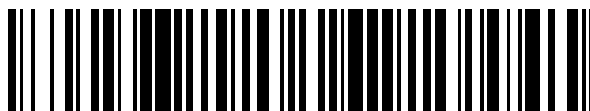


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 328**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2007 E 07744868 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2036559**

54 Título: **Preparación de cinta**

30 Prioridad:

09.06.2006 JP 2006161072

30.08.2006 JP 2006232926

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

22.04.2014

73 Titular/es:

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.

(100.0%)

6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME CHUO-KU

OSAKA-SHI

OSAKA 541-8524, JP

72 Inventor/es:

MAEDA, HIROO y

OHARA, NAOKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 456 328 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación de cinta.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación de cinta para su absorción percutánea. Más concretamente, se refiere a una preparación de cinta que comprende 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]-piridina como ingrediente activo, que puede mantener continuamente la concentración en sangre del compuesto cuando la preparación de cinta se coloca sobre la superficie de la piel.

Técnica anterior

La 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina (más adelante, denominada "blonanserina"), que es un antagonista de serotonina-dopamina (SDA), se describe en el documento JP-B-7(1995)-47574. La blonanserina es útil como agente antipsicótico puesto que tiene una afinidad más alta por el receptor D2 de dopamina y receptor 5-HT2 serotonina que el haloperidol que es un agente antipsicótico existente.

En lo que se refiere a la administración oral de blonanserina a animales, Michiaki Matsuda, et al., J. Pharm. Biomed. Anal., 15, 1449-1456, 1997 (más adelante denominada "Referencia 1") informa sobre el nivel en sangre de blonanserina y sus metabolitos en el curso del tiempo, allí se describe que la blonanserina administrada oralmente a animales tales como ratas es metabolizada a uno de sus metabolitos a través de un efecto de primer paso.

En general, se conoce una ruta de absorción percutánea como ruta de administración caracterizada por el mantenimiento de la concentración de fármaco en la sangre más continuamente que una ruta de administración oral y evitando el efecto de primer paso. Además, una ruta de absorción percutánea también tiene la ventaja de que no es afectada por la dieta. Especialmente, una preparación de cinta que es una de las administraciones transdérmicas es útil desde el punto de vista de que es fácil de verificar su administración y su interrupción.

Como preparación de absorción percutánea que comprende un agente antipsicótico, ha se conocían una formulación transdérmica que comprende olanzapina (documento WO 97/09985), una formulación transdérmica que comprende risperidona (documento WO 96/31201), y una formulación transdérmica que comprende perospirona (documento WO 2006/025516).

En general, es poco común que la administración percutánea pueda dejar suficiente cantidad de un medicamento que penetra la piel para que ejerza la actividad del medicamento. Por lo tanto, es necesario estudiar la penetrabilidad del propio medicamento, o considerar la adición de un agente que pueda acelerar la penetración de la piel por un medicamento. Sin embargo, es difícil prever tal penetrabilidad de un medicamento o el efecto de tal agente aditivo debido a que las características se pueden cambiar fácilmente dependiendo del tipo de medicamento. Por lo tanto, se cree que es imposible o muy difícil desarrollar una formulación de absorción percutánea utilizando un medicamento útil como preparación oral. Además, también es difícil prever que se pueda evitar el efecto de primer paso a través de la ruta percutánea, por la misma razón.

Por lo tanto, es muy esperanzador que el agente antipsicótico útil anteriormente mencionado: blonanserina se desarrolle como formulación de absorción percutánea desde el punto de vista de las necesidades médicas y del efecto farmacocinético. No obstante, se piensa que su desarrollo es difícil puesto que la permeabilidad de la piel a la blonanserina o el efecto de evitación del efecto de primer paso no se han resuelto suficientemente.

Por otra parte, como algunos ejemplos de una combinación de un agente antipsicótico y otro medicamento, el documento WO 2002/053140 describe una composición que comprende un inhibidor de la absorción de norepinefrina y un agente neuroléptico (agente antipsicótico), el documento JP-A-2002-308801 describe una composición que comprende un inhibidor de la absorción de serotonina y un agente antipsicótico atípico, y el documento JP-A-2006-505489 describe la administración simultánea de un compuesto de valproato y un agente antipsicótico atípico, en donde en cada publicación la blonanserina es tomada como ejemplo de agente antipsicótico, y la administración percutánea se describe como una de las rutas de administración.

Sin embargo, estas publicaciones se refiere al tratamiento de la psicosis con una combinación de dos clases de medicamentos, la blonanserina es solamente un ejemplo de los agentes antipsicóticos que se pueden añadir a la combinación, y adicionalmente no es uno de sus ejemplos. Además, estas publicaciones no informan sobre ninguna descripción práctica acerca de una composición o un efecto como preparación de absorción percutánea. Después de todo, estas publicaciones no describen nada sobre que la blonanserina se aplique como preparación de absorción percutánea. Por lo tanto, era realmente imposible desarrollar una preparación de absorción percutánea que comprendiera blonanserina basándose en estas publicaciones.

Descripción de la invención**Problemas a resolver por la invención**

- 5 La presente invención proporciona una preparación para la administración percutánea que comprende blonanserina, que puede inhibir la generación de un metabolito, manteniendo continuamente la concentración en sangre del fármaco.

Medios para resolver el problema

- 10 Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente con el fin de resolver los problemas anteriormente mencionados, y han encontrado que la administración de blonanserina a través de una preparación de cinta que comprende un adhesivo acrílico como material base puede inhibir la generación de un metabolito de la blonanserina, y mantener continuamente la concentración de blonanserina en sangre. Además, los autores de la presente invención han encontrado también que la permeabilidad de la piel a la blonanserina se puede incrementar utilizando un potenciador de la penetración específico y se puede controlar la cantidad liberada de blonanserina desde la preparación de cinta que comprende un adhesivo acrílico como material base, y los autores de la presente invención completaron la presente invención.

