

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 461**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 47/14** (2007.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61P 11/02** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 37/08** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2018** **PCT/JP2018/016692**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.10.2018** **WO18194183**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2018** **E 18788008 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3612182**

54 Título: **Parque que contiene rupatadina**

30 Prioridad:

**19.04.2017 JP 2017082559**

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

**05.06.2024**

73 Titular/es:

**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (50.0%)**

**567 Sanbonmatsu**

**Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP y**

**NOUCOR HEALTH S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KAWAKAMI, SATOSHI y**

**SOGABE, MANABU**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 971 461 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Parche que contiene rupatadina

### 5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un parche externo que contiene rupatadina.

### TÉCNICA ANTERIOR

10 Rupatadina (nombre general), cuyo nombre químico es 8-cloro-11-[1-[(5-metil-3-piridinil)metil]-piperidin-4-iliden]-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, es un derivado de N-alquilpiridina que tiene un antagonismo de factor activador de plaquetas (PAF) y un efecto anti-histamina (Documento de Patente 1).

15 El presente compuesto tiene un efecto anti-alérgico y un efecto antiinflamatorio. La eficacia del mismo es la mejora en rinitis alérgica incluyendo fiebre del heno y prurito asociado a urticaria y enfermedades cutáneas (eczema, dermatitis y piel pruriginosa). Como antihistamina de segunda generación, se aprueba un comprimido que contiene fumarato de rupatadina, que es una sal farmacéuticamente de rupatadina, como principio activo y se comercializa en 50 o más países.

20 En Japón, no se ha aprobado el comprimido que contiene fumarato de rupatadina (rupatadina), y se ha investigado el desarrollo clínico para su aprobación.

25 Dado que muchas antihistaminas de segunda generación usadas para terapia de enfermedades alérgicas tienen al menos un efecto sedante, existen problemas en los cuales los efectos adversos tales como somnolencia aparecen durante la administración.

30 Por este motivo, se recomienda precaución de "alertar a pacientes que reciben antihistaminas de segunda generación con respecto a operaciones con máquinas que conlleven riesgo, tales como la conducción de automóviles".

35 Rupatadina se clasifica como una antihistamina de segunda generación, tiene menos sedación, y los efectos secundarios tales como somnolencia se ven mejorados en gran medida. Sin embargo, cuando se toma por medio de administración oral, se absorbe a partir de la mucosa gastrointestinal y posteriormente recibe el primer efecto de pasado por el hígado, de manera que existe la cuestión de que la biodisponibilidad disminuye. Con respecto a este punto, cuando se usa un parche, dado que el fármaco absorbido por la piel circula sistémicamente por el torrente sanguíneo, el primer efecto de paso por el hígado se puede evitar y es posible mejorar la biodisponibilidad. Además, en caso de un parche, es posible administrar el fármaco de manera estable durante un período de tiempo en comparación con la administración oral. Por estas razones, resulta deseable desarrollar un parche que pueda exhibir el efecto medicinal de rupatadina con menos absorción en el cuerpo y se pueda administrar de forma estable el fármaco durante un largo período de tiempo.

45 La provisión de este parche externo aumenta las opciones de un fármaco (preparación) que contiene rupatadina, y es extremadamente útil desde el punto de vista de cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Sin embargo, la formación de un parche externo que usa rupatadina no se ha investigado hasta la fecha.

Lista de citas Literatura de patente

Bibliografía de patente 1: patente japonesa N.º 2730612

### 50 SUMARIO DE LA INVENCION

#### PROBLEMA TÉCNICO

55 Un objeto de la presente invención es proporcionar un parche externo que contiene rupatadina, que no se ha investigado hasta la fecha.

#### SOLUCIÓN DEL PROBLEMA

60 Con el fin de resolver los problemas, Los presentes inventores han llevado a cabo diversas investigaciones. Los inventores han investigado una base adhesiva para el desarrollo de un parche que contiene rupatadina, y como resultado de ello, han encontrado de forma nueva que para el parche que contiene rupatadina, una base adhesiva acrílica es la más preferida entre las diversas bases adhesivas.

65 Así pues, se ha completado la presente invención.

Específicamente, un aspecto básico de la presente invención es:

(1) un parche externo que contiene rupatadina caracterizado por el uso de un adhesivo acrílico como base adhesiva y que además comprende un agente de solubilidad, un agente de reblandecimiento y un tensioactivo.

5 Aspectos más específicos de la presente invención son:

(2) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (1), en el que rupatadina está presente en una cantidad de un 3 a un 20 % en peso con respecto al peso de esparadrapo;

10 (3) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (1), en donde el agente de solubilidad se añade en una cantidad de un 3 a un 20 % en peso con respecto al peso de un esparadrapo;

(4) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (1), en el que se añade el agente de reblandecimiento en una cantidad de un 5 a un 10 % en peso con respecto al peso de esparadrapo;

15 (5) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (1), en el que el tensioactivo se añade en una cantidad de un 3 a un 10 % en peso con respecto al peso de esparadrapo;

20 (6) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (1), en el que un ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono se añade como el agente de solubilidad;

(7) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (6), en el que el ácido orgánico es uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido propiónico, ácido valérico, ácido levulínico y ácido hexanoico;

25 (8) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (1), en el que se añade un éster de ácido graso como el agente de reblandecimiento;

