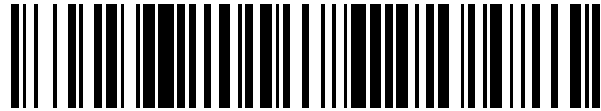


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 115**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2013 E 13173633 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2749274**

54 Título: **Parche que comprende clorhidrato de oxibutinina y método para producir el mismo**

30 Prioridad:

**27.12.2012 JP 2012284766**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.12.2015**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.  
(100.0%)  
408, Tashirodaikan-machi Tosu-shi  
Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**AIDA, KAZUNOSUKE;  
KAIHO, TERUMITSU;  
TATEISHI, TETSUROU y  
TSUTSUMI, NOBUO**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 554 115 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 comprende clorhidrato de oxibutinina y método para producir el mismo

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a un parche y a un método para producir el parche. Más específicamente, la presente invención se refiere a un parche que usa clorhidrato de oxibutinina como fármaco y a un método para producir el parche.

**Antecedentes de la técnica relacionada**

- 10 De manera convencional, el método de administración oral que usa un comprimido, una cápsula, un jarabe, o similar se ha conocido como método de administración de fármacos. En los últimos años, se ha estudiado el método de administración transdérmica en el que un fármaco se administra por vía transdérmica usando un parche. El método que usa un parche puede resolver problemas asociados con el método de administración oral, y tiene ventajas tales como reducción de la frecuencia de administración, mejora del cumplimiento y facilidad de administración y suspensión. Por estos motivos, se espera el método de administración transdérmica como método de administración de fármacos especialmente útil en caso de pacientes ancianos o infantiles.

15 El estrato córneo de la piel normal tiene una función de barrera de impedir que sustancias extrañas entren en el organismo. Debido a la función de barrera, el uso de parches convencionales a menudo termina con insuficiente absorción transdérmica del principio activo formulado. Además, puesto que el estrato córneo es altamente lipófilo, la penetrabilidad en la piel de un fármaco es extremadamente baja, en general.

- 20 En un método generalmente conocido para potenciar la penetrabilidad en la piel de un fármaco en el método de administración transdérmica, el fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en una preparación transdérmica, y se utiliza la diferencia en gradiente de concentración del fármaco, tal como se describe en "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", editado por KA Walters y J Hadgraft, (Estados Unidos), vol. 59, Marcel Dekker, 1993, págs. 243-267. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente japonesa n.º Sho 63-93714 (documento de patente 1) describe un parche que comprende una capa de agente adhesivo que contiene un fármaco a una concentración sobresaturada. Sin embargo, el método en el que un fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en una capa de agente adhesivo de un parche implica un aumento de la posibilidad de precipitación de cristales del fármaco. Por tanto, el método tiene problemas asociados con la precipitación de cristales, tal como reducción de la cohesividad y adhesión de la capa de agente adhesivo y reducción de la penetrabilidad en la piel debido a una velocidad de liberación del fármaco reducida. Además, el documento de patente 1 describe la fusión de cristales del fármaco precipitados durante el almacenamiento mediante calentamiento antes de su uso. Sin embargo, un método de este tipo requiere la operación de calentamiento cada vez que se usa el parche, y por tanto tiene problemas en términos de comodidad y facilidad de administración.

- 35 Mientras tanto, la publicación en fase nacional en Japón de solicitud internacional n.º 2010-521525 (documento de patente 2) propone un dispositivo de administración transdérmica en el que un fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en forma amorfa en una matriz adhesiva. La oxibutinina se enumera como ejemplo del fármaco. Además, como métodos para obtener el fármaco a una concentración sobresaturada en forma amorfa, el documento de patente 2 describe un método en el que se usa una disolución de matriz adhesiva que contiene el fármaco a una concentración subsaturada, o un método en el que se calienta una matriz adhesiva que contiene el fármaco a una concentración sobresaturada a una temperatura que supera el punto de fusión del fármaco. Sin embargo, cuando se hace que esté presente el fármaco en forma amorfa en la capa de agente adhesivo de tal manera, el fármaco está todavía en forma sólida. Por tanto, el método tiene los siguientes problemas: insuficientes propiedades farmacéuticas y físicas tales como adhesión y cohesividad; precipitación de cristales con el transcurso del tiempo; y baja velocidad de liberación del fármaco en una fase inicial de aplicación del parche.

- 45 Por otro lado, la publicación de solicitud de patente japonesa n.º 2004-83519 (documento de patente 3) describe un parche que usa oxibutinina como fármaco. Se permite que el parche logre tanto la propiedad de absorción a través de la piel del fármaco como las propiedades farmacéuticas y físicas a altos niveles introduciendo, como agentes de base adhesivos, un polímero basado en material acrílico y un polímero basado en caucho a una razón en masa específica en una capa de agente adhesivo. El documento de patente 3 también afirma que la concentración de fármaco en la capa de agente adhesivo puede ser una concentración sobresaturada.

**Sumario de la invención**

- 55 Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que, incluso en el parche tal como se describe en el documento de patente 3, precipitan cristales del fármaco con el transcurso del tiempo en un almacenamiento a largo plazo en algunos casos, y se requiere una mejor capacidad de almacenamiento a largo plazo. Particularmente en distritos de climas frío tales como los que se vieron afectados por el gran terremoto del este de Japón, o en condiciones adversas en las que no está presente una instalación de almacenamiento, el problema de la

- precipitación de cristales tiende a aparecer, y se requiere un mayor nivel de capacidad de almacenamiento a largo plazo. A este respecto, los presentes inventores han llevado a cabo un estudio para la mejora adicional. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que pueden precipitar cantidades traza de cristales de un fármaco en una capa de agente adhesivo durante la producción dependiendo de las condiciones de producción de un parche, y estos cristales sirven como núcleo para provocar la precipitación de cristales descrita anteriormente con el transcurso del tiempo. También se ha encontrado que la posibilidad de precipitación de cristales con el transcurso del tiempo tiende a ser alta, especialmente cuando se usa como fármaco clorhidrato de oxibutinina, que es una sal de oxibutinina.
- La presente invención se ha realizado en vista de los problemas de las tecnologías convencionales, y un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir un parche que usa clorhidrato de oxibutinina como fármaco y un parche obtenido mediante el método. En este caso, el método puede producir un parche que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta en una capa de agente adhesivo, puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones adversas en las que no está presente una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al gran terremoto del este de Japón, y puede lograr tanto penetrabilidad en la piel como propiedades farmacéuticas y físicas a altos niveles.
- Los presentes inventores han llevado a cabo un estudio serio para lograr el objeto anterior. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que, en un método para producir un parche que usa clorhidrato de oxibutinina como fármaco, el fármaco puede estar contenido en una forma completamente disuelta incluso a una concentración sobresaturada en una capa de agente adhesivo combinando un agente de base adhesivo específico, parafina líquida, esteroles, ácido orgánico y agente de pegajosidad, calentando la combinación durante un largo periodo a una temperatura en un intervalo de desde 55 hasta 70°C, y luego enfriando suavemente la combinación calentada a una velocidad específica de disminución de temperatura. Además, se ha encontrado que el parche así obtenido logra un alto nivel de penetrabilidad en la piel, y altos niveles de propiedades farmacéuticas y físicas tales como adhesión y cohesividad.
- Especialmente, los presentes inventores han encontrado el siguiente hecho. Específicamente, en general, es necesario calentar cristales de clorhidrato de oxibutinina, que es una sal de oxibutinina y que tiene un punto de fusión de aproximadamente 124 a 129°C, a una alta temperatura no menor que el punto de fusión para la disolución de los cristales mediante calentamiento. En cambio, cuando se emplea una constitución específica que comprende el esteroles y similares como constitución de una composición de capa de agente adhesivo, y cuando se calienta la composición de capa de agente adhesivo y se enfría en condiciones específicas, pueden disolverse cristales de clorhidrato de oxibutinina en una capa de agente adhesivo incluso a una temperatura de calentamiento menor que el punto de fusión, y el fármaco puede estar contenido en la capa de agente adhesivo a una concentración sobresaturada y en una forma completamente disuelta.
- Además, se ha encontrado que un parche de este tipo también puede lograr un alto nivel de capacidad de almacenamiento a largo plazo, y puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones adversas en las que no está presente una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al gran terremoto del este de Japón, y que la penetrabilidad en la piel y las propiedades farmacéuticas y físicas excelentes tal como se describió anteriormente se conservan debido a que no se produce precipitación de cristales durante un largo periodo. Estos hallazgos han conducido a que se complete la presente invención.
- Específicamente, un método para producir un parche de la presente invención es de la siguiente manera.
- [1] Un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte, comprendiendo el método:
- una etapa A de obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende clorhidrato de oxibutinina como fármaco,
- un polímero basado en material acrílico y/o
- un polímero basado en caucho como agente de base adhesivo, parafina líquida, un esteroles, un ácido orgánico y un agente de pegajosidad;
- una etapa B de calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 55 hasta 70°C durante de 1 a 24 horas; y
- una etapa C de enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada, hasta una temperatura menor que la temperatura ambiente a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniéndose de ese modo la capa de agente adhesivo que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta.
- [2] El método para producir un parche según [1], en el que
- el contenido del clorhidrato de oxibutinina en la composición de capa de agente adhesivo en términos de oxibutinina

libre es una cantidad que da como resultado del 10 al 50% en masa en la capa de agente adhesivo obtenida.

[3] El método para producir un parche según [1] o [2], en el que

5 la composición de capa de agente adhesivo comprende, como agente de base adhesivo, el polímero basado en material acrílico y el polímero basado en caucho a una razón en masa (masa del polímero basado en material acrílico: masa del polímero basado en caucho) de 1:2 a 1:19.

[4] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [3], en el que

la razón en masa del clorhidrato de oxibutinina con respecto a la parafina líquida (masa en términos de oxibutinina libre: masa de parafina líquida) es de 0,5:1 a 1,2:1 en la composición de capa de agente adhesivo.

[5] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [4], en el que

10 el esteroles es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol.

[6] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [5], en el que

la composición de capa de agente adhesivo comprende un polímero basado en material acrílico como agente de base adhesivo, y

15 el polímero basado en material acrílico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en

copolímeros de poli(metacrilato de metilo) con un poli(acrilato) que comprende al menos uno seleccionado de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, diacetona-acrilamida y dimetacrilato de tetraetilenglicol,

copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-dimetacrilato de N-vinil-2-pirrolidona-1,6-hexanoglicol,

copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, y

20 copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo.

