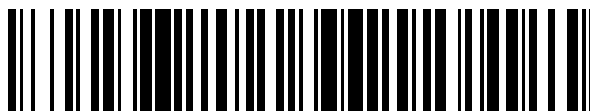


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 946**

51 Int. Cl.:

A61K 31/407	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61P 25/18	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2013 PCT/JP2013/070197**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14017595**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13823177 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2878300**

54 Título: **Parche**

30 Prioridad:

26.07.2012 JP 2012165793
04.04.2013 JP 2013078583

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SONOBE, ATSUSHI;
YASUKOCHI, TAKASHI y
TAKADA, YASUNORI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 632 946 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).

DESCRIPCIÓNParche**5 CAMPO DE LA TÉCNICA**

La presente invención se refiere a un parche. Específicamente, la presente invención se refiere a un parche que usa asenapina como fármaco.

10 TÉCNICA ANTERIOR

15 La asenapina (trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol) es un compuesto que tiene una actividad supresora del sistema nervioso central (SNC), una actividad antihistamínica y una actividad antiserotonérgica. La asenapina es conocida como un fármaco para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como la esquizofrenia.

20 Por ejemplo, la publicación internacional N.º WO2010/127674 (PTL 1) describe preparaciones farmacéuticas que contienen asenapina, en forma de agentes tópicos tales como esprays, aerosoles, parches y pomadas. Además, la publicación internacional N.º WO2011/136283 (PTL 2) describe una preparación transdérmica que contiene un supresor de la irritación de la piel que incluye un compuesto de colesterol, un fármaco y un componente farmacéutico. PTL 2 cita a la asenapina como el fármaco. Sin embargo, un parche que contiene asenapina en una capa de agente adhesivo tiene el problema de que la permeabilidad a la piel de la asenapina no es suficiente, de manera que es difícil mantener la concentración plasmática de asenapina a un nivel terapéuticamente eficaz.

25

Lista de referencias**Literatura de patentes**

30 [PTL 1] Publicación internacional N.º WO2010/127674

[PTL 2] Publicación internacional N.º WO2011/136283

35 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**Problemas técnicos**

40 Los presentes inventores han encontrado que, en un parche que contiene asenapina, el uso de un agente adhesivo basado en caucho como agente de base de adhesivo en una capa de agente adhesivo puede mejorar la liberación de la asenapina de la capa de agente adhesivo, haciendo posible mejorar la permeabilidad a la piel de la asenapina. Por otra parte, los inventores han encontrado que el parche tiene el problema de que la fuerza de adhesión de una capa de agente adhesivo se reduce en el caso en el que la asenapina y el agente adhesivo basado en caucho se incorporen en la capa de agente adhesivo.

45

La presente invención se ha hecho en vista de los problemas de las técnicas convencionales, y es un objetivo de la presente invención proporcionar un parche que comprende una capa de agente adhesivo que tiene una fuerza de adhesión suficientemente fuerte, siendo el parche excelente en capacidad de desprendimiento y permeabilidad a la piel de la asenapina de la capa de agente adhesivo.

50

Solución a los problemas

55 Los presentes inventores han realizado un estudio serio para lograr el objetivo anterior. Como resultado, los inventores han encontrado que incorporar una combinación de asenapina libre como fármaco, un agente adhesivo basado en caucho como agente de base de adhesivo y una sal alcalina de ácido maleico en una capa de agente adhesivo de un parche que comprende una capa de soporte y la capa de agente adhesivo permite que la liberación y la permeabilidad a la piel de la asenapina de la capa de agente adhesivo sea suficientemente alta, y suprime una disminución en una fuerza de adhesión debido a una combinación de asenapina con el agente adhesivo basado en caucho, de manera que puede presentarse una fuerza de adhesión suficiente. Estos hallazgos han conducido a la finalización de la presente invención.

60

Específicamente, un parche de la presente invención es un parche que comprende una capa de

soporte y una capa de agente adhesivo, caracterizado por que la capa de agente adhesivo comprende asenapina libre, una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho.