- 20 A saber, la presente invención se refiere a una preparación de cinta que comprende una capa adhesiva formada sobre una superficie de un soporte, y proporciona una preparación de cinta caracterizada porque la capa adhesiva comprende (1) blonanserina o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, y (2) un adhesivo polimérico; o (1) blonanserina o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, (2) un adhesivo polimérico, y (3) un potenciador de la penetración. Con más detalle, la presente invención proporciona las siguientes realizaciones de la invención.

- 30 1. [1] Una preparación de cinta que comprende una capa adhesiva formada sobre una superficie de un soporte, en donde la capa adhesiva comprende (1) 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina (denominada más adelante "Compuesto A") o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, y (2) un adhesivo acrílico.
2. [2] Una preparación de cinta que comprende una capa adhesiva formada sobre una superficie de un soporte, en donde la capa adhesiva comprende (1) el Compuesto A o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, (2) un adhesivo acrílico, y (3) un potenciador de la penetración.
- 35 3. [3] La preparación de cinta de los apartados [1] o [2] en donde la capa adhesiva comprende el ingrediente (1) a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50 % en peso de Compuesto A.
4. [4] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [1] a [3] en donde el adhesivo acrílico (2) es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un (co)polímero que contiene principalmente un (met)acrilato de alquilo, y un copolímero de un (met)acrilato de alquilo y un monómero funcional.
- 40 5. [5] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [2] a [4] en donde el potenciador de la penetración (3) es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol alifático C₇-C₂₂ saturado o insaturado, adipato de isopropilo, triglicérido de ácido graso de cadena media, propilenglicol, ácido oleico, crotamitón, N-metil-2-pirrolidona, aceite de oliva, aceite de soja, ácido mirístico, glicerina, macrogol 200, escualeno, parafina líquida, polioxietileno(160)polioxipropileno(40)glicol, polioxietileno-nonilfenil éter, laurómacrogol, α-monooistearilglicerileter, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 10, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo, sesquioleato de sorbitán, estearato de polioxilo 40, monolaurato de polietilenglicol, cera mezclada con monoestearato de cetanol-polietilenglicol, lanolina líquida, ácido láctico, ácido acético, lactato de cetilo, oleato de oleilo, 2-etilhexanoato de cetilo, acetato de n-butilo, 1-mentol, metilisobutilcetona y triacetina.
- 45 6. [6] La preparación de cinta de los apartados [5] en donde el potenciador de la penetración (3) comprende ácido láctico.
- 50 7. [7] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [2] a [6] en donde la capa adhesiva comprende el potenciador de la penetración (3) en una concentración de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% en peso.
8. [8] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [1] a [7] cuya enfermedad diana es la esquizofrenia.
- 55 9. [9] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [1] a [8] en donde una superficie de la capa adhesiva que es el lado opuesto al soporte se recubre con un protector antiadherente.
10. [10] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [1] a [9] en donde el adhesivo acrílico consiste de 2 o más clases de adhesivo acrílicos.
11. [11] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [1] a [10], que comprende adicionalmente un adhesivo polimérico distinto de un adhesivo acrílico.
- 60 12. [12] La preparación de cinta de uno cualquiera de los apartados [1] a [11] en donde la capa adhesiva comprende adicionalmente un agente antipsicótico distinto del Compuesto A.

Efecto de la invención

Utilizando la preparación de cinta para absorción percutánea de la presente invención, es posible inhibir la generación de un metabolito, mantener continuamente la concentración en sangre de blonanserina, y adicionalmente, mejorar la permeabilidad de la piel a la blonanserina con un potenciador de la penetración específico.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra el resultado tras el transcurso del tiempo de la concentración en sangre después de la administración de la preparación de cinta de la presente invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

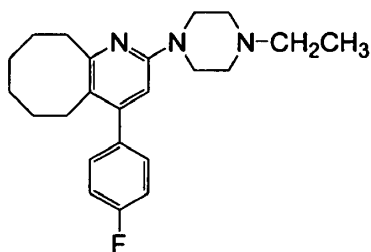
La "preparación de cinta" utilizada en la presente memoria es sinónimo de una "preparación de parche".

La "capa adhesiva" utilizada en la presente memoria significa una capa formada sobre un soporte, que comprende un medicamento.

El "% en peso", que solo se describe en las presentes reivindicaciones y descripción significa % en peso por 100% del peso total de la capa adhesiva sin disolvente, que se obtiene mediante desecación u otro método.

(1) Compuesto A o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo

El Compuesto A de la invención, es decir, 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina (el nombre general es "blonanserina") tiene la siguiente fórmula química:



que es un antagonista de serotonina-dopamina como se ha mencionado anteriormente, y está siendo desarrollado como agente antipsicótico.

El Compuesto A se puede formar como una base libre o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo. La sal de adición de ácido orgánico incluye, por ejemplo, un formiato, un acetato, un lactato, un adipato, un citrato, un tartrato, un metanosulfonato, un fumarato, y un maleato, y la sal de adición de ácido inorgánico incluye, por ejemplo, un hidrocloreto, un sulfato, un nitrato, y un fosfato, pero no se limita a los mismos. Adicionalmente, el Compuesto A o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo pueden ser un solvato, es decir, un hidrato o un solvato que no sea un hidrato.

El Compuesto A o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo mencionado anteriormente se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en JP-B-7(1995)-47574 o un método similar al mismo. El compuesto A preparado o sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo, se pueden moler opcionalmente por medio de un procedimiento convencional.

El "Compuesto A o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables" que están incluidos en la preparación de cinta de la presente invención pueden estar contenidos, por 100% en peso de la capa adhesiva, generalmente, en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% en peso del Compuesto A, preferiblemente en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40% en peso de Compuesto A, y más preferiblemente en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso de Compuesto A, o preferiblemente en aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50% en peso del Compuesto A, más preferiblemente en aproximadamente 0,5% a aproximadamente 40% en peso de Compuesto A, y aún más preferiblemente en más de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% en peso de Compuesto A; pero depende del área de la preparación de la cinta. El "peso del Compuesto A" utilizado en la presente memoria significa que el peso del ingrediente (1) no contiene el peso de ácido de la sal o agua de cristalización en caso de que el Compuesto A se forma como una forma de sal o una forma de hidrato.