[7] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [6], en el que

la composición de capa de agente adhesivo comprende el polímero basado en caucho como agente de base adhesivo, y

25 el polímero basado en caucho es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-butadieno, poliisobutileno, caucho de isopreno y caucho de silicona.

[8] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [7], en el que

el ácido orgánico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido cítrico, y sales de los mismos.

30 [9] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [8], en el que

el agente de pegajosidad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en éster de glicerina de colofonia hidrogenada, resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas, resinas hidrocarbonadas alifáticas y resinas terpénicas.

35 [10] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [9], que comprende además, tras la etapa A y antes de la etapa B, una etapa D1 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A sobre la al menos una superficie de la capa de soporte.

[11] El método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [9], que comprende además, tras la etapa B y antes de la etapa C, una etapa D2 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B sobre la al menos una superficie de la capa de soporte.

40 Un parche de la presente invención es un parche obtenido mediante el método para producir un parche según uno cualquiera de [1] a [11], comprendiendo el parche la capa de soporte y la capa de agente adhesivo dispuesta sobre la al menos una superficie de la capa de soporte, en el que

la capa de agente adhesivo comprende el clorhidrato de oxibutinina como fármaco,

el polímero basado en material acrílico y/o el polímero basado en caucho como agente de base adhesivo, la parafina líquida, el esteroles, el ácido orgánico y el agente de pegajosidad, y

45 el fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en forma disuelta.

5 Obsérvese que aunque no está exactamente claro por qué puede lograrse el objeto mediante la presente invención, los presentes inventores especulan lo siguiente. Específicamente, en el método para producir un parche de la presente invención, en primer lugar, la composición de capa de agente adhesivo se mantiene durante 1 hora o más dentro de un intervalo de temperatura específico de desde 55 hasta 70°C, para disolver de ese modo por completo los cristales y núcleos de cristalización, incluso si están presentes. Posteriormente, la composición de capa de agente adhesivo se enfría suavemente a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora. Por tanto, el fármaco puede estar contenido en una forma completamente disuelta en la capa de agente adhesivo, incluso cuando la concentración de fármaco es una concentración sobresaturada.

10 Para disolver cristales de clorhidrato de oxibutinina mediante calentamiento, es necesario calentar los cristales a una alta temperatura no menor que el punto de fusión de los mismos (aproximadamente de 124 a 129°C), en general. Sin embargo, puesto que la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende un agente de base adhesivo específico, parafina líquida, esteroles, ácido orgánico y agente de pegajosidad, junto con clorhidrato de oxibutinina, pueden disolverse los cristales de clorhidrato de oxibutinina incluso a una temperatura de calentamiento tan baja, y el fármaco puede estar contenido en la capa de agente adhesivo a una concentración sobresaturada y en una forma completamente disuelta.

15 Además, este estado puede conservarse de manera estable durante un largo periodo. Además, en el método para producir un parche de la presente invención, el fármaco puede estar contenido en una forma completamente disuelta en la capa de agente adhesivo también llevando a cabo una etapa de este tipo de disolución de cristales tras precipitarse los cristales en la composición de capa de agente adhesivo y sobre una superficie de la misma.

20 Además, puesto que el fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo tal como se describió anteriormente, el parche de la presente invención logra tanto un alto nivel de penetrabilidad en la piel como altos niveles de propiedades farmacéuticas y físicas. Además, puesto que precipitación de cristales del fármaco se suprime suficientemente incluso en un almacenamiento a largo plazo, se conservan la penetrabilidad en la piel y las propiedades farmacéuticas y físicas excelentes.

25 En cambio, las condiciones de disolución (fusión) del fármaco no se controlan suficientemente en métodos convencionales para producir un parche. Los presentes inventores especulan que, por este motivo, es difícil hacer que la capa de agente adhesivo contenga de manera estable el fármaco a una concentración sobresaturada en una forma completamente disuelta, y cantidades traza de cristales del fármaco permanecen o precipitan, y sirven como núcleo para provocar la precipitación de cristales con el transcurso del tiempo. Además, en el método descrito en el documento de patente 2 cuyo objeto es obtener el fármaco en forma amorfa, se lleva a cabo un calentamiento rápido en un corto periodo a una temperatura bastante mayor que el punto de fusión del fármaco, y se llevó a cabo el enfriamiento sin ninguna limitación particular, a diferencia de los de la presente invención cuyo objeto es obtener el fármaco en una forma completamente disuelta.

30 Obsérvese que, en la presente invención, la expresión “un fármaco a una concentración sobresaturada” significa que el fármaco está presente en la capa de agente adhesivo en una cantidad no menor que la solubilidad saturada en la capa de agente adhesivo a temperatura ambiente (preferiblemente de 3 a 30°C). Cuando el fármaco es una sal, la concentración del fármaco se refiere a una concentración obtenida mediante la conversión de la masa de la sal en la masa del fármaco en forma libre.

35 Por ejemplo, en el caso de clorhidrato de oxibutinina según la presente invención, una concentración sobresaturada significa que está presente clorhidrato de oxibutinina en la capa de agente adhesivo en una cantidad no menor que la solubilidad saturada de clorhidrato de oxibutinina en la capa de agente adhesivo. La concentración de clorhidrato de oxibutinina se refiere a una concentración obtenida mediante la conversión de la masa de clorhidrato de oxibutinina presente en la capa de agente adhesivo en la masa de oxibutinina en forma libre.

40 Además, en la presente invención, disolución de un fármaco se refiere a un estado en el que el fármaco se dispersa en un estado molecular en un disolvente (la capa de agente adhesivo, la composición de capa de agente adhesivo, o similar). Además, puede comprobarse si el fármaco está en forma disuelta mediante el hecho de que no se observa ni un pico de punto de fusión endotérmico atribuible a cristales ni un desplazamiento de la línea base debido a una transición vítrea atribuible a forma amorfa en calorimetría diferencial de barrido (DSC). Además, por ejemplo, cuando el fármaco es clorhidrato de oxibutinina, el pico de punto de fusión endotérmico (punto de fusión) puede determinarse a partir de un pico observado en un termograma obtenido llevando a cabo una medición mediante DSC en la que se calientan cristales del fármaco usando un calorímetro diferencial de barrido desde -90°C hasta 160°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min. Además, la temperatura de transición vítrea puede determinarse a partir de un desplazamiento de la línea base observado en un termograma obtenido llevando a cabo una medición de DSC, en la que la muestra sometida a la medición para determinar el pico de punto de fusión endotérmico se enfría rápidamente hasta -90°C para obtener una forma amorfa, y luego se eleva de nuevo la temperatura desde aproximadamente -90°C hasta aproximadamente 160°C.

45 La presente invención hace que sea posible proporcionar un método para producir un parche que usa clorhidrato de oxibutinina como fármaco, y un parche obtenido mediante el método. En este caso, el método puede proporcionar un parche que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta en una capa de agente

adhesivo, puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones adversas en las que no está presente una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al gran terremoto del este de Japón, y puede lograr tanto penetrabilidad en la piel como propiedades farmacéuticas y físicas a altos niveles.

#### Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1A es una gráfica que muestra un resultado de medición mediante DSC llevada a cabo con cristales de clorhidrato de oxibutinina.

La figura 1B es una ampliación parcial de la segunda serie en la gráfica mostrada en la figura 1A.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

10 A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle basándose en realizaciones preferidas de la misma.

Un método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte, comprendiendo el método:

15 una etapa A de obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende clorhidrato de oxibutinina como fármaco,

un polímero basado en material acrílico y/o

un polímero basado en caucho como agente de base adhesivo, parafina líquida, un esteroide, un ácido orgánico y un agente de pegajosidad;

20 una etapa B de calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 55 hasta 70°C durante de 1 a 24 horas; y

una etapa C de enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada, hasta una temperatura menor que la temperatura ambiente a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniéndose de ese modo la capa de agente adhesivo que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta.

25 El método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte. La capa de soporte según la presente invención no está particularmente limitada, siempre que la capa de soporte pueda soportar la capa de agente adhesivo. Puede usarse una capa de soporte extensible o no extensible como capa de soporte según la presente invención. Especialmente, es preferible uno seleccionado de materiales textiles tejidos, materiales textiles no tejidos y materiales textiles tricotados que tienen permeabilidad al vapor de agua. El uso de una capa de soporte que tiene permeabilidad al vapor de agua hace que sea posible liberar de manera eficaz el sudor retenido entre un sitio enfermo y el parche obtenido cuando se aplica el parche, e impedir de ese modo la humedad e irritación de la piel debida al sudor. Los ejemplos específicos de la capa de soporte incluyen materiales textiles tejidos, materiales textiles no tejidos y materiales textiles tricotados obtenidos a partir de fibras sintéticas o naturales de poliuretano, poliésteres, polipropileno, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), aluminio, nailon, material acrílico, algodón, rayón, acetato, y similares, o de combinaciones de los mismos; materiales compuestos de estos materiales textiles con películas que tienen permeabilidad al vapor de agua; y similares. En particular, es preferible un material textil tricotado compuesto por un poliéster desde los puntos de vista de la seguridad, versatilidad y extensibilidad.

40 Además, el grosor de la capa de soporte según la presente invención no está particularmente limitado, y el grosor está preferiblemente en un intervalo de desde 5 hasta 1000  $\mu\text{m}$ . Si el grosor de la capa de soporte es menor que el valor del límite inferior, tiende a reducirse la facilidad de funcionamiento, cuando se aplica el parche obtenido. Mientras tanto, si el grosor de la capa de soporte supera el valor del límite superior, tiende a reducirse la facilidad de producción en el procedimiento de producción del parche, tal como se ejemplifica por la dificultad en el corte de la capa de soporte o el parche.

45 Además, el parche obtenido mediante el método de producción de la presente invención puede comprender además una hoja desprendible sobre una superficie de la capa de agente adhesivo opuesta a la superficie enfrentada a la capa de soporte. Los ejemplos específicos de la hoja desprendible incluyen películas de poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno), poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), y similares; películas de material laminado de papel sin pasta mecánica y poliolefina; y similares. Estas hojas desprendibles se someten preferiblemente a un tratamiento con silicona sobre una superficie que va a estar en contacto con la capa de agente adhesivo obtenida, desde el punto de vista de que se aumente la facilidad de funcionamiento en el desprendimiento de la hoja desprendible del parche.

<Etapa A>

El método para producir un parche de la presente invención comprende una etapa A de obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende clorhidrato de oxibutinina como fármaco, un polímero basado en material acrílico y/o un polímero basado en caucho como agente de base adhesivo, parafina líquida, un esteroide, un ácido orgánico y un agente de pegajosidad.