5 Además, en el parche de la presente invención, una relación másica de la asenapina libre con respecto a la sal alcalina de ácido maleico (asenapina libre:sal alcalina de ácido maleico) en la capa de agente adhesivo es preferentemente 1:0,1 a 1: 3. Además, en el parche de la presente invención, un contenido del agente adhesivo basado en caucho en la capa de agente adhesivo es preferentemente 10 al 50 % en masa.

10 Adicionalmente, en el parche de la presente invención, el agente adhesivo basado en caucho es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y cauchos de silicona. Además, en el parche de la presente invención, la sal alcalina de ácido maleico es preferentemente maleato de sodio y/o maleato de sodio.

15 Además, en el parche de la presente invención, la asenapina libre y la sal alcalina de ácido maleico se generan preferentemente a partir de una sal de ácido maleico de asenapina y un agente de desalación que contiene ión de metal alcalino en la capa de agente adhesivo.

20 **Efectos ventajosos de la invención**

La presente invención hace posible proporcionar un parche que comprende una capa de agente adhesivo que tiene una fuerza de adhesión suficientemente fuerte, siendo el parche excelente en capacidad de desprendimiento y permeabilidad a la piel de la asenapina de la capa de agente adhesivo.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

[Fig. 1] La Fig. 1 es un gráfico que muestra una relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación y las velocidades de permeación de la piel de la asenapina en parches obtenidos en el Ejemplo 1 y Ejemplos comparativos 10 a 12.

30

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

35 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle basándose en las realizaciones preferidas de la misma. Un parche de la presente invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en el que la capa de agente adhesivo comprende asenapina libre, una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho.

40 El parche de la presente invención comprende: la capa de soporte; y la capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte. Como capa de soporte según la presente invención pueden usarse las convencionalmente conocidas, según convenga. Ejemplos de material de una capa de soporte tal incluyen resinas sintéticas tales como polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliamidas tales como nailon, poliésteres, derivados de celulosa y poliuretano. Además, ejemplos de la forma de la capa de soporte incluyen películas; hojas; artículos porosos en forma de hoja; artículos espumados en forma de hoja; tejidos tales como telas tejidas, telas de punto y telas no tejidas; laminados de los mismos; y similares. En la presente invención, el espesor de la capa de soporte no está particularmente limitado, pero normalmente un espesor preferible es aproximadamente 2 a 3000 µm.

50

Adicionalmente, el parche de la presente invención puede comprender además un soporte antiadherente sobre una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta a la capa de soporte. El soporte antiadherente solo necesita ser capaz de cubrir la capa de agente adhesivo antes de usar el parche, y poder retirarse por desprendimiento cuando se usa. Ejemplos específicos del soporte antiadherente incluyen poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno) y poli(naftalato de etileno); poliolefinas tales como polietileno y polipropileno; películas de poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), y similares; películas de laminado de papel de pasta química y poliolefinas; películas de nailon, aluminio, y similares; y otros materiales similares. Desde el punto de vista de facilitar el desprendimiento de la capa de agente adhesivo, estos soportes antiadherentes usados se someten preferentemente a recubrimiento superficial (proceso de desprendimiento) usando un agente de desprendimiento tal como silicona o politetrafluoroetileno.

60

La capa de agente adhesivo según la presente invención comprende asenapina libre, una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho. El espesor de una capa de agente

adhesivo tal no está particularmente limitado, y normalmente es aproximadamente 10 a 1000 μm .