(2) Adhesivo acrílico

El adhesivo polimérico que se utiliza generalmente como un material de base de una preparación de cinta incluye, por ejemplo, un adhesivo de silicona, un adhesivo de caucho, un adhesivo acrílico, etc. El adhesivo de silicona en la presente memoria incluye un adhesivo que comprende como ingrediente principal un caucho de silicona tal como polidimetilsiloxano y difenilsiloxano, y el adhesivo de caucho en la presente memoria incluye, por ejemplo, caucho natural, caucho de poliisopropileno, poliisobutileno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopropileno, copolímero en bloque estireno-isopreno-estireno, etc.

La presente invención se caracteriza porque se ha encontrado que una preparación de cinta que utiliza especialmente un adhesivo acrílico seleccionado entre los adhesivos poliméricos anteriormente mencionados puede inhibir la generación de un metabolito del Compuesto A, y mantener continuamente la concentración en sangre del Compuesto A.

El adhesivo acrílico incluye un (co)polímero compuesto principalmente de (met)acrilato de alquilo, por ejemplo, un polímero compuesto de acrilato de alquilo, principalmente, un polímero compuesto principalmente de metacrilato de alquilo, un copolímero compuesto de acrilato de alquilo, principalmente, un copolímero compuesto principalmente de metacrilato de alquilo, un copolímero compuesto principalmente de acrilato de alquilo y metacrilato de alquilo. El (co)polímero de la presente invención puede ser un copolímero compuesto por 2 o más clases de los grupos (met)acrilato de alquilo anteriormente mencionados, o un copolímero compuesto de un (met)acrilato de alquilo y un monómero funcional que puede ser copolimerizado con un (met)acrilato alquilo.

El "(met)acrilato" en la presente memoria significa "acrilato o metacrilato", o "acrilato y/o metacrilato", y el "(co)polímero" significa "polímero o copolímero", o "polímero y/o copolímero".

El (met)acrilato de alquilo indica, por ejemplo, un (met)acrilato, que se prepara mediante esterificación de ácido (met)acrílico con una cadena alquílica C₁-C₁₈ lineal o ramificada, e incluye, por ejemplo, (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de nonilo, (met)acrilato de decilo, etc. El monómero funcional incluye, por ejemplo, un monómero que tiene un grupo hidroxilo (p. ej., (met)acrilato) de hidroxietilo, un monómero que tiene un grupo carboxilo (p. ej., maleato de butilo, y ácido crotónico), un monómero que tiene un grupo amida (p. ej., (met)acrilamida), un monómero que tiene un grupo amino (p. ej., aminoacrilato de dimetilo), un monómero que tiene un anillo de pirrolidona (p. ej., N-vinil-2-pirrolidona), etc.

El adhesivo acrílico de la presente invención puede ser o bien un único adhesivo o una combinación de 2 o más adhesivos. Además, puede ser una mezcla con otro adhesivo. El "otro adhesivo" incluye, por ejemplo, un adhesivo de silicona, un adhesivo de caucho, etc.

Los ejemplos del adhesivo acrílico incluyen, pero no se limitan a, "POLYTHICK 410-SA" de Sanyo Chemical Industries, Ltd., "Oribain BPS-4849-40" de TOYO INK, "Duro-Tak 87-2194" y "DURO-TAK 387-2516" de National Starch and Chemical Co., etc., disponibles en el mercado.

La cantidad de adhesivo acrílico que se va a añadir es el resto de la capa adhesiva de la que se restan el Compuesto A o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo, el siguiente potenciador de la penetración, y cada uno de los ingredientes aditivos opcionales para la formulación, que es una cantidad indispensable para completar la capa adhesiva. Por ejemplo, cuando la capa adhesiva comprende el Compuesto A a 10% en peso y un potenciador de la penetración a 10% en peso, el contenido de adhesivo acrílico es de aproximadamente 80% en peso.

La propiedad de adherencia del adhesivo acrílico en la presente memoria significa un adhesivo solo suficientemente intenso para ser utilizado como una preparación farmacéutica de cinta, es decir, que se pretende que se coloque fácilmente en la piel, y no haya ningún problema para quitarla. Adicionalmente, es posible añadir opcionalmente un agente de curado a la misma, con el fin de proporcionar una propiedad de adherencia adecuada para la piel. El agente de curado incluye en la presente memoria, por ejemplo, un "POLYTHICK SC-75" disponible en el mercado de Sanyo Chemical Industries, Ltd., "BHS8515" de TOYO INK, etc. La cantidad del agente de curado que se va a añadir solo se tiene que elegir de modo que se adapte a la propiedad del adhesivo, por ejemplo, aproximadamente de 0,001 partes a aproximadamente 0,05 partes en peso por 1 parte en peso del adhesivo.

(3) Potenciador de la penetración

En la presente invención, se ha encontrado que la adición de un potenciador de la penetración específico al adhesivo acrílico mencionado anteriormente puede mejorar adicionalmente la permeabilidad de la piel al Compuesto A.

El potenciador de la penetración preferible utilizado en la presente memoria incluye, pero no se limita a, un alcohol

alifático C₇-C₂₂ saturado o insaturado tal como alcohol oleílico, alcohol laurílico y decanol, adipato de diisopropilo, triglicérido de ácido graso de cadena media, propilenglicol, ácido oleico, crotamitón, N-metil-2-pirrolidona (NMP), aceite de oliva, aceite de soja, ácido mirístico, glicerina, macrogol 200, escualeno, parafina líquida, polioxietilen(160)polioxipropilen(40)glicol, polioxietilen-nonilfenil éter, lauromacrogol, α-monoisostearilgliceril éter, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 10, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo, sesquioleato de sorbitán, estearato de polioxilo 40, monolaurato de polietilenglicol, cera mixta de monoestearato de cetanol - polietilenglicol, lanolina líquida, ácido láctico, ácido acético, lactato de cetilo, oleato de oleilo, 2-etilhexanoato de cetilo, acetato de n-butilo, 1-mentol, metilisobutilcetona, triacetina, etc. y especialmente el preferible es el ácido láctico.