5 (Fármaco)

En el método para producir un parche de la presente invención, se usa clorhidrato de oxibutinina como fármaco. Mediante el método para producir un parche de la presente invención, el clorhidrato de oxibutinina está contenido a una concentración sobresaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo obtenida. Es necesario que el contenido del clorhidrato de oxibutinina en la composición de capa de agente adhesivo sea el contenido que da como resultado una cantidad de sobresaturación en la capa de agente adhesivo obtenida en términos de oxibutinina libre, desde el punto de vista de que el parche obtenido logre un alto nivel de penetrabilidad en la piel del fármaco. Específicamente, en la presente invención, el contenido del clorhidrato de oxibutinina en la composición de capa de agente adhesivo en términos de oxibutinina libre es preferiblemente una cantidad que da como resultado del 10 al 50% en masa, más preferiblemente del 10 al 48% en masa, y aún más preferiblemente del 13 al 20% en masa en la capa de agente adhesivo obtenida, aunque el contenido no puede generalizarse por la dependencia de la constitución de la capa de agente adhesivo. Si el contenido del clorhidrato de oxibutinina es menor que el valor del límite inferior, tiende a disminuir la penetrabilidad en la piel del fármaco del parche obtenido. Mientras tanto, si el contenido supera el valor del límite superior, el clorhidrato de oxibutinina puede disolverse de manera incompleta en la capa de agente adhesivo, y precipitarse mediante cristalización, y tienden a deteriorarse propiedades físicas tales como adhesión y/o penetrabilidad en la piel del fármaco.

Obsérvese que el contenido en la capa de agente adhesivo obtenida en la presente invención se refiere al contenido con relación a la masa completa de todos los compuestos contenidos realmente en la capa de agente adhesivo obtenida mediante el método para producir un parche de la presente invención, y la masa completa de todos los compuestos contenidos realmente en la capa de agente adhesivo es equivalente a la masa de componentes no volátiles en la composición de capa de agente adhesivo, es decir, la masa obtenida restando la masa de disolventes volátiles de la masa total de la composición de capa de agente adhesivo.

Además, en el método para producir un parche de la presente invención, pueden incorporarse además fármacos distintos del clorhidrato de oxibutinina en la composición de capa de agente adhesivo, a menos que se alteren los efectos de la presente invención. Tales fármacos no están particularmente limitados, y ejemplos de los mismos incluyen agentes hipnóticos y sedantes (clorhidrato de flurazepam, clorhidrato de rilmazafona, fenobarbital, amobarbital, y similares), agentes antipiréticos y antiinflamatorios (tartrato de butorfanol, citrato de perisoxal, paracetamol, ácido mefenámico, diclofenaco sódico, aspirina, alclofenaco, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, pentazocina, indometacina, salicilato de glicol, aminopirina, loxoprofeno, y similares), agentes antiinflamatorios esteroideos (hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, y similares), excitantes y estimulantes (clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de metilfenidato, y similares), fármacos neuropsiquiátricos (clorhidrato de imipramina, diazepam, clorhidrato de sertralina, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de fluoxetina, alprazolam, haloperidol, clomipramina, amitriptilina, desipramina, amoxapina, maprotilina, mianserina, setiptilina, trazodona, lofepramina, milnaciprán, duloxetina, venlafaxina, clorhidrato de clorpromazina, tioridazina, diazepam, meprobamato, etizolam, risperidona, mirtazapina, y similares), fármacos hormonales (estradiol, estriol, progesterona, acetato de noretisterona, acetato de metenolona, testosterona, y similares), anestésicos locales (clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de propitocaína, y similares), agentes para órganos urinarios (clorhidrato de tamsulosina, clorhidrato de propiverina, tartrato de tolterodina, fesoterodina, imidafenacina, y similares), relajantes del músculo esquelético (clorhidrato de tizanidina, clorhidrato de eperisona, mesilato de pridinol, cloruro de suxametonio, y similares), agentes para los órganos reproductores (clorhidrato de ritodrina, tartrato de meluadrina, y similares), agentes antiepilépticos (valproato de sodio, clonazepam, carbamazepina, y similares), agentes para los nervios autónomos (cloruro de carpronio, bromuro de neostigmina, cloruro de betanecol, y similares), agentes antiparkinsonianos (mesilato de pergolida, mesilato de bromocriptina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de ropinirol, clorhidrato de talipexol, cabergolina, droxidopa, biperideno, clorhidrato de selegilina, y similares), agentes diuréticos (hidroflumetiazida, furosemida, y similares), estimulantes respiratorios (clorhidrato de lobelina, dimorfolamina, clorhidrato de naloxona, y similares), agentes antimigrañosos (mesilato de dihidroergotamina, sumatriptán, tartrato de ergotamina, clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de ciproheptadina, y similares), antihistamínicos (fumarato de clemastina, tanato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de difenilpiralina, prometazina, y similares), broncodilatadores (clorhidrato de, tulobuterol clorhidrato de procaterol, sulfato de salbutamol, clorhidrato de clenbuterol, bromhidrato de fenoterol, sulfato de terbutalina, sulfato de isoprenalina, fumarato de formoterol, y similares), cardiotónicos (clorhidrato de isoprenalina, clorhidrato de dopamina, y similares), vasodilatadores coronarios (clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, dinitrato de isosorbida, nitroglicerina, nicorandilo, y similares), vasodilatadores periféricos (citrato de nicametato, clorhidrato de tolazolina, y similares), agentes auxiliares para dejar de fumar (nicotina y similares), agentes para órganos circulatorios (clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de nicardipino, nitrendipino, nisoldipino, felodipino, besilato de amlodipino, nifedipino, nilvadipino, clorhidrato de manidipino, clorhidrato de benidipino, maleato de enalapril, clorhidrato de temocapril, alacepril, clorhidrato de imidapril, cilazapril, lisinopril, captopril, trandolapril, perindopril erbumina, atenolol, pindolol, fumarato de bisoprolol, tartrato de metoprolol, clorhidrato de

betaxolol, maleato de timolol, malonato de bopindolol, nipradilol, clorhidrato de arotinolol, clorhidrato de celiprolol, carvedilol, clorhidrato de amosulalol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de bevantolol, clorhidrato de terazosina, clorhidrato de bunazosina, clorhidrato de prazosina, mesilato de doxazosina, valsartán, candesartán cilexetilol, losartán potásico, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de guanfacina, acetato de guanabenz, y similares), agentes antiarrítmicos (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de mexiletina, nadolol, disopiramida, y similares), agentes contra úlceras malignas (ciclofosfamida, fluorouracilo, tegafur, clorhidrato de procarbazona, ranimustina, clorhidrato de irinotecán, fluridina, y similares), agentes antilipémicos (pravastatina, simvastatina, bezafibrato, probucol, y similares), agentes hipoglucémicos (glibenclamida, clorpropamida, tolbutamida, glimidina sódica, glibuzol, clorhidrato de buformina, y similares), agentes contra úlceras pépticas (proglumida, clorhidrato de cetraxato, espizofurona, cimetidina, bromuro de glicopirronio, y similares), colagogos (ácido ursodesoxicólico, osalmida, y similares), agentes gastroprocinéticos (domperidona, cisaprida, y similares), agentes contra la enfermedad hepática (tiopronina y similares), agentes antialérgicos (fumarato de cetotifeno, clorhidrato de azelastina, y similares), agentes antivirales (aciclovir y similares), agentes antivertiginosos (mesilato de betahistina, clorhidrato de difenidol, y similares), antibióticos (cefaloridina, cefdinir, cefpodoxima proxetilo, cefaclor, claritromicina, eritromicina, metileritromicina, sulfato de kanamicina, cicloserina, tetraciclina, bencilpenicilina potásica, propicilina potásica, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, clorhidrato de bacampicilina, carbenicilina sódica, cloranfenicol, y similares), agentes para la intoxicación habitual (cianamida y similares), supresores del apetito (mazindol y similares), agentes quimioterápicos (isoniazida, etionamida, pirazinamida, y similares), aceleradores de la coagulación sanguínea (clorhidrato de ticlopidina, warfarina potásica, y similares), agentes contra el Alzheimer (fisostigmina, clorhidrato de donepezilo, tacrina, arecolina, xanomelina, y similares), antieméticos antagonistas de los receptores de serotonina (clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetón, clorhidrato de ramosetrón, clorhidrato de azasetrón, palonosetrón, y similares), agentes antigotosos (colchicina, probenecid, sulfapirazona, y similares), analgésicos narcóticos (citrato de fentanilo, sulfato de morfina, clorhidrato de morfina, fosfato de codeína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina, y similares), y similares. Cuando se incorpora además un fármaco de este tipo distinto del clorhidrato de oxibutinina, la cantidad del fármaco incorporado es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 20% en masa o menos en la capa de agente adhesivo obtenida, desde el punto de vista de que la capa de agente adhesivo obtenida tenga una mejor cohesividad y una mejor capacidad de liberación de oxibutinina, aunque la cantidad preferible no puede generalizarse porque la cantidad varía dependiendo del propósito del tratamiento.

30 (Agente de base adhesivo)

En el método para producir un parche de la presente invención, se usa un polímero basado en material acrílico y/o un polímero basado en caucho como agente de base adhesivo. El polímero basado en material acrílico es un polímero basado en material acrílico que no tiene sustancialmente grupos carboxilo (grupos ácido carboxílico, -COOH) y no tiene sustancialmente grupos hidroxilo (-OH) en una molécula del mismo, y es preferiblemente un polímero basado en material acrílico que no tiene, en una molécula del mismo, grupos carboxilo ni grupos hidroxilo que puedan servir como sitios de reacción de reticulación.

Puede obtenerse un polímero basado en material acrílico de este tipo, por ejemplo, mediante polimerización de un monómero que no tiene grupos carboxilo ni grupos hidroxilo. Los ejemplos de un monómero de este tipo incluyen acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo, acrilato de amilo, acrilato de butilo, acrilato de 2-etilbutilo, acrilato de hexilo, acrilato de heptilo, acrilato de octilo, acrilato de nonilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de decilo, acrilato de dodecilo, acrilato de tridecilo, otros ésteres de ácido (met)acrílico correspondientes a polímeros basados en material acrílico deseados, y similares.