Asenapina

- 5 La asenapina según la presente invención se refiere a trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol. La asenapina tiene una actividad supresora del sistema nervioso central (SNC), una actividad antihistamínica y una actividad antiserotoninérgica, y normalmente se conoce como un fármaco para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como esquizofrenia.
- 10 En la presente invención, tal asenapina tiene que estar en una forma libre: asenapina libre. Los presentes inventores han encontrado que incorporando simplemente la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una capa de agente adhesivo usando un agente adhesivo basado en caucho como agente de base de adhesivo disminuye significativamente la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo; a diferencia, el uso de asenapina libre como fármaco en combinación con una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho aumenta suficientemente la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo.
- 15 La asenapina libre según la presente invención puede añadirse en forma de asenapina libre en el momento de la producción de un parche, o puede generarse (sintetizarse) a partir de una sal farmacéuticamente aceptable de la asenapina en la capa de agente adhesivo desde los puntos de vista de la capacidad de manipulación y estabilidad del material de partida. Alternativamente, la asenapina libre puede ser una mezcla de los dos. Un ejemplo del método de generación (síntesis) de la asenapina libre a partir de una sal farmacéuticamente aceptable de la asenapina (denominada algunas veces en lo sucesivo sal de asenapina) incluye un método en el que la sal de asenapina se desala mezclando la sal de asenapina y un agente de desalación que contiene ión metálico (agente neutralizante) en la composición de capa de agente adhesivo en el momento de la producción de un parche.
- 20 La sal de asenapina es preferentemente un aducto de ácido desde el punto de vista de que se desala fácilmente con el agente de desalación que contiene ión metálico. Ejemplos del ácido incluyen ácidos monobásicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido metanosulfónico; y ácidos polibásicos tales como ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Entre estos, la sal de asenapina es particularmente preferentemente una sal de ácido maleico (sal de ácido maleico de asenapina) desde el punto de vista de que la asenapina libre y la sal alcalina de ácido maleico según la presente invención pueden generarse cuando un agente de desalación que contiene ión de metal alcalino se usa como el agente de desalación que contiene ión metálico.
- 25 Además, ejemplos del agente de desalación que contiene ión metálico incluyen hidróxidos metálicos, sales metálicas de ácido acético, y similares. Ejemplos del metal incluyen sodio, potasio, magnesio, y similares. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Entre estos, el agente de desalación que contiene ión metálico es preferentemente agentes de desalación que contienen ión de metal alcalino, particularmente preferentemente hidróxido sódico y acetato sódico, desde los puntos de vista que: son fáciles de manipular durante la producción, que cuando se usa una sal de ácido maleico de asenapina como la sal de asenapina, la asenapina libre y la sal alcalina de ácido maleico según la presente invención pueden generarse, y que la estabilidad en el tiempo de la asenapina libre mejora adicionalmente.
- 30 En el caso en el que la asenapina libre según la presente invención se genere a partir de la sal de asenapina, la cantidad del agente de desalación que contiene ión metálico combinada es preferentemente una cantidad de 0,5 a 6 equivalentes, más preferentemente 0,75 a 4 equivalentes, con respecto a la sal de asenapina en términos de equivalencia ácido-base. Si la cantidad del agente de desalación que contiene ión metálico combinada es inferior al límite inferior, llega a ser difícil generar la asenapina libre en una cantidad suficiente, de manera que la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir. Por otra parte, si la cantidad supera el límite superior, la estabilidad en el tiempo de la asenapina libre tiende a disminuir.
- 35 En la capa de agente adhesivo según la presente invención, un contenido de la asenapina libre es preferentemente 1 al 15 % en masa, más preferentemente 1,5 al 12 % en masa, y adicionalmente preferentemente 2 al 10 % en masa, con respecto a la capa de agente adhesivo entera, aunque el contenido no puede generalizarse debido a que depende del objetivo y fin del tratamiento. Si el contenido de la asenapina libre es inferior al límite inferior, tiende a disminuir la cantidad de permeación de la piel, de manera que necesita aumentarse el área del parche. Por otra parte, si el
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

contenido supera el límite superior, tiende a ocurrir un efecto adverso local tal como irritación de la piel, o tienden a disminuir las propiedades adhesivas tales como la adhesividad y la fuerza adhesiva a la piel.

5 Sal alcalina de ácido maleico

10 La capa de agente adhesivo según la presente invención comprende una sal alcalina de ácido maleico. Los presentes inventores han encontrado que simplemente incorporando una sal alcalina de ácido maleico en una capa de agente adhesivo usando un agente adhesivo basado en caucho como agente de base de adhesivo disminuye la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo; en contraste, el uso de asenapina libre, una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho en combinación permite que la capa de agente adhesivo presente una fuerza de adhesión suficientemente fuerte.