El potenciador de la penetración de la presente invención puede ser uno solo o una combinación de 2 o más potenciadores de la penetración, y especialmente es preferible un potenciador de la penetración que comprende ácido láctico. El potenciador de la penetración que está incluido en la preparación de cinta de la presente invención está contenido, por 100% en peso de la capa adhesiva, generalmente, en aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente en aproximadamente 0,1% a aproximadamente 40% en peso, y más preferiblemente en aproximadamente 0,3% a aproximadamente 40% en peso.

Capa de adhesivo

La capa adhesiva de la presente preparación de cinta puede contener un ingrediente farmacéuticamente aceptable para la preparación farmacéutica que se utiliza normalmente para preparar una preparación de cinta siempre y cuando no haya ningún inconveniente concreto. En cuanto a tales ingrediente para la preparación farmacéutica, están disponibles ingredientes cualesquiera que no comuniquen efecto perjudicial a la preparación y tengan la necesidad de ser formulados, que incluyen, por ejemplo, un agente estabilizador, un taquificante, un plastificante, un aroma, una carga, etc.

Además, cualquier ingrediente farmacéutico activo que no sea el Compuesto A puede estar incluido en la capa adhesiva, que incluye, por ejemplo, un agente antipsicótico tal como haloperidol, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

El agente estabilizante en la presente memoria incluye, pero no se limita a, por ejemplo, ácido ascórbico, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, acetato de tocoferol, tocoferol, galato de propilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de butilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de metilo, 2-mercaptobenzimidazol; etc.

El taquificante en la presente memoria incluye, pero no se limita a, por ejemplo, goma de éster, glicerina, éster de glicerol de colofonia hidrogenada, resina de petróleo, resina de colofonia, polibuteno, etc. El plastificante incluye en la presente memoria, pero no se limita a, por ejemplo, polibuteno, parafina líquida, glicerina, ésteres de de ácidos grasos y glicerol, etc. El aroma incluye en la presente memoria, pero no se limita a, por ejemplo, dl-mentol, aceite de naranja, aceite de menta, aceite de limón, aceite de rosa, etc. La carga incluye en la presente memoria, pero no se limita a, por ejemplo, óxido de titanio, óxido de zinc, acrilato 100 injertado con almidón, etc.

Preparación de cinta de la presente invención

La preparación de cinta de la presente invención tiene la capa adhesiva mencionada anteriormente formada en un lado (superficie) de un soporte y opcionalmente tiene un protector antiadherente recubriendo la superficie de la capa adhesiva, que es el lado opuesto al soporte. En el momento de la utilización de la preparación de cinta, el protector antiadherente se libera, y la capa adhesiva de la preparación de cinta se pone en la piel para la administración percutánea.

El soporte de la preparación de cinta no está particularmente limitado, siempre y cuando un medicamento no penetre o penetre escasamente la materia del mismo y no tenga o tenga poca influencia sobre la liberación de un medicamento, y es aceptable o bien un soporte elástico o bien uno no elástico. El soporte incluye, pero no se limita a, por ejemplo, una película de resina tal como etilcelulosa, nailon, tereftalato de polietileno (PET), poliéster, polipropileno, etc., o una combinación de los mismos. Y una tela no tejida tal como PET puede recubrir el lado donde no se forma la capa adhesiva.

La superficie del soporte donde se forma la capa adhesiva puede ser tratada preferiblemente con, por ejemplo, descarga de corona, plasma, oxidación, procesamiento de la línea del cabello, procesamiento sandmat.

La preparación de cinta de la presente invención se puede preparar mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, se puede preparar de acuerdo con "Manual for the development of transdermal formulation" producido bajo la supervisión de Mitsuo Matsumoto (1985, véase la sección de la preparación de la formulación de esparadráp). La formulación de esparadráp descrita en el texto significa lo mismo que la preparación de cinta definida en la

presente memoria.

Por ejemplo, la presente preparación de cinta se puede preparar de la siguiente manera: una mezcla disolvente del Compuesto A o una sal de adición de ácido del mismo, y un adhesivo acrílico; un ingrediente opcional para la formulación tal como un potenciador de la penetración y un agente de curado; y un disolvente orgánico se mezclan para preparar una mezcla para la capa adhesiva. La mezcla se pone en una superficie de un soporte o un protector antiadherente, que se seca para eliminar el disolvente orgánico para preparar una capa adhesiva. Y un protector antiadherente o un soporte se colocan en el lado opuesto de la capa adhesiva antes/después del secado.

El espesor de la capa adhesiva dada es de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 400 μm , y preferiblemente de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm . Sin embargo, el espesor de la capa adhesiva no está limitado al intervalo anteriormente mencionado, es decir, también se desea que valores mayores o menores fuera del intervalo se encuentren dentro del intervalo de la presente invención.

El protector antiadherente que recubre la superficie de la capa adhesiva se puede seleccionar a partir de una variedad de materiales, con una capa protectora que tiene una función de separación en su superficie, e incluye, por ejemplo, un forro de papel, una película de plástico, etc. que se trata con resina de silicona u otro tratamiento, pero no se limita a los mismos.

La preparación de cinta de la presente invención se puede preparar de la manera anteriormente mencionada con el fin de ajustar el tamaño de la misma adecuado a la dosis deseada, o se puede cortar para adaptarla al tamaño/forma deseada.

La preparación de cinta puede ser más grande que el tamaño deseado que se usa propiamente para los pacientes, o puede ser menor que este. Es este caso, es posible, opcionalmente, cortar la preparación cinta o poner el número apropiado de preparaciones de cinta en la piel cuando se administra la preparación de la cinta. El sitio del cuerpo en el que se va a colocar incluye, pero no está limitado a, por ejemplo, el brazo, el hombro, el cuello, la espalda, la cintura, el abdomen, el pecho, la cadera, la pierna, etc. La preparación de cinta de la presente invención se puede empaquetar con un folleto en el que se describe una información de la preparación de la cinta, y se comercializa. El folleto se puede describir en un paquete o se puede incluir en un paquete como un inserto de paquete. La "información de la preparación de la cinta" en la presente memoria incluye, por ejemplo, una información tal como "que puede ser utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia", y "que debe ser usado para el tratamiento de la esquizofrenia".