30 (9) el parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (8), en el que el éster de ácido graso es uno o dos o más tipos de éster de ácido graso seleccionado entre el grupo que consiste en oleato de oleilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de isopropilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de diisooctilo, ftalato de diisobutilo, ftalato de dicapriilo, ftalato de dinonilo, ftalato de dimetilciclohexilo, ftalato de dietilhexilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dietilhexilo, sebacato de dinonilo, sebacato de diisooctilo, sebacato de polipropileno, sebacato de dimetoxi-ciclohexilo, adipato de dibutilo, adipato de dietilhexilo, adipato de dinonilo, adipato de polipropileno, adipato de dimetilciclohexilo y adipato de dibutoxietilo; y

35 (10) un parche externo de acuerdo con lo descrito anteriormente en (1), en el que uno o una combinación de dos o más seleccionados entre el grupo que consiste en éster de ácido graso de glicerol, éster de ácido graso de sorbitán, éster de poli(ácido graso de oxietileno), éter de polioxietilen alquilo y aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, se añade como tensioactivo.

El aspecto más preferido de la presente invención es:

45 (11) un parche externo que contiene rupatadina caracterizado por usar un adhesivo acrílico como base adhesiva y que además contiene cualquier ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono como agente de solubilidad, un éster de ácido graso como agente de reblandecimiento y un tensioactivo; y en particular,

(12) un parche externo de acuerdo con (11), en el que cualquier de ácido láctico y ácido levulínico se añade como ácido orgánico, y se añaden oleato de oleilo y miristato de isopropilo como agente de reblandecimiento.

50 **EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona un parche externo que tiene buena adhesión a la piel debido a las excelentes propiedades físicas del esparadrapo, y una buena absorción transdérmica de rupatadina como principio activo.

55 Bajo las actuales circunstancias en las que no se ha desarrollado el parche externo que contiene rupatadina que es una preparación de absorción transdérmica, la presente invención exhibe particularmente una absorción transdérmica más excelente debido al uso de un adhesivo acrílico como base adhesiva con respecto a otra base adhesiva. Por lo tanto, la presente invención tiene un efecto clínico significativo.

60 El documento US 2007/166364 A1 se refiere a un parche. La rupatadina se cita en una lista como posible ingrediente activo.

## DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES

65 Como se ha descrito anteriormente, el aspecto básico de la presente invención es un parche externo que contiene

rupatadina caracterizado por el uso de un adhesivo acrílico como base adhesiva, un agente de solubilidad, un agente de reblandecimiento y un tensioactivo.

De manera convencional, rupertadina presente en el parche externo de la presente invención como principio activo está en forma de una base libre de rupertadina, y una sal de fumarato del mismo está presente en dicho comprimido que tiene una forma de dosificación para administración oral. Sin embargo, el parche externo de la presente invención preferentemente contiene una base libre de rupertadina.

La cantidad de rupertadina presente en la misma no está particularmente limitada, con tal de que sea una cantidad suficiente para ejercer el efecto beneficioso deseado por medio de absorción transdérmica. La cantidad presente de la misma puede ser de un 3 a un 20 % en peso, y preferentemente de un 5 a un 17 % en peso con respecto al peso de esparadrapo.

La presente invención es un parche externo en el que rupertadina como dicho principio activo está presente en una base adhesiva como ingrediente de esparadrapo. Los resultados de la investigación por parte de los inventores han revelado que es preferible que el adhesivo acrílico se use como base adhesiva.

Ejemplos no limitativos de base adhesiva para comprender la invención, pero que no forman parte de la misma, son una base adhesiva basada en caucho tal como copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (en lo sucesivo abreviado como SIS), isopreno, poliisobutileno (en lo sucesivo abreviado como PIB), un copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno (en lo sucesivo abreviado como SBS) y un caucho de estireno-butadieno (en lo sucesivo abreviado como SBR) y una base adhesiva basada en silicio tal como poliorganosiloxano. Cuando el principio activo de la presente invención es rupertadina, se ha descubierto que el adhesivo acrílico es el más preferido en términos de permeabilidad cutánea y adhesión.

Dicho adhesivo acrílico no está particularmente limitado con tal de que sea un copolímero que contenga al menos un derivado de ácido (met)acrílico representado por acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de 2-etilhexilo, etc.

Ejemplos específicos del mismo pueden incluir adhesivos descritos en Iyakuin Tenkabutu Jiten 2013 [Directorio Japonés de Excipientes Farmacéuticos 2013] (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan), tales como copolímero de ácido acrílico-éster octílico de ácido acrílico, solución copolimérica de acrilato de 2-etilhexilo-vinil pirrolidona, copolímero de éster de ácido acrílico-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, una emulsión de resina copolimérica de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo y un polímero acrílico presente en la resina acrílica de solución de alcanolamina, y productos comercialmente disponibles, tales como la serie de adhesivos acrílicos DURO-TACK (disponible en Henkel) y la serie EUDRAGIT (disponible en Evonik Rohm GmbH).

Además, se ha encontrado que además del adhesivo acrílico, el parche externo de la presente invención contiene además un agente de solubilidad, un agente de reblandecimiento y un tensioactivo.

La solubilidad de rupertadina en el adhesivo acrílico queda garantizada a cierto nivel. Sin embargo, la investigación por parte de los inventores ha revelado que es mejor hacer que la solubilidad en la base sea más uniforme usando un agente de solubilidad para garantizar de manera suficiente la permeabilidad cutánea a partir de la base.