15 La sal alcalina de ácido maleico puede añadirse como una sal alcalina de ácido maleico en el momento de la producción de un parche, o puede generarse a partir de una sal de ácido maleico y el agente de desalación que contiene ión de metal alcalino en la capa de agente adhesivo desde los puntos de vista de la capacidad de manipulación y estabilidad del material de partida. Alternativamente, la sal alcalina de ácido maleico puede ser una mezcla de los dos. Un ejemplo del método para generar una sal alcalina de ácido maleico tal incluye un método en el que la sal de ácido maleico se desala mezclando la sal de ácido maleico con el agente de desalación que contiene ión de metal alcalino en la composición de capa del agente adhesivo en el momento de producción de un parche.

25 La sal de ácido maleico es preferentemente una sal de ácido maleico de asenapina desde el punto de vista de que pueden generarse la asenapina libre y la sal alcalina de ácido maleico. Además, en el caso en el que la sal alcalina de ácido maleico se genere a partir de la sal de ácido maleico y el agente de desalación que contiene ión de metal alcalino, la cantidad del agente de desalación que contiene ión de metal alcalino combinada es la misma que la cantidad anteriormente descrita del agente de desalación que contiene ión metálico combinada con la sal de ácido maleico en términos de equivalencia ácido-base.

30 Ejemplos de una sal alcalina de ácido maleico tal incluyen maleato de disodio, maleato de sodio, maleato de dipotasio, maleato de potasio, y similares. La sal alcalina de ácido maleico puede ser un hidrato que tiene agua cristalizada. Uno de éstas puede usarse sola, o dos o más de las mismas pueden usarse en combinación. Entre éstas, se prefieren el maleato de disodio y/o el maleato de sodio desde los puntos de vista que la capacidad de manipulación es excelente, y que tiende a tener lugar fácilmente una reacción de desalación.

40 En la capa de agente adhesivo según la presente invención, un contenido de la sal alcalina de ácido maleico es preferentemente 0,5 al 15 % en masa, más preferentemente 1 al 10 % en masa, con respecto a la capa de agente adhesivo entera. Además, en el parche de la presente invención, una relación másica de la asenapina libre con respecto a la sal alcalina de ácido maleico (asenapina libre:sal alcalina de ácido maleico) en la capa de agente adhesivo es preferentemente 1:0,1 a 1:3, más preferentemente 1:0,25 a 1:2. Si el contenido de la sal alcalina de ácido maleico es inferior al límite inferior, la liberación de asenapina de la capa de agente adhesivo y la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo tienden a disminuir. Por otra parte, si el contenido supera el límite superior, tiende a ocurrir un efecto adverso local tal como irritación de la piel.

50 Agente adhesivo basado en caucho

55 En el parche de la presente invención, un agente adhesivo basado en caucho tiene que usarse como el agente de base de adhesivo. Ejemplos del agente adhesivo basado en caucho incluyen cauchos naturales, poliisobutileno, (co)polímeros de alquil vinil éter, poliisopreno, polibutadieno, copolímeros de estireno-butadieno, copolímeros de estireno-isopreno, copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, cauchos de silicona, y similares. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Especialmente, el agente adhesivo basado en caucho según la presente invención es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y cauchos de silicona, más preferentemente un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno, desde los puntos de vista que la liberación de asenapina de la capa de agente adhesivo mejora adicionalmente y que la capa de agente adhesivo tiende a presentar una fuerza de adhesión más suficiente. Adicionalmente, en este caso, una relación másica del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno con respecto al poliisobutileno (copolímero de bloque de estireno-isopreno-

estireno:poliisobutileno) es particularmente preferentemente 15:2 a 2:15.

Un contenido de un agente adhesivo basado en caucho tal es preferentemente 10 al 50 % en masa, más preferentemente 12 al 40 % en masa, con respecto a la capa de agente adhesivo entera. Además, en el parche de la presente invención, una relación másica de la asenapina libre con respecto al agente adhesivo basado en caucho (asenapina libre:agente adhesivo basado en caucho) en la capa de agente adhesivo es preferentemente 1:17 a 1:1,2, más preferentemente 1:14 a 1:1,4. Si el contenido del agente adhesivo basado en caucho es inferior al límite inferior, la adhesividad del parche a la piel tiende a disminuir. Por otra parte, si el contenido supera el límite superior, disminuye la capacidad de desprendimiento de la asenapina de la capa de agente adhesivo, de manera que tiende a ser difícil lograr una permeabilidad de la piel suficiente.