35 Ejemplo

En lo sucesivo, la presente invención se ilustra adicionalmente mediante los Ejemplos, Ejemplos Comparativos, los Experimentos, etc., pero no se debe interpretar que está limitada a los mismos. El "%" descrito en los siguientes Ejemplos etcétera significa "% en peso", a menos que se indique lo contrario.

Como soporte de la invención, se utilizó en la presente memoria una película de tereftalato de polietileno que tenía un espesor de 25 μm (fabricada por FUJIMORI KOGYO CO, LTD.). Como protector antiadherente, se utilizó en la presente memoria Bynasheet 64S-018B (fabricado por FUJIMORI KOGYO CO, LTD.).

45 Ejemplo 1

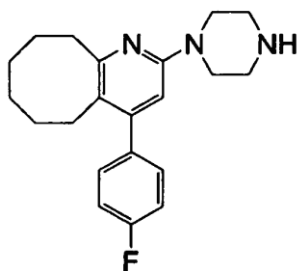
Una preparación de la cinta de la presente invención 22,018 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd. (residuo de evaporación: 38% en peso)), 0,044 g de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, de Sanyo Chemical Industries, Ltd. (residuo de la evaporación: 75% en peso)) y 6 ml de acetato de etilo se mezclaron. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A a una concentración de 16%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

55 Experimento 1

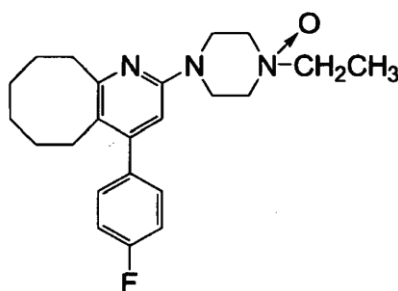
Experimento de la absorción percutánea

Se anestesiaron ratas macho SD de seis semanas de edad, y se depiló el dorso de las mismas. La preparación de cinta del Ejemplo 1, que tenía un cuadrado de 5 cm X 5 cm se administró al dorso depilado de la rata, y la sangre se recogió cronológicamente y se dividió en suero. El suero se analizó con LC/MS/MS, y después de eso se midieron las concentraciones en el suero de Compuesto A y de las siguientes formas N-óxido y formas N-desetilada que son metabolitos del mismo por orden cronológico. Los resultados se muestran en la Figura 1. Se encontró que la

cantidad administrada fue de alrededor de 6,5 mg/kg sometiendo a ensayo la cantidad residual de Compuesto A en la preparación de cinta después de su uso.



Forma N-desetilada



Forma N-óxido

5 Ya se ha referido el curso del nivel en sangre del Compuesto A y la forma N-óxido y forma N-desetilada que son metabolitos del mismo en caso de que se administre el Compuesto A por vía oral a una rata (Referencia 1). De acuerdo con la Figura 5 en el documento, la razón de cada metabolito (en torno a C_{max}) frente al Compuesto A (3 mg/kg, p.o.) se calcula como aproximadamente 0,40 en la forma N-óxido y aproximadamente 0,10 en la forma N-desetilada.

10 A partir de la concentración en sangre del Compuesto A en las 10 horas posteriores a la administración en el Ejemplo 1, que se encontraba en torno al máximo de su concentración en sangre, se ha encontrado que la razón de cada metabolito frente al Compuesto A era 0,029 en la forma N-óxido y 0,043 en la forma N-desetilada (véase la Fig. 1). A partir de este resultado, se ha encontrado que la administración percutánea de Compuesto A a través de la preparación de cinta de la presente invención puede hacer que la producción de los dos metabolitos se reduzca notablemente en comparación con la administración oral. El resultado indica que la presente preparación de cinta tiene una actividad para inhibir notablemente la producción de metabolitos (evitando notablemente el efecto de primer paso), en comparación con la administración oral.

Tabla 1

	Administración oral (Referencia 1)	Preparación de cinta de la Presente invención del Ejemplo 1
Forma de N-óxido/Compuesto A	0,40	0,029
Forma N-desetilada/Compuesto A	0,10	0,043

Ejemplo 2

25 Se mezclaron 4,77 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 10,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 3

35 Se mezclaron 4,48 g de un adhesivo acrílico (Oribain BPS-4849-40, TOYO INK (residuo de evaporación: 40% en peso)), 0,16 g de un agente de curado (Oribain BHS-8515, TOYO INK (residuo de evaporación: 30% en peso)) y 1,2 ml de acetato de etilo. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 4

45 Se mezclaron 4,04 g de un adhesivo acrílico (Duro-Tak 87-2194, National Starch and Chemical Co. (residuo de evaporación: 45% en peso)) y 1,2 ml de acetato de etilo. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la

capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 5

Se mezclaron y 1,2 ml de acetato de etilo: 4,39 g de un adhesivo acrílico (41,5% en peso) DURO-TAK 387-2516, National Starch and Chemical Co. (residuo en la evaporación). A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo Comparativo 1

Se añadieron 0,50 g de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (Quintac 3421, ZEON CORPORATION), 0,42 g de parafina líquida, 0,40 g de polibuteno (HV-300, NIPPON OIL CORPORATION), 0,50 g de resina de hidrocarburo saturado alicíclico (ARKON P-100, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) y 3,0 ml de acetato de etilo de modo que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo Comparativo 2

Se mezclaron 0,50 g de poliisobutileno (Oppanol B-100, BASF), 0,42 g de parafina líquida, 0,40 g de polibuteno (HV-300, Nippon Oil CORPORATION), 0,50 g de resina de hidrocarburo saturado alicíclico (ARKON P-100, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) y 10 ml de hexano. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Experimento 2