Los ejemplos de dichos agentes de solubilidad pueden incluir un ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, en particular. En caso de usar un ácido orgánico que tiene 8 o más átomos de carbono, resulta difícil garantizar la solubilidad suficiente de rupertadina en el ingrediente de esparadrapo. Como resultado, la permeabilidad cutánea de rupertadina a partir del esparadrapo puede verse

Los ejemplos del ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono pueden incluir ácido acético, ácido láctico, ácido propiónico, ácido valérico, ácido levulínico (ácido 4-oxopentanoico) y ácido hexanoico. En caso de ácido levulínico y ácido láctico (ácido DL-láctico), se obtuvieron buenos resultados.

La cantidad de dicho agente de solubilidad añadido no está limitada, con tal de que sea una cantidad suficiente para ejercer el efecto beneficioso deseado por medio de absorción transdérmica. La cantidad del mismo puede ser de un 3 a un 20 % en peso, y preferentemente de un 5 a un 15 % en peso, con respecto al peso de esparadrapo.

Si la cantidad del agente de solubilidad añadido es menor de un 3 % en peso, la solubilidad del fármaco en la preparación puede verse reducida, y puede tener lugar una influencia no deseada tal como deposición de un cristal. Si es más de un 20 % en peso, las propiedades físicas de la preparación pueden verse afectadas.

En el parche externo de la presente invención, un agente de reblandecimiento se añade como ingrediente de esparadrapo. Cuando se usó un éster de ácido graso entre los diversos agentes de reblandecimiento, se obtuvieron resultados particularmente buenos.

Los ejemplos de dicho agente de reblandecimiento pueden incluir ésteres de ácido graso seleccionados entre el grupo que consiste en oleato de oleilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de isopropilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de diisooctilo, ftalato de diisobutilo, ftalato de dicaprilato, ftalato de dinonilo, ftalato de dimetilciclohexilo, ftalato de dietilhexilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dietilhexilo, sebacato de dinonilo, sebacato de diisooctilo, sebacato de polipropileno, sebacato de dimetoxi-ciclohexilo, adipato de dibutilo, adipato de dietilhexilo, adipato de dinonilo, adipato de polipropileno, adipato de dimetilciclohexilo y adipato de dibutoxietilo. Es preferible que se pueda usar un tipo de éster de ácido graso o dos o más tipos del mismo en combinación.

En el parche externo de la presente invención, es particularmente preferido que se pueda añadir una combinación de oleato de oleilo y miristato de isopropilo. La cantidad de la combinación añadida no está limitada con tal de que sea una cantidad suficiente para ejercer el efecto beneficioso deseado por medio de absorción transdérmica. La cantidad puede ser de un 5 a un 25 % en peso, y preferentemente de un 10 a un 22 % en peso, con respecto al peso de esparadrapo.

Cuando la cantidad del agente de reblandecimiento es menor de un 5 % en peso, puede ocurrir que no se obtenga la permeabilidad deseada. Cuando es más de un 25 % en peso, el agente de reblandecimiento se puede separar del esparadrapo para reducir las propiedades físicas del esparadrapo.

Adicionalmente, se ha descubierto que el parche externo de la presente invención contiene un tensioactivo como ingrediente de esparadrapo.

En la presente invención, el tensioactivo se añade con el fin de mejorar la absorción transdérmica debido a que el tensioactivo es anfipático. Los ejemplos específicos del mismo pueden incluir un éster de ácido graso de glicerol, éster de ácido graso de sorbitán, éster de poli(ácido graso de oxietileno), éter de polioxietileno alquilo y aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado. Un tipo de estos aditivos se puede usar solo, o se pueden usar dos o más tipos de los mismos en combinación.

La cantidad de tensioactivo añadido no está limitada, con tal de que sea una cantidad suficiente para ejercer el efecto beneficioso deseado por medio de absorción transdérmica. La cantidad del mismo puede ser de un 3 a un 10 % en peso, y preferentemente de un 4 a un 8 % en peso, con respecto al peso de esparadrapo.

Adicionalmente, se pueden usar diversos ingredientes de base empleados para parches externos generales, en el parche de la presente invención, con tal de que no afecten a los efectos beneficiosos.

Dichos ingredientes de base no están particularmente limitados, y ejemplos de los mismos pueden incluir polímeros solubles en agua tales como polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico) y poli(ácido acrílico); derivados de celulosa tales como etil celulosa, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metil celulosa; compuestos de silicio tales como anhídrido silícico y anhídrido silícico ligero; y cargas inorgánicas tales como óxido de cinc, óxido de aluminio, dióxido de titanio, sílice, óxido de magnesio, óxido de hierro y ácido esteárico.

Si fuese necesario, se puede añadir un conservante, un agente refrescante, un agente desinfectante, un agente aromatizante, un agente colorante, o similares, esta se puede añadir.

El soporte del parche proporcionado por la presente invención no está particularmente limitado. Como soporte, se puede usar un soporte elástico o no elástico.

Específicamente, se puede usar una película o lámina formada a partir de resina sintética tal como poli(tereftalato de etileno), polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon y poliuretano; un laminado, una película porosa, una espuma, un material textil tejido o un material textil no tejido; o papel.