Aditivo, etc.

En el parche de la presente invención, en el caso en el que la asenapina libre se genere a partir de la sal de asenapina en la capa de agente adhesivo, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además la sal de asenapina que se combina en el momento de la producción de un parche, pero que sigue sin convertirse en asenapina libre. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprenda además una sal de asenapina tal, un contenido de la misma en términos de asenapina libre es preferentemente 3,5 % en masa o menos, más preferentemente 2 % en masa o menos, con respecto a la capa de agente adhesivo entera. Si el contenido de la sal de asenapina supera el límite superior, tiende a disminuir la capacidad de desprendimiento y la permeabilidad a la piel de la asenapina de la capa de agente adhesivo.

Además, en el parche de la presente invención, en el caso en el que la asenapina libre y/o la sal alcalina de ácido maleico se generan por desalación (neutralización) en la capa de agente adhesivo, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además el agente de desalación que contiene ión metálico (preferentemente el agente de desalación que contiene ión de metal alcalino), y una sal metálica distinta de la sal alcalina de ácido maleico generada por la desalación. Aunque la sal metálica se determina basándose en la combinación de la sal de asenapina y el agente de desalación que contiene ión metálico, ejemplos de la sal metálica incluyen al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales metálicas de ácido orgánico. Más ejemplos específicos de las mismas incluyen cloruro sódico, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio, succinato de sodio y similares. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprenda además una sal metálica tal, un contenido de la misma es preferentemente 4 % en masa o menos con respecto a la capa de agente adhesivo entera desde el punto de vista de que si el contenido de la sal metálica en la capa de agente adhesivo es más alta, la sal metálica se dispersa no homogéneamente, de manera que tiende a disminuir la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo.

La capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además, según sea necesario, un fármaco distinto de asenapina; un agente de base de adhesivo distinto del agente adhesivo basado en caucho; y aditivos tales como un agente de adhesividad, un ablandador, un estabilizador y un potenciador de la absorción (potenciador de la permeación), a menos que no se alteren los efectos de la presente invención.

Ejemplos del agente de base de adhesivo distinto del agente adhesivo basado en caucho incluyen (co)polímeros de éster (met)acrílico, polímeros de silicona distintos de los cauchos de silicona, agentes adhesivos basados en poliuretano, y similares. Los (co)polímeros de éster (met)acrílico son (co)polímeros que contienen éster acrílico y/o éster metacrílico como unidad(es) de monómero principal y, si fuera necesario, un monómero secundario copolimerizado con ellos. Ejemplos del monómero principal incluyen (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de heptilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Además, el monómero secundario no está particularmente limitado, pero ejemplos de los mismos incluyen N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, ácido (met)acrílico, acetato de vinilo, y similares. Un contenido del agente de base de adhesivo distinto del agente adhesivo basado en caucho es preferentemente el 30 % en masa o menos con respecto a la capa de agente adhesivo entera desde el punto de vista que la permeabilidad a la piel de la asenapina tiende a disminuir si la capa de agente adhesivo según la presente invención comprende además un agente de base de adhesivo tal.

Ejemplos del agente de adhesividad incluyen resinas de hidrocarburo saturado alicíclico; colofonia y

derivados de colofonia tales como éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia, y colofonia maleica; resinas de agentes de adhesividad basados en terpenos; resinas de agentes de adhesividad basados en petróleo; y similares. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, las resinas de agentes de adhesividad basados en petróleo se usan preferentemente desde los puntos de vista de propiedades físicas farmacéuticas tales como cohesión y adhesión. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprenda un agente de adhesividad tal, un contenido del mismo es preferentemente de forma que una relación másica del agente adhesivo basado en caucho con respecto al agente de adhesividad (agente adhesivo basado en caucho:agente de adhesividad) sea 1:6 a 1,5:1 (más preferentemente 1:5 a 1:1). Si el contenido del agente de adhesividad es inferior al límite inferior, la fuerza adhesiva a la piel tiende a disminuir. Por otra parte, si el contenido supera el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir, y tiende a aumentar el dolor durante el desprendimiento.

