(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 958 185**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70	(2006.01)	***A61K 47/32***	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)	***A61K 47/36***	(2006.01)
A61K 31/7088	(2006.01)	***A61K 47/38***	(2006.01)
A61K 38/00	(2006.01)		
A61K 39/00	(2006.01)		
A61K 45/00	(2006.01)		
A61K 47/04	(2006.01)		
A61K 47/12	(2006.01)		
A61K 47/18	(2007.01)		
A61K 47/26	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2014 E 20213316 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3824883**

(54) Título: **Nueva composición para material de base de apósito en una preparación de esparadrapo**

(30) Prioridad:

11.09.2013 JP 2013188886

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2024

(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

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

Nueva composición para material de base de apósito en una preparación de esparadrapo

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para un material de base de apósito que comprende una carga. Particularmente, la presente invención se refiere a una composición para un material de base de apósito en una preparación de esparadrapo no acuosa que se prepara por el método de disolvente.

Antecedentes de la técnica

Con el fin de preparar una composición para una preparación de parche que comprende un fármaco, normalmente se ha usado un conjunto de procesos de disolución de un fármaco en un disolvente, tal como un disolvente orgánico, diluyendo la solución de fármaco con un disolvente volátil tal como tolueno y hexano que se evapora fácilmente, mezclar 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 de disolvente). En tal caso, el disolvente orgánico usado 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 esparadrapo. Como resultado, la adhesividad de la preparación de esparadrapo puede disminuir, y también una parte de un adhesivo usado en la capa adhesiva puede permanecer sobre la piel cuando la preparación de esparadrapo se retira de la piel. Para evitar tales problemas causados por el uso de un gran volumen de disolvente orgánico, se añaden cargas a un adhesivo para mejorar la adhesividad reducida (por ejemplo, como en el Documento de patente 1).

En fechas recientes, se han realizado algunos intentos de utilizar un líquido iónico a base de ácido graso como solución para disolver un fármaco o un promotor de la absorción transdérmica (por ejemplo, como en el Documento de patente 2). Sin embargo, un material de base de apósito que se usa en una preparación de esparadrapo es un material de base de apósito lipófilo a base de SIS que tiene menos afinidad por un líquido iónico a base de ácido graso porque un líquido iónico a base de ácido graso está en forma de sal con alta polaridad y, por lo tanto, tal material de base de apósito tiene una 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 a base de ácido graso tiene tendencia a separarse fácilmente de un material de base de apósito lipófilo.

Aunque hasta ahora se han estudiado una variedad de medios para resolver estos problemas, no se han encontrado formas drásticas.

Adicionalmente, el Documento de patente 3 se refiere a un parche que tiene una cara externa que fue sometida a un proceso de filtrado 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 disuelto en un líquido iónico a base de ácido graso que tiene de 5 a 20 átomos de carbono.

El Documento de patente 5 se refiere a una preparación que se absorbe por vía transdérmica, de las que una base comprende partículas compuestas, que se componen de al menos un compuesto de 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 autoadherente o una pluralidad de capas de matriz, en donde la capa de matriz expuesta es, al menos, autoadherente cuando se aplica el sistema.

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 A1

Documento de patente 4: EP 2 223 703 A1

Documento de patente 5: US 2009/0123526 A1

Documento de patente 6: WO 02/03969 A2

Sumario de la invención

[Problema que se resuelve mediante la invención]

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

[Medios para resolver los problemas]

Los presentes inventores descubrieron que mediante la adición de una carga (polvo) a una preparación de parche no acuosa (preparación de esparadrapo) que contiene un líquido iónico convencional a base de ácido graso, la propiedad de liberación prolongada de una solución de fármaco se puede producir junto con el perfeccionamiento de la adhesividad de una capa adhesiva (PCT/JP2013/66765). Adicionalmente, los presentes inventores han estudiado la calidad del material de la carga (polvo) que se añadirá y la cantidad del mismo, así como una combinación de las cargas y la composición de los mismos y, por lo tanto, se pueden obtener los siguientes hallazgos.

a) Los presentes inventores descubrieron que, para formar espacios (vacíos) entre las cargas (polvo) para retener un disolvente en un material de base de apósito (capa adhesiva), es necesario agregar una cantidad aproximada de polvo en función del 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 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad aparente del polvo) ≤ la cantidad de polvo que se agregará ≤ 0,6 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad de compactación del polvo)

b) Se pueden usar uno o más tipos de polvos para formar los espacios (vacíos) entre las cargas (polvo). Cuando se combinan dos o más tipos de polvos, es preferible usar una mezcla de polvo que tenga un tamaño de partícula grande y polvo que tenga un tamaño de partícula pequeño. Los presentes inventores descubrieron que la cantidad preferida del polvo que tiene un tamaño de partícula grande (una densidad aparente pequeña) es de 20 a 30 %.

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

$$\frac{\text{la cantidad de disolvente a añadir}}{\text{(el volumen de disolvente a añadir)}} < \frac{\text{la cantidad de polvo a añadir}}{\text{la densidad de compactación del polvo}} \times 1{,}2$$
$$\text{(el volumen de polvo a añadir)}$$

d) Haciendo la composición adecuada como se ha mencionado anteriormente, se pueden preparar diferentes preparaciones de esparadrapo no acuosas que contienen polvo, lo que puede controlar dos propiedades específicas de las propiedades de liberación inmediata y liberación prolongada de un fármaco como se muestra en la figura 13 y, por lo tanto, se pueden preparar preparaciones que tienen la propiedad de liberación deseada.

Los presentes inventores descubrieron que incluso cuando se utiliza un líquido iónico o una mezcla de un líquido iónico y un disolvente orgánico en una preparación de esparadrapo, una solución de fármaco se puede retener en los espacios entre el polvo o en los espacios entre el polvo y la base de apósito agregando una base de apósito lipófila y un polvo que sea insoluble tanto en un líquido iónico como en un disolvente orgánico a una preparación de esparadrapo convencional y, por lo tanto, para evitar que la solución de fármaco se libere de la base de apósito. Como resultado, los presentes inventores descubrieron que la solución de fármaco no se exuda inútilmente sobre la superficie de la preparación de esparadrapo y, por lo tanto, se pueden mejorar la adhesividad de la preparación de esparadrapo y la propiedad de liberación del fármaco. Además, los presentes inventores descubrieron que incluso cuando un líquido iónico se incluye 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 lo tanto, se

puede mejorar la propiedad de liberación del fármaco.

Los presentes inventores realizaron la presente invención con base en los hallazgos anteriores.

El objeto de la presente invención es se establece en las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se divulga además:

(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 para una capa adhesiva está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

0,2 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad aparente del polvo) ≤ la cantidad de polvo que se agregará ≤ 0,6 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad de compactación del polvo).

(2) La composición de acuerdo con el punto (1) anterior, en donde el polvo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en celulosa cristalina, ácido silícico anhidro, almidón, carmelosa, sal metálica de carmelosa, caolín, agar, carragenina, pectina y azúcar en polvo.
(3) La composición de acuerdo con el punto (1) o (2) anterior, en donde el polvo es una mezcla de polvos.
(4) La composición de acuerdo con el punto (3) anterior, en donde la mezcla comprende de 20 a 30 % p/p de ácido silícico anhidro.
(5) La composición de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en donde el disolvente orgánico comprende un líquido iónico a base de ácido graso y/o un líquido iónico a base de ácido salicílico.
(6) La composición de acuerdo con el punto (5) anterior, en donde el líquido iónico a base de 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.
(7) La composición de acuerdo con el punto anterior (5) o (6) que comprende además un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono.
(8) La composición de acuerdo con el punto (7) 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.
(9) La composición de acuerdo con el punto (5) anterior, en donde la alcanolamina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en trietanolamina, triisopropanolamina y diisopropanolamina.
(10) La composición de acuerdo con el punto (5) anterior, en donde el líquido iónico a base de ácido graso y/o el líquido iónico a base de 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.
(11) La composición de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (10) anteriores, en donde el material de base de apósito lipófilo comprende un copolímero de bloque elastomérico de estireno-isopreno-estireno.
(12) La composición de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (11) anteriores, en donde el fármaco se selecciona de un compuesto farmacéutico de molécula pequeña, un medicamento proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico.

(13) La composición de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores (1) a (12), en donde el disolvente orgánico está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

$$\text{la cantidad de disolvente a añadir (el volumen de disolvente a añadir)} < \frac{\text{la cantidad de polvo a añadir}}{\text{la densidad de compactación del polvo (el volumen de polvo a añadir)}} \times 1{,}2$$

(14) La composición de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (13) anteriores que comprende además un diéster y/o un triéster. (15) La composición de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (14) 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 que consiste en triglicérido 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 esparadrapo) que comprende una solución de fármaco en la que se disuelve un fármaco en un disolvente orgánico (que comprende principalmente un líquido iónico a base de ácido graso), un material de base de apósito lipófilo y un polvo. 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 se libere la solución de fármaco del material de base de apósito lipófilo y exuda sobre la superficie de la

base de apósito. Como resultado, se puede evitar el deterioro de la adhesividad de la preparación de esparadrapo. Además, la propiedad de liberación y la tasa de utilización de un fármaco pueden mejorarse porque las vías para liberar la solución de fármaco de la base de apósito se consiguen con dichos espacios.

Como se ha descrito anteriormente, la disminución de la adhesividad de una preparación de esparadrapo provocada por el uso de un disolvente orgánico con alta polaridad para disolver un fármaco (que comprende principalmente un líquido iónico a base de ácido graso), lo que ha sido un problema en las preparaciones de esparadrapo convencionales, puede mejorarse mediante el uso de polvo en una preparación de esparadrapo, y también puede mejorarse en gran medida la propiedad de liberación y la tasa de utilización de un fármaco. Por tanto, dicho mantenimiento prolongado de la adhesividad de las preparaciones de esparadrapo puede lograr la mejora de la capacidad de absorción transdérmica y la liberación prolongada de un fármaco.

También, la adhesividad del material de base de apósito lipófilo a un cuerpo de soporte de la cara externa (una cara externa) puede mejorarse mediante la adición de un diéster y/o un triéster al disolvente orgánico y, por lo tanto, el cuerpo de soporte de la cara externa no se despega del material de base de apósito en la preparación de esparadrapo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama conceptual que muestra una sección transversal de la base de apósito en la preparación de parche no acuosa (preparación de esparadrapo) de la presente invención. La figura 1 muestra que el polvo se dispersa en el material de base de apósito lipófilo (base de apósito oleosoluble) 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. Adicionalmente, la figura 1 muestra que al conectar estos espacios entre sí 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. Las partes en las que el polvo está presente en la superficie de la base de apósito causan 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 una menor exudación o una menor liberación de la solución de fármaco. Como resultado, se evita el deterioro de la adhesividad de la preparación de parche como un todo. La figura 1 también muestra lo anterior.