Para el revestimiento desprendible, se puede usar poli(tereftalato de etileno), polipropileno o papel. En particular, se prefiere poli(tereftalato de propileno) (PET).

El revestimiento desprendible puede estar sometido a un tratamiento de silicio, si es necesario, de manera que la fuerza de desprendimiento resulte apropiada.

A partir de ahora en el presente documento, se describe un ejemplo de un procedimiento de producción del parche proporcionado por la presente invención y una preparación de parche.

Específicamente, se pesan un ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono como agente de solubilidad, un éster de ácido graso como agente de reblandecimiento, y el tensioactivo en un mezclador, y se añade un disolvente orgánico que tiene un punto de ebullición menor que 100 °C, por ejemplo, se añade acetato de etilo, para preparar una solución de aditivo.

Posteriormente, se añaden un adhesivo acrílico u rupatadina a esta solución de aditivo, y se homogeneiza la mezcla con agitación hasta uniformidad para obtener una solución adhesiva que contiene rupatadina (solución de esparadrapo).

La solución de esparadrapo resultante se dispersa posteriormente sobre una película desprendible (revestimiento desprendible) o un soporte, y se seca durante 4 a 20 minutos por medio de un dispositivo de secado, en el cual se ajusta la temperatura en un horno de secado en 60 °C o más y menos de 80 °C. Tras retirar el disolvente orgánico por medio de secado, se une la capa de esparadrapo a un soporte o película desprendible (revestimiento desprendible), para obtener el parche de la presente invención.

El espesor de esparadrapo puede ser preferentemente de 30 a 200 µm, de forma particularmente preferida de 80 µm a 150 µm y lo más preferentemente de aproximadamente 100 µm.

Si es el espesor de la capa de esparadrapo es menor de 30 µm, la liberación del fármaco no es sostenida, y se reduce la fuerza del adhesivo. Si es mayor de 200 µm, aumenta la cantidad de fármaco presente en la capa de esparadrapo, y aumenta el coste de producción.

El parche resultante finalmente se corta con el tamaño deseado, y se coloca en una bolsa de envasado, para obtener una preparación de parche de la presente invención.

El método de producción anteriormente mencionado es un ejemplo específico del método de producción, y no está limitado. Se pueden preparar diversas modificaciones del mismo.

#### EJEMPLOS

A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se describe con detalle por medio de Ejemplos, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no está particularmente limitada a estos Ejemplos.

#### Ejemplo de ensayo 1: Investigación del grado de solubilidad de base libre de rupatadina en cada ingrediente

Se investigó el grado de solubilidad de una base libre de rupatadina (en ocasiones también denominada como "base de rupatadina") como ingrediente activo en cada ingrediente de esparadrapo.

Se seleccionaron ácido levulínico como agente de solubilidad, oleato de oleilo y miristato de isopropilo (IPM) como agente de reblandecimiento y lauromacrogol (BL-4,2: éter de polioxietilen laurilo) como tensioactivo. Se investigó el grado de solubilidad de base de rupatadina en cada ingrediente.

A efectos de comparación, también se investigó el grado de solubilidad de base de rupatadina en un adhesivo acrílico como base adhesiva.

#### Procedimiento de ensayo

##### (1) Procedimiento de HPLC

A 5 ml de cada uno de ácido levulínico, oleato de oleilo, miristato de isopropilo (IPM) y lauromacrogol (BL-4,2), se añadió una cantidad en exceso de base de rupatadina y se agitó. Se filtró la mezcla a través de un filtro de membrana de 0,45 µm, para retirar la sustancia no disuelta. A 200 µl del filtrado, se añadió metanol usando un matraz de medición para ajustar el volumen hasta un volumen deseado. Se midió la mezcla por medio de HPLC.

Se midió la concentración de rupatadina por medio de un procedimiento con curva de calibración externa, y se calculó el grado de solubilidad por medio de conversión específica de gravedad.

##### (2) Procedimiento gravimétrico

Se sometió a ensayo el grado de solubilidad de base de rupatadina en el adhesivo acrílico por medio de un procedimiento gravimétrico.

A 1 g (contenido de sólidos) del adhesivo acrílico, se añadió una base de rupatadina, y se agitó la mezcla y se desgasificó por medio de ondas de ultrasonidos.

Se aplicó la solución adhesiva para que tuviera un espesor de 100 µm, y se secó. Se observó el esparadrapo al microscopio (fabricado por KEYENCE CORPORATION).

Se determinó el grado de solubilidad por la presencia o ausencia de cristal.

## Resultados

Los grados de solubilidad de rupatadina por medio de los procedimientos de ensayo son como se describe en la Tabla 1 siguiente.

[TABLA 1]

| Componentes                    | Finalidad                  | Solubilidad (% p/p) |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------|
| Ácido levulínico               | Agente de solubilidad      | 29                  |
| Oleato de oleilo               | Agente de reblandecimiento | 2                   |
| Miristato de isopropilo        | Agente de reblandecimiento | 2                   |
| Lauromacrogol (BL-4,2)         | Tensioactivo               | 4                   |
| Adhesivo acrílico (grupo OH)*1 | Base adhesiva              | ≤15 a 16<           |

\*1: Adhesivo acrílico sensible a la presión que tiene grupo OH.

