

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 008**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2010 PCT/JP2010/057245**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10123103**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2010 E 10767158 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2431034**

54 Título: **Bolsa de envase que contiene parche adhesivo y método para almacenar parche adhesivo**

30 Prioridad:

24.04.2009 JP 2009106802

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**UCHIDA NAOYUKI;
TAKAGI YUKA y
TAKADA YASUNORI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 589 008 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

Bolsa de envase que contiene parche adhesivo y método para almacenar parche adhesivo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una bolsa de envase que contiene un parche adhesivo que contiene ropinirol y a un método para almacenar un parche adhesivo que contiene ropinirol.

Técnica anterior

10 Se desarrolló ropinirol como fármaco que supera las limitaciones asociadas con la terapia con L-dopa, y se ha usado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Además, está realizándose investigación sobre preparaciones transdérmicas que contienen ropinirol con vistas a evitar reacciones adversas en el estómago e intestinos y facilitar la eliminación en el caso de aparición de reacciones adversas (véanse los documentos de patente 1 y 2).

Los documentos de patente 1 y 2 proponen diversas preparaciones transdérmicas, y un ejemplo de las mismas es un parche adhesivo. Un parche adhesivo puede almacenarse en una bolsa de envase para mantener su eficacia farmacológica.

15 Como bolsa de envase de este tipo, por ejemplo, se conocen una bolsa de envase preparada sometiendo láminas laminadas que contienen una capa de soporte, una capa de barrera, una capa de película de polipropileno estirado biaxialmente y una capa de sellante de sellado en tres lados o sellado en cuatro lados (véase el documento de patente 3), una bolsa de envase hecha de materiales de envase laminados en la que se sitúa una capa de miembro de absorción de humedad entre una capa de miembro permeable al agua y una capa de miembro de bloqueo (véase el documento de patente 4), y una bolsa de envase en la que al menos una parte de la superficie interna está hecha de poliacrilonitrilo (véase el documento de patente 5).

El documento WO-A-97/11696 describe la administración de fármacos transdérmicos, métodos y sistemas de administración de fármacos para administrar ropinirol y otros derivados de indolona por vía transdérmica, y composiciones farmacéuticas formuladas para administración transdérmica.

“Neupro, INN-Rotigotina”, EMEA, 2006, páginas 1 a 40 describe formulaciones transdérmicas que contienen rigotina.

25 El documento US-A-2007/0128262 se refiere a una bolsa que contiene un parche y a un método para inhibir la migración del fármaco.

Lista de referencias

Documentos de patente

Documento de patente 1: JP-T-2001-518058

30 Documento de patente 2: JP-T-11-506462

Documento de patente 3: JP-A-2008-94426

Documento de patente 4: JP-A-2001-9985

Documento de patente 5: WO 2005/072675

Sumario de la invención

35 Problema técnico

40 Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que, cuando sólo se usan las bolsas de envases de los documentos de patente 3 a 5, se producen problemas de coloración de un parche adhesivo y precipitación de cristales en un parche adhesivo que contiene ropinirol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, los presentes inventores han encontrado que la coloración anteriormente mencionada puede estar provocada por la descomposición de un fármaco.

En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar una bolsa de envase que contiene parche adhesivo que impide la precipitación de cristales durante el almacenamiento y suprime la coloración, y además, inhibe la descomposición de ropinirol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un método para almacenar un parche adhesivo.

45 Solución del problema

Con el fin de lograr el objeto anteriormente mencionado, la presente invención proporciona una bolsa de envase que contiene parche adhesivo, que comprende: una bolsa de envase; y un parche adhesivo almacenado dentro de la

5 bolsa de envase, en la que la bolsa de envase comprende una capa de sellante como capa más interna, una capa externa como capa más externa y una capa de barrera hecha de aluminio entre la capa de sellante y la capa externa, la bolsa de envase comprende además un eliminador de oxígeno como medio de desoxigenación, en la que la capa de sellante está hecha de una resina seleccionada del grupo que consiste en poliácridonitrilo, polietileno y poliéster, el parche adhesivo comprende un soporte, una capa de adhesivo laminada sobre al menos un lado del soporte y que contiene ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un revestimiento de liberación que cubre la capa de adhesivo, y se mantiene una humedad relativa a 4°C al 35% o superior dentro de la bolsa de envase.

10 Según esta bolsa de envase que contiene parche adhesivo, se impide la precipitación de cristales durante el almacenamiento y se suprime la coloración, y además, se inhibe la descomposición de ropinirol.

Debe indicarse que la humedad relativa a 4°C se refiere a la proporción (%) del contenido real de vapor de agua ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$) con respecto a la cantidad máxima de vapor de agua que puede contenerse en un determinado volumen de aire ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$: humedad saturada) a 4°C, fijándose la cantidad máxima de vapor de agua a 100.

15 La bolsa de envase anteriormente mencionada tiene medios de desoxigenación. Debido a esto, se mejoran los efectos preventivos sobre la descomposición de ropinirol y la coloración con el tiempo de un parche adhesivo.

20 La bolsa de envase anteriormente mencionada está formada por dos o más capas, y la capa más interna de la bolsa de envase es una capa de sellante hecha de una resina seleccionada del grupo que consiste en poliácridonitrilo, polietileno y poliéster, y es preferible que la capa más externa de la bolsa de envase sea una capa externa hecha de una resina seleccionada del grupo que consiste en poli(tereftalato de etileno), celofán y polipropileno estirado biaxialmente.

La bolsa de envase anteriormente mencionada incluye además, entre la capa de sellante anteriormente mencionada y la capa externa, una capa de barrera que está hecha de aluminio.