En la figura 2, el pigmento azul (azul brillante FCF) se disolvió en la solución de levulinato de trietanolamina en macrogol 400 (relación en peso de 6:14), se le añadió ácido silícico ligero como polvo, la solución se mezcló con el material de base de apósito lipófilo y luego el producto de la mezcla se extendió para preparar la preparación de esparadrapo siguiendo el método de disolvente convencional. La preparación de esparadrapo se cortó en 3 x 3 cm, se sumergió en un vaso de precipitado que contenía 8 ml de agua purificada y luego 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 figura 2 es un diagrama que muestra la correlación entre la cantidad de emisión del pigmento azul y la relación de volumen del polvo al material de base de apósito (el volumen del polvo/el volumen del material de base de apósito lipófilo). El volumen del polvo se calculó basándose en la densidad aparente del mismo.

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

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

La figura 5 es un diagrama que muestra la misma correlación que la de la figura 2, pero la relación de volumen del polvo al material de base de apósito se calcula basándose la densidad de compactación del mismo.

La figura 6 es un diagrama que muestra la misma correlación que la de la figura 3, pero la relación de volumen del polvo al material de base de apósito se calcula basándose la densidad de compactación del mismo.

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

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

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

La figura 10 es un diagrama que muestra que cuando se combinan dos tipos de polvos que tienen diferentes tamaños de partículas y el volumen de polvo que tiene un tamaño de partículas más grande representa aproximadamente el 70 % del total, el volumen de la mezcla de los polvos se vuelve el más pequeño. La figura 10 se describe en Kimio KAWAKITA *et al.*, Bulletin of the Faculty of Engineering, Hosei University 2, páginas 47-53.

La figura 11 es un diagrama que muestra el cambio *in vivo* del nivel del fármaco en sangre en ratones, que se produce por el uso de la preparación de esparadrapo que contiene polvos (prueba n.° A244). La figura 11

muestra que la preparación de esparadrapo que contiene polvos tiene la propiedad de liberación prolongada del fármaco.

La figura 12 es un diagrama que muestra el cambio del nivel de fármaco en sangre en ratones, que se produce por el uso de la preparación de esparadrapo que no contiene polvo (prueba n.° A068). La figura 12 muestra que el nivel de fármaco en sangre alcanza un pico dos horas después de aplicar la preparación a la piel y luego disminuye rápidamente. La figura 12 muestra el cambio en el nivel del fármaco en sangre, que es muy diferente al de la figura 11.

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

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

La figura 15 es un diagrama que muestra el cambio del nivel del fármaco en sangre a lo largo del tiempo en ratas, que se produce por el uso de la preparación de la prueba n.° 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 de un compuesto farmacéutico de molécula pequeña, un medicamento proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico. Muchos de los fármacos utilizados en el presente documento tienen residuo(s) hidrofílico(s) como sustituyente principal (o fármacos en forma de sal de los mismos). Por tanto, dichos fármacos son menos solubles en un material de base de apósito lipófilo. Debido a esta desfavorable insolubilidad, se usa un líquido iónico con alta polaridad para disolver el fármaco y la solución de fármaco en el líquido iónico se usa como solución de fármaco. Entre los fármacos de la presente invención, por ejemplo, un compuesto farmacéutico de molécula pequeña indica un fármaco que tiene acidez ("fármaco ácido") o un fármaco que tiene basicidad ("fármaco básico").

El término "fármaco ácido" en el presente documento indica un fármaco que tiene un ácido carboxílico como grupo funcional y tiene una acidez como compuesto en general. Los ejemplos de fármaco ácido incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como indometacina, ketoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, etodolaco y loxoprofeno; medicamentos antialérgicos tales como tranilast, ácido cromoglicico y pemirolast; hipnóticos sedantes o ansiolíticos tales como amobarbital, seco-barbital y fenobarbital; y fármacos relajantes musculares tales como dantroleno y mivacurio. Los ejemplos preferidos del fármaco ácido incluyen indometacina, flurbiprofeno, ketoprofeno, etodolaco, ibuprofeno, loxoprofeno y diclofenaco.

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

El término "medicamento proteico" en el presente documento indica una proteína para uso médico. Los ejemplos del medicamento proteico incluyen diferentes proteínas recombinantes y proteínas modificadas que son moléculas relativamente pequeñas. Los ejemplos de diferentes proteínas recombinantes y proteínas modificadas incluyen insulina, hormona del crecimiento humana, elcatonina, calcitonina, EGF, VEGF y GLP-1.

El término "péptido antigénico" en el presente documento indica un fragmento antigénico derivado de un microorganismo extraño o una célula tumoral que se usa para estimular la inmunidad. Los ejemplos del péptido antigénico incluyen WT-1 y virus del papiloma humano.

El término "derivado nucleico" en el presente documento indica un término general para el ADN y el ARN que se utilizan como ingrediente farmacéutico. El ADN que se usa en el presente documento no está especialmente limitado siempre que sea ADN para terapia génica. Los ejemplos de derivado nucleico incluyen vacuna de ADN, antisentido, ribozima, aptámero y ARNip.

El término "líquido iónico a base de ácido graso" en la presente invención indica una sal de Bronsted 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 se encuentra en forma de líquido viscoso a temperatura ambiente.

El término "líquido iónico a base de ácido salicílico" en la presente invención se refiere a una sal de Bronsted preparada a partir de ácido salicílico y un compuesto de alcanolamina que tiene de 6 a 9 átomos de carbono, que se encuentra en forma de líquido viscoso a temperatura ambiente.

Preferentemente, para mejorar la permeabilidad cutánea de un fármaco, el líquido iónico utilizado en una solución de fármaco se encuentra en un estado en el que la solubilidad de la solución de fármaco está próxima a la saturación. Por tanto, la solubilidad del fármaco de la solución de fármaco puede controlarse mediante la adición de uno o más ácidos grasos saturados o insaturados que tengan de 3 a 22 átomos de carbono o una combinación de diferentes líquidos iónicos a base de ácido graso.

El "líquido iónico a base de ácido graso y/o líquido iónico a base de ácido salicílico" de la presente invención incluye una mezcla en equilibrio de cada cantidad equimolar de un ácido carboxílico orgánico y un compuesto de amina, además de una sal de Bronsted. 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, isoestearato de trietanolamina, isoestearato de diisopropanolamina y una mezcla de los mismos.

El término "solución de fármaco" en la presente invención indica una solución en la que se disuelve un fármaco en un disolvente orgánico. También, la solución de fármaco denota una solución que comprende además un líquido iónico como agente solubilizante para el fármaco o un acelerador de la absorción transdérmica. La solución de fármaco de la presente invención normalmente comprende un líquido iónico con alta solubilidad del fármaco. También, se requiere que el disolvente orgánico que se usa en el presente documento sea miscible con el líquido iónico. Por tanto, normalmente se puede utilizar un disolvente orgánico polar. Por ejemplo, pueden usarse alcoholes tales como propilenglicol y/o ésteres tales como sebacato de dietilo y miristato de isopropilo.

El término "polvo" en la presente invención 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 oleosoluble), en donde el polvo es ácido silícico anhidro ligero. En el presente documento se describen otros polvos tales como un reactivo sólido en polvo que es insoluble en un disolvente tal como un disolvente orgánico en la solución de fármaco aunque el polvo se hinche debido a la absorción del disolvente. Los ejemplos del polvo incluyen un reactivo sólido en polvo (carga) que se usa en una base de apósito en una preparación de parche, tal como ácido silícico anhidro, celulosa cristalina, óxido de zinc, dióxido de titanio, caolín y carbonato de calcio. Adicionalmente, ejemplos del polvo incluyen harina, almidón en polvo tal como almidón de maíz, carmelosa, sal metálica de carmelosa, agar, carragenina, pectina, azúcar en polvo, polvo de polietileno y sulfonato de poliestireno. Los ejemplos preferidos del polvo incluyen celulosa cristalina, ácido silícico anhidro, almidón, carmelosa y sal metálica de carmelosa. La adhesividad de la preparación de parche se puede mejorar aumentando la cantidad del polvo de la presente invención. Mientras que, cuando la cantidad de polvo es excesiva, la preparación de parche se pone dura y la adhesividad de la preparación de parche se deteriora. Por tanto, para formar espacios (vacíos) entre los polvos para retener un disolvente en un material de base de apósito (capa adhesiva), es necesario agregar la cantidad preferida de polvo en función del 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 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad aparente del polvo) ≤ la cantidad de polvo que se agregará ≤ 0,6 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad de compactación del polvo).

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

También, los espacios (vacíos) 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 agregará excede el volumen que se muestra a continuación, el disolvente (solución de fármaco) se exuda sobre la superficie de la capa adhesiva y entonces puede disminuir la adhesividad de la preparación.

$$\underset{\text{(el volumen de disolvente a añadir)}}{\text{la cantidad de disolvente a añadir}} < \underset{\text{(el volumen de polvo a añadir)}}{\frac{\text{la cantidad de polvo a añadir}}{\text{la densidad de compactación del polvo}}} \times 1{,}2$$

Por tanto, las propiedades de liberación inmediata y de liberación prolongada de un fármaco en una preparación de esparadrapo no acuosa que contiene polvo pueden variar en dependencia de los cambios en la cantidad y la 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

prolongada de un fármaco como se muestra en la figura 13.

Para controlar las propiedades de liberación inmediata y prolongada de un fármaco, los espacios que se deben formar pueden controlarse adecuadamente al combinar diferentes polvos que tienen diferentes densidades aparentes. 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 usarse como 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 conservar 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. (el Formulario Nacional de la Farmacopea de los EE. UU.).

El término "disolvente orgánico" en la presente invención se refiere a un disolvente como se define en la reivindicación 1 adjunta que es miscible con un líquido iónico, que se utiliza para preparar una solución de fármaco en la que se disuelve un fármaco en combinación con el líquido iónico. El disolvente orgánico de la presente invención también se puede utilizar como acelerador de la absorción transdérmica. Adicionalmente, el disolvente orgánico también se puede utilizar para dispersar el líquido iónico a base de 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 tal como el etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol (macrogol) y glicerina; y ésteres tal como el sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, carbonato de propileno y adipato de diisopropilo. Además, el disolvente orgánico incluye ácidos grasos tal como el ácido láctico, ácido levulínico, ácido decanoico, ácido oleico, ácido mirístico y ácido isoesteárico. Estos disolventes orgánicos pueden usarse en una combinación adecuada para lograr los propósitos anteriores. Más preferentemente, polialcoholes tal como el propilenglicol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol y glicerina se pueden usar en combinación con ésteres tales como el sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, carbonato de propileno y triglicéridos de cadena media.