Como se puede apreciar a partir de los resultados, la base de rupatadina tiene un cierto grado de solubilidad en el adhesivo acrílico como base adhesiva, y por medio de una combinación con el agente de solubilidad, se garantizó una solubilidad más uniforme en el esparadrapo.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de permeabilidad cutánea in vitro en ratas lampiñas

Se llevó a cabo el ensayo de permeabilidad cutánea en ratas lampiñas para un parche externo de cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos por medio del siguiente procedimiento.

## Procedimiento de ensayo

Se colocó piel abdominal sometida a escisión de una rata lampiña macho (serie HYM, de 7 a 9 semanas) en una célula de difusión de Franz, y se unió a la piel cada preparación de ensayo (de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos) cortada con forma redondeada (φ 14 mm). En un ensayo, se rellenó un lado de receptor con disolución salina tamponada de fosfato (PBS) que contenía un 40 % de polietilén glicol 400 y se hizo circular agua caliente de 37 °C en una camisa de agua. Se tomó muestra de un líquido receptor con el tiempo, y se midió el contenido de rupatadina permeada a través de la piel por medio de cromatografía de líquidos. Se calculó una cantidad de permeabilidad acumulada tras 24 horas a partir del inicio del ensayo.

## Resultados

Los resultados se muestran en cada Tabla.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de fuerza cohesiva del esparadrapo

Para el parche externo en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, se evaluó la fuerza cohesiva por medio del método siguiente.

## Procedimiento de ensayo

Una hora después de la producción, se prensó una superficie adhesiva (superficie de esparadrapo) de preparación de cada parche externo (en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos) con el dedo, y se despegó el dedo de la superficie. Se confirmó si la capa adhesiva (esparadrapo) se unió a la piel (quedaba esparadrapo) por medio de apreciación visual.

Se llevó a cabo la evaluación mediante la "existencia" o "no existencia".

## Resultados

Los resultados se muestran en cada Tabla.

EJEMPLOS 1 a 6: Investigación de la relación de composición de ingrediente de esparadrapo

La relación de composición del ingrediente de esparadrapo en el parche externo de la presente invención se evaluó por medio de una prescripción descrita en la Tabla 2 siguiente.

[TABLA 2]

| Formulación      | Ejemplos |       |       |       |       |      |
|------------------|----------|-------|-------|-------|-------|------|
|                  | 1        | 2     | 3     | 4     | 5     | 6    |
| Ácido levulínico | 14,00    | 10,00 | 10,00 | 12,50 | 10,00 | 5,00 |

(continuación)

| Formulación                                                                     | Ejemplos |       |       |       |       |         |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|-------|-------|---------|
|                                                                                 | 1        | 2     | 3     | 4     | 5     | 6       |
| ácido DL-láctico                                                                | -        | -     | -     | -     | -     | 5,00    |
| Oleato de oleilo                                                                | 10,00    | -     | 10,00 | 10,00 | 5,00  | 10,00   |
| Miristato de isopropilo                                                         | -        | 21,00 | 11,00 | 11,00 | 16,00 | 11,00   |
| Lauromacrogol (BL-4,2)                                                          | 5,00     | 5,00  | 5,00  | 5,00  | 5,00  | 5,00    |
| Adhesivo acrílico (grupo OH)                                                    | 54,00    | 52,00 | 52,00 | 46,50 | 52,00 | 52,00   |
| Base de rupatadina                                                              | 17,00    | 12,00 | 12,00 | 15,00 | 12,00 | 12,00   |
| Ácido orgánico / base de rupatadina (relación molar)                            | 2,95     | 2,99  | 2,99  | 2,99  | 2,99  | 3,42    |
| Cantidad Acumulada de Permeabilidad de Rupatadina ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 84,9     | 148,7 | 196,5 | 188,8 | 138,4 | 163,8   |
| Fuerza cohesiva (Depósito Adhesivo sobre el Dedo)                               | No       | No    | No    | No    | No    | Pequeño |

Ejemplos 7 a 10: Investigación de la relación de agente de solubilidad y agente de reblandecimiento

- 5 Se evaluó la relación de adición de un agente de solubilidad y un agente de reblandecimiento en el parche externo de la presente invención y se investigó por medio de la prescrito descrita en la Tabla 3 siguiente.

Se escogieron ácido levulínico como agente de solubilidad y oleato de oleilo como agente de reblandecimiento. Se evaluó la relación de los mismos.

10

Adicionalmente, estos Ejemplos se compararon con el Ejemplo 3 en el cual se obtuvieron buenos resultados.

[TABLA 3]

| Formulación                                                                     | Ejemplos |       |         |         |       |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|---------|---------|-------|
|                                                                                 | 7        | 8     | 9       | 10      | 3     |
| Ácido levulínico                                                                | 15,00    | 12,50 | 7,50    | 5,00    | 10,00 |
| Oleato de oleilo                                                                | 9,44     | 9,72  | 10,28   | 10,56   | 10,00 |
| Miristato de isopropilo                                                         | 10,39    | 10,69 | 11,31   | 11,61   | 11,00 |
| Lauromacrogol (BL-4,2)                                                          | 4,72     | 4,86  | 5,14    | 5,28    | 5,00  |
| Adhesivo acrílico (grupo OH)                                                    | 49,12    | 50,56 | 53,44   | 54,88   | 52,00 |
| Base de rupatadina                                                              | 11,33    | 11,67 | 12,33   | 12,67   | 12,00 |
| Ácido orgánico / base de rupatadina (relación molar)                            | 4,74     | 3,84  | 2,12    | 1,41    | 2,99  |
| Cantidad Acumulada de Permeabilidad de Rupatadina ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 1,6      | 1,3   | 0,7     | 0,5     | 1,0   |
| Fuerza cohesiva (Depósito Adhesivo sobre el Dedo)                               | No       | No    | Pequeño | Pequeño | No    |

- 15 Como puede observarse a partir de los resultados de las Tablas, incluso cuando se usó como agente de reblandecimiento oleato de oleilo y la cantidad de ácido levulínico como agente de solubilidad se modificó de diversas formas, se obtuvo buena permeabilidad cutánea de rupatadina como principio activo y las propiedades físicas del esparadrapo fueron excelentes.