Se prefiere que la capa de adhesivo anteriormente mencionada contenga al menos un adhesivo seleccionado del grupo que consiste en un adhesivo acrílico, un adhesivo de caucho y un adhesivo de silicona.

25 Además, la presente invención proporciona un método para almacenar un parche adhesivo, que comprende: almacenar un parche adhesivo dentro de una bolsa de envase, comprendiendo el parche adhesivo un soporte, una capa de adhesivo laminada sobre al menos un lado del soporte y que contiene ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un revestimiento de liberación que cubre la capa de adhesivo; y mantener una humedad relativa a 4°C dentro de la bolsa de envase al 35% o superior, en el que la bolsa de envase
30 comprende una capa de sellante como capa más interna, una capa externa como capa más externa y una capa de barrera hecha de aluminio entre la capa de sellante y la capa externa, la bolsa de envase comprende además un eliminador de oxígeno como medio de desoxigenación, en el que la capa de sellante está hecha de una resina seleccionada del grupo que consiste en poliácridonitrilo, polietileno y poliéster.

35 Según este método de almacenamiento, se impide la precipitación de cristales durante el almacenamiento y se suprime la coloración, y además, se inhibe la descomposición de ropinirol.

Efectos beneficiosos de la invención

40 Según la bolsa de envase que contiene parche adhesivo y el método para almacenar un parche adhesivo de la presente invención, puede suprimirse la precipitación de cristales de ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo contenidos en el parche adhesivo, y además, puede inhibirse la descomposición de un fármaco. Para esto, puede mantenerse el contenido de fármaco en un parche adhesivo almacenando el parche adhesivo en una bolsa de envase después de la producción del parche adhesivo hasta antes de su uso. Por consiguiente, tras la aplicación, puede absorberse una cantidad suficiente de ropinirol a través de la piel.

Breve descripción de los dibujos

45 [Figura 1] La figura 1 es una vista en sección transversal que ilustra una realización preferida de la bolsa de envase que contiene parche adhesivo de la presente invención.

[Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de la medición de la humedad relativa dentro de las bolsas de envase que contienen parches adhesivos de los ejemplos y ejemplos comparativos.

Descripción de realizaciones

50 A continuación en el presente documento, se describirán en detalle las realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos.

La figura 1 es una vista en sección transversal que ilustra una realización preferida de la bolsa de envase que contiene parche adhesivo de la presente invención. Una bolsa de envase que contiene parche adhesivo 1 contiene una bolsa de envase 8 compuesta por un par de materiales de envasado laminados 7a y 7b situados de manera

opuesta uno con respecto al otro y un parche adhesivo 10 almacenado en el espacio dentro de la bolsa de envase 8. Además, en la bolsa de envase que contiene parche adhesivo 1 ilustrada en la figura 1, se almacena además un eliminador de oxígeno envasado 20 en la bolsa de envase 8 como medio de desoxigenación. En la bolsa de envase que contiene parche adhesivo 1 que tiene la configuración anterior, se mantiene una humedad relativa a 4°C al 35% o superior en la bolsa de envase 8 tal como se describirá más adelante.

La bolsa de envase 8 que envasa el parche adhesivo 10 anteriormente mencionado se compone de un par de materiales de envasado laminados de forma casi rectangular 7a y 7b situados de manera opuesta uno con respecto al otro. Los materiales de envasado laminados 7a y 7b son laminaciones de tipo película rectangulares que tienen una configuración en la que una capa de sellante 2, una capa de barrera 4 y una capa externa 6 se laminan en este orden desde el interior. Además, los materiales de envasado laminados 7a y 7b situados de manera opuesta uno con respecto al otro se unen entre sí alrededor de la periferia de los mismos, mediante lo cual la bolsa de envase 8 se cierra en toda la periferia. Debe indicarse que la unión periférica de estos materiales de envasado laminados 7 puede realizarse por termosellado o usando un agente adhesivo.

Entre cada capa que compone los materiales de envasado laminados 7a y 7b, el material de la capa externa 6 no está limitado particularmente; sin embargo, ejemplos del mismo incluyen una película de resina seleccionada de celofán, papel, papel sintético, polipropileno estirado biaxialmente (OPP), poliéster (tal como poli(tereftalato de etileno)), nailon, poli(cloruro de vinilideno) (PVDC) y poli(alcohol vinílico) (PVA), entre los que se usan preferiblemente poli(tereftalato de etileno), celofán y polipropileno estirado biaxialmente (OPP). El uso de la resina anteriormente mencionada como capa externa 6 permite la protección física de la capa interna de la bolsa y la supresión de la aparición de alteraciones tales como corrosión en la superficie externa de la bolsa de envase.

Además, la capa externa 6 puede estar compuesta por una pluralidad de capas hecha cada una de diferentes materiales, por ejemplo, puede ser una capa en la que se laminan una capa compuesta por celofán y una capa compuesta por polietileno.

El grosor de la capa externa 6 se forma dentro de un intervalo de preferiblemente 5 μm a 600 μm , más preferiblemente de 5 μm a 500 μm . Cuando el espesor de la capa externa 6 es menor de 5 μm , hay una tendencia a que disminuye la rigidez, conduciendo a una resistencia física reducida y a propiedades protectoras y propiedades de manejabilidad alteradas. Además, cuando el grosor de la capa externa 6 se hace más grueso de 600 μm , aunque aumenta la rigidez y también mejora la resistencia física, hay tendencias a que el rendimiento de producción disminuya y que el coste de producción aumente.