Entre los disolventes orgánicos anteriores, el disolvente retenido en los espacios (vacíos) formados por el polvo es principalmente un disolvente que es difícil de disolver en capa adhesiva (material de base de apósito lipófilo) (por ejemplo, un disolvente que es menos compatible con la capa adhesiva). Los ejemplos del disolvente que es menos compatible con la capa adhesiva incluyen un disolvente alcohólico (por ejemplo, macrogol, propilenglicol y polietilenglicol) y un disolvente prótico tal como un líquido iónico a base de ácido graso y un ácido graso. Por otro lado, un disolvente de éster (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, es propenso a ser difícilmente retenido en los espacios (vacíos) de la capa adhesiva. Por tanto, en el estudio del volumen del disolvente retenido en los espacios (vacíos) formados por el polvo para mantener la adhesividad de una preparación, se debe evaluar principalmente el volumen del disolvente que es menos compatible con la capa adhesiva.

El término "material de base de apósito lipófilo" en la presente invención indica una base de apósito (adhesivo) que comprende un polímero lipófilo como componente principal. La base de apósito está compuesta por un elastómero y un adhesivo lipófilo (hidrófobo), en el que 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), se puede utilizar como una preparación de esparadrapo no acuosa (apósito). Cuando la base de apósito está compuesta por un elastómero y un adhesivo hidrofílico, se puede utilizar como una preparación de parche acuosa (cataplasma). Como se ha descrito anteriormente, el material de base de apósito lipófilo está compuesto por diferentes reactivos tales como un elastómero, un adherente y una carga de ablandamiento.

Los ejemplos del elastómero incluyen cauchos sintéticos tales como un copolímero de estireno-isopreno-estireno (SIS), un 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 adherente denota un reactivo que se puede agregar al elastómero, tal como una resina SIS, para mejorar la adhesividad de una preparación de parche a la piel. Los ejemplos del adherente incluyen una resina de politerpeno, una resina de poliolefina (por ejemplo, Plastibase®), una resina de poliestireno, una resina aromática de petróleo, colofonia y colofonia hidrogenada. Los ejemplos preferidos del adherente incluyen una resina de politerpeno y una resina de poliolefina (por ejemplo, Plastibase®).

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

La preparación de parche de la presente invención puede comprender además aditivos tales como un antioxidante, un tensioactivo, un agente espesante y un tensioactivo siempre que no se impidan los efectos de la presente invención. Como aditivos adecuados, los reactivos disponibles en el mercado pueden usarse 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 el tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio y pirosulfito de sodio.

Además, se puede añadir un agente espesante tal como Carbopol®, un agente de absorción en el 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 del tensioactivo no iónico incluyen monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, sesquiolato de sorbitán, monoestearato de glicerina, monolaurato de decaglicerilo, polirricinoleato de hexaglicerina, polioxietileno (9) lauril éter, polioxietileno (2) lauril éter, polioxietileno (4,2) lauril éter, polioxietileno (5) nonilfenil éter, polioxietileno (7,5) nonilfenil éter, polioxietileno (10) nonilfenil éter, polioxietileno (3) octilfenil éter, polioxietileno (10) octilfenil éter, polioxietileno (10) oilelamina, polioxi (5) oleilamina, polioxi (5) amida oleica, monolaurato de polioxietileno (2), estearato de monoglicérido y aceite de ricino polioxietileno (aceite de ricino hidrogenado).

Los ejemplos del tensioactivo aniónico incluyen laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de potasio, sulfato de trietanolamina lauril, cetilsulfato de sodio, lauroilsarcosinato de sodio, di-2-etilhexil sulfosuccinato de sodio, fosfato de lauril éter de polioxietileno (10) de sodio, fosfato de lauril éter de polioxietileno (4) de sodio, fosfato de éter cetílico de polioxietileno (5) de sodio y fosfato de éter oleílico de polioxietileno (6) de sodio.

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-alquil-N-carboximetil-N-hidroxietil imidazolinio betaína. También se puede usar lauroil dietanolamida como tensioactivo anfótero.

Además, se puede añadir un agente espesante tal como Carbopol®, un agente de absorción en el ultravioleta y/o polvos.

El término "preparación de parche" en la presente invención indica una preparación de parche no acuosa (preparación de esparadrapo) que no contiene agua como ingrediente esencial. Como base de apósito en la preparación de parche de la presente invención, se pueden usar bases convencionales, por ejemplo, una base de resina de ácido acrílico o una base de una resina SIS que contiene reactivos tales como un adherente y un agente de ablandamiento. Los ejemplos preferidos de la base incluyen una base en la que se usa una resina SIS como elastómero.

Como método para preparar la preparación de parche de la presente invención, se pueden utilizar métodos similares a los de esparadrapo. 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 la cara externa con la composición seguido de secado. También, se puede usar un método que comprende recubrir una vez un papel antiadherente con la composición de base de apósito seguido de secado y luego retirar el papel seguido de prensado por contacto de la composición sobre el papel contra la cara externa.

El papel antiadherente se puede utilizar para proteger la capa adhesiva. Como ejemplos del papel, se pueden usar un papel de calidad recubierto de polietileno, un papel glassine recubierto de poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (en lo sucesivo, PET), una película de polipropileno o similar, con un lado de este tratado con silicona.

Además, a la preparación de parche de la presente invención se puede añadir un aditivo que tenga un éster múltiple tal como un diéster y un triéster. La adhesividad de un aditivo a una cara externa se reduce mezclando un polvo con el aditivo. Los presentes inventores estudiaron el problema y descubrieron 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 la cara externa (cara externa) en una preparación de esparadrapo y, por lo tanto, se puede evitar que se despegue la cara externa 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

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, no pretende

limitarse a los ejemplos.

(Ejemplo 1) (referencia)

Medición de la densidad aparente y la densidad de compactación de la carga (polvo)

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

La densidad aparente de un polvo (g/cm^3) es una relación entre la masa de la muestra de polvo en un estado sin compactar (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 las partículas del polvo y de la disposición espacial de las partículas dentro de la capa de polvo.

a) Método:
Se midió el volumen de una muestra de polvo con la masa conocida añadida a una probeta graduada 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 romper un agregado que puede formarse durante el almacenamiento. Se pesaron aproximadamente 100 g de una muestra (m) con una precisión del 0,1 % y la muestra se añadió cuidadosamente a una probeta graduada seca de 250 ml (valor mínimo de la escala: 2 ml) sin compactación. La superficie superior de la capa de polvo se acomoda con cuidado sin compactación para leer el volumen a aparente aireado (V) del polvo al valor de escala mínimo. La densidad aparente del polvo (g/ml) se calculó de acuerdo con la fórmula m/V.
b) Resultado de la medición:
Los resultados medidos del almidón de maíz JP, el ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL® 200) y la celulosa cristalina (CEOLUS®) se muestran en la Tabla 1 a continuación.

(2) Medición de la densidad de compactación de la carga (polvo)

La densidad de compactación de un polvo significa el aumento de la densidad aparente del polvo después de que se compacta mecánicamente un recipiente que contiene la muestra de polvo. La densidad de compactación de un polvo se obtiene compactando mecánicamente una probeta o un recipiente graduados para medir que contiene la muestra de polvo.

a) Método:
Se mide el volumen o la masa inicial del polvo y luego se compacta mecánicamente una probeta graduada o un recipiente para medir que contiene el polvo hasta que el volumen o la masa muestran pocos cambios al leer el volumen o la masa del polvo compactado. La compactación mecánica se realiza levantando la probeta o recipiente graduados y luego dejándolo caer una distancia determinada por su propio peso. Específicamente, una probeta graduada de 250 ml (valor mínimo de escala: 2 ml) con una masa de 220 ± 44 g y un dispositivo para dejar caer la probeta graduada desde una altura de 3 ± 2 mm a una velocidad de compactación de 250 ± 15 veces/min.

De la misma manera que en (1) anterior, se mide el volumen aparente (V) del polvo. La muestra de polvo que se medirá se golpea 10 veces, 500 veces y 1250 veces para leer los volúmenes aparentes correspondientes V10, V500 y V1250 al valor mínimo de la escala. 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, se repite la compactación en incrementos de 1250 veces cada vez hasta que la diferencia entre las mediciones sucesivas alcance menos de 2 ml. La densidad de compactación de un polvo (g/cm^3) se calcula de acuerdo con la fórmula m/Vf en la que Vf es el volumen final del polvo.

b) Resultado de la medición:

Los resultados medidos del almidón de maíz JP, el ácido silícico anhidro ligero (AEROSIL® 200) y la 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 de compactación anteriores de cada polvo significan 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^3 (calculado como la densidad aparente del polvo). También, el almidón de maíz ocupa un volumen de 2 cm^3 (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 indica el tamaño de los espacios (vacíos) formados por cada polvo. Por ejemplo, se muestra que los espacios (vacíos) formados por AEROSIL® o CEOLUS® son de gran tamaño, mientras que los espacios (vacíos) formados por el almidón de maíz son de tamaño pequeño.

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 (vacíos) entre el polvo y, por lo tanto, los espacios (vacíos) muestran pocos cambios. Por otro lado, cuando una cantidad excesiva de polvo forma espacios (vacíos) en la capa adhesiva de una preparación de esparadrapo, la preparación de esparadrapo se pone dura y la adhesividad de la preparación de esparadrapo se deteriora. Por tanto, cuando se agrega polvo, se requiere optimizar la relación en peso del polvo y la capa adhesiva de la preparación. Por otro lado, cuando el polvo es poco en cantidad, se forma pequeño espacio (vacío) y, por lo tanto, el polvo no puede ejercer suficientemente su efecto.

(Ejemplo 2)

Optimización de la relación entre el volumen de la carga (polvo) y la cantidad de capa adhesiva (material de la base de la preparación de esparadrapo)

El problema para utilizar eficazmente los espacios (vacíos) formados en el material de la base de la preparación de esparadrapo 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 en una relación casi constante y se aumentó la cantidad de polvo que se añadiría. Se investigó la cantidad de polvo que se debe añadir para formar espacios (vacíos) entre el polvo y liberar la solución de fármaco a través de los espacios (vacíos). El volumen del polvo se calculó en base a la cantidad de polvo que se debe 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 figura 1, los espacios (vacíos) entre el polvo se forman al aumentar la cantidad de polvo que se añade. Como resultado, un fármaco retenido en los espacios (vacíos) se libera desde la superficie de la capa adhesiva (base adhesiva de apósito lipófilo) hacia el exterior de la misma a través de los espacios (vacíos). Para confirmar la propiedad de liberación de un fármaco (es decir, los espacios (vacíos) formados por el polvo), mediante el uso de azul brillante FCF como alternativa al fármaco, se evaluó la propiedad de liberación del pigmento de la superficie de la capa adhesiva (base adhesiva de apósito lipófilo).