El polímero basado en material acrílico según la presente invención tiene preferiblemente un peso molecular promedio viscoso de 200.000 a 1.000.000. Si el peso molecular promedio viscoso del polímero basado en material acrílico es menor que el valor del límite inferior, tienden a deteriorarse las propiedades farmacéuticas y físicas (especialmente la cohesividad) del parche obtenido. Mientras tanto, si el peso molecular promedio viscoso supera el valor del límite superior, tiende a disminuir la compatibilidad del polímero basado en material acrílico con otros componentes contenidos en la composición de capa de agente adhesivo.

Los ejemplos preferidos del polímero basado en material acrílico según la presente invención incluyen

50 (a1) copolímeros de bloque de poli(metacrilato de metilo) con un poli(acrilato) que comprende al menos uno seleccionado de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, diacetona-acrilamida y dimetacrilato de tetraetilenglicol,

(a2) copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-dimetacrilato de N-vinil-2-pirrolidona-1,6-hexanoglicol,

(a3) copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, y

(a4) copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo.

55 Además, como el polímero basado en material acrílico según la presente invención, pueden usarse los polímeros comercialmente disponibles según sea apropiado. Por ejemplo, pueden usarse DURO-TAK87-2097 (que no tiene grupos funcionales), DURO-TAK87-4098 (que no tiene grupos funcionales) suministrados por Henkel AG & Co. KGaA, y similares. De estos polímeros basados en material acrílico, es más preferible usar copolímero de acrilato de



2-etilhexilo-dimetacrilato de N-vinil-2-pirrolidona-1,6-hexanoglicol y/o copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo, porque tienden a potenciarse tanto la penetrabilidad en la piel del fármaco como las propiedades farmacéuticas y físicas del parche obtenido. Puede usarse uno de estos polímeros basados en material acrílico solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

5 El polímero basado en caucho se refiere a un polímero elástico natural o sintético. Los ejemplos preferidos de un polímero basado en caucho de este tipo incluyen

(b1) copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno,

(b2) copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno,

(b3) caucho de estireno-butadieno,

10 (b4) poliisobutileno,

(b5) caucho de isopreno, y

(b6) caucho de silicona.

15 De estos polímeros basados en caucho, es más preferible usar copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y/o poliisobutileno, porque tienden a potenciarse tanto la penetrabilidad en la piel del fármaco como las propiedades farmacéuticas y físicas del parche obtenido. Puede usarse uno de estos polímeros basados en caucho solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

20 El polímero basado en caucho según la presente invención tiene un peso molecular promedio viscoso de preferiblemente 30.000 a 2.500.000, y más preferiblemente de 100.000 a 1.700.000. Si el peso molecular promedio viscoso del polímero basado en caucho es menor que el valor del límite inferior, tienden a deteriorarse las propiedades farmacéuticas y físicas (especialmente la cohesividad) del parche obtenido. Mientras tanto, si el peso molecular promedio viscoso supera el valor del límite superior, el parche tiende a ser difícil de producir, porque disminuye la compatibilidad del polímero basado en caucho con otros componentes contenidos en la composición de capa de agente adhesivo.

25 Además, es preferible usar al menos uno seleccionado de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-dimetacrilato de N-vinil-2-pirrolidona-1,6-hexanoglicol y copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo como polímero basado en material acrílico, y al menos uno seleccionado de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno como polímero basado en caucho, porque se potencian adicionalmente tanto la penetrabilidad en la piel del fármaco como las propiedades farmacéuticas y físicas del parche obtenido.

30 En el método para producir un parche de la presente invención, la composición de capa de agente adhesivo preferiblemente comprende el polímero basado en material acrílico y el polímero basado en caucho como agente de base adhesivo a una razón en masa (masa del polímero basado en material acrílico: masa del polímero basado en caucho) de 1:2 a 1:19, y más preferiblemente de 1:3 a 1:10. Cuando la razón en masa de los contenidos está dentro del intervalo en un caso en el que se usa el clorhidrato de oxibutinina como fármaco, tiende a potenciarse adicionalmente la penetrabilidad en la piel del fármaco, y tienden a lograrse mayor niveles de propiedades farmacéuticas y físicas. Además, cuando la razón en masa de los contenidos está dentro del intervalo, se proporciona una fuerza adhesiva moderada mediante la capa de agente adhesivo obtenida, y tienden a mejorar adicionalmente la propiedad de aplicación y la irritación de la piel. Por otro lado, si el contenido del polímero basado en caucho con relación al polímero basado en material acrílico en la composición de capa de agente adhesivo es menor que el límite inferior, tiende a deteriorarse la penetrabilidad en la piel del fármaco del parche obtenido. Si el contenido del polímero basado en caucho con relación al polímero basado en material acrílico supera el límite superior, tienden a deteriorarse las propiedades farmacéuticas y físicas del parche obtenido.

45 Con respecto al contenido del polímero basado en material acrílico según la presente invención en la composición de capa de agente adhesivo, la razón en masa del contenido del polímero basado en material acrílico con respecto al contenido del polímero basado en caucho está preferiblemente en el intervalo descrito anteriormente. El contenido del polímero basado en material acrílico no está particularmente limitado, y es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 0,5 al 10% en masa, y más preferiblemente del 1 al 5% en masa, en la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido del polímero basado en material acrílico es menor que el valor del límite inferior, tiende a deteriorarse la penetrabilidad en la piel del fármaco del parche obtenido. Mientras tanto, si el contenido del polímero basado en material acrílico supera el valor del límite superior, tiende a disminuir la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo.

50 Además, con respecto al contenido del polímero basado en caucho según la presente invención en la composición de capa de agente adhesivo, la razón en masa del contenido del polímero basado en caucho con relación al contenido del polímero basado en material acrílico está preferiblemente dentro del intervalo descrito anteriormente. El contenido del polímero basado en caucho no está particularmente limitado, y es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 5 al 40% en masa, y más preferiblemente del 10 al 25% en masa, en la capa de

agente adhesivo obtenida. Si el contenido del polímero basado en caucho es menor que el valor del límite inferior, tiende a deteriorarse la penetrabilidad en la piel del fármaco del parche obtenido. Mientras tanto, si el contenido del polímero basado en caucho supera el valor del límite superior, tiende a disminuir la fuerza adhesiva de la capa de agente adhesivo.

- 5 Además, en el método para producir un parche de la presente invención, puede incorporarse además un agente de base adhesivo distinto del polímero basado en material acrílico y el polímero basado en caucho en la composición de capa de agente adhesivo, a menos que se alteren los efectos de la presente invención. Los ejemplos de un agente de base adhesivo de este tipo distinto del polímero basado en material acrílico y el polímero basado en caucho incluyen copolímero de etileno-acetato de vinilo (EVA, contenido de acetato de vinilo: del 5 al 60% en masa),  
10 polímeros basados en silicona tales como organopolisiloxanos (siliconas), y similares. Cuando se incorporan además estos agentes de base adhesivos, la cantidad de los agentes de base adhesivos incorporados es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 10% en masa o menor en la capa de agente adhesivo obtenida.

(Parafina líquida)

- 15 En la etapa A según la presente invención, se introduce parafina líquida en la composición de capa de agente adhesivo. Los presentes inventores especulan que, en la presente invención, la parafina líquida funciona como agente de disolución y plastificante para otros compuestos (el fármaco y otros componentes incorporados) en la composición de capa de agente adhesivo, y por tanto el fármaco en el parche obtenido puede conservarse durante un largo periodo en un estado de una concentración sobresaturada y forma disuelta.

- 20 La parafina líquida está contenida en la composición de capa de agente adhesivo, preferiblemente tal que la razón en masa de la masa del clorhidrato de oxibutinina en términos de oxibutinina libre con respecto a la masa de la parafina líquida (masa en términos de oxibutinina libre: masa de la parafina líquida) puede ser de 0,5:1 a 1,2:1, y más preferiblemente de 0,7:1 a 1,2:1. Si el contenido de la parafina líquida es menor que el valor del límite inferior, tiende a aumentar la posibilidad de precipitación de cristales del fármaco durante el almacenamiento a largo plazo.  
25 Mientras tanto, si el contenido supera el valor del límite superior, la capa de agente adhesivo obtenida se ablanda excesivamente, de modo que tiende a producirse un fenómeno (remanente de la capa de agente adhesivo) en el que la capa de agente adhesivo permanece unida a la piel tras el desprendimiento del parche.

(Esterol)

- 30 En la etapa A según la presente invención, se introduce un esteroles en la composición de capa de agente adhesivo. En la presente invención, se introduce el esteroles en la composición de capa de agente adhesivo, y se calienta la composición y se enfría en condiciones específicas. Por tanto, el fármaco puede introducirse en la capa de agente adhesivo a una concentración sobresaturada y en una forma completamente disuelta, incluso cuando la temperatura de calentamiento es una temperatura no mayor que el punto de fusión del fármaco (clorhidrato de oxibutinina).  
35 Además, puesto que el esteroles tiene un efecto de reducción de la irritación de la piel debida al clorhidrato de oxibutinina, es posible reducir la irritación de la piel debida al clorhidrato de oxibutinina.

Los ejemplos del esteroles según la presente invención incluyen colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol. Todos del colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol son alcoholes que tienen un esqueleto esteroideo, se clasifican en esteroides, y, pertenecen al subgrupo denominado esteroles (alcohol esteroideo) entre los esteroides.

- 40 El colesterol es (3 $\beta$ )-colest-5-en-3-ol (colest-5-en-3 $\beta$ -ol), que se conoce como componente esencial de las membranas celulares de los animales superiores. Los derivados de colesterol significan derivados de colesterol naturales o sintéticos derivados de animales, plantas, microorganismos u hongos, y los ejemplos de los mismos incluyen acilcolesteroles que son derivados de éster formados mediante unión de un ácido graso a un resto de grupo hidroxilo. Mientras tanto, los análogos de colesterol significan análogos de colesterol naturales o sintéticos, y los  
45 ejemplos de los mismos incluyen fitosteroles derivados de células vegetales, tales como sitosterol, estigmasterol, fucosterol, espinasterol, campesterol y brasicasterol; ergosterol derivado de hongos; y similares. De estos ejemplos, es preferible el colesterol, y es más preferible el colesterol derivado de lana, como el esteroles según la presente invención. Además, puede usarse uno de estos esteroides solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

- 50 El contenido del esteroles en la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 0,05 al 15% en masa, más preferiblemente del 0,1 al 10% en masa, y aún más preferiblemente del 0,5 al 8% en masa, en la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido del esteroles es menor que el valor del límite inferior, tiende a aumentar la posibilidad de precipitación de cristales del fármaco durante el almacenamiento a largo plazo porque es difícil disolver por completo el  
55 clorhidrato de oxibutinina, o tiende a ser insuficiente el efecto de reducción de la irritación de la piel logrado por el esteroles. Mientras tanto, si el contenido del esteroles supera el valor del límite superior, tiende a ser difícil conservar las propiedades farmacéuticas y físicas, tales como pegajosidad y adhesión, del parche obtenido.