Experimento de permeabilidad de la piel en rata

Utilizando piel abdominal de rata sin pelo de 6 semanas de edad, se determinó penetrabilidad de cada piel de las preparaciones de cinta de los Ejemplos 2 a 5 y los Ejemplos Comparativos 1 a 2. Es decir, la piel de una rata sin pelo se ajustó a una celda de difusión *in vitro* horizontal que tenía un área penetrable de 1,33 cm², y el lado receptor se cargó con 3 ml de una mezcla de polietilenglicol 200 de solución tampón fosfato (2:1) (macrogol 200) y, mientras, cada preparación se colocó en el lado del donante (n = 4). La solución receptora se calentó a 37°C, y se agitó con un agitador. En el plazo de 24 horas después de comenzar el experimento, el Compuesto A en la solución receptora se sometió a ensayo con una cromatografía líquida de alto rendimiento (columna: YMC ODS A312 5 m (6 mm de diámetro x 150 mm; YMC), fase móvil: solución de dodecilsulfato de sodio 0,01 mol/l en agua (pH 2,4 ajustado con ácido fosfórico) : acetonitrilo : metanol (2: 5: 3), temperatura de la columna: 40°C, velocidad de flujo: 1,0 ml/min) para medir la cantidad que penetraba de cada preparación. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Cantidad que había penetrado de Compuesto A en el experimento de la permeabilidad de 24 horas		
Ejemplo/Ejemplo comparativo	Adhesivo	(µg/cm ² / 24 horas)
Ejemplo 2	un adhesivo acrílico	0,280
Ejemplo 3	un adhesivo acrílico	0,214
Ejemplo 4	un adhesivo acrílico	0,276
Ejemplo 5	un adhesivo acrílico	0,250

Cantidad que había penetrado de Compuesto A en el experimento de la permeabilidad de 24 horas		
Ejemplo/Ejemplo comparativo	Adhesivo	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24$ horas)
Ejemplo Comparativo 1	copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno	0,115
Ejemplo Comparativo 2	poliisobutileno	0,162

5 Todas las preparaciones de cinta (Ejemplos 2 a 5) que comprendían un adhesivo acrílico exhibieron una excelente penetrabilidad de la piel, en comparación con las preparaciones que comprendían un adhesivo de caucho (copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (Ejemplo Comparativo 1) y poliisobutileno (Ejemplo Comparativo 2)).

Ejemplo 6

10 Se añadieron 4,25 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 9,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió a esto alcohol oleílico como potenciador de la penetración de manera que la capa adhesiva contuviera alcohol oleico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó
15 extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

20 Ejemplos 7 a 42

Las preparaciones de cinta que se muestran en la Tabla 3 se prepararon mediante el uso de una variedad de potenciadores de la penetración mostrados en la Tabla 3 en lugar de alcohol oleílico en el Ejemplo 6.

Tabla 3

	Potenciador de la penetración (Contenido en la capa adhesiva: % en peso)
Ejemplo 7	alcohol laurílico (10)
Ejemplo 8	decanol (10)
Ejemplo 9	adipato de diisopropilo (10)
Ejemplo 10	triglicérido de ácido graso de cadena media (10)
Ejemplo 11	propilenglicol (10)
Ejemplo 12	ácido oleico (10)
Ejemplo 13	crotamitón (10)
Ejemplo 14	N-metil-2-pirrolidona (NMP) (10)
Ejemplo 15	aceite de oliva (10)
Ejemplo 16	aceite de soja (10)
Ejemplo 17	ácido mirístico (10)
Ejemplo 18	glicerina (10)
Ejemplo 19	macrogol 200 (10)
Ejemplo 20	escualeno (10)
Ejemplo 21	parafina líquida (10)
Ejemplo 22	polioxietilen(160)polioxipropilen(40)glicol (10)
Ejemplo 23	polioxietilen-nonilfenil éter (10)
Ejemplo 24	lauromacrogol (10)
Ejemplo 25	α -monoisostearil gliceril éter (10)
Ejemplo 26	aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 10 (10)

	Potenciador de la penetración (Contenido en la capa adhesiva: % en peso)
Ejemplo 27	miristato de isopropilo (10)
Ejemplo 28	sebacato de dietilo (10)
Ejemplo 29	sesquioleato de sorbitán (10)
Ejemplo 30	estearato de polioxilo 40 (10)
Ejemplo 31	monolaurato de polietilenglicol (10)
Ejemplo 32	cera mixta de cetanol · monoestearato de polietilenglicol (10)
Ejemplo 33	lanolina líquida (10)
Ejemplo 34	ácido láctico (10)
Ejemplo 35	ácido acético (10)
Ejemplo 36	lactato de cetilo (10)
Ejemplo 37	oleato de oleilo (10)
Ejemplo 38	2-etilhexanoato de cetilo (10)
Ejemplo 39	acetato de n-butilo (10)
Ejemplo 40	1-mentol (10)
Ejemplo 41	metilisobutilcetona (10)
Ejemplo 42	triacetina (10)

Ejemplo 43

5 Se añadieron 3,72 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 7,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadieron a esto alcohol oleico y N-metil-2-pirrolidona de manera que la capa adhesiva contuviera alcohol oleílico al 10% y N-metil-2-pirrolidona al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 44

15 Se añadieron 4,72 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 9,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico a esto de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 1%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 45

25 Se añadieron 4,51 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 9,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 5%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

35

Ejemplo 46

Se añadieron 3,88 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 8,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A a 16%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo de Referencia 1

A 90 mg de Compuesto A se le añadió una solución de tampón de fosfato (pH 7,2) de manera que la concentración del Compuesto A fuera de 18% en peso, para dar una mezcla del mismo.