(1) Preparación de la capa adhesiva (base adhesiva de apósito lipófilo)

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

(2) Detección de la propiedad de liberación de la solución de fármaco (es decir, espacios (vacíos) formados por el polvo)

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

[Tabla 2]

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
Solución de fármaco:								
Azul brillante FCF	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

(continuación)

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
Adhesivo:								
Levulinato de trietanolamina/Macrogol 400	10	9,96	9,92	9,81	9,73	9,62	9,53	9,42
Resina de terpeno	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)
Relación de volumen de polvo 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)								
[NOTA]								

El volumen de AEROSIL® 200 se calculó de acuerdo con el peso del mismo/la densidad aparente del mismo.

La "relación de volumen del polvo a la capa adhesiva" se calculó de acuerdo con la gravedad específica de la capa adhesiva que contenía la solución de fármaco definida como 1.

La figura 2 es un diagrama que muestra la cantidad de emisión de azul brillante FCF como se muestra en la Tabla 2. La figura 2 muestra que cuando el volumen del polvo que se añade para la capa adhesiva supera aproximadamente el 20 %, se eleva la cantidad de emisión del azul brillante. También, la figura 2 muestra que cuando el volumen del polvo que se añade para la capa adhesiva supera aproximadamente el 50 %, la cantidad de emisión del azul brillante alcanza un pico.

Como resultado, cuando el volumen del polvo que se añade para la capa adhesiva supera aproximadamente el 20 %, parece que los espacios (vacíos) 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. También, cuando el volumen del polvo que se añade para la capa adhesiva supera aproximadamente el 50 %, parece que los espacios (vacíos) entre el polvo están completamente formados en la capa adhesiva. Por tanto, se pensó que más polvo no cambia la propiedad de liberación del azul brillante.

Por otro lado, se demostró que cuando el volumen del polvo que se añade supera aproximadamente el 110 % del volumen de la capa adhesiva, la preparación se vuelve dura y la adhesividad de la preparación se deteriora y no es adecuada para una formulación de fármaco. Por tanto, se demostró que el límite superior de la cantidad de AEROSIL® a añadir es del orden del 110 %.

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

[Tabla 3]

*)	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8
Solución de fármaco:								
Azul brillante FCF	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016
Levulinato de trietanolamina/Macro gol 400	10	9,88	9,76	9,39	9,15	8,78	9,53	8,17
Adhesivo:								
Levulinato de trietanolamina/Macro gol 400	10	9,88	9,76	9,39	9,15	8,78	9,53	8,17
Resina de terpeno	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)
Relación de volumen de polvo 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 (absorbancia/longitud de onda de medición 630 nm)	0,008	0,017	0,058	0,125	0,194	0,213	0,294	0,273
*) Las muestras B1 a B8 son para referencia [NOTA]								

El volumen de CEOLUS® se calculó de acuerdo con el peso del mismo/la densidad aparente del mismo.

La "relación de volumen del polvo a la capa adhesiva" se calculó de acuerdo con la gravedad específica de la capa adhesiva que contenía la solución de fármaco definida como 1.

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

Se muestra que la diferencia entre las cantidades (volúmenes) del polvo que se agrega 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 (vacíos) entre el polvo se hace más grande. Como resultado, AEROSIL® en pequeña cantidad puede hacer los espacios (vacíos) en la capa adhesiva.

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

[Tabla 4]

*)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
Solución de fármaco:								
Azul brillante FCF	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016
Levulinato de trietanolamina/Macro gol 400	10	9,58	9,17	7,92	7,09	5,84	5,01	3,77
Adhesivo:								
Levulinato de trietanolamina/Macro gol 400	10	9,58	9,17	7,92	7,09	5,84	5,01	3,77
Resina de terpeno	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)
Relación de volumen de polvo a capa adhesiva (%)	0	8,7	18,2	52,4	82,1	192,2	199,2	330,7
Forma de preparación:	buena	buena	buena	buena	buena	mala	mala	mala
Cantidad de emisión (absorbancia/longitud de onda de medición 630 nm)	0,012	0,017	0,039	0,092	0,212	0,304	-	-
*) Las muestras C1 a C8 son para referencia [NOTA]								

El volumen de almidón de maíz se calculó de acuerdo con el peso del mismo/la densidad aparente del mismo.

La "relación de volumen del polvo a la capa adhesiva" se calculó de acuerdo con la gravedad específica de la capa adhesiva que contenía la solución de fármaco definida como 1. -: no se midió debido a malas preparaciones.

Para hacer los espacios (vacíos) entre el polvo en la capa adhesiva usando almidón de maíz que tiene una densidad aparente grande, se demostró que es necesario agregar una gran cantidad de almidón de maíz. Sin embargo, cuando se agrega almidón de maíz en exceso, se hizo difícil formular el fármaco y, por lo 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.

También, cuando el volumen del polvo se calculó de acuerdo con la densidad de compactación del polvo en lugar de la densidad aparente del polvo, el volumen calculado fue más pequeño. Como resultado, como se muestra en la figura 5 y la figura 6, la relación entre [el volumen del polvo] y [el volumen de la capa adhesiva] se hizo más pequeña y el valor en el eje horizontal disminuyó.

Por tanto, los espacios (vacíos) entre el polvo formados en la capa adhesiva comienzan a formarse al combinar el polvo cuando el volumen del polvo con respecto al volumen de la capa adhesiva (que comprende un fármaco, etc.) es de aproximadamente 20 % (calculado como la densidad aparente del polvo) como se muestra en la figura 2 y la figura 3. Además, como se muestra en la figura 5 y la figura 6, los espacios (vacíos) entre el polvo están completamente formados cuando el volumen del polvo con respecto al volumen de la capa adhesiva (que comprende un fármaco, etc.) alcanzó aproximadamente el 60 % (calculado como la densidad de compactación del polvo). Este resultado se resume en la siguiente desigualdad.

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

$$\leq \frac{(el\ volumen\ del\ polvo)}{(el\ volumen\ de\ la\ capa\ adhesiva)} \leq$$

0,6 (calculado como la densidad de compactación del polvo)

Más específicamente, cuando el polvo es ácido silícico anhidro ligero, el volumen del polvo está preferentemente 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 de compactación del mismo. Asimismo, cuando el polvo es celulosa cristalina, el volumen del polvo está preferentemente 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 de compactación del mismo. Además, cuando el polvo es almidón de maíz que tiene una densidad aparente grande, el volumen del polvo está preferentemente 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 de compactación del mismo.

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

0,2 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad aparente del polvo) ≤ la cantidad de polvo que se agregará ≤ 0,6 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad de compactación del polvo).

La cantidad (peso) del polvo que se añadirá puede determinarse en función del peso total de la capa adhesiva que comprende un fármaco y un disolvente. Por tanto, cuando la cantidad de los ingredientes tales como el fármaco, el elastómero y el adherente en la capa adhesiva se mantienen a una proporción constante, se puede determinar el límite superior y el límite inferior del volumen del disolvente disponible para la capa adhesiva. Es decir, se puede determinar el volumen del disolvente que llenará los espacios (vacíos) entre el polvo. Cuando el volumen del disolvente excede el límite superior, el disolvente exuda sobre la superficie de la capa adhesiva. Como resultado, la adhesividad de la preparación de esparadrapo a la piel disminuye y la preparación de esparadrapo se retira fácilmente. Por tanto, el límite superior del volumen de disolvente que se debe añadir depende de la cantidad de polvo que se añadirá.

(Ejemplo 3)

Composición en peso del polvo y los espacios (vacíos) entre el polvo formados en la capa adhesiva

(1) Medición de la cantidad de polvo que se debe agregar para formar espacios (vacíos):
Los resultados anteriores del Ejemplo 2 se convirtieron en la composición en peso del polvo para mostrar gráficamente la cantidad de emisión de azul brillante FCF. Los resultados se muestran en las figuras 7 a 9.

La proporción de los espacios (vacíos) entre el polvo formados en la capa adhesiva se estimó en función de la composición en peso (% p/p) del polvo y se demostró que la proporción estimada se ve muy afectada por la densidad aparente (densidad de compactación) del polvo. Específicamente, se demostró que el ácido silícico anhidro ligero que tiene un tamaño de partícula grande y una densidad aparente pequeña del polvo podría formar los espacios (vacíos) entre el polvo en la capa adhesiva en una pequeña cantidad de ácido silícico anhidro ligero, mientras que se requirió celulosa cristalina y almidón de maíz para aumentar más la cantidad de polvo que se agrega y los espacios (vacíos) 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 el ácido silícico anhidro ligero, fue de 1 % p/p o más, los espacios (vacíos) comenzaron a formarse, y cuando la cantidad fue de 2,5 % p/p o más, los espacios (vacíos) estuvieron suficientemente formados. También, se demostró que la cantidad de polvo que se debe añadir es preferentemente de 5 % p/p o menos según se demuestra por la cantidad de emisión del azul brillante.

Además, cuando la cantidad de celulosa cristalina que se añadió fue de 2,5 % p/p o más, los espacios (vacíos) entre los polvos comenzaron a formarse, y cuando la cantidad fue de 15 % p/p, los espacios (vacíos) entre los polvos estaban suficientemente formados. También, se demostró que la cantidad de polvo que se debe añadir es preferentemente de 18 % p/p o menos según se demuestra por la emisión del azul brillante.

Por tanto, se demostró que la cantidad de polvo que se debe agregar varía dependiendo del tipo de polvo que se agregará, pero la cantidad preferida del polvo está en el intervalo de 1 a 18 % p/p. También, la cantidad de ácido silícico anhidro ligero para formar espacios suficientes (vacíos) es preferentemente de 1 a 5 % p/p y más preferentemente de 2,5 a 5 % p/p. También, se demostró que la cantidad de celulosa cristalina es preferentemente de 2,5 a 18 % p/p, y más preferentemente de 5 a 15 % p/p.

(2) Medición de la cantidad de disolvente requerida para llenar los espacios (vacíos) formados:
Manteniendo la cantidad de polvo en la capa adhesiva (base adhesiva de apósito lipófilo) a una relación constante y

utilizando diferentes disolventes, se estudió cómo el volumen de cada disolvente es adecuado para la exudación sobre la superficie de la capa adhesiva sin quedar retenido en los espacios (vacíos) entre el polvo. Cuando un disolvente exuda en 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 disolvente contenido en los espacios (vacíos) entre el polvo.

Cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (% p/p) que se muestra en la Tabla 5 a continuación, se disolvieron en tolueno resina de terpeno, copolímero de estireno-isopreno-estireno (SIS), sebacato de dietilo y parafina líquida siguiendo el método de disolvente convencional y luego se añadieron macrogol 400 y ácido silícico anhidro ligero (AEROZIL® 200) y se mezclaron. Posteriormente, 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 la cara externa para preparar cada preparación. La prueba de adherencia de la bola se realizó en las muestras para verificar si la bola n.° 4 se detenía.