(Ácido orgánico)

En la etapa A según la presente invención, se introduce un ácido orgánico en la composición de capa de agente adhesivo. Un ácido orgánico se sabe generalmente que funciona como potenciador de la penetración en la piel. Los presentes inventores especulan que, en la presente invención, el ácido orgánico también funciona como solubilizador para otros compuestos (el fármaco y otros componentes incorporados) en la composición de capa de agente adhesivo, y por tanto el fármaco en el parche obtenido puede conservarse durante un largo periodo en un estado de una concentración sobresaturada y forma disuelta.

Los ejemplos del ácido orgánico según la presente invención incluyen ácidos (mono-, di- o tri-) carboxílicos alifáticos (ácido acético (incluyendo ácido acético glacal), ácido propiónico, ácido cítrico (incluyendo ácido cítrico anhidro), ácido isobutírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maleico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, y similares); ácidos carboxílicos aromáticos (ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido acetilsalicílico, y similares); ácidos alquilsulfónicos (ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, ácido butanosulfónico, ácidos sulfónicos de alquil éter de polioxietileno, y similares); derivados de ácidos alquilsulfónicos (ácido N-2-hidroxiethylpiperidin-N'-2-etanosulfónico; derivados del ácido cólico (ácido deshidrocolico, y similares); sales de los mismos (por ejemplo, sales de metal alcalino tales como sales de sodio); y similares. De estos ácidos orgánicos, son preferibles los ácidos carboxílicos y sales de los mismos, y son particularmente preferibles el ácido acético, acetato de sodio, ácido cítrico, y sales de los mismos. Puede usarse uno de estos ácidos orgánicos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

El contenido del ácido orgánico en la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 0,01 al 20% en masa, más preferiblemente del 0,1 al 15% en masa, y aún más preferiblemente del 0,2 al 13% en masa, en la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido del ácido orgánico es menor que el valor del límite inferior, tiende a aumentar la posibilidad de precipitación de cristales del fármaco durante el almacenamiento a largo plazo, o tiende a ser insuficiente el efecto de mejora de la penetrabilidad en la piel del fármaco mediante el ácido orgánico. Mientras tanto, si el contenido supera el valor del límite superior, tiende a aumentar la irritación de la piel del parche obtenido.

(Agente de pegajosidad)

En la etapa A según la presente invención, se introduce un agente de pegajosidad en la composición de capa de agente adhesivo. Los ejemplos específicos del agente de pegajosidad según la presente invención incluyen derivados de colofonia (colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia, y similares), resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas (ARKON P100 (fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.), y similares), resinas hidrocarbonadas alifáticas (Quintone B-170 (fabricado por Zeon Corporation), y similares), resinas terpénicas (Clearon P-125 (fabricado por YASUHARA CHEMICAL CO., LTD), y similares), resina de ácido maleico, y similares. De estos agentes de pegajosidad, son preferibles el éster de glicerina de colofonia hidrogenada, resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas, resinas hidrocarbonadas alifáticas y resinas terpénicas, y son particularmente preferibles las resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas.

El contenido del agente de pegajosidad en la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 10 al 60% en masa, y más preferiblemente del 30 al 50% en masa, en la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido del agente de pegajosidad es menor que el valor del límite inferior, tiende a ser insuficiente el efecto de mejora de la fuerza adhesiva del parche mediante el agente de pegajosidad incorporado. Mientras tanto, si el contenido del agente de pegajosidad supera el valor del límite superior, tiende a aumentar la irritación de la piel durante el desprendimiento del parche obtenido.

Además, cuando se usa una resina hidrocarbonada saturada alicíclica como agente de pegajosidad, la razón en masa de la masa total del polímero basado en material acrílico y el polímero basado en caucho con respecto a la masa de la resina hidrocarbonada saturada alicíclica en la composición de capa de agente adhesivo es preferiblemente de 1:1 a 1:3. Cuando los contenidos del polímero basado en material acrílico, el polímero basado en caucho, y las resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas satisfacen la condición anterior, se potencian adicionalmente tanto la penetrabilidad en la piel del clorhidrato de oxibutinina como las propiedades farmacéuticas y físicas, y además se potencia adicionalmente la fuerza adhesiva, de modo que puede obtenerse un parche con propiedades farmacéuticas y físicas y la irritación de la piel mejoradas adicionalmente.

(Disolvente)

En la etapa A según la presente invención, puede incorporarse además un disolvente en la composición de capa de agente adhesivo. Especialmente en un caso en el que la composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre la capa de soporte o la hoja desprendible antes de la etapa B descrita más adelante (en caso de un primer método descrito más adelante), la composición de capa de agente adhesivo preferiblemente comprende además una cantidad apropiada de un disolvente, desde el punto de vista de que los compuestos contenidos se disuelvan suficientemente para obtener una composición homogénea antes de la aplicación. Los ejemplos de un disolvente de este tipo incluyen tolueno, hexano, acetato de etilo, y similares. Puede usarse uno de estos disolventes solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

(Potenciador de la absorción)

Además, en la etapa A según la presente invención, puede incorporarse además un potenciador de la absorción en la composición de capa de agente adhesivo. Pueden usarse compuestos convencionales que se sabe que tienen un efecto de potenciación de la absorción a través de la piel como potenciador de la absorción. Los ejemplos específicos del potenciador de la absorción incluyen ácidos grasos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, amidas, éteres, ácidos orgánicos aromáticos distintos del ácido orgánico descrito anteriormente, alcoholes aromáticos, ésteres de ácidos orgánicos aromáticos, éteres, y similares. Estos compuestos pueden ser saturados o insaturados, y pueden ser lineales, ramificados o cíclicos. Además, en la presente invención, es posible usar, como potenciador de la absorción, ésteres del ácido láctico, ésteres del ácido acético, compuestos basados en monoterpenos, compuestos basados en sesquiterpenos, Azone, derivados de Azone, ésteres de glicerina de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ésteres de sorbitano de ácidos grasos (serie de Span), compuestos basados en polisorbato (serie de Tween), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, compuestos basados en aceite de ricino endurecido con polioxietileno (serie de HCO), alquil éteres de polioxietileno, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, aceites vegetales, y similares. De estos potenciadores de la absorción, se prefieren ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoesteárico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, dietanolamida del ácido láurico, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, l-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, lauril éter de polioxietileno, HCO-60, pirotidecano y aceite de oliva, y se prefieren más alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol isoesteárico, dietanolamida del ácido láurico, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilenglicol, lauril éter de polioxietileno y pirotidecano. Puede usarse uno de estos potenciadores de la absorción solo o, pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

Cuando se incorpora además un potenciador de la absorción de este tipo, la cantidad del potenciador de la absorción incorporado no está particularmente limitada, y es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 0,01 al 20% en masa, más preferiblemente del 0,05 al 10% en masa, y aún más preferiblemente del 0,1 al 5% en masa, en la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido del potenciador de la absorción es menor que el valor del límite inferior, tiende a ser insuficiente el efecto de mejora de la penetrabilidad en la piel del fármaco mediante potenciador de la absorción. Mientras tanto, si el contenido del potenciador de la absorción supera el valor del límite superior, tiende a aumentar la irritación de la piel, que causa edema o similar, del parche obtenido.

(Plastificante)

Además, en la etapa A según la presente invención, puede incorporarse además un plastificante en la composición de capa de agente adhesivo. Los ejemplos específicos de un plastificante de este tipo incluyen aceites basados en el petróleo excluyendo la parafina líquida (aceite de proceso de base nafténica, aceite de proceso de base aromática, y similares), escualano, escualeno, aceites de base vegetal (aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol, aceite de cacahuete), aceites de silicio, cauchos líquidos (caucho de polibuteno e isopreno líquido), ésteres de ácidos grasos líquidos (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, y similares), dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón, y similares. De estos plastificantes, son particularmente preferibles polibuteno líquido, crotamitón, sebacato de dietilo y laurato de hexilo. Puede usarse uno de estos plastificantes solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

Cuando se incorpora además un plastificante de este tipo, la cantidad del plastificante incorporado no está particularmente limitada, y es preferiblemente una cantidad que da como resultado un contenido del 5 al 70% en masa, más preferiblemente del 10 al 60% en masa, y aún más preferiblemente del 10 al 50% en masa, en la capa de agente adhesivo obtenida. Si el contenido del plastificante es menor que el valor del límite inferior, tiende a ser insuficiente el efecto de mejora de la fuerza cohesiva del parche mediante la incorporación del plastificante. Mientras tanto, si el contenido del plastificante supera el valor del límite superior, tiende a ser insuficiente la penetrabilidad en la piel del fármaco del parche obtenido.

(Aditivos)

Además, en la etapa A según la presente invención, pueden incorporarse además aditivos tales como un antioxidante, una carga, fragancia y un absorbente de ultravioleta en la composición de capa de agente adhesivo, si es necesario. Un antioxidante de este tipo es preferiblemente tocoferol, un derivado de éster del mismo, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT) o butilhidroxianisol.

Además, la carga es preferiblemente carbonato de calcio, carbonato de magnesio, un silicato (por ejemplo, silicato

de aluminio, silicato de magnesio, o similar), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc u óxido de titanio. Además, el absorbente de ultravioleta es preferiblemente un derivado del ácido p-aminobenzoico, un derivado del ácido antranílico, un derivado del ácido salicílico, un derivado de cumarina, un compuesto basado en aminoácidos, un derivado de imidazolina, un derivado de pirimidina o un derivado de dioxano.

5 Cuando se incorporan además tales aditivos, las cantidades de los aditivos incorporados no están particularmente limitadas, y son preferiblemente cantidades que dan como resultado un contenido total de estos aditivos del 10% en masa o menos, más preferiblemente del 5% en masa o menos, aún más preferiblemente del 2% en masa o menos, en la capa de agente adhesivo obtenida.

10 En la etapa A según la presente invención, el método para obtener la composición de capa de agente adhesivo no está particularmente limitado, y la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención puede obtenerse, por ejemplo, mezclando conjuntamente el clorhidrato de oxibutinina, el polímero basado en material acrílico y/o el polímero basado en caucho, la parafina líquida, el ácido orgánico, el agente de pegajosidad, y, si es necesario, el esteroil, el disolvente y similares. El método de mezclado no está particularmente limitado, y el mezclado puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, un método que usa una mezcladora, un mortero, o similar.