La capa de barrera 4 se lamina para asegurar la no permeación de sustancias desde el exterior y la prevención de la volatilización del producto almacenado dentro, y para garantizar la estabilidad del parche adhesivo dentro de la bolsa de envase. Aunque el material de la capa de barrera no está limitado particularmente, los ejemplos del mismo incluyen papel de aluminio, películas de copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH) y películas hechas de películas de plástico sobre las que se deposita con vapor un metal tal como aluminio o cerámica tal como óxido de silicio, y se usa preferiblemente papel de aluminio. El uso de papel de aluminio como capa de barrera 4 permite el bloqueo completo de los rayos de luz, el vapor de agua y el oxígeno.

La capa de sellante 2 es una capa de resina para la formación de una bolsa de envase uniendo los materiales de envasado laminados que componen la bolsa de envase por termosellado, y es preferiblemente una capa de resina termoplástica. El material que compone la capa de sellante 2 incluye polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de baja densidad lineal (LLDPE), poliéster y poliacrilonitrilo (PAN).

Cuando la capa de sellante 2 se compone de un material que tiene una alta permeabilidad al fármaco, puede producirse un fenómeno en el que las superficies de contacto de las capas de los materiales de envasado laminados se desprenden durante el almacenamiento del parche adhesivo (es decir, delaminación); sin embargo, el uso de poliacrilonitrilo, polietileno o poliéster como capa de superficie interna impide la permeación de los componentes del parche adhesivo, mediante lo cual se supera el problema de delaminación. Particularmente, el uso de poliacrilonitrilo, polietileno o poliéster para toda la capa de superficie interna permite una inhibición eficaz de la descomposición de un fármaco. Es decir, incluso cuando un parche adhesivo que contiene un fármaco se mueve dentro de la bolsa de envase tras almacenarse en la misma, puede impedirse la descomposición del fármaco.

El grosor de capa de sellante 2 puede ser lo suficientemente grueso como para permitir la unión de los materiales de envasado laminados, por ejemplo, puede ser de aproximadamente 10 μm a 50 μm .

El método para laminar cada capa que compone los materiales de envasado laminados 7a y 7b anteriormente mencionados no está limitado particularmente, y se usan laminación por extrusión, laminación en seco, laminación por fusión en caliente y laminación en húmedo.

El parche adhesivo 10 contiene un soporte rectangular 12, una capa de adhesivo 14 laminada sobre casi la totalidad de un lado del soporte 12 y un revestimiento de liberación 16 que cubre la capa de adhesivo 14 y que puede liberarse de la capa de adhesivo 14.

Aunque el soporte 12 no está limitado particularmente siempre que sea un material que pueda soportar la capa de

adhesivo 14, es deseablemente un material que tiene excelente flexibilidad y que puede mantener excelentemente la capacidad de transferencia del fármaco, y se usa un material o bien elástico o bien no elástico, y es preferible un material que puede liberar eficazmente el fármaco de la capa de adhesivo. Específicamente, por ejemplo; pueden usarse preferiblemente como soporte una película, una lámina o una laminación de estos materiales, una membrana porosa, una espuma, una tejida y no tejida hecha de una resina sintética tal como poli(tereftalato de etileno), polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon y poliuretano, o un material de papel.

Como revestimiento de liberación 16, puede usarse preferiblemente una película de resina tal como poli(tereftalato de etileno) y polipropileno y papel de liberación tratado, y particularmente, se usa preferiblemente una película hecha de poli(tereftalato de etileno) tratado con silicona.

La capa de adhesivo 14 está hecha de una composición de adhesivo que contiene un adhesivo y un fármaco, concretamente, ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (a continuación en el presente documento, estos se denominan conjuntamente "compuesto de ropinirol").

El contenido del compuesto de ropinirol en la composición de adhesivo es preferiblemente del 0,5 al 50% en masa, más preferiblemente del 1 al 30% en masa basándose en la masa total de la composición de adhesivo. Cuando el contenido del fármaco es menor del 0,5% en masa, hay una tendencia a que no pueda obtenerse una eficacia farmacológica adecuada. Mientras tanto, cuando el contenido del fármaco supera el 50% en masa, la capa de adhesivo no puede retener el fármaco, conduciendo por tanto a una tendencia a alterar las propiedades físicas del adhesivo.

Aunque el adhesivo en la composición de adhesivo no está limitado particularmente siempre que sea un adhesivo con excelentes propiedades adhesivas y de liberación de fármaco, se usan preferiblemente uno o dos o más seleccionados de adhesivos de caucho natural, adhesivos de caucho sintético, adhesivos acrílicos, adhesivos de caucho y adhesivos de silicona. Entre ellos, se prefieren adhesivos de caucho sintético y/o adhesivos acrílicos puesto que tienen excelentes propiedades adhesivas y de liberación de fármaco. Los ejemplos del adhesivo de caucho sintético incluyen copolímeros de bloque de estireno tales como copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros de bloque de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) y copolímeros de bloque de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS), y particularmente, es preferible SIS.

El adhesivo acrílico no está limitado particularmente siempre que sea un copolímero que contenga al menos ácido acrílico o un éster (met)acrílico representado por, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo o metacrilato de 2-etilhexilo. Los ejemplos específicos del adhesivo acrílico incluyen copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo, copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/ácido acrílico, copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/acrilato de hidroxietilo, copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/acrilato de hidroxietilo-ácido acrílico, y copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo, entre los cuales, particularmente, son preferibles copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo y copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/ácido acrílico.