El resultado se muestra en la siguiente Tabla 5.

[Tabla 5]

Formulación		D1	D2	D3
disolvente	Macrogol 400	34	41	45
	(el volumen del disolvente)	(30,6)	(36,9)	(40,5)
Capa de adhesivo	Resina de terpeno	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
Relación del disolvente (la solución de fármaco) al volumen del polvo (la cantidad del polvo/la densidad de compactación del polvo)		0,9	1,1	1,2
Resultado de la prueba de adherencia de la bola en la bola n.° 4		Detenida	Detenida	No detenida
[NOTA]				

Macrogol 400: gravedad específica de 1,11

Los "Procedimientos de aprobación y licencia de medicamentos en Japón" describen que las preparaciones de parches tienen una excelente adhesividad cuando se detiene la bola n.° 4. Como se muestra en la Tabla 5 anterior, en la prueba de adherencia de la bola de la formulación n.° D3, la bola n.° 4 no fue detenida. Como resultado, la adhesividad de la preparación estaba deteriorada. Los resultados muestran que cuando el disolvente (macrogol) excede 1,2 veces el volumen del polvo, el volumen del disolvente usado excede la capacidad de volumen de los espacios (vacíos) entre el polvo, y el disolvente se exuda sobre la superficie de la capa adhesiva.

De acuerdo con los resultados anteriores de la prueba de adherencia de la bola, se demostró que el volumen de los espacios (vacíos) 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 puede determinarse de acuerdo con la siguiente desigualdad.

$$\underset{\substack{\text{la cantidad de disolvente a añadir}\\ \text{(el volumen de disolvente a añadir)}}}{} < \underset{\substack{\text{la densidad de compactación del polvo}\\ \text{(el volumen de polvo a añadir)}}}{\text{la cantidad de polvo a añadir}} \times 1{,}2$$

El disolvente retenido en los espacios (vacíos) 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 ejemplos del disolvente incluyen un disolvente alcohólico (por ejemplo, macrogol, propilenglicol y polietilenglicol) y un disolvente prótico tal como un líquido iónico a base de ácido graso y un ácido graso. Por otro lado, un disolvente de éster (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 ser difícil de retener en los espacios (vacíos) de la capa adhesiva.

(Ejemplo 4)

Preparación de preparaciones de esparadrapo que contienen ácido silícico anhidro ligero

Siguiendo los resultados anteriores del Ejemplo 3, se prepararon preparaciones de esparadrapo que comprenden el polvo y agomelatina como ingrediente activo. Cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (% p/p) de la Tabla 6 a continuación para preparar las preparaciones de esparadrapo mediante el método de disolvente convencional. La Tabla 6 también muestra los resultados sobre la permeabilidad de la agomelatina en el método de celda de Franz.

[Tabla 6]

Prueba n.°	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-metil pirrolidona	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
(Líquido iónico a base de ácido graso)							
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 de terpeno	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
Valor de penetración cutánea (μg/cm^2 6 h)	51,7	19,1	17,2	12,8	7,1	9,4	5,0

Como se muestra en la Tabla 6 anterior, la propiedad de liberación del fármaco en las preparaciones de esparadrapo que contienen ácido silícico anhidro ligero tuvo una tendencia a liberarse de manera prolongada al aumentar la cantidad de polvo y la cantidad acumulada de penetración cutánea durante 6 horas tuvo una tendencia a disminuir. Posteriormente, se cambió el polvo de ácido silícico anhidro ligero a celulosa cristalina para evaluar los cambios en la propiedad de liberación del fármaco.

(Ejemplo 5) (referencia)

Preparación de preparaciones de esparadrapo que contienen celulosa cristalina

De la misma manera que en el Ejemplo 4, se prepararon preparaciones de esparadrapo que contenían celulosa cristalina como polvo. Cada reactivo se pesó de acuerdo con la composición (% p/p) de la Tabla 7 a continuación para preparar las preparaciones de esparadrapo mediante el método de disolvente convencional. La Tabla 7 también muestra los resultados acerca de la permeabilidad de la agomelatina en el método de celda de Franz.

[Tabla 7]

Prueba n.°	A068	A104	A105	A106	A107	A108
Agomelatina	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
(Polvo)						
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-metil pirrolidona	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
(Líquido iónico a base de ácido graso)						
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	2,0	2,0	2,0	2,0
(Base de apósito lipófilo)						
Resina de terpeno	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
Valor de penetración cutánea (μg/cm^2 6 h)	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 esparadrapo que contenían celulosa cristalina se liberó de manera más prolongada en comparación con el fármaco en la preparación de esparadrapo que contenía ácido silícico anhidro ligero y, por lo tanto, la cantidad acumulada de penetración cutánea durante 6 horas también disminuyó más.

Los resultados sugieren que los espacios (vacíos) entre el polvo no se formaron lo suficiente en la capa adhesiva debido a la pequeña cantidad de celulosa cristalina que se añadió. Específicamente, pareció que es necesario aumentar la densidad aparente del polvo para formar adecuadamente los espacios (vacíos) entre el polvo. Por tanto, se intentó mezclar algunos tipos de polvos con diferentes tamaños de partícula para mejorar la densidad aparente del polvo.

Se sabe que el volumen de una mezcla de polvos se hace más pequeño cuando se combinan dos tipos de polvos que tienen diferentes tamaños de partícula y la cantidad de polvo con un tamaño de partícula más grande que se agregará representa aproximadamente el 70 % del total, como se muestra en la figura 10 (por ejemplo, Kimio KAWAKITA *et al.*, Bulletin of the Faculty of Engineering, Hosei University 2, páginas 47-53*)*. Por tanto, se investigó sobre la combinación de polvos y la propiedad de liberación del fármaco en función de la composición anterior.

(Ejemplo 6)

Preparación de la preparación de esparadrapo que contiene ácido silícico anhidro ligero y celulosa cristalina

Se usaron ácido silícico anhidro 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 esparadrapo que contienen polvo de acuerdo con la composición (% p/p) en la Tabla 8 a continuación. La Tabla 8 también muestra los resultados acerca de la permeabilidad de la agomelatina en el método de celda de Franz.

[Tabla 8]

Prueba n.°	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-metil pirrolidona	2,8		0,8	0,8
(Líquido iónico a base de ácido graso)				
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 de terpeno	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
Valor de penetración cutánea (μg/cm^2 6 h)	51,7	12,2	11,7	45,1

Como se muestra en la Tabla 8 anterior, cuando se combinaron ácido silícico anhidro ligero (que tiene un tamaño de partícula más grande) y celulosa cristalina (que tiene un tamaño de partícula más pequeño) en una relación de peso de 1:3, la propiedad de liberación del fármaco mejoró inesperada y drásticamente. El resultado se obtuvo cuando la cantidad de ácido silícico anhidro ligero con un tamaño de partícula mayor fue de 25 %. La figura 10 muestra que la densidad aparente de la mezcla puede alcanzar un pico cuando la cantidad de ácido silícico anhidro ligero que se añade es de 70 %. Sin embargo, el resultado fue contra la teoría, la que mostró que se necesitaba de 70 a 80 % de celulosa cristalina para formar adecuadamente los espacios (vacíos) en la capa adhesiva entre los polvos mezclados. Como se ha descrito anteriormente, se encontró que, en el caso de mezclas de polvos, es preferible mezclar polvo que tenga un tamaño de partícula más pequeño y polvo que tenga un tamaño de partícula más grande en una relación de 70 a 80 : 20 a 30 para formar de manera eficaz los espacios (vacíos) en la capa adhesiva. Como resultado, la solución de fármaco se puede retener en los espacios (vacíos) de la capa adhesiva o la solución de fármaco se puede transferir a la superficie de la preparación de esparadrapo a través de los espacios (vacíos) y, por lo tanto, la solución de fármaco o el fármaco se pueden liberar de la superficie de la preparación de esparadrapo.

(Ejemplo 7)

Evaluación de la propiedad de liberación del fármaco con 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 esparadrapo, la solución de fármaco que contiene el fármaco (agomelatina) se puede retener en los espacios (vacíos) 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 puede liberar de manera eficaz sobre la superficie de la capa adhesiva a través de los espacios. Como resultado, se demostró que la proporción de fármaco residual en la capa adhesiva fue mucho menor que la de las preparaciones de esparadrapo convencionales.

Las preparaciones de esparadrapo se prepararon de acuerdo con la composición (% p/p) de la Tabla 9 a continuación, 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 esparadrapo se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 2. Las preparaciones de esparadrapo se usaron para evaluar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en el método de celdas 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 figura 11.

[Tabla 9]

Prueba n.°	A260 *)	A244
Agomelatina	2,0	2,0
(Polvo)		
Celulosa cristalina		3,0
Ácido silícico anhidro ligero		1,0
(disolvente orgánico)		
Dimetilisosorbida	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 ácido graso)		
Isoestearato de trietanolamina	2,5	2,5
Lactato de trietanolamina	1,5	1,5
(Base de apósito lipófilo)		
SIS	17,2	16,5
Resina de terpeno	35,0	33,7
Parafina líquida	19,5	17,5
(Otros aditivos)		
Butilhidroxitolueno	1,0	1,0
Total	100,0	100,0
Cantidad acumulada de penetración cutánea a las 6 horas ($\mu g/cm^2$)	6,2	3 6,5
*) para referencia		

Como se muestra en la Tabla 9, al comparar la preparación de la prueba n.° A260 con la capa adhesiva que no contiene polvo con la preparación de la prueba n.° A244 que tiene la capa adhesiva que contiene los polvos, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en la preparación de esparadrapo que contiene los polvos mejoró drásticamente. Específicamente, se demostró que la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en la preparación que contiene los polvos mejoró aproximadamente 6 veces en comparación con la preparación de esparadrapo que no contiene 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 (vacíos) 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 en ratones *in vivo* de acuerdo con el

Ejemplo de prueba 1, la preparación que contiene los polvos (prueba n.° A244) liberó el fármaco de manera prolongada como se muestra en la figura 11.

Se demostró que la preparación que no contiene polvo del Ejemplo 6 (prueba n.° A068) tenía una excelente capacidad de absorción transdérmica del fármaco. Como se muestra en la figura 12, sin embargo, el cambio en el nivel de fármaco en sangre se evaluó con una rata tratada con (prueba n.° A068), en la que el nivel de fármaco en sangre alcanzó un pico 2 horas después de aplicar la preparación a la piel, y luego disminuyó rápidamente. El cambio en el nivel de fármaco en sangre, como se muestra en la figura 12, es muy diferente al de la presente invención, como se muestra en la figura 11.

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

Como se ha descrito 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 de liberación prolongada) como se muestra en la figura 13. Por tanto, se encontró que es posible hacer que cualquiera seleccionado entre los comportamientos de liberación inmediata y liberación prolongada del fármaco sea mejor planeando la cantidad de polvos que se añadirá y la combinación de los polvos.