15 El mezclado se lleva a cabo preferiblemente hasta que la composición de capa de agente adhesivo se vuelve homogénea. Especialmente en un caso en el que la composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre la capa de soporte o la hoja desprendible tras la etapa A según la presente invención y antes de la etapa B descrita más adelante (en el caso del primer método descrito más adelante), el mezclado se lleva a cabo preferiblemente hasta que los compuestos contenidos en la composición de capa de agente adhesivo se disuelven suficientemente, desde el punto de vista de que se aplique una composición más homogénea de capa de agente adhesivo sobre la capa de soporte.

<Etapa B>

25 El método para producir un parche de la presente invención comprende una etapa B de calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 55 hasta 70°C durante de 1 a 24 horas. Una etapa B de este tipo puede llevarse a cabo antes de o tras la etapa de aplicar la composición de capa de agente adhesivo. Además, una etapa B de este tipo puede llevarse a cabo en condiciones en las que no están presentes ni cristales ni núcleos de cristalización en la composición de capa de agente adhesivo. Si permanecen y/o precipitan cristales o núcleos de cristalización con el transcurso del tiempo en la composición de capa de agente adhesivo, la etapa B puede llevarse a cabo tras tal precipitación. A continuación en el presente documento, el método que comprende además, tras la etapa A y antes de la etapa B, una etapa D1 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A sobre la al menos una superficie de la capa de soporte (orden de etapas: A, D1, B y C) se denomina primer método, mientras que el método que comprende además, tras la etapa B y antes de la etapa C, una etapa D2 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B sobre la al menos una superficie de la capa de soporte (orden de etapas: A, B, D2 y C) se denomina segundo método.

(Primer Método)

En el primer método, la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A se aplica sobre la al menos una superficie de la capa de soporte en la etapa D1, y luego se calienta a una temperatura en un intervalo de desde 55 hasta 70°C durante de 1 a 24 horas en la etapa B.

40 Puesto que la composición de capa de agente adhesivo se aplica en primer lugar sobre la capa de soporte en el primer método, los compuestos contenidos en la composición de capa de agente adhesivo preferiblemente se disuelven suficientemente en la etapa A. Para tal disolución suficiente, la composición de capa de agente adhesivo preferiblemente comprende el disolvente y similares. En la etapa D1, la composición de capa de agente adhesivo puede aplicarse sobre ambas superficies de la capa de soporte. Sin embargo, la composición de capa de agente adhesivo se aplica preferiblemente sobre una cualquiera de las superficies de la capa de soporte, desde el punto de vista de que pueda lograrse la producción mediante un procedimiento más sencillo.

Además, cuando el parche obtenido mediante el método de producción de la presente invención comprende además la hoja desprendible, la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A puede aplicarse sobre una superficie de la hoja desprendible en lugar de la capa de soporte en la etapa D1, y luego calentarse en la etapa B.

50 En la etapa D1, el método de aplicación no está particularmente limitado, y puede emplearse un método usado en un método convencional para producir un parche, si procede. Además, el grosor de la aplicación no está particularmente limitado, y es preferiblemente un grosor que da como resultado un grosor de la capa de agente adhesivo obtenida de aproximadamente 20 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . Cuando el grosor de la capa de agente adhesivo obtenida es menor que el valor del límite inferior, tiende a ser insuficiente la penetrabilidad en la piel del fármaco del parche obtenido. Mientras tanto, si el grosor de la capa de agente adhesivo obtenida supera el valor del límite superior, tiende a producirse un fenómeno (remanente de la capa de agente de adhesivo) en el que la capa de agente adhesivo permanece unida a la piel tras el desprendimiento del parche obtenido.

- 5 Cuando la composición de capa de agente adhesivo contiene el disolvente, el primer método preferiblemente comprende además, tras la etapa D1, una etapa de secado de secar la composición de capa de agente adhesivo aplicada para eliminar de ese modo el disolvente. Aunque las condiciones del secado varían dependiendo de la clase del disolvente, es preferible realizar el calentamiento a una temperatura menor que el punto de fusión del clorhidrato de oxibutinina.
- Además, el primer método puede comprender además, antes de la etapa B:
- una etapa de laminación de laminar la hoja desprendible o la capa de soporte sobre una superficie de la composición de capa de agente adhesivo aplicada o secada, siendo la superficie opuesta a la superficie enfrentada a la capa de soporte o la hoja desprendible;
- 10 una etapa de corte de cortar un material laminado que comprende la capa de soporte y/o la hoja desprendible y la composición de capa de agente adhesivo aplicada (preferiblemente secada) en trozos con tamaños deseados; y
- 15 una etapa de envasado de envasar los trozos del material laminado en recipientes de envasado. Obsérvese que los ejemplos específicos de los recipientes de envasado incluyen recipientes en forma de bolsa y recipientes moldeados compuestos por láminas metálicas tales como lámina de aluminio; películas con baja permeabilidad al oxígeno tales como películas de copolímero de etileno-alcohol vinílico, películas de plástico depositadas sobre metal (aluminio o similar) y películas de plástico depositadas sobre cerámica (óxido de silicio o similar); metales tales como acero inoxidable; vidrio; películas laminadas de cualquiera de estos con una película de poliacrilonitrilo, una película de polietileno, una película de celulosa, o similar.
- 20 Es necesario que la temperatura de calentamiento en la etapa B según la presente invención esté en un intervalo de desde 55 hasta 70°C. Si la temperatura de calentamiento es menor que el valor del límite inferior, permanecen o precipitan cristales del fármaco en la capa de agente adhesivo obtenida, de modo que el fármaco no puede estar contenido a una concentración sobresaturada en forma disuelta. Mientras tanto, si la temperatura de calentamiento supera el valor del límite superior, el fármaco tiende a estar en forma amorfa en la posterior etapa de enfriamiento, lo que hace difícil que el fármaco esté contenido en forma disuelta en la capa de agente adhesivo. Además, se deterioran propiedades farmacéuticas y físicas tales como adhesión y cohesividad del parche obtenido. Además, la temperatura de calentamiento está preferiblemente en un intervalo de desde 60 hasta 70°C, desde los puntos de vista que el fármaco pueda estar contenido más eficazmente a una concentración sobresaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo, que pueda suprimirse la precipitación de cristales del fármaco durante un periodo más largo y que además tiendan a lograrse mejores propiedades farmacéuticas y físicas.
- 25 Además, es necesario que el tiempo de calentamiento en la etapa B según la presente invención esté en un intervalo de desde 1 hasta 24 horas. Si el tiempo de calentamiento es más corto que el valor del límite inferior, precipitan cristales del fármaco con el transcurso del tiempo en la capa de agente adhesivo obtenida. Mientras tanto, si el tiempo de calentamiento supera el valor del límite superior, no puede esperarse un aumento adicional en el efecto de supresión de la precipitación de cristales del fármaco empleando un tiempo de calentamiento tan largo, y tal tiempo de calentamiento es desventajoso económicamente. Además, el tiempo de calentamiento es preferiblemente de 2 a 20 horas, desde el punto de vista de que existan tendencias de que el fármaco pueda estar contenido más eficazmente a una concentración sobresaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo, y que pueda suprimirse la precipitación de cristales del fármaco durante un periodo más largo.
- (Segundo método)
- 40 En el segundo método, en primer lugar, la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A se calienta a una temperatura en un intervalo de desde 55 hasta 70°C durante de 1 a 24 horas en la etapa B, y luego la composición de capa de agente adhesivo calentada se aplica sobre la al menos una superficie de la capa de soporte en la etapa D2.
- 45 En el segundo método, la etapa D2 es igual a la etapa D1, excepto en que se usa la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B en lugar de la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A. Obsérvese que, en el segundo método, la composición de capa de agente adhesivo se calienta en primer lugar para fundir el fármaco y similares. Por tanto, no es necesario que el disolvente y similares se introduzcan necesariamente en la composición de capa de agente adhesivo en la etapa A. Además, en el segundo método, el calentamiento se lleva a cabo preferiblemente con agitación desde el punto de vista de obtener una composición de
- 50 capa de agente adhesivo más homogénea en la que los compuestos contenidos se funden suficientemente. Además, la temperatura de calentamiento y el tiempo de calentamiento en la etapa B en el segundo método son iguales a como se describieron anteriormente.
- 55 Además, cuando se produce el parche de la presente invención mediante el segundo método, la etapa de laminación mencionada en el primer método puede incluirse además tras la etapa D2 y antes de la etapa C descrita más adelante. Por otro lado, cuando se llevan a cabo además la etapa de corte y la etapa de envasado descritas anteriormente en la producción del parche de la presente invención mediante el segundo método, estas etapas se llevan a cabo preferiblemente tras la etapa C descrita más adelante.

El método para producir un parche de la presente invención puede ser el primer método o el segundo método. El primer método se emplea preferiblemente desde el punto de vista de la facilidad de producción. Además, el método para producir un parche de la presente invención preferiblemente comprende además la etapa de envasado tras la etapa D1 y antes de la etapa B, desde los puntos de vista de la facilidad de producción y la estabilidad de la preparación farmacéutica.

<Etapa C>

El método para producir un parche de la presente invención comprende una etapa C de enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada hasta una temperatura menor que la temperatura ambiente a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniéndose de ese modo la capa de agente adhesivo que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta. La velocidad promedio de disminución de temperatura se refiere a una velocidad hallada a partir de la siguiente fórmula:  $(T_H - T_C)/\Delta t$ , donde  $T_H$  es la temperatura en el calentamiento,  $T_C$  es la temperatura tras el enfriamiento, y  $\Delta t$  es el tiempo tomado para el enfriamiento. Además, la temperatura ( $T_C$ ) tras el enfriamiento no está particularmente limitada, siempre que la temperatura sea menor que la temperatura ambiente (temperatura ambiental). La temperatura ( $T_C$ ) es preferiblemente de 3 a 30°C, y más preferiblemente de 5 a 25°C, en general.