20 EJEMPLOS 11 a 15: Investigación y evaluación del ácido orgánico como agente de solubilidad

Se investigó el parche externo de la presente invención y se evaluó dependiendo de los tipos de ácido orgánico que tenía de 2 a 7 átomos de carbono como agente de solubilidad.

- 25 Se evaluaron los parches externos de la presente invención usando ácidos orgánicos descritos en la Tabla 4 siguiente como agente de solubilidad.

[TABLA 4]

| Formulación             | Ejemplos |       |       |       |       |
|-------------------------|----------|-------|-------|-------|-------|
|                         | 11       | 12    | 13    | 14    | 15    |
| Ácido acético (C2)      | 5,50     | -     | -     | -     | -     |
| ácido DL-láctico (C3)   | -        | 7,60  | -     | -     | -     |
| Ácido propiónico (C3)   | -        | -     | 6,70  | -     | -     |
| Ácido valérico (C5)     | -        | -     | -     | 9,00  | -     |
| Ácido hexanoico (C6)    | -        | -     | -     | -     | 9,80  |
| Oleato de oleilo        | 10,50    | 10,27 | 10,37 | 10,11 | 10,02 |
| Miristato de isopropilo | 11,55    | 11,29 | 11,40 | 11,12 | 11,02 |
| Lauromacrogol (BL-4,2)  | 5,25     | 5,13  | 5,18  | 5,06  | 5,01  |

(continuación)

| Formulación                                                                     | Ejemplos |       |       |       |         |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-------|-------|---------|
|                                                                                 | 11       | 12    | 13    | 14    | 15      |
| Adhesivo acrílico (grupo OH)                                                    | 54,60    | 53,39 | 53,91 | 52,58 | 52,12   |
| Base de rupatadina                                                              | 12,60    | 12,32 | 12,44 | 12,13 | 12,03   |
| Ácido orgánico / base de rupatadina (relación molar)                            | 3,02     | 2,85  | 3,02  | 3,02  | 2,92    |
| Cantidad Acumulada de Permeabilidad de Rupatadina ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 64,2     | 140,3 | 42,6  | 79,5  | 59,2    |
| Fuerza cohesiva Depósito Adhesivo sobre el Dedo)                                | No       | No    | No    | No    | Pequeño |

Nota: números entre paréntesis de ácidos orgánicos son número de carbonos.

- 5 Como se puede apreciar a partir de los resultados de la Tabla, cuando se usó un ácido orgánico que tenía de 2 a 7 átomos de carbono diferente de ácido levulínico como agente de solubilidad y un éster de ácido graso como agente de reblandecimiento en combinación, se obtuvo buena permeabilidad cutánea y las propiedades físicas del esparadrapo fueron excelentes.

#### 10 Ejemplo 16: Investigación del adhesivo acrílico

Se investigó y evaluó un parche externo de la presente invención en el que se modificó el tipo de adhesivo acrílico.

Como adhesivo acrílico, se usó un adhesivo acrílico descrito en la Tabla 5 siguiente.

- 15 Adhesivo acrílico (grupo OH): Adhesivo acrílico sensible a la presión que contiene un grupo OH (Nota: usado en el Ejemplo 3 descrito anteriormente)

- 20 Adhesivo acrílico (que no tiene grupo funcional): adhesivo acrílico sensible a la presión que no tiene grupo funcional (no funcional)

[TABLA 5]

| Formulación                                                                     | Ejemplos |       |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|
|                                                                                 | 16       | 3     |
| Ácido levulínico                                                                | 10,00    | 10,00 |
| Oleato de oleilo                                                                | 10,00    | 10,00 |
| Miristato de isopropilo                                                         | 11,00    | 11,00 |
| Lauromacrogol (BL-4,2)                                                          | 5,00     | 5,00  |
| Adhesivo acrílico (grupo OH)                                                    | -        | 52,00 |
| Adhesivo acrílico (sin grupo funcional)                                         | 52,00    | -     |
| Base de rupatadina                                                              | 12,00    | 12,00 |
| Ácido orgánico / base de rupatadina (relación molar)                            | 2,99     | 2,99  |
| Cantidad Acumulada de Permeabilidad de Rupatadina ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 174,1    | 152,4 |
| Fuerza cohesiva (Depósito Adhesivo sobre el Dedo)                               | No       | No    |

- 25 Como se puede apreciar a partir de los resultados anteriores, cuando se usó el adhesivo acrílico como base adhesiva, se obtuvo buena permeabilidad cutánea y las propiedades físicas del esparadrapo fueron excelentes.