(Ejemplo 9)

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

(1) Preparación de esparadrapo 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 preparar las preparaciones de esparadrapo que comprenden agomelatina como fármaco.

Específicamente, la agomelatina se mezcló con los líquidos iónicos a base de ácido graso para preparar una solución de fármaco. Siguiendo el método de disolvente convencional usando 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 y mezclaron celulosa cristalina y ácido silícico anhidro ligero, y luego la mezcla se aplicó sobre la película de PET recubierta de silicona y se secó. Después de eliminar el tolueno, se laminó el soporte de la cara externa para preparar la preparación.

Siguiendo el Ejemplo de prueba 1 a continuación, se realizó la prueba de permeabilidad cutánea *in vitro* con las preparaciones de parche preparadas que contienen agomelatina. Los resultados también se muestran en la Tabla 10.

[Tabla 10]

Prueba n.°	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 ácido graso)		

(continuación)

Prueba n.°	A223 *)	A197
Isoestearato de trietanolamina	2,5	2,5
Lactato de trietanolamina	1,5	1,5
(Base de apósito lipófilo)		
Resina de terpeno	36,3	35,3
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20,0	19,0
Parafina líquida	19,5	19,5
(Otros aditivos)		
Kollidon® K90	0,5	0,5
Ácido oleico	1,9	1,9
Butilhidroxitolueno	1,0	1,0
Total		
Valor de penetración cutánea (μg/cm^2 6 h)	9,1	26,7
*) para referencia		

Como se muestra en las pruebas n.° A197 y A223 de la Tabla 10 anterior, la capacidad de absorción transdérmica de la agomelatina en la preparación de esparadrapo que contiene los polvos mejoró aproximadamente 3 veces.

Además, la proporción de fármaco residual medida en la preparación de la prueba n.° A197 fue de aproximadamente 40 %. Como resultado, se encontró que la proporción de agomelatina absorbida por vía transdérmica fue aproximadamente 60 %. Por tanto, se demostró que la preparación de esparadrapo de la presente invención que contiene polvo produjo el excelente efecto de que el fármaco se absorbiera por vía transdérmica con una tasa de utilización alta.

(2) Preparaciones de esparadrapo que comprenden 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 a continuación para preparar las preparaciones de esparadrapo que comprenden oxicodona como fármaco.

Específicamente, el hidrato de clorhidrato de oxicodona se mezcló con los líquidos iónicos a base de ácido graso para preparar una solución de fármaco. Siguiendo el método de disolvente convencional usando tolueno como disolvente, se mezclaron disolventes orgánicos, antioxidantes, materiales de base de apósito lipófilo, ácido silícico anhidro ligero y la solución de fármaco y 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 la cara externa para preparar las preparaciones.

Siguiendo el Ejemplo de prueba 1 a continuación, se realizó la prueba de permeabilidad cutánea *in vitro* con las preparaciones de parche preparadas que contienen oxicodona. Los resultados también se muestran en la Tabla 11.

[Tabla 11]

Prueba n.°	K886 *)	K884	N423
Hidrato de clorhidrato 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

(continuación)

Prueba n.°	K886 *)	K884	N423
Propilenglicol	14,5	14,5	
Dipropilenglicol			5,0
Alcohol oleílico			5,0
Sebacato de dietilo			7,0
(Líquido iónico a base de ácido graso + ácido graso)			
Ácido cáprico	0,98	0,98	0,98
(Líquido iónico a base de ácido graso + ácido graso)			
Ácido isoesteárico	6,0	6,0	6,0
Ácido mirístico	0,4	0,4	0,4
Ácido oleico	0,8	0,8	0,8
Diisopropanolamina	1,65	1,65	1,98
(Base de apósito lipófilo)			
Resina de terpeno	27,0	27,0	30,0
Plastibase®	5,0	5,0	
Copolímero de 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
Valor de penetración cutánea (μg/cm^2 6 h)	122	160	89
Prueba de la adhesividad (prueba de adherencia de la bola) Tiempo de adhesión de la bola n.° 4 (s)	2 (dificultad para detenerse)	37 (detención)	-
Proporción de fármaco residual (%)	-	15	19
*) para referencia [NOTA] -: No se midió			

Como se muestra en la Tabla 11 anterior, la preparación de esparadrapo que no contiene polvo (prueba n.° K886) contiene un volumen de disolvente grande y, por lo tanto, el disolvente se exuda sobre la superficie de la capa adhesiva. Como resultado, la adhesividad de la preparación de esparadrapo no es fuerte. Por otro lado, la preparación que contiene el polvo (prueba n.° K884) que tiene la misma composición que la preparación de esparadrapo que no contiene polvo (prueba n.° K886) mejoró en cuanto a la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en 1,3 veces. Y, también, se incrementó la adhesividad de la preparación de esparadrapo. Además, la proporción de fármaco residual en la preparación de esparadrapo que contenía el polvo fue de aproximadamente 15 % y, por lo tanto, se presume que la proporción del fármaco absorbido por vía transdérmica fue de aproximadamente 85 %.

Como se ha descrito anteriormente, se mejoró la capacidad de absorción transdérmica del fármaco en la composición para la preparación de esparadrapo que contiene el polvo, y se mejoró drásticamente la tasa de utilización del fármaco. La tasa de utilización del fármaco en las preparaciones de esparadrapo convencionales es generalmente de alrededor de 10 %, considerando que la tasa de utilización del fármaco en las preparaciones de esparadrapo que contienen el polvo (prueba n.° K884 y prueba n.° N423) fue superior a 80 %, dicha alta tasa de utilización del fármaco fue un resultado excelente. Además, se demostró que la adhesividad de las preparaciones de

esparadrapo que contienen el polvo también se mantuvo de manera eficaz mediante la comparación de las preparaciones de la prueba n.° K886 y la prueba n.° 884.

La preparación de la prueba n.° N423 es una preparación de esparadrapo en la que se disminuye la cantidad de polvo que se agrega y se aumenta la cantidad relativa del disolvente de éster en comparación con la preparación de la prueba n.° K884. Por otro lado, el valor de penetración cutánea de la preparación de la prueba n.° N423 en la Tabla 11 se redujo aproximadamente a la mitad en comparación con la preparación de la prueba n.° K884, pero la proporción de fármaco residual fue de 19 %, es decir, la proporción 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 aplicar la preparación a la piel, como se muestra en la Tabla 12 a continuación y en la figura 15.

[Tabla 12]

	0 h	3 h	8 h	24 h
Nivel del fármaco en sangre (ng/ml)	0	54,5	16,5	0
Proporción de fármaco residual (%)	19			

Se cree que el volumen del polvo en la preparación de la prueba n.° N423 (33,3 ml en 100 g de la preparación) es similar al del disolvente, que es menos compatible con el polvo, tal como un disolvente alcohólico y un líquido iónico a base de ácido graso. A partir del resultado, se cree que la oxicodona se puede liberar fácilmente como se muestra en la Tabla 12 y la figura 15. Por tanto, la imagen de la figura 14 está respaldada por el cambio en el nivel del fármaco en sangre.

(Ejemplo de prueba 1)

Prueba de permeabilidad cutánea *in vitro*

Las pruebas para evaluar la capacidad de absorción transdérmica de la agomelatina en las preparaciones de esparadrapo de los Ejemplos 4 a 9 se realizaron usando una celda de difusión de Franz (el área permeable: 1 cm^2, el volumen de la solución receptora: 8 ml) a una temperatura de prueba de 32 °C de la siguiente manera:

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

La piel abdominal congelada de rata (rata Wistar de 5 semanas de edad) disponible en el mercado se montó en una celda de difusión vertical (el área de difusión efectiva: 1 cm^2). 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 por HPLC para determinar la cantidad acumulada de penetración del fármaco durante 2 horas y 4 horas. Como resultado, se pudo evaluar la capacidad de absorción transdérmica de agomelatina como se muestra en las Tablas 5 a 11.

(Ejemplo de prueba 2)

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

(1) Animal de laboratorio:
Rata Wistar de 5 semanas (macho)
(2) Método de prueba:
La muestra de prueba se preparó cortando la muestra de preparación de la prueba n.° A068 (agomelatina, 133 µg/cm^2) en 2 cm x 2 cm como una preparación de parche de tipo apósito adhesivo. Un grupo se componía de 6 ratas. Se quitó el pelo alrededor del sitio de administración (desde el lomo hasta la región lateral) de las ratas con una cortadora de cabello eléctrica [THRIVE, modelo 5500 (0,05 mm), Daito Electric Machine Industry Co., Ltd.], y luego se quitaron los bigotes de las ratas con una máquina de afeitar eléctrica (Cleancut, Seiko S-Yard Co. Ltd.). A cada rata se le adhirieron 3 hojas de las muestras de preparación y se extrajo sangre de las ratas durante 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas después de la administración.

Se añadieron 200 µl del plasma sanguíneo recogido de las ratas en los tubos de ensayo y se añadieron 200 µl de solución salina fisiológica y se homogeneizó el plasma. Posteriormente, se le añadieron 500 µl de éter dietílico y cada mezcla se agitó con un mezclador de vórtice y luego 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 que se obtuvieron, para disolver los residuos. Posteriormente, cada solución se hizo pasar a través de un filtro de

0,45 µm para la filtración y se analizaron 10 µl del filtrado por HPLC.

También, la muestra de preparación de la prueba n.° A244 (agomelatina, 266 µg/cm^2) se preparó para medir los niveles de fármaco en sangre en las ratas de la misma manera que antes.

Al igual que con lo anterior, usando oxicodona, se midieron los niveles de fármaco en sangre en las ratas (clorhidrato de oxicodona, 286 µg/cm^2). Se usó como muestra la preparación de la prueba n.° N423.

(3) Resultados

La figura 11 y la figura 12 muestran los cambios en el nivel de agomelatina en plasma que se obtuvieron a partir de los resultados analizados anteriormente. Además, la figura 15 muestra el cambio en el nivel de oxicodona en plasma.

Aplicabilidad industrial

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

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 disolvente orgánico comprende un líquido iónico a base de ácido graso y/o un líquido iónico a base de ácido salicílico, el polvo es ácido silícico anhidro ligero y el polvo para una capa adhesiva está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

0,2 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad aparente del polvo) ≤ la cantidad de polvo que se agregará ≤ 0,6 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad de compactación del polvo).

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polvo para la capa adhesiva está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

0,2 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad aparente del polvo) ≤ la cantidad de polvo que se agregará ≤ 0,3 x (el peso de la capa adhesiva) x (la densidad de compactación del polvo).