Ejemplos del ablandador incluyen aceites de parafina tales como parafina líquida; aceites animales tales como escualano y escualeno; aceites vegetales tales como aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, tall oil y aceite de cacahuete; aceites de silicona; cauchos líquidos tales como polibuteno y poliisopreno; y similares. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, desde los puntos de vista de propiedades físicas farmacéuticas, se usa preferentemente la parafina líquida. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprenda un ablandador tal, un contenido del mismo es preferentemente tal que una relación másica del agente adhesivo basado en caucho con respecto al ablandador (agente adhesivo basado en caucho:ablandador) sea 1:6 a 5:1 (más preferentemente 1:4 a 3:1). Si el contenido del ablandador es inferior al límite inferior, la fuerza adhesiva a la piel tiende a disminuir. Por otra parte, si el contenido supera el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir, y la capa de agente adhesivo o adhesividad tienden a permanecer sobre la piel después del desprendimiento.

Ejemplos del estabilizador que puede usarse adecuadamente incluyen tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico y derivados de éster del mismo, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, y similares. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, desde los puntos de vista de propiedades físicas farmacéuticas, aspecto y efecto estabilizante del fármaco, el dibutilhidroxitolueno es el más preferentemente usado. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprenda un estabilizador tal, un contenido del mismo es preferentemente 0,1 al 3 % en masa con respecto a la capa de agente adhesivo entera. Si el contenido del estabilizador es inferior al límite inferior, la estabilidad de cada componente en el parche tiende a disminuir. Por otra parte, si el contenido supera el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir.

Ejemplos del potenciador de la absorción que pueden ser adecuadamente usados incluyen alcoholes alifáticos tales como alcohol isoestearílico; ácidos grasos tales como ácido cáprico; derivados de ácido graso tales como monolaurato de propilenglicol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y dietanolamida de ácido láurico; glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol; y similares. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, desde el punto de vista que la permeabilidad a la piel de la asenapina tiende a mejorar sorprendentemente, se usan preferentemente monolaurato de propilenglicol o palmitato de isopropilo, y el palmitato de isopropilo es usado más preferentemente.

En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprenda un potenciador de la absorción tal, un contenido del mismo es preferentemente del 2 al 40 % en masa con respecto a la capa de agente adhesivo entera. Además, en el caso en el que el potenciador de la absorción sea el palmitato de isopropilo, un contenido del mismo es preferentemente del 2 al 15 % en masa, más preferentemente del 5 al 12 % en masa, con respecto a la capa de agente adhesivo entera. Si el contenido del potenciador de la absorción es inferior al límite inferior, tiende a disminuir la permeabilidad a la piel de la asenapina. Por otra parte, si el contenido supera el límite superior, el potenciador de la absorción se separa de la capa de agente adhesivo, de manera que la adhesión de la capa de agente adhesivo tiende a alterarse, o tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación de la piel.

Además, en el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprenda además estos aditivos, el contenido total es preferentemente del 85 % en masa o menos con respecto a la capa de agente adhesivo entera.

Además, la capa de agente adhesivo según la presente invención no comprende preferentemente sustancialmente agua. Como la capa de agente adhesivo según la presente invención está constituida principalmente de componentes hidrófobos, si el contenido de agua supera el 10 % en masa, el agua se separa de la capa de agente adhesivo, de manera que la adhesión de la capa de agente adhesivo tiende a alterarse. Aquí, la expresión no comprende sustancialmente agua significa que no se añade intencionalmente agua en el momento de la producción, y que el contenido de agua determinado por una medición según el método de Karl Fischer basado en la Farmacopea Japonesa es inferior al 10 % con respecto a la capa de agente adhesivo entera.

10 Método de producción del parche

El parche de la presente invención no está particularmente limitado, y puede producirse empleando un método conocido para producir