Además, como adhesivo, también es preferible una composición de adhesivo compuesta por una combinación de varias clases de los adhesivos anteriormente mencionados. Los ejemplos de una composición de adhesivo de este tipo incluyen una composición de adhesivo compuesta por una combinación de SIS y adhesivos acrílicos, y específicamente, es preferible una composición de adhesivo en la que se combinan SIS y copolímeros de acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo/ácido acrílico.

El contenido del adhesivo en la composición de adhesivo anteriormente mencionada es preferiblemente del 10 al 95% en masa basándose en la masa total de la composición de adhesivo.

La composición de adhesivo anteriormente mencionada puede contener agentes de pegajosidad y suavizantes, según sea necesario.

Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas hidrocarbonadas saturadas cicloalifáticas, derivados de colofonia (tales como colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada y éster de pentaeritritol de colofonia), resinas de terpeno, resinas de petróleo o resinas de ácido maleico. Entre ellas, particularmente, son preferibles resinas hidrocarbonadas saturadas cicloalifáticas y éster de glicerina de colofonia hidrogenada. Uno de estos agentes de pegajosidad puede usarse solo o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

Los ejemplos del suavizante incluyen aceite de petróleo (tal como aceite de proceso parafínico, aceite de proceso nafténico y aceite de proceso aromático), escualano, escualeno, aceites vegetales (tales como aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de sebo y aceite de cacahuete), ácido olefínico, aceite de silicona, ésteres dibásicos (tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo), caucho líquido (tal como polibutileno y poliisopreno), ésteres de ácidos grasos líquidos (tales como miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo y sebacato de isopropilo), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo o crotamitón. Entre ellos, particularmente, son preferibles parafina líquida, miristato de

isopropilo y sebacato de dietilo porque pueden conferir una propiedad adherente apropiada a la piel. Uno de estos suavizantes puede usarse solo o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

5 Debe indicarse que cuando se incluyen los agentes de pegajosidad, y suavizantes, en la composición de adhesivo, el contenido de cada una de estas sustancias está preferiblemente dentro del siguiente intervalo. Es decir, basándose en la masa total de la composición de adhesivo, el contenido de agente de pegajosidad es preferiblemente del 10 al 90% en masa, y el contenido de suavizante es preferiblemente del 5 al 60% en masa.

Además, pueden añadirse apropiadamente promotores de la absorción transdérmica, adyuvantes de dispersión, antioxidantes, cargas, agentes de reticulación, conservantes y absorbentes de rayos ultravioleta a la composición de adhesivo anteriormente mencionada según sea necesario.

10 Los ejemplos del promotor de la absorción transdérmica incluyen alcoholes alifáticos tales como octildodecanol y alcohol isoestearílico, ácidos grasos tales como ácido cáprico, derivados de ácidos grasos tales como monolaurato de propilenglicol, palmitato de isopropilo y miristato de isopropilo, propilenglicol, polietilenglicol y dietanolamida de ácido láurico. Uno de estos promotores de la absorción puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

15 En consideración de una permeabilidad suficiente del principio activo en los tejidos, y estimulación local, de una preparación, la cantidad de combinación del promotor de la absorción es preferiblemente del 1 al 30% en masa, más preferiblemente del 3 al 20% en masa, de manera particularmente preferible del 5 al 15% en masa basándose en la masa total de la composición de adhesivo.

20 Los ejemplos del adyuvante de dispersión incluyen minerales inorgánicos, compuestos de polímero y ácidos orgánicos. Como mineral inorgánico, son deseables caolín, talco, bentonita, óxido de zinc, óxido de titanio, estearato de zinc, compuestos de ácido silícico tales como Aerosil y sílice hidratada, aluminometasilicato de magnesio y gel de hidróxido de aluminio secado. Como compuesto de polímero, pueden usarse en combinación polivinilpirrolidona, Eudragit (tal como copolímero L de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero S de ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, copolímero S de metacrilato de aminoalquilo, copolímero RL de ácido metacrílico-acrilato de etilo y copolímero RS de ácido metacrílico-acrilato de etilo), crosopovidona, y polímeros de carboxivinilo. Como ácido orgánico, son deseables ácido acético, ácido láctico y ácido cítrico. Uno de estos adyuvantes de dispersión puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

30 Cuando se incluye el adyuvante de dispersión, la cantidad de combinación del mismo es preferiblemente del 0,5 al 50% en masa, más preferiblemente del 1 al 20% en masa, y de manera particularmente preferible del 1 al 10% en masa basándose en la masa total de la composición de adhesivo.

35 Como antioxidante, son deseables tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (BHT), hidroxianisol butilado, piro-sulfito de sodio y sulfito de sodio, y particularmente para su uso como solubilizante en el procedimiento de producción, es preferible particularmente el uso de dibutilhidroxitolueno (BHT).

Como carga, son deseables hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (tales como silicato de aluminio y silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc y óxido de titanio.

40 Como conservante, son deseables edetato de disodio, edetato de tetrasodio, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo.

Como absorbente de rayos ultravioletas, son deseables derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de aminoácido, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.

45 Los antioxidantes, las cargas, los conservantes y los absorbentes de rayos ultravioletas tal como se describieron anteriormente están contenidos preferiblemente en una cantidad total del 10% en masa o menos basándose en la masa total de la composición de adhesivo.

50 Aunque el método de producción del parche adhesivo 10 no está limitado particularmente, por ejemplo, el parche adhesivo 10 puede producirse fundiendo las composiciones de adhesivo que contienen fármacos (compuestos de ropinirol), adhesivos y suavizantes, seguido por mezclado hasta la homogeneidad, y aplicando la mezcla resultante a un revestimiento de liberación para formar una capa de adhesivo, y luego pegando la capa de adhesivo resultante a un soporte.