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el disolvente orgánico se selecciona de un alcohol, un polialcohol, un éster o combinaciones de los mismos.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el alcohol se selecciona de etanol, propanol o alcohol oleílico.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde el polialcohol se selecciona de etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol o glicerina.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el éster se selecciona de sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, carbonato de propileno o adipato de diisopropilo.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el líquido iónico a base de 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.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende además un ácido graso saturado o insaturado que tiene de 10 a 22 átomos de carbono.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, 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.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la alcanolamina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en trietanolamina, triisopropanolamina y diisopropanolamina.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el líquido iónico a base de ácido graso y/o el líquido iónico a base de 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.

12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el fármaco se selecciona de un compuesto farmacéutico de molécula pequeña, un medicamento proteico, un péptido antigénico o un derivado de ácido nucleico.

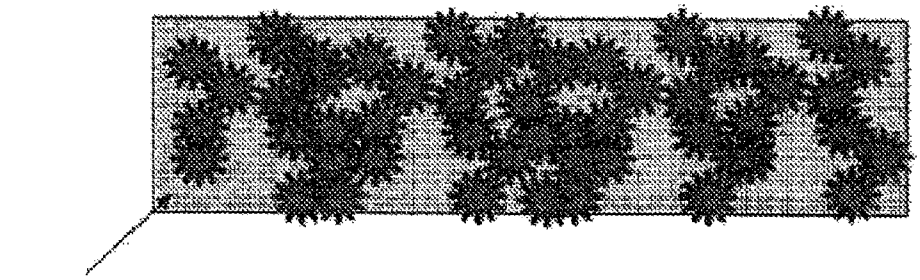
13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el disolvente orgánico está contenido como se muestra en la siguiente desigualdad:

la cantidad de disolvente a añadir
(el volumen de disolvente a añadir)

$$< \frac{\text{la cantidad de polvo a añadir}}{\text{la densidad de compactación del polvo}} \times 1{,}2$$

(el volumen de polvo a añadir).

FIG. 1



Base de emplasto oleosoluble

: Material de relleno

; Solución de fármaco

FIG. 2

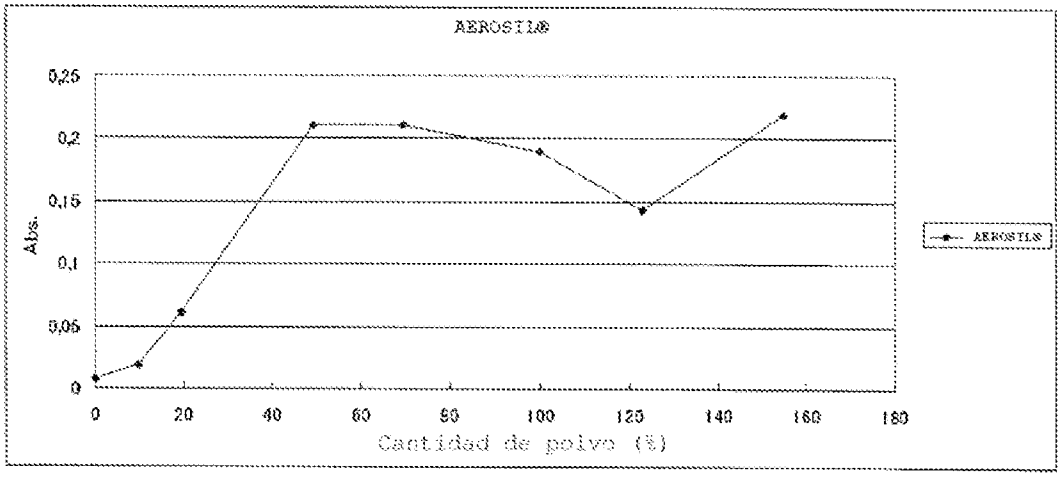


FIG. 3

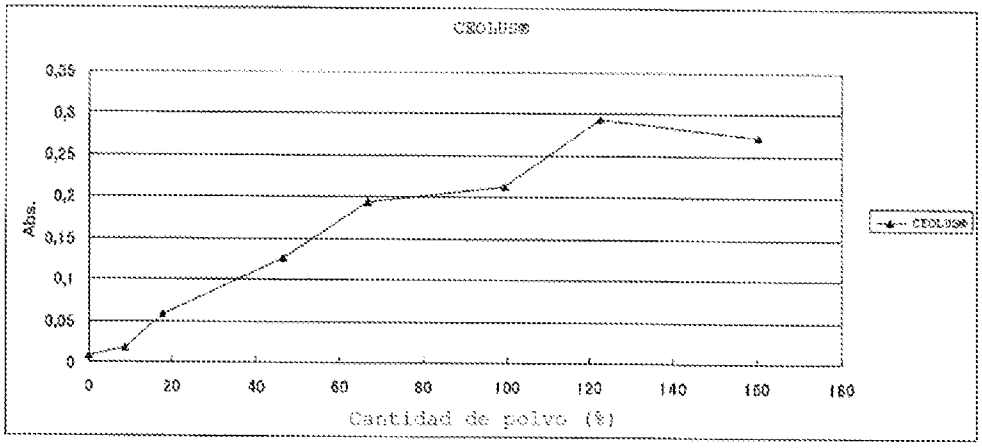

CEOLUS®
Abs.
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Cantidad de polvo (%)
CEOLUS®

FIG. 4

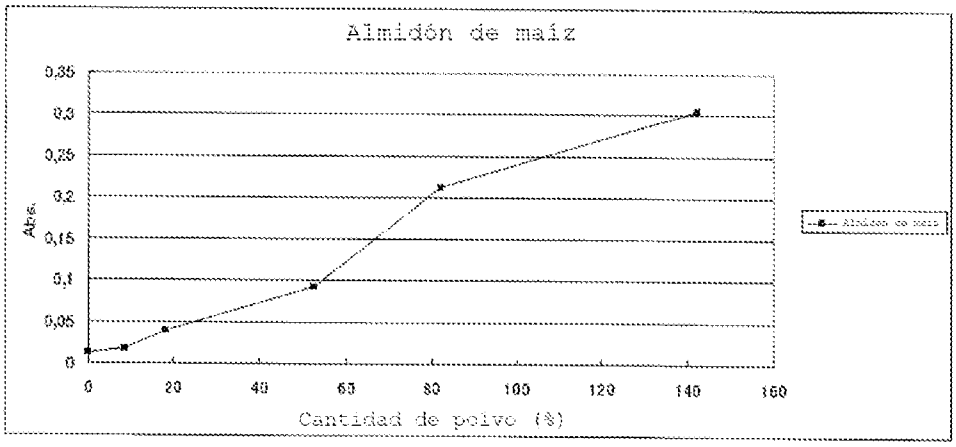

Almidón de maíz
Abs.
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
Cantidad de polvo (%)
Almidón de maíz

FIG. 5

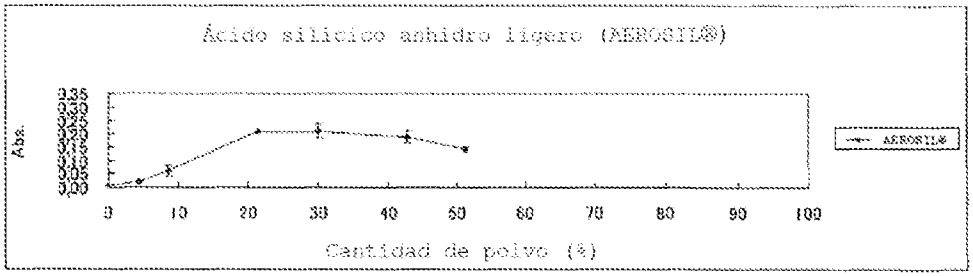


FIG. 6

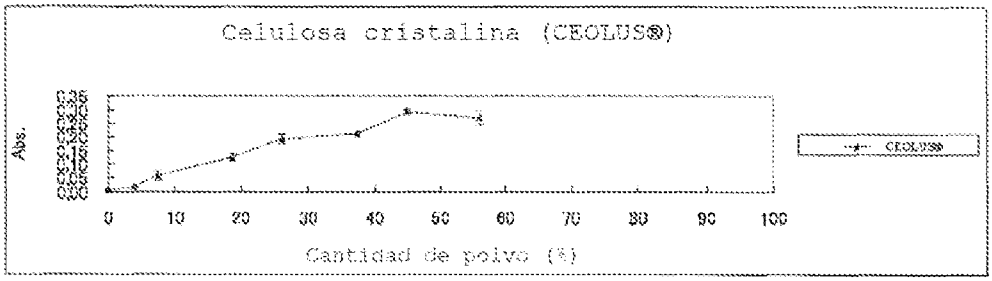


FIG. 7

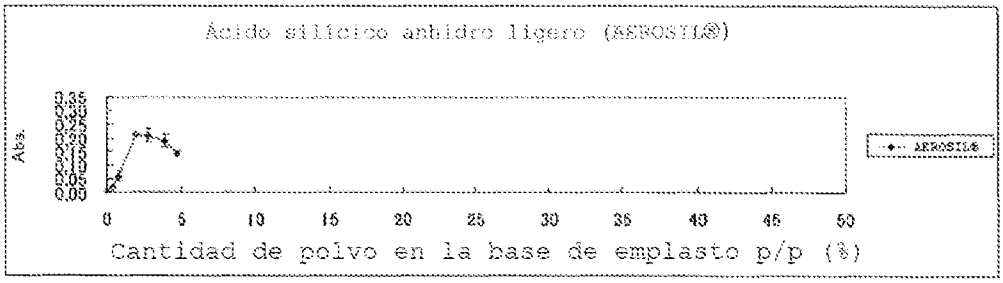


FIG. 8

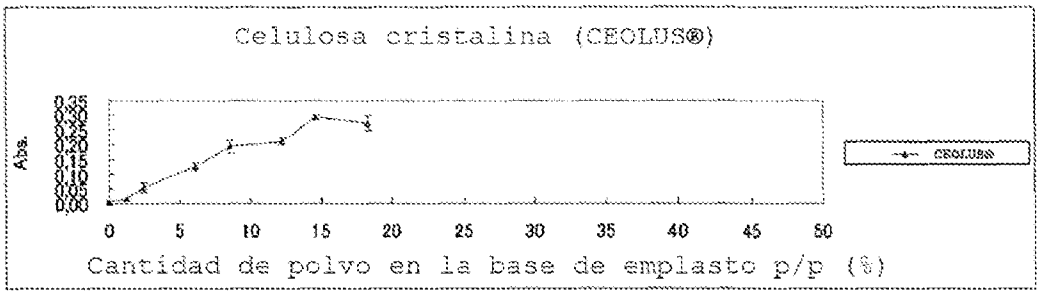

Celulosa cristalina (CEOLUS®)
Abs.
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
Cantidad de polvo en la base de emplasto p/p (%)

