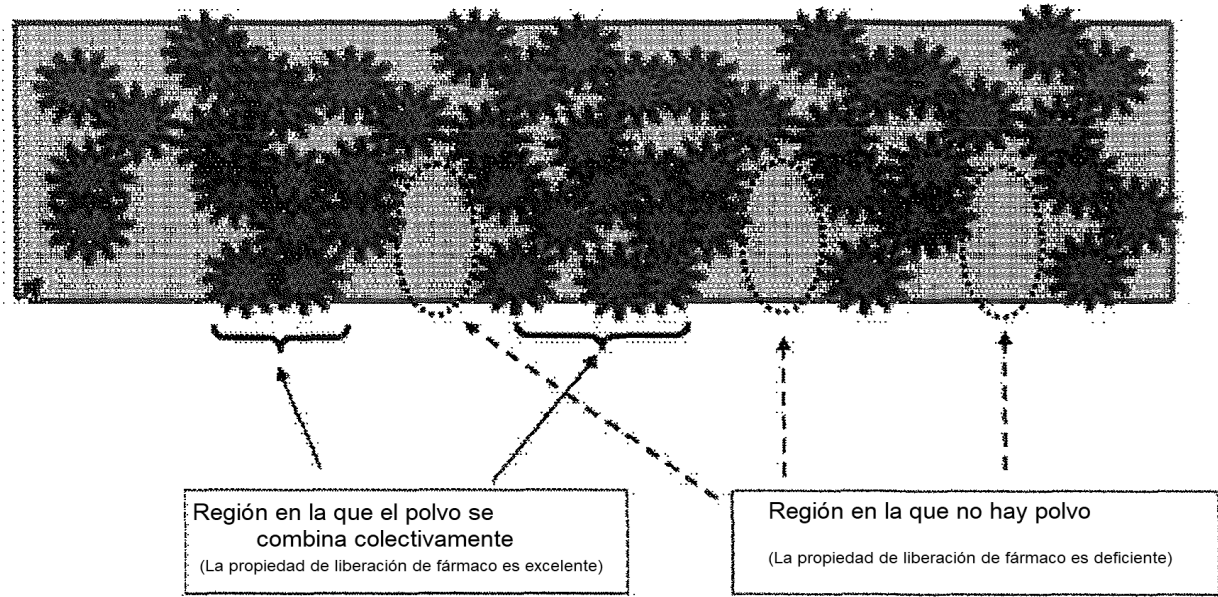


FIG. 14



(La propiedad de liberación del fármaco está compuesta de comportamientos de liberación bifásicos.)

FIG. 15