55 El parche adhesivo 10 también puede producirse disolviendo la composición de adhesivo en un disolvente tal como tolueno, hexano, heptano y acetato de etilo, y extendiendo la mezcla resultante sobre un revestimiento de liberación, seguido por secado para eliminar el disolvente para formar una capa de adhesivo, y luego pegando la capa de adhesivo resultante a un soporte.

Tal como se describió anteriormente, en la bolsa de envase que contiene parche adhesivo 1 según la presente realización, el eliminador de oxígeno-20 envasado como medio de desoxigenación se almacena en la bolsa de envase 8 junto con el parche adhesivo 10. Este eliminador de oxígeno 20 envasado está constituido por una bolsa de envase de eliminador de oxígeno 24 y un eliminador de oxígeno 22 almacenado en esta bolsa de envase 24.

- 5 Como eliminador de oxígeno 20 envasado, por ejemplo, pueden usarse preferiblemente Ageless (Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), StabilOx (Multisorb Technologies), Well Pack (Taisei Co., Ltd.), Ever Fresh (Torishige Sangyo Co., Ltd.), Oxi-eater (Ueno Fine Chemicals Industry, Ltd.), Keepit (Dorency Co., Ltd.), Keplon (Keplon Co., Ltd.), Sanso-cut (Iris Fine Products Co., Ltd.), Sansoresu (Hakuyo, Inc.), Sequel (Nisso Jushi Co., Ltd.), Tamotsu (OhE Chemicals Inc.), Vitalon (Tokiwa Sangyo), Modulon (Nippon Kayaku Food Techno Co., Ltd.), Wonder Keep (Powdertech Co., Ltd.) y Freshness-keeping agent C (Toppan Printing Co., Ltd.) directamente o en una forma apropiadamente envasada.

Además, los ejemplos de medios de desoxigenación que no implican el eliminador de oxígeno 20 envasado incluyen un método de mezclar polvo que tiene acciones de desoxigenación tales como aluminio, zinc, manganeso, cobre, hierro, hidrosulfito y carbono activado en una capa que constituye la bolsa de envase, tal como la capa de sellante.

- 15 La humedad relativa en el espacio dentro de la bolsa de envase según la presente realización se mantiene al 35% o superior, preferiblemente el 41% o superior, y más preferiblemente del 41% al 70%. Los compuestos de ropinirol pueden almacenarse de manera más estable fijando a propósito la humedad por encima de la usada convencionalmente. Es decir, cuando la humedad en la bolsa de envase se fija a menos del 35%, precipitan cristales del compuesto de ropinirol en el parche adhesivo; por tanto, no es preferible.
- 20 La humedad relativa en el espacio dentro de la bolsa de envase puede ajustarse de modo que esté dentro del intervalo anteriormente mencionado mediante un método de ajuste del entorno de fabricación a una determinada temperatura y humedad durante el procedimiento de producción y un método de ajuste de la humedad mediante la humedad en el eliminador de oxígeno.

Ejemplos

- 25 A continuación en el presente documento, se describe la presente invención en detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos comparativos.

[Ejemplo de producción de un parche adhesivo y una bolsa de envase]

(Ejemplo 1)

(Producción de bolsa de envase A)

- 30 Se prepararon dos películas multicapa A en las que se laminaron polietileno de baja densidad (LDPE), papel de aluminio (Al), polietileno (PE) y celofán (PT) en este orden. Posteriormente, se situaron estas dos películas multicapa A de modo que las capas de LDPE estuvieran enfrentadas entre sí, y se unieron las películas en la tres lados periféricos mediante fusión térmica, mediante lo cual se obtuvo una bolsa de envase A cuadrada con un lado abierto para almacenar un parche adhesivo en la misma.

- 35 (Producción de parche adhesivo B)

Usando una mezcladora, se mezclaron clorhidrato de ropinirol, hidróxido de sodio, parafina líquida y metanol (disolvente) según la razón de combinación mostrada en la tabla 1, seguido por añadir y mezclar una disolución mezclada de SIS, resina hidrocarbonada cicloalifática y tolueno para dar una disolución de adhesivo. Se extendió la disolución de adhesivo resultante sobre una película, seguido por secado para eliminar el disolvente para formar una capa de adhesivo. Sobre esta capa de adhesivo, se laminó una película de poli(tereftalato de etileno) como soporte, mediante lo cual se obtuvo un parche adhesivo B. Se cortó el parche adhesivo B así obtenido en trozos de 6,25 cm cuadrados (cuadrado). Debe indicarse que el grosor de la capa de adhesivo del parche adhesivo B era de 100 μm .

- 40 (Inclusión del parche adhesivo en la bolsa de envase)

- 45 Se incluyeron el parche adhesivo B y un envase de desoxigenación que contenía un eliminador de oxígeno a base de hierro (el producto de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., capacidad de desoxigenación: 15 cm^3 , tamaño: 7,3 cm x 5 cm) en la bolsa de envase A bajo el entorno de 23°C y una humedad relativa del 38%, y tras almacenar la bolsa de envase A resultante a 4°C durante 30 días, se midió la humedad dentro de la bolsa.

[Tabla 1]

	Razón de combinación (% en masa)
Clorhidrato de ropinirol	5,0
Hidróxido de sodio	0,5
Parafina líquida	21,6
SIS	27,0
Resina hidrocarbonada saturada cicloalifática	45,9

Se produjeron bolsas de envase que contenían parche adhesivo mediante el método descrito a continuación según la tabla 2 en los ejemplos 2 a 3 y ejemplos comparativos 1 a 4.