Es necesario que tal velocidad promedio de disminución de temperatura esté en un intervalo de desde 1 hasta 20°C/hora. Si la velocidad promedio de disminución de temperatura es menor que el valor del límite inferior, no puede esperarse un aumento adicional del efecto de supresión de la precipitación de cristales del fármaco disminuyendo la velocidad promedio de disminución de temperatura, y además tal velocidad promedio no es preferible económicamente. Mientras tanto, si la velocidad promedio de disminución de temperatura supera el valor del límite superior, el fármaco adopta una forma amorfa en la capa de agente adhesivo obtenida, y el fármaco no puede estar contenido en forma disuelta. Además, la velocidad promedio de disminución de temperatura es preferiblemente de 2 a 18°C/hora, y más preferiblemente de 3 a 13°C/hora, desde el punto de vista de que existan tendencias de que el fármaco pueda estar contenido más eficazmente a una concentración sobresaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo, y que pueda suprimirse la precipitación de cristales del fármaco durante un periodo más largo.

En la etapa C según la presente invención, puede obtenerse la capa de agente adhesivo que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta. Además, el método para producir un parche de la presente invención puede comprender además la etapa de laminación, la etapa de corte y la etapa de envasado descritas anteriormente, y similares, si es necesario.

El método para producir un parche de la presente invención tal como se describió anteriormente hace que sea posible obtener un parche de la presente invención que comprende la capa de soporte, y la capa de agente adhesivo dispuesta sobre la al menos una superficie de la capa de soporte, en el que

la capa de agente adhesivo comprende el clorhidrato de oxibutinina como fármaco,

el polímero basado en material acrílico y/o

el polímero basado en caucho como agente de base adhesivo, la parafina líquida, el estero, el ácido orgánico y el agente de pegajosidad, y

el fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en forma disuelta.

En el parche de la presente invención, constituciones y contenidos preferidos del clorhidrato de oxibutinina, el polímero basado en material acrílico y/o el polímero basado en caucho, la parafina líquida, el estero, el ácido orgánico y el agente de pegajosidad son iguales a como se describieron anteriormente. Además, a menos que se alteren los efectos de la presente invención, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además el fármaco distinto del clorhidrato de oxibutinina, el agente de base adhesivo distinto del polímero basado en material acrílico y el polímero basado en caucho, el potenciador de la absorción, el plastificante, el aditivo, y similares, que se mencionan en la descripción del método para producir un parche de la presente invención. Los contenidos de estos componentes son iguales a como se describieron anteriormente.

En el parche de la presente invención, el fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en forma disuelta. Por tanto, se logran una excelente penetrabilidad en la piel y excelentes propiedades farmacéuticas y físicas tales como adhesión y cohesividad. Además, el parche de la presente invención tiene una excelente capacidad de almacenamiento a largo plazo. Incluso en un almacenamiento a largo plazo, no precipitan los cristales, y se conservan la penetrabilidad en la piel y las propiedades farmacéuticas y físicas a altos niveles.

Además, el método para producir un parche de la presente invención puede adaptarse para un parche que usa un fármaco distinto del clorhidrato de oxibutinina. Este hace que sea posible obtener un parche en el que el fármaco está contenido a una concentración sobresaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo. Los ejemplos de un fármaco de este tipo incluyen los enumerados anteriormente como fármacos distintos del clorhidrato de oxibutinina.

Además, el método para producir un parche de la presente invención puede adoptarse para un parche que usa un plastificante distinto de la parafina líquida. Los ejemplos de un plastificante de este tipo incluyen los enumerados anteriormente como plastificante.

### [Ejemplos]

5 A continuación en el presente documento, se describe la presente invención más específicamente basándose en los ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita en absoluto a los ejemplos a continuación. Obsérvese que la medición mediante DSC y la evaluación de la precipitación de cristales en cada uno de los ejemplos y los ejemplos comparativos se llevaron a cabo mediante los siguientes métodos.

<Calorimetría diferencial de barrido (medición mediante DSC)>

10 En primer lugar, se determinaron el punto de fusión de los cristales del fármaco y la temperatura de transición vítrea del fármaco en forma amorfa. Específicamente, se llevó a cabo una medición mediante DSC en la que se calentaron cristales de clorhidrato de oxibutinina usando un calorímetro diferencial de barrido ("Q-2000", fabricado por TA Instruments) desde -90°C hasta 160°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min. A partir de un pico observado en el termograma obtenido (primera serie), se determinó que el pico de punto de fusión endotérmico (punto de fusión) era de 123,5°C. Además, se enfrió rápidamente la muestra sometida a la medición para determinar el pico de punto de fusión endotérmico hasta -90°C. Luego, se llevó a cabo una medición mediante DSC elevando de nuevo la temperatura desde aproximadamente -90°C hasta aproximadamente 160°C. A partir del desplazamiento de la línea base observado en el termograma obtenido (segunda serie), se determinó que la temperatura de transición vítrea en forma amorfa era de 27,0°C. Las figuras 1A y 1B muestran gráficas que muestran los resultados de medición mediante DSC de los cristales de clorhidrato de oxibutinina.

Posteriormente, se sometió la capa de agente adhesivo de cada parche a una medición mediante DSC calentando la capa de agente adhesivo desde -90°C hasta 160°C a una velocidad de aumento de temperatura de 10°C/min usando el calorímetro diferencial de barrido. Por tanto, se observaron el pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 123,5°C y la temperatura de transición vítrea a aproximadamente 27,0°C. Obsérvese que un caso en el que se observó el punto de fusión indica que el fármaco contenido en la capa de agente adhesivo estaba en forma de cristal. Un caso en el que se observó la temperatura de transición vítrea indica que el fármaco contenido en la capa de agente adhesivo estaba en forma amorfa. Un caso en el que no se observó ni el punto de fusión ni la temperatura de transición vítrea indica que el fármaco contenido en la capa de agente adhesivo estaba en forma disuelta.

30 <Evaluación de la precipitación de cristales>

Se observó una superficie de la capa de agente adhesivo de cada parche a simple vista y con un microscopio de barrido, y se evaluó el estado de precipitación de cristales basándose en los siguientes criterios:

A: no se detectaron cristales ni a simple vista ni con el microscopio de barrido,

B: se detectaron cristales a simple vista y con el microscopio de barrido.

35 (Ejemplo 1)

En primer lugar, se pusieron 15 partes en masa (13,6 partes en masa en términos de oxibutinina libre) de clorhidrato de oxibutinina, 8,0 partes en masa de acetato de sodio anhidro, 5,0 partes en masa de ácido acético glacial, 15,0 partes en masa de parafina líquida, 3,0 partes en masa de un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo, 8,0 partes en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, 3,0 partes en masa de poliisobutileno, 40,0 partes en masa de una resina hidrocarbonada saturada alicíclica, 3,0 partes en masa de colesterol, y cantidades apropiadas de acetato de etilo y tolueno en un mortero, y se mezclaron suficientemente unos con otros. Por tanto, se prepararon 100 partes en masa (la masa completa de todos los compuestos excluyendo los disolventes (tolueno y acetato de etilo)) de una composición de capa de agente adhesivo. Obsérvese que la cantidad del clorhidrato de oxibutinina incorporado era una cantidad que daba como resultado una concentración sobresaturada en la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo los disolventes ((tolueno y acetato de etilo)).

Posteriormente, se aplicó la composición obtenida sobre una hoja desprendible compuesta por poli(tereftalato de etileno), y se eliminó el disolvente mediante secado. Luego, se unió un material textil tricotado, como capa de soporte compuesta por un poliéster, a una superficie de la composición de capa de agente adhesivo secada, siendo la superficie opuesta a la superficie enfrentada a la hoja desprendible. Se selló herméticamente este artículo en una bolsa de envasado compuesta por una película laminada de polietileno/aluminio/poliacrilonitrilo, y por tanto se obtuvo un artículo envasado. Posteriormente, se calentó el artículo envasado, tal cual, hasta 55°C, y se sometió a un tratamiento térmico a la misma temperatura durante 12 horas. Luego, se enfrió el artículo envasado hasta 25°C a lo largo de 3 horas (una velocidad promedio de disminución de temperatura de 10,0°C/hora). Por tanto, se obtuvo un parche que comprendía una capa de agente adhesivo deseada en la bolsa de envasado.



- 5 Inmediatamente tras la producción, se sometió el parche a la evaluación de la precipitación de cristales. Como resultado, la evaluación era A, y no se observaron cristales. Además, se llevó a cabo una medición mediante DSC en la capa de agente adhesivo del parche inmediatamente tras la producción, que se sometió a la evaluación de la precipitación de cristales. Como resultado, no se observó ni el pico de punto de fusión endotérmico atribuible a los cristales del fármaco ni un desplazamiento de la línea base debido a la transición vítrea atribuible a la forma amorfa, lo que indica que el fármaco en la capa de agente adhesivo estaba en forma disuelta.
- 10 Obsérvese que se observó un pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 148°C en un termograma obtenido mediante medición mediante DSC en la capa de agente adhesivo. Sin embargo, se confirmó que este pico era atribuible a colesterol, comparando este termograma con un termograma de colesterol obtenido de la misma manera que en la medición mediante DSC con los cristales de clorhidrato de oxibutinina.
- Además, se observó un desplazamiento de la línea base a aproximadamente -28°C en el termograma obtenido mediante la medición mediante DSC. Sin embargo, se confirmó que el desplazamiento de la línea base era atribuible no al fármaco, sino al agente de base adhesivo, comparando el termograma con un termograma obtenido para un parche obtenido de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que no se usó clorhidrato de oxibutinina.
- 15 (Ejemplo comparativo 1)
- Se obtuvo un parche en un recipiente de envasado de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que no se llevó a cabo el tratamiento térmico tras el envasado, y se usó la composición de capa de agente adhesivo secada, tal cual, como capa de agente adhesivo. Inmediatamente tras la producción, se observó un pico de punto de fusión endotérmico débil atribuible a cristales en la medición mediante DSC llevada a cabo con el parche, lo que indica que estaban presentes cantidades traza de cristales del fármaco en la capa de agente adhesivo.
- 20 (Ejemplos 2 a 10, ejemplos comparativos 2 a 6)
- Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se emplearon las condiciones de tratamiento térmico mostradas en la tabla 1, respectivamente.
- (Ejemplo comparativo 7)
- 25 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que no se usó colesterol, y que se incorporaron 17,0 partes en masa de la parafina líquida y 41,0 partes en masa de la resina hidrocarbonada saturada alicíclica en la composición de capa de agente adhesivo. Obsérvese que la cantidad del clorhidrato de oxibutinina incorporado era una cantidad que daba como resultado una concentración sobresaturada en la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo los disolventes (tolueno y acetato de etilo)).
- 30 (Ejemplo comparativo 8)
- Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo comparativo 7, excepto en que se emplearon las condiciones de tratamiento térmico mostradas en la tabla 1.
- <Evaluación de Parches>
- 35 Se permitió que el parche en el recipiente de envasado obtenido en cada uno de los ejemplos y los ejemplos comparativos permaneciera en reposo a una temperatura de 25°C. Tras permitirse permanecer en reposo durante 24 meses, se sometió el parche a la evaluación de la precipitación de cristales y a la siguiente prueba de penetrabilidad en la piel y evaluación de las propiedades farmacéuticas y físicas.
- (i) Prueba de penetrabilidad en la piel
- 40 En primer lugar, se cortó piel dorsal de un ratón lampiño, y se fijó en una celda de flujo continuo en la que se hacía circular agua caliente a 37°C a través de una parte periférica externa de la misma, siendo el lado de la dermis como una capa de lado receptor. A continuación, se aplicó cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos y los ejemplos comparativos (área de aplicación de preparación: 5 cm<sup>2</sup>) a la piel sobre el lado del estrato córneo. Se usó solución salina como capa receptora. Se tomaron muestras de la disolución receptora a 5 ml/h cada 2 horas durante hasta 24 horas. Se midieron los volúmenes de flujo de las muestras, y se midieron las concentraciones de fármaco en las muestras mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. A partir de los valores de medición obtenidos, se calcularon las velocidades de penetración del fármaco por hora, y se halló la velocidad de penetración del fármaco por área unitaria de la piel en un estado estacionario. Obsérvese que un mayor valor máximo de las velocidades de penetración del fármaco (velocidad de penetración en la piel máxima) obtenido a las 24 horas desde el inicio de la prueba indica una mejor penetrabilidad en la piel.
- 45
- 50 (ii) Evaluación de las propiedades farmacéuticas y físicas
- Se midió cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos y los ejemplos comparativos para determinar la fuerza adhesiva con un medidor de pegajosidad con sonda y un medidor de desprendimiento y para determinar la fuerza cohesiva (poder de sujeción) con una máquina de ensayo de fluencia, y se evaluaron las propiedades farmacéuticas