#### Ejemplos Comparativos 1 a 7: Investigación dependiendo del tipo de adhesivo

- 30 Se evaluaron los parches externos en los cuales se usó un adhesivo diferente del adhesivo acrílico como ingrediente de esparadrapo.

Se prepararon y evaluaron parches externos de los Ejemplos Comparativos 1 a 7 de acuerdo con la prescripción de la Tabla 6.

- 35 Se prepararon los parches de los Ejemplos Comparativos 1 a 7 como se muestra a continuación.

- 40 Se añadió un éster de glicerol de colofonia hidrogenado a tolueno y se disolvió con agitación, se añadió un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS) y se agitó la mezcla. Tras confirmar la solución completa, se añadió parafina líquida para preparar una solución adhesiva. A la solución adhesiva resultante, se añadieron un aditivo descrito en la Tabla y rupatadina, y se homogeneizó la mezcla con agitación hasta uniformidad para obtener una solución adhesiva que contenía rupatadina. Posteriormente, se dispersó la solución adhesiva que contenía rupatadina sobre un revestimiento desprendible de PET, y se retiró el disolvente por medio de secado, para obtener una capa adhesiva con un espesor de 100  $\mu\text{m}$ . A la capa adhesiva, se unió un soporte de película de PET, para obtener un

parche de cada uno de los Ejemplos Comparativos.

[TABLA 6]

| Formulación                                                                     | Ejemplos comparativos |       |       |         |       |       |       |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|
|                                                                                 | 1                     | 2     | 3     | 4       | 5     | 6     | 7     |
| Ácido levulínico                                                                | -                     | -     | 10,00 | 10,00   | 5,00  | 10,00 | 10,00 |
| Oleato de oleilo                                                                | -                     | -     | -     | 3,00    | 8,00  | 15,00 | -     |
| Lauromacrogol (BL-4,2)                                                          | -                     | -     | -     | -       | -     | -     | 5,00  |
| SIS                                                                             | 19,77                 | 20,23 | 18,14 | 17,44   | 18,84 | 13,95 | 16,28 |
| Éster de glicerina de colofonia hidrogenado                                     | 47,44                 | -     | 43,53 | 41,86   | 45,21 | 33,49 | 39,07 |
| Resina de hidrocarburo alifático saturado                                       | -                     | 48,56 | -     | -       | -     | -     | -     |
| Parafina líquida                                                                | 17,79                 | 18,21 | 16,33 | 15,70   | 16,95 | 12,56 | 14,65 |
| Base de rupatadina                                                              | 15,00                 | 13,00 | 12,00 | 12,00   | 6,00  | 15,00 | 15,00 |
| Ácido orgánico / base de rupatadina (relación molar)                            | /                     | /     | 2,99  | 2,99    | 2,99  | 2,39  | 2,39  |
| Cantidad Acumulada de Permeabilidad de Rupatadina ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 22,6                  | 10,1  | 15,3  | 11,9    | ND    | ND    | ND    |
| Fuerza cohesiva (Depósito Adhesivo sobre el Dedo)                               | No                    | No    | No    | Pequeño | Sí    | Sí    | Sí    |

5 ND: No probado.

A partir de los resultados descritos anteriormente, cuando se usó una base adhesiva diferente del adhesivo acrílico como base adhesiva, la permeabilidad cutánea de rupatadina como principio activo fue considerablemente menor que la del adhesivo acrílico usado en la presente invención.

10 Ejemplos comparativos 8 a 12: Investigación del uso de ácido orgánico diferente de los que tienen 2 a 7 átomos de carbono como agente de solubilidad

15 Se investigaron y evaluaron parches externos en los cuales se usó un ácido orgánico (ácido graso de cadena media a larga: que tiene de 8 a 18 átomos de carbono) diferente del ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, como agente de solubilidad.

Se prepararon y evaluaron parches externos de los Ejemplos Comparativos de acuerdo con la prescripción de la Tabla 7.

20 Se prepararon los parches de los Ejemplos Comparativos 8 a 12 como se muestra a continuación.

Se pesaron un ácido graso de cadena media a larga, un agente de reblandecimiento y un tensioactivo descrito en la Tabla y se añadió acetato de etilo para preparar la solución de aditivo.

25 A la solución aditiva resultante, se añadieron un aditivo acrílico y rupatadina, y se homogeneizó la mezcla con agitación hasta uniformidad para obtener una solución adhesiva que contenía rupatadina. Posteriormente, se dispersó la solución adhesiva que contenía rupatadina sobre un revestimiento desprendible de PET, y se retiró el disolvente por medio de secado, para obtener una capa adhesiva con un espesor de 100  $\mu\text{m}$ . A la capa adhesiva, se unió un soporte de película de PET, para obtener un parche de cada uno de los Ejemplos Comparativos.