[Tabla 2]

	Película multicapa	Inclusión
Ejemplo 1	LDPE/Al/PE/celofán	Envase de desoxigenación que contiene eliminador de oxígeno a base de hierro (capacidad de desoxigenación 15 cm ³ , tamaño 7,3 cm x 5 cm)
Ejemplo 2	LDPE/Al/PE/celofán	Envase de desoxigenación que contiene eliminador de oxígeno a base de hierro (capacidad de desoxigenación 15 cm ³ , tamaño 11 cm x 7,5 cm)
Ejemplo 3	PAN/Al/PE/celofán	Envase de desoxigenación que contiene eliminador de oxígeno a base de hierro (capacidad de desoxigenación 15 cm ³ , tamaño 7,3 cm x 5 cm)
Ejemplo comparativo 1	LDPE/Al/PE/celofán	Ninguna
Ejemplo comparativo 2	LDPE/Al/PE/celofán	Envase de desoxigenación con una función de secado
Ejemplo comparativo 3	LDPE/Al/PE/celofán	Desecante comercial
Ejemplo comparativo 4	LDPE/Al/PE/celofán	Reemplazo de nitrógeno

5 (Ejemplo 2)

Se incluyeron el parche adhesivo B y un envase de desoxigenación que contiene un eliminador de oxígeno a base de hierro (el producto de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., capacidad de desoxigenación: 15 cm³, tamaño: 11 cm x 7,5 cm) en la bolsa de envase A bajo el entorno de 23°C y una humedad relativa del 38%, y de una manera similar al ejemplo 1, se almacenó la bolsa de envase A resultante a 4°C durante 30 días, y se midió la humedad dentro de la bolsa.

10 (Ejemplo 3)

(Producción de bolsa de envase B)

Se prepararon dos películas multicapa A en las que se laminaron poliacrilonitrilo (PAN), papel de aluminio (Al), polietileno (PE) y celofán (PT) en este orden. Posteriormente, se situaron estas dos películas multicapa A de modo que las capas compuesto de PAN estuvieran enfrentadas entre sí, y de una manera similar al ejemplo 1, se obtuvo una bolsa de envase B.

(Inclusión del parche adhesivo en la bolsa de envase)

Se incluyeron el parche adhesivo B y un envase de desoxigenación que contiene un eliminador de oxígeno a base de hierro (el producto de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc., capacidad de desoxigenación: 15 cm³, tamaño: 7,3 cm x 5 cm) en la bolsa de envase B bajo el entorno de 23°C y una humedad relativa del 38%, y tras almacenar la bolsa de envase B resultante a 4°C durante 30 días, se midió la humedad dentro de la bolsa.

20 (Ejemplo comparativo 1)

(Inclusión del parche adhesivo en la bolsa de envase)

Se incluyó el parche adhesivo B en la bolsa de envase A bajo el entorno de 23°C y una humedad relativa del 38%, y tras almacenar la bolsa de envase A resultante a 4°C durante 30 días, se midió la humedad dentro de la bolsa.

25 (Ejemplo comparativo 2)

(Inclusión del parche adhesivo en la bolsa de envase)

Se incluyeron el parche adhesivo B y un envase de desoxigenación con una función de secado (nombre comercial: PharmaKeep KC-20, el producto de Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) en la bolsa de envase A bajo el entorno de 23°C y una humedad relativa del 38%, y tras almacenar la bolsa de envase A resultante a 4°C durante 30 días, se midió la humedad dentro de la bolsa.

(Ejemplo comparativo 3)

(Inclusión del parche adhesivo en la bolsa de envase)

5 Se incluyeron el parche adhesivo B y un envase de desecante comercial (Sud Chemie) en la bolsa de envase A bajo el entorno de 23°C y una humedad relativa del 38%, y tras almacenar la bolsa de envase A resultante a 4°C durante 30 días, se midió la humedad dentro de la bolsa.

(Ejemplo comparativo 4)

(Inclusión del parche adhesivo en la bolsa de envase)

Se incluyó el parche adhesivo B en la bolsa de envase A con reemplazo de nitrógeno, y tras almacenar la bolsa de envase A resultante a 4°C durante aproximadamente siete días, se midió la humedad dentro de la bolsa.

10 (Método de medición de la humedad)

Se midió la humedad dentro de la bolsa de envase que contiene parche adhesivo producida en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos incluyendo un pequeño dispositivo de medición de la humedad (DICKSON TK500) dentro de la bolsa de envase junto con el parche adhesivo. Debe indicarse que este dispositivo puede medir la humedad relativa en el entorno de medición y registrar electrónicamente los datos de medición, y tras la finalización de la medición, los datos de humedad registrados pueden leerse y analizarse.

15

(Resultados de la medición de la humedad)

Como resultado de la medición de la humedad relativa dentro de la bolsa de envase que contiene parche adhesivo producida en cada uno de los ejemplos 1 y 2 y ejemplos comparativos 1 a 3, tal como se muestra en la figura 2, mientras que la humedad relativa dentro de las bolsas de envase que contienen parche adhesivo de los ejemplos 1 y 2 se mantuvo al 41% o superior, la humedad relativa dentro de las bolsas de envase que contienen parche adhesivo de los ejemplos comparativos 1 a 3 cambió a por debajo de una humedad relativa del 41%.

20

(Evaluación de la estabilidad en almacenamiento del parche adhesivo)

Se evaluaron la coloración con el tiempo, la precipitación de cristales, y la producción de productos de descomposición en la bolsa de envase que contiene parche adhesivo producida en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos mediante el método a continuación.