y físicas basándose en los siguientes criterios:

A: tanto la fuerza adhesiva como la fuerza cohesiva fueron suficientes,

B: al menos una de la fuerza adhesiva y la fuerza cohesiva era insuficiente.

5 La tabla 1 muestra los resultados de la evaluación de precipitación de cristales y los resultados de la evaluación de las propiedades farmacéuticas y físicas de los ejemplos 1 a 10 y los ejemplos comparativos 1 a 8, así como las condiciones de calentamiento en la producción de los mismos. Además, la prueba de penetrabilidad en la piel mostró que los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 10 conservaban excelentes penetrabilidades en la piel incluso tras haber transcurrido 24 meses, mientras que los parches obtenidos en los ejemplos comparativos 1 a 8 tenían penetrabilidades en la piel insuficientes. Además, las penetrabilidades en la piel de los parches obtenidos en los  
10 ejemplos comparativos 1 a 8 disminuyeron adicionalmente con el avance de la precipitación de cristales, y las velocidades de penetración en la piel máximas disminuyeron en el 20% como máximo, en comparación con los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 10.

[Tabla 1]

	Condiciones de calentamiento		Evaluación de la precipitación de cristales / evaluación de las propiedades farmacéuticas y físicas	
	Temperatura de calentamiento (°C)	Tiempo de calentamiento (horas)	Inmediatamente tras la producción	24 meses después
Ej. comp. 1	Sin tratamiento térmico		B/A	B/B
Ej. comp. 2	40	24	A/A	B/B
Ej. comp. 3	50	8	A/A	B/B
Ej. comp. 4	50	12	A/A	B/B
Ej. 1	55	12	A/A	A/A
Ej. 2	55	24	A/A	A/A
Ej. 3	60	2	A/A	A/A
Ej. 4	60	8	A/A	A/A
Ej. 5	60	16	A/A	A/A
Ej. 6	60	24	A/A	A/A
Ej. 7	65	2	A/A	A/A
Ej. 8	65	8	A/A	A/A
Ej. 9	70	1	A/A	A/A
Ej. 10	70	4	A/A	A/A
Ej. comp. 5	80	1	A/B	A/B
Ej. comp. 6	80	4	A/B	A/B
Ej. comp. 7	55	12	A/A	A/B
Ej. comp. 8	80	1	A/B	B/B

15 Tal como resulta evidente a partir de los resultados de la medición mediante DSC y los resultados mostrados en la tabla 1, se encontró que, en cada uno de los parches obtenidos mediante el método de producción de la presente invención, el fármaco estaba contenido en forma disuelta en la capa de agente adhesivo desde el periodo inmediato tras la producción, y que se suprimía la precipitación de cristales a un alto nivel. Además, tal como resulta evidente a partir de los resultados de la prueba de penetrabilidad en la piel y la evaluación de las propiedades farmacéuticas y físicas, se lograron tanto un alto nivel de penetrabilidad en la piel como altos niveles de propiedades farmacéuticas y físicas en cada uno de los parches de la presente invención en los que el fármaco estaba contenido a una  
20 concentración sobresaturada en forma disuelta en la capa de agente adhesivo. Además, se encontró que se conservaban la penetrabilidad en la piel y las propiedades farmacéuticas y físicas incluso tras el almacenamiento a largo plazo.

25 Tal como se describió anteriormente, la presente invención hace que sea posible proporcionar un método para producir un parche que usa clorhidrato de oxibutinina como fármaco, y también proporcionar un parche obtenido mediante el método. En este caso, el método puede producir un parche que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta en una capa de agente adhesivo, puede almacenarse durante un largo periodo incluso en condiciones adversas en las que no está presente una instalación de almacenamiento como en el caso del periodo subsiguiente al gran terremoto del este de Japón, y puede lograr tanto penetrabilidad en la  
30 piel como propiedades farmacéuticas y físicas a altos niveles.

**REIVINDICACIONES**

1. Método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte, comprendiendo el método:
 

una etapa A de obtener una composición de capa de agente adhesivo que comprende:

5 clorhidrato de oxibutinina como fármaco,

un polímero basado en material acrílico y/o un polímero basado en caucho como agente adhesivo de base, parafina líquida,

un esteroI,

un ácido orgánico, y

10 un agente de pegajosidad;

una etapa B de calentar la composición de capa de agente adhesivo a una temperatura en un intervalo de desde 55 hasta 70°C durante de 1 a 24 horas; y

una etapa C de enfriar la composición de capa de agente adhesivo calentada, hasta una temperatura menor que la temperatura ambiente a una velocidad promedio de disminución de temperatura de 1 a 20°C/hora, obteniéndose de ese modo una capa de agente adhesivo que comprende el fármaco a una concentración sobresaturada en forma disuelta.
- 15 2. Método para producir un parche según la reivindicación 1, en el que el contenido del clorhidrato de oxibutinina en la composición de capa de agente adhesivo en términos de oxibutinina libre es una cantidad que da como resultado una cantidad del 10 al 50% en masa en la capa de agente adhesivo obtenida.
- 20 3. Método para producir un parche según la reivindicación 1 ó 2, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende, como agente adhesivo de base, polímero basado en material acrílico y polímero basado en caucho, y la razón en masa de polímero basado en material acrílico con respecto a polímero basado en caucho es de 1:2 a 1:19.
- 25 4. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la razón en masa del clorhidrato de oxibutinina con respecto a la parafina líquida, que es la masa en términos de oxibutinina libre con respecto a la masa de parafina líquida, es de 0,5:1 a 1,2:1 en la composición de capa de agente adhesivo.
- 30 5. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el esteroI es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en colesterol, derivados de colesterol y análogos de colesterol.
- 35 6. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende un polímero basado en material acrílico como agente adhesivo de base, y
 

el polímero basado en material acrílico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:

copolímeros de poli(metacrilato de metilo) con un poliacrilato que comprende al menos uno seleccionado de acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, diacetona-acrilamida y dimetacrilato de tetraetilenglicol,

copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-dimetacrilato de N-vinil-2-pirrolidona-1,6-hexanoglicol,

copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, y

copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo.
- 40 7. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende un polímero basado en caucho como agente adhesivo de base, y
 

el polímero basado en caucho es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-butadieno, poliisobutileno, caucho de isopreno y caucho de silicona.
- 45 8. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el ácido orgánico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, ácido cítrico, y sales de los

mismos.

- 5 9. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agente de pegajosidad es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en éster de glicerina de colofonia hidrogenada, resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas, resinas hidrocarbonadas alifáticas y resinas terpénicas.
10. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además, tras la etapa A y antes de la etapa B,  
una etapa D1 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo obtenida en la etapa A sobre al menos una superficie de la capa de soporte.
- 10 11. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además, tras la etapa B y antes de la etapa C,  
una etapa D2 de aplicar la composición de capa de agente adhesivo calentada obtenida en la etapa B sobre al menos una superficie de la capa de soporte.
- 15 12. Parche que puede obtenerse mediante el método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

FIG.1A

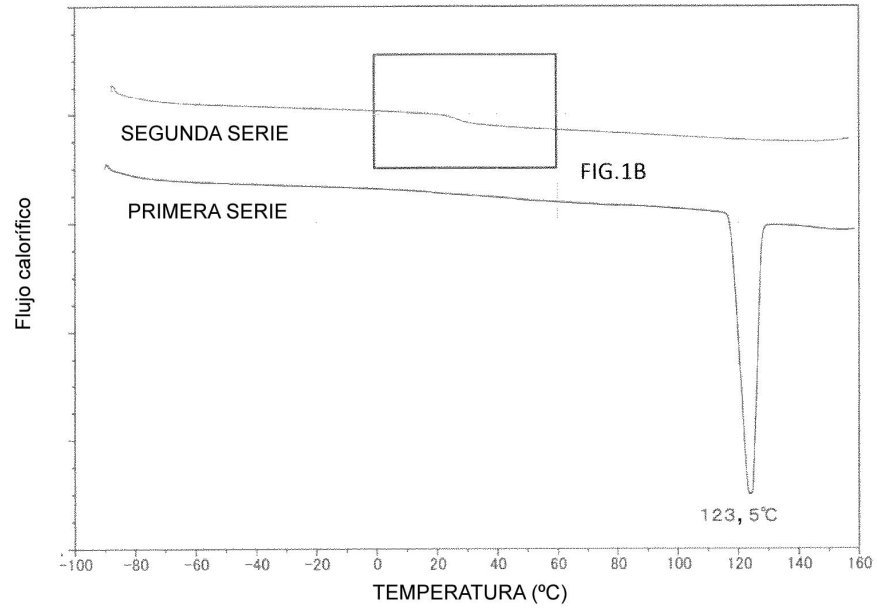


FIG.1B