Experimento 3

De la misma manera que el Experimento 2, se sometió a ensayo la penetrabilidad de la piel de cada una de las preparaciones de cinta de los Ejemplos 6 a 46 y la mezcla del Ejemplo de Referencia 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Cantidad penetrada de Compuesto A en el experimento de permeabilidad de 24 horas			
Ejemplo de Referencia/Ejemplo (Potenciador de la penetración)	(µm/cm ² /24 horas)	Ejemplo Comparativo/Ejemplo (Potenciador de la penetración)	(µg/cm ² /24 horas)
Ejemplo de Referencia 1	0,082	Ejemplo 26 (aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 10)	0,477
Ejemplo 6 (alcohol oleico)	0,601	Ejemplo 27 (miristato de isopropilo)	0,578
Ejemplo 7 (alcohol láurico)	0,603	Ejemplo 28 (sebacato de dietilo)	0,432
Ejemplo 8 (decanol)	0,370	Ejemplo 29 (sesquioleato de sorbitán)	0,445
Ejemplo 9 (adipato de diisopropilo)	0,504	Ejemplo 30 (estearato de polioxilo 40)	0,420
Ejemplo 10 (triglicérido de ácido graso de cadena media)	0,367	Ejemplo 31 (monolaurato de polietilenglicol)	0,436
Ejemplo 11 (propilenglicol)	0,537	Ejemplo 32 (cera mixta de cetanol monoestearato de polietilenglicol)	0,480
Ejemplo 12 (ácido oleico)	0,427	Ejemplo 33 (lanolina líquida)	0,400
Ejemplo 13 (crotamitón)	1,218	Ejemplo 34 (ácido láctico)	8,100
Ejemplo 14 (N-metil-2-pirrolidona)	0,406	Ejemplo 35 (ácido acético)	0,588
Ejemplo 15 (aceite de oliva)	0,931	Ejemplo 36 (lactato de cetilo)	0,574
Ejemplo 16 (aceite de soja)	0,560	Ejemplo 37 (oleato de oleilo)	0,565
Ejemplo 17 (ácido mirístico)	0,446	Ejemplo 38 (2-etilhexanoato de cetilo)	0,345
Ejemplo 18 (glicerina)	0,455	Ejemplo 39 (acetato de n-butilo)	0,408
Ejemplo 19 (macrogol 200)	0,290	Ejemplo 40 (1-mentol)	0,886
Ejemplo 20 (escualeno)	0,386	Ejemplo 41 (metilisobutilcetona)	0,289
Ejemplo 21 (parafina líquida)	0,296	Ejemplo 42 (triacetina)	0,379
Ejemplo 22 (polioxietileno (160)-polioxipropileno (40) glicol)	0,412	Ejemplo 43 (Alcohol oleico + NMP)	0,696
Ejemplo 23 (polioxietileno-nonilfenil éter)	0,406	Ejemplo 44 (ácido láctico al 1%)	0,734
Ejemplo 24 (lauromacrogol)	0,545	Ejemplo 45 (ácido láctico 5%)	1,396
Ejemplo 25 (α-monoisostearil gliceril)	0,522	Ejemplo 46 (ácido láctico al 10% +	3,121

Cantidad penetrada de Compuesto A en el experimento de permeabilidad de 24 horas			
Ejemplo de Referencia/Ejemplo (Potenciador de la penetración)	($\mu\text{m}^2/\text{cm}^2/24$ horas)	Ejemplo Comparativo/Ejemplo (Potenciador de la penetración)	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24$ horas)
éter)		Compuesto A 16%)	

Todas las preparaciones de cinta que se muestran en la Tabla 4 que comprendían un potenciador de la permeabilidad específico en cada Ejemplo exhibieron una excelente penetrabilidad de la piel en comparación con la preparación de cinta del Ejemplo 2 que se preparó de la misma manera, además de falta de un potenciador de la permeabilidad (véase la Tabla 2, cantidad penetrada: 0,280 $\text{g}/\text{cm}^2/24$ horas). Utilizando especialmente ácido láctico como un potenciador de la penetración, éste exhibió que la penetrabilidad de la piel del Compuesto A mejoró notablemente. En lo sucesivo, se estudiaron el efecto de que las cantidades de Compuesto A y el potenciador de la penetración afectan a la permeabilidad etcétera utilizando ácido láctico como potenciador de la penetración.

5
10 Ejemplo 47

Se añadieron 4,46 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 9,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A a 5%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

15
20 Ejemplo 48

Se añadieron 4,19 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 8,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

25
30 Ejemplo 49

Se añadieron 3,67 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 7,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 20%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

35
40 Ejemplo 50

Se añadieron 3,15 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 6,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 30%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

45
50 Ejemplo 51

Se añadieron 2,62 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 5,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la

mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 40%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 52

Se añadieron 2,10 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 4,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 50%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Experimento 4

De la misma manera que el Experimento 2, se sometió a ensayo la penetrabilidad de la piel de cada una de las formulaciones de los Ejemplos 47 a 52. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Cantidad penetrada de Compuesto A en el experimento de permeabilidad de 24 horas	
Ejemplo (Concentración del Compuesto A)	(µg/cm ² /24 horas)
Ejemplo 47 (5%)	2,547
Ejemplo 48 (10%)	4,341
Ejemplo 49 (20%)	6,108
Ejemplo 50 (30%)	5,512
Ejemplo 51 (40%)	5,729
Ejemplo 52 (50%)	5,325

Todas las preparaciones de cinta preparadas en cada Ejemplo en donde el contenido de Compuesto A es de 5% a 50% exhibieron una excelente penetrabilidad de la piel, y la alta propiedad potenciadora de la penetración se mantuvo con un potenciador de la penetración.