25

(Método de evaluación de la coloración de parche adhesivo con el tiempo)

Tras almacenar las bolsas de envase que contienen parche adhesivo de los ejemplos y ejemplos comparativos en las condiciones de almacenamiento mostradas en la tabla 3, se retiró el parche adhesivo de la bolsa de envase, y se evaluó visualmente la coloración de la capa de adhesivo según los siguientes criterios. Los resultados así obtenidos se muestran en la tabla 3.

30

A: Sin cambio de color desde el comienzo

B: Ligeramente coloreado pero sin problemas para el uso práctico

C: Obviamente coloreado y hay un problema para el uso práctico

[Tabla 3]

35 (Resultados de la evaluación de la coloración del parche adhesivo con el tiempo)

Muestra (condición de almacenamiento)	Evaluación
Ejemplo 1 (periodo inicial)	A
Ejemplo 1 (60°C-1M)	A
Ejemplo 3 (60°C-1M)	B
Ejemplo comparativo 4 (60°C-1M)	C
Ejemplo 1 (40°C-1M)	A
Ejemplo comparativo 1 (40°C-1M)	C

1M: 1 mes

No se observó coloración en el parche adhesivo del Ejemplo 1, mientras que se observó una ligera coloración en el parche adhesivo del ejemplo 3 tras el almacenamiento a 60°C. Se observó una coloración obvia en los parches adhesivos de los ejemplos comparativos 1 y 4.

40 (Método de evaluación de la precipitación de cristales de fármaco en el parche adhesivo)

- 5 Se almacenaron las bolsas de envase que contenían parche adhesivo de los ejemplos y ejemplos comparativos a 4°C durante 30 días, en los que se midió la humedad mediante el método anteriormente mencionado, y cuando se encontró que precipitaban cristales de agujas radiales en una parte de o todo el parche adhesivo, se evaluó la precipitación de cristales como “sí”, y cuando no había cambios, se evaluó la precipitación de cristales como “no”, mediante observaciones visuales o microscópicas. Los resultados así obtenidos se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4]

(Resultados de la evaluación de la precipitación de cristales de fármaco en el parche adhesivo)

Muestra (condición de almacenamiento)	Humedad (% de humedad relativa %)	Precipitación de cristales
Ejemplo 1 (4°C-30 días)	41 o superior	No
Ejemplo 2(4°C-30 días)	41 o superior	No
Ejemplo 3 (4°C-30 días)	41 o superior	No
Ejemplo comparativo 1 (4°C-30 días)	30 o inferior	Sí
Ejemplo comparativo 2 (4°C-30 días)	30 o inferior	Sí
Ejemplo comparativo 3(4°C-30 días)	30 o inferior	Sí
Ejemplo comparativo 4 (4°C-30 días)	n.d.	Sí

n.d.: no detectado

(Método de evaluación de fármacos y la producción de productos de descomposición)

- 10 Tras almacenar las bolsas de envase que contienen parche adhesivo de los ejemplos y ejemplos comparativos en las condiciones de almacenamiento mostradas en la tabla 5, se retiraron los parches adhesivos de las bolsas de envase. Se extrajeron los componentes contenidos en los parches adhesivos con 10 ml de tetrahidrofurano y 40 ml de una disolución mezclada de agua/metanol para dar disoluciones de muestra, y se buscó ropinirol y cada compuesto no identificado mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (columna ODS, detector de UV).
- 15 Se calculó la cantidad de cada compuesto no identificado a partir del área de absorción de la cromatografía de cada compuesto fijando la cantidad teórica de ropinirol a 100. Debe indicarse que cuando no se detectó compuesto no identificado, el resultado se expresó como “-”.

[Tabla 5]

(Resultados de la cuantificación de fármacos y productos no identificados)

Muestra (condición de almacenamiento)	% de contenido en fármaco	% de compuesto no identificado en relación con el fármaco/tiempo de retención
		26,9 min
Ejemplo 1 (periodo inicial)	100,0	-
Ejemplo 1 (60°C-1M)	99,5	0,24
Ejemplo 3 (60°C-1M)	102,8	0,08
Ejemplo comparativo 4 (60°C-1M)	94,6	1,91
Ejemplo 1 (40°C-1M)	99,8	0,08
Ejemplo comparativo 1 (40°C-1M)	80,4	2,28

- 20 Como resultado, tal como se muestra en la tabla 5, se observaron los productos de descomposición principales en los parches adhesivos de los ejemplos y ejemplos comparativos a un tiempo de retención de 26,9 minutos; sin embargo, en comparación con los ejemplos comparativos, la cantidad de productos de descomposición en los ejemplos era extremadamente pequeña y el contenido de ropinirol se mantuvo a un alto nivel.

Aplicabilidad industrial

- 25 La bolsa de envase que contiene parche adhesivo y el método para almacenar un parche adhesivo según la presente invención pueden inhibir la precipitación de cristales y proporcionar un parche adhesivo médico que tiene una excelente estabilidad en almacenamiento de los fármacos, y por tanto, son útiles industrialmente.

Lista de signos de referencia

- 30 1... bolsa de envase que contiene parche adhesivo, 2... capa de sellante, 4... capa de barrera, 6... capa externa, 7, 7a, 7b... material de envasado laminado, 8... bolsa de envase, 10... parche adhesivo, 12... soporte, 14... capa de adhesivo, 16... revestimiento de liberación, 20... eliminador de oxígeno envasado, 22... eliminador de oxígeno, 24... bolsa de envase de eliminador de oxígeno.