[TABLA 7]

| Formulación                 | Ejemplos comparativos |       |       |       |       |
|-----------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|
|                             | 8                     | 9     | 10    | 11    | 12    |
| Ácido caprílico (C8)        | -                     | -     | 12,25 | -     | -     |
| Ácido 2-etil hexanoico (C8) | -                     | -     | -     | 12,25 | -     |
| Ácido nonanoico (C9)        | -                     | -     | -     | -     | 13,30 |
| Ácido caprico (C10)         | 15,00                 | -     | -     | -     | -     |
| Ácido oleico (C18)          | -                     | 24,50 | -     | -     | -     |

(continuación)

| Formulación                                                                     | Ejemplos comparativos |         |       |       |         |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|-------|-------|---------|
|                                                                                 | 8                     | 9       | 10    | 11    | 12      |
| Oleato de oleilo                                                                | 9,44                  | 8,39    | 9,75  | 9,75  | 9,63    |
| Miristato de isopropilo                                                         | 10,39                 | 9,23    | 10,73 | 10,73 | 10,60   |
| Lauromacrogol (BL-4,2)                                                          | 4,72                  | 4,19    | 4,87  | 4,87  | 4,82    |
| Adhesivo acrílico (grupo OH)                                                    | 49,12                 | 43,62   | 50,70 | 50,70 | 50,09   |
| Base de rupatadina                                                              | 11,33                 | 10,07   | 11,70 | 11,70 | 11,56   |
| Ácido orgánico / base de rupatadina (relación molar)                            | 3,20                  | 3,58    | 3,02  | 3,02  | 3,02    |
| Cantidad Acumulada de Permeabilidad de Rupatadina ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) | 15,8                  | 7,2     | 20,3  | 20,3  | 11,9    |
| Fuerza cohesiva (Depósito Adhesivo sobre el Dedo)                               | No                    | Pequeño | No    | No    | Pequeño |

A partir de los resultados que se muestran en la Tabla anterior, en los casos de uso de un ácido orgánico (ácido graso de cadena media a larga: que tiene de 8 a 18 átomos de carbono) diferente del ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, no se obtuvo un parche externo que tuviera excelente permeabilidad cutánea.

5

Se evaluaron resultados de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos de manera conjunta. En comparación con los parches de los Ejemplos Comparativos 1 a 7 que usan un adhesivo diferente del adhesivo acrílico y los parches de los Ejemplos Comparativos 8 a 12 que usan un ácido orgánico que tiene un número mayor de átomos de carbono como agente de solubilidad, la cantidad de permeabilidad acumulada en los parches externos de los Ejemplos 1 a 16 de la presente invención tendió a aumentar. Esto mostró que la especificidad de la presente invención se podría comprender bien.

10

Entre los parches de los Ejemplos 1 a 16 que son cada uno de ellos el parche externo de la presente invención, en los respectivos parches de los Ejemplos 3 a 10, 12 y 16 que usan ácido levulínico o ácido DL-láctico como agente de solubilidad, oleato de oleilo con combinación con un éster de ácido graso tal como miristato de isopropilo como agente de reblandecimiento, y lauromacrogol como tensioactivo, la cantidad de permeabilidad acumulada transcurridas 24 horas fue muy elevada.

15

## 20 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona un parche externo que contiene rupatadina, que no se ha investigado hasta la fecha.

25

El parche externo proporcionado por la presente invención contiene rupatadina que es una antihistamina de segunda generación como principio activo. El parche externo tiene excelentes propiedades físicas de esparadrápico y buena absorción transdérmica de rupatadina como principio activo. El parche externo tiene un gran beneficio médico.

# REIVINDICACIONES

1. Un parche externo que contiene rupatadina, en el que se usa un adhesivo acrílico como base adhesiva y el parche externo que además comprende un agente de solubilidad, un agente de reblandecimiento y un tensioactivo.
2. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que rupatadina está presente en una cantidad de un 3 a un 20 % en peso con respecto al peso de esparadrapo.
3. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de solubilidad se añade en una cantidad de un 3 a un 20 % en peso con respecto al peso de esparadrapo.
4. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente de reblandecimiento se añade en una cantidad de un 5 a un 25 % en peso con respecto al peso de esparadrapo.
5. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tensioactivo se añade en una cantidad de un 3 a un 10 % en peso con respecto al peso de esparadrapo.
6. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade un ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono como agente de solubilidad.
7. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ácido orgánico es uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido láctico, ácido propiónico, ácido valérico, ácido levulínico y ácido hexanoico.
8. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade un éster de ácido graso como agente de reblandecimiento.
9. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el éster de ácido graso es uno o dos o más tipos de éster de ácido graso seleccionado entre el grupo que consiste en oleato de oleilo, miristato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de isopropilo, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de diisooctilo, ftalato de diisobutilo, ftalato de dicapriilo, ftalato de dinonilo, ftalato de dimetilciclohexilo, ftalato de dietilhexilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, sebacato de dietilhexilo, sebacato de dinonilo, sebacato de diisooctilo, sebacato de polipropileno, sebacato de dimetoxi-ciclohexilo, adipato de dibutilo, adipato de dietilhexilo, adipato de dinonilo, adipato de polipropileno, adipato de dimetilciclohexilo y adipato de dibutoxietilo.
10. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se añade una combinación de dos o más seleccionados entre el grupo que consiste en éster de ácido graso de glicerol, éster de ácido graso de sorbitán, éster de poli(ácido graso de oxietileno), éter de polioxietilen alquilo y aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, se añade como tensioactivo.
11. Un parche externo que contiene rupatadina, en el que se usa un adhesivo acrílico como base adhesiva y el parche externo además comprende un ácido orgánico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono como agente de solubilidad, un éster de ácido graso como agente de reblandecimiento y un tensioactivo.
12. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que se añaden cualquiera de ácido láctico y ácido levulínico como ácido orgánico y oleato de oleilo y miristato de isopropilo como agente de reblandecimiento.