FIG. 9

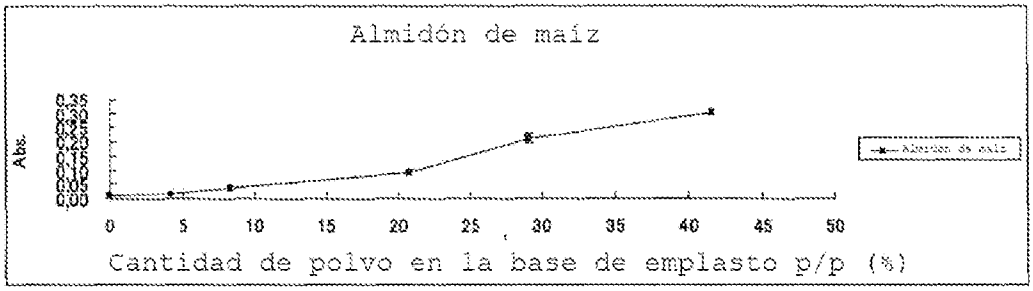

Almidón de maíz
Abs.
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
Cantidad de polvo en la base de emplasto p/p (%)

FIG. 10

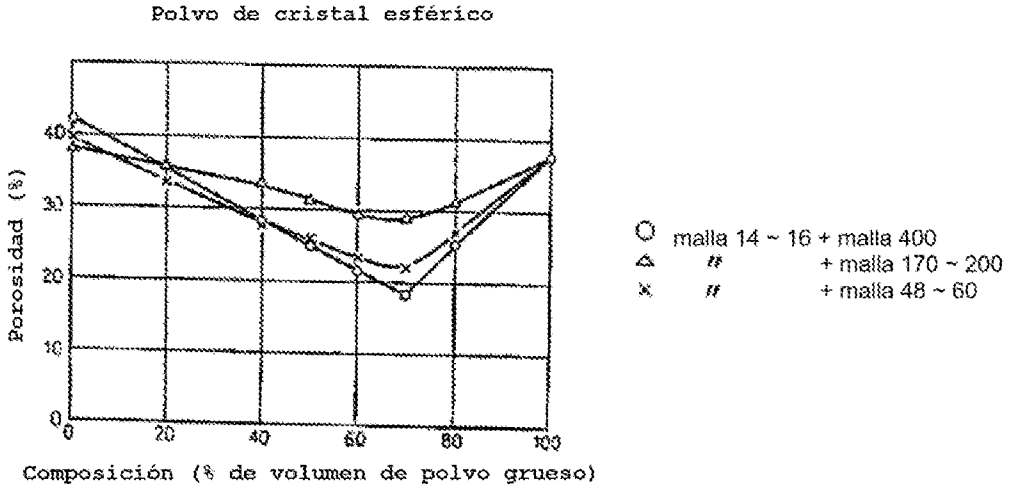

Polvo de cristal esférico
Porosidad (%)
0
10
20
30
40
0
20
40
60
80
100
Composición (% de volumen de polvo grueso)
malla 14 ~ 16 + malla 400
〃 + malla 170 ~ 200
〃 + malla 48 ~ 60

FIG. 11

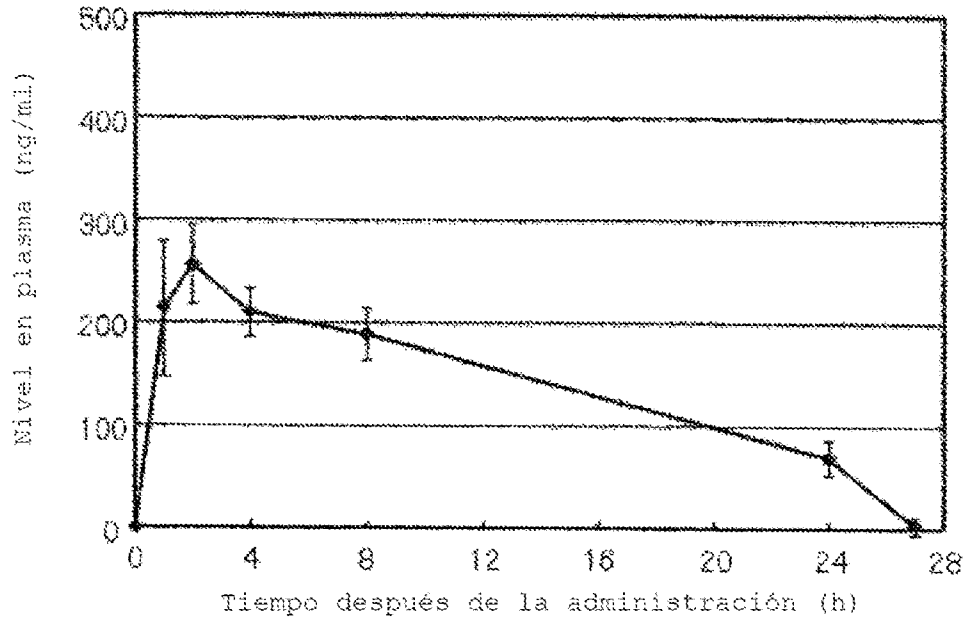

Nivel en plasma (ng/mL)
0
100
200
300
400
500
0
4
8
12
16
20
24
28
Tiempo después de la administración (h)

FIG. 12

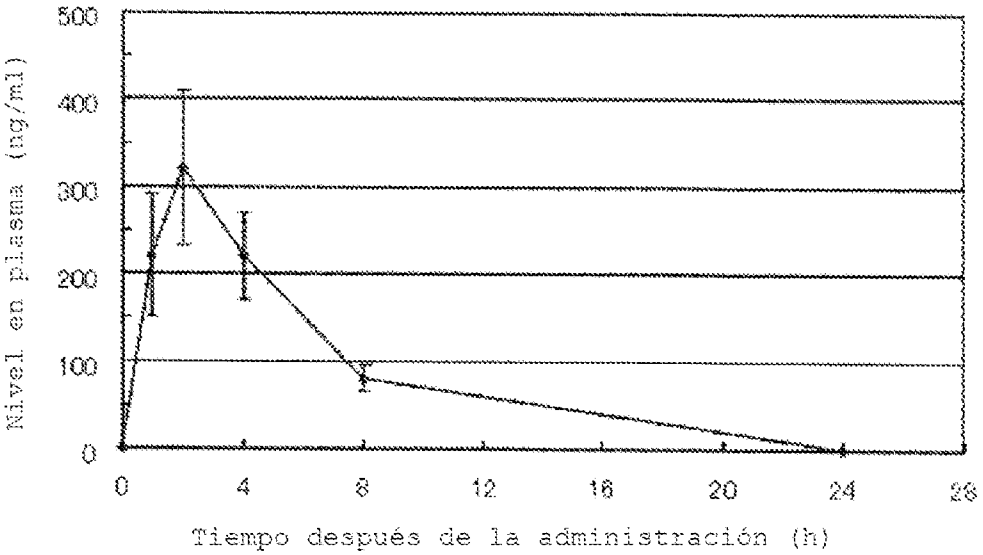

Nivel en plasma (ng/ml)
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
28
Tiempo después de la administración (h)

FIG. 13

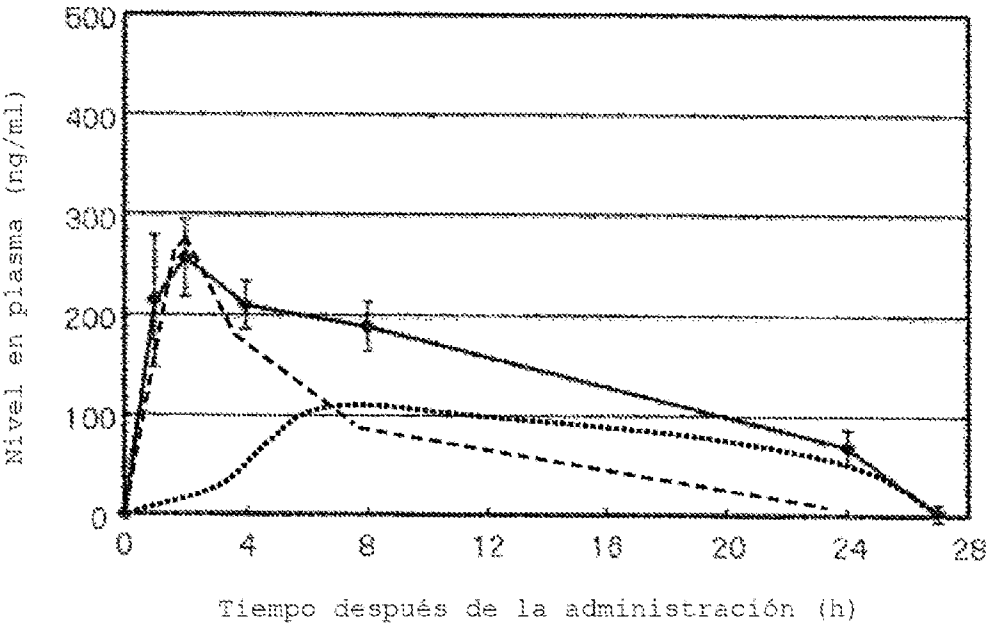
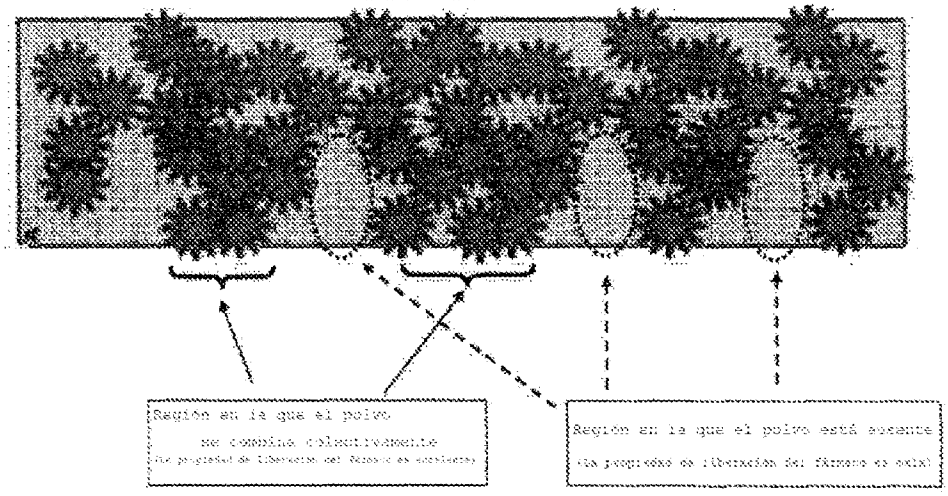

Nivel en plasma (ng/ml)
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
28
Tiempo después de la administración (h)

FIG. 14



(la propiedad de liberación del fármaco se compone de comportamientos de liberación bifásicos).

FIG. 15