Ejemplo 53

Se añadieron 4,70 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 9,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 0,3%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 54

Se añadieron 4,70 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 9,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 0,5%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 µm. Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 55

Se añadieron 4,46 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 9,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 5%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 56

Se añadieron 4,19 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 8,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 57

Se añadieron 3,67 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 7,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 20%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 58

Se añadieron 3,15 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 6,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 30%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 59

Se añadieron 2,62 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 5,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 40%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 60

Se añadieron 2,10 g de un adhesivo acrílico (POLYTHICK 410-SA, Sanyo Chemical Industries, Ltd.), 4,0 mg de un agente de curado (POLYTHICK SC-75, Sanyo Chemical Industries, Ltd.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 50%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 10%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado

opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Experimento 5

- 5 De la misma manera que en el Experimento 2, se sometió a ensayo la penetrabilidad de la piel de cada una de las formulaciones de los Ejemplos 53 a 60. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Cantidad penetrada de Compuesto A en el experimento de permeabilidad de 24 horas	
Ejemplo (concentración de ácido láctico)	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24$ horas)
Ejemplo 53 (0,3 %)	0,404
Ejemplo 54 (0,5 %)	0,499
Ejemplo 55 (5 %)	1,788
Ejemplo 56 (10 %)	4,546
Ejemplo 57 (20 %)	9,607
Ejemplo 58 (30 %)	14,411
Ejemplo 59 (40 %)	20,474
Ejemplo 60 (50 %)	14,549

- 10 Todas las preparaciones de cinta preparadas en cada Ejemplo en donde el contenido de potenciador de la penetración:ácido láctico es de 0,3% a 50% exhibieron una excelente penetrabilidad de la piel.

Ejemplo 61

- 15 Se añadieron 3,9 g de un adhesivo acrílico (Oribain BPS-4849-40, TOYO INK), 0,14 g de un agente de curado (Oribain BHS-8515, TOYO INK) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 62

- 25 Se añadieron 3,60 g de un adhesivo acrílico (DURO-TAK 87-2194, National Starch and Chemical Co.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Ejemplo 63

- 35 Se añadieron 3,90 g de un adhesivo acrílico (DURO-TAK 387-2516, National Starch and Chemical Co.) y 1,2 ml de acetato de etilo a un recipiente. También se añadió ácido láctico al mismo de manera que la capa adhesiva contuviera ácido láctico al 10%, y la mezcla se mezcló. A la mezcla, se le añadió el Compuesto A de manera que la capa adhesiva contuviera el Compuesto A al 9%, y la mezcla proporcionada se agitó bien. La mezcla se colocó extendida sobre un soporte de modo que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 50 μm . Y a continuación se secó a temperatura ambiente durante una semana. Después, se laminó un protector antiadherente en el lado opuesto de la capa adhesiva al soporte para preparar una preparación de cinta.

Experimento 6

De la misma manera que en el Experimento 2, se sometió a ensayo la penetrabilidad de la piel de cada una de las

formulaciones de los Ejemplos 61 a 63. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Cantidad penetrada de Compuesto A en el experimento de permeabilidad de 24 horas	
Ejemplo	($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24$ horas)
Ejemplo 61	5,236
Ejemplo 62	3,632
Ejemplo 63	3,996

5 Todas las preparaciones de cinta preparadas en los Ejemplos 61 a 63, en donde el Compuesto A y el potenciador de la penetración se ajustaron a una cantidad constante y se varió la cantidad de adhesivo acrílico, mostraron una excelente penetrabilidad de la piel, y adicionalmente la penetrabilidad de la piel del Compuesto A aumentó añadiendo un potenciador de la penetración incluso cuando el adhesivo acrílico varió ampliamente.

10 **Aplicabilidad industrial**

La preparación de cinta de la presente invención puede hacer posible la inhibición de la generación de un metabolito, el mantenimiento continuo de la concentración en sangre de blonanserina, y además potenciar la penetración de la piel de la blonanserina con un potenciador de la penetración específico. Por lo tanto, la presente invención es una preparación de cinta preferible desde el punto de vista práctico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una concentración de cinta que comprende una capa adhesiva formada sobre una superficie de un soporte, en donde la capa adhesiva comprende (1) 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina 'denominada de aquí en adelante "Compuesto A"' o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, y (2) un adhesivo acrílico.
- 10 2. La preparación de cinta de la reivindicación 1, en donde la capa adhesiva comprende adicionalmente (3) un potenciador de la penetración.
- 15 3. La preparación de cinta de la reivindicación 1 o 2, en donde la capa adhesiva comprende el ingrediente (1) a una concentración de 0,1% a 50% en peso del Compuesto A.
- 20 4. La preparación de cinta de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el adhesivo acrílico (2) es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un (co)polímero que contiene principalmente (met)acrilato de alquilo, y un copolímero de un (met)acrilato de alquilo y un monómero funcional.
- 25 5. La preparación de cinta de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el potenciador de la penetración (3) es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un alcohol alifático C₇-C₂₂ saturado o insaturado, adipato de diisopropilo, triglicérido de ácido graso de cadena media, propilenglicol, ácido oleico, crotamitón, N-metil-2-pirrolidona, aceite de oliva, aceite de soja, ácido mirístico, glicerina, polietilenglicol 200, escualeno, parafina líquida, polioxietilen(160)polioxipropilen(40)glicol, polioxietilen-nonilfenil éter, lauromacrogol, α-monoisostearil gliceril éter, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado 10, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo, sesquioleato de sorbitán, estearato de polioxilo 40, monolaurato de polietilenglicol, cera mixta de cetanol · monoestearato de polietilenglicol, lanolina líquida, ácido láctico, ácido acético, lactato de cetilo, oleato de oleilo, 2-etilhexanoato de cetilo, acetato de n-butilo, 1-mentol, metilisobutilcetona y triacetina.
- 30 6. La preparación de la cinta de la reivindicación 5, en donde el potenciador de la penetración (3) comprende ácido láctico.
- 35 7. La preparación de cinta de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la capa adhesiva comprende el potenciador de la penetración (3) a una concentración de 0,01% a 50% en peso.
- 40 8. 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina 'denominada en lo sucesivo "Compuesto A"' o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables para su uso en un método de tratamiento, en donde el Compuesto A o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables se proporcionan en una preparación de cinta como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina 'denominada en lo sucesivo "Compuesto A"' o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables para su uso en un método de tratamiento de la esquizofrenia, en donde el Compuesto A o una de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables se proporcionan en una preparación de cinta como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

Fig. 1