REIVINDICACIONES

1. Bolsa de envase que contiene parche adhesivo que comprende:
una bolsa de envase; y
un parche adhesivo almacenado dentro de la bolsa de envase,
- 5 en la que la bolsa de envase comprende una capa de sellante como capa más interna, una capa externa como capa más externa y una capa de barrera hecha de aluminio entre la capa de sellante y la capa externa,
la bolsa de envase comprende además un eliminador de oxígeno como medio de desoxigenación,
10 el parche adhesivo comprende un soporte, una capa de adhesivo laminada sobre al menos un lado del soporte y que contiene ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un revestimiento de liberación que cubre la capa de adhesivo, y
se mantiene una humedad relativa a 4°C al 35% o superior dentro de la bolsa de envase,
en la que la capa de sellante está hecha de una resina seleccionada del grupo que consiste en poliacrilonitrilo, polietileno y poliéster.
- 15 2. Bolsa de envase que contiene parche adhesivo según la reivindicación 1, en la que la capa externa está hecha de una resina seleccionada del grupo que consiste en poli(tereftalato de etileno), celofán y polipropileno estirado biaxialmente.
3. Bolsa de envase que contiene parche adhesivo según la reivindicación 1 ó 2, en la que la capa de adhesivo comprende al menos un adhesivo seleccionado del grupo que consiste en un adhesivo acrílico, un adhesivo de caucho y un adhesivo de silicona.
- 20 4. Método para almacenar un parche adhesivo, que comprende:
almacenar un parche adhesivo dentro de una bolsa de envase, comprendiendo el parche adhesivo un soporte, una capa de adhesivo laminada sobre al menos un lado del soporte y que contiene ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un revestimiento de liberación que cubre la capa de adhesivo; y
25 mantener una humedad relativa a 4°C dentro de la bolsa de envase al 35% o superior,
en el que la bolsa de envase comprende una capa de sellante como capa más interna, una capa externa como capa más externa y una capa de barrera hecha de aluminio entre la capa de sellante y la capa externa y la bolsa de envase comprende además un eliminador de oxígeno como medio de desoxigenación, y
30 en el que la capa de sellante está hecha de una resina seleccionada del grupo que consiste en poliacrilonitrilo, polietileno y poliéster.

Fig.1

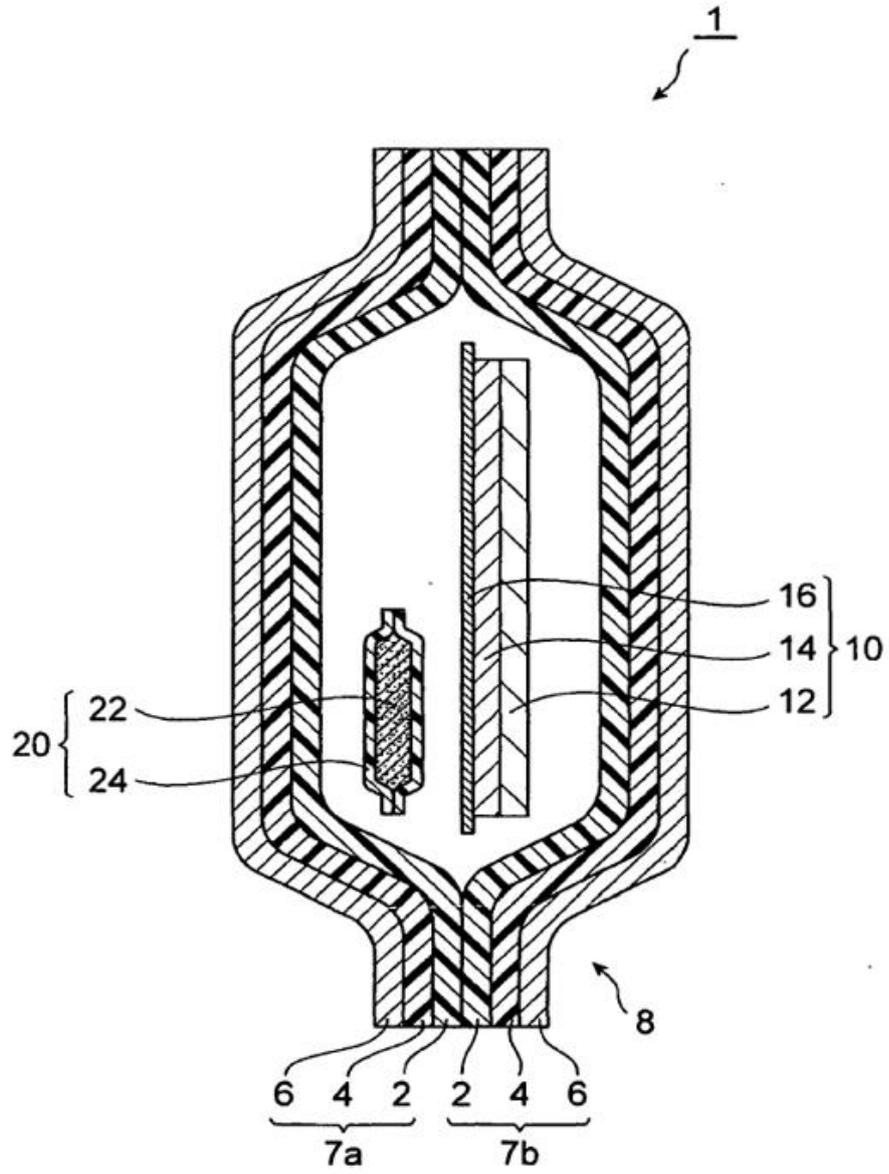


Fig.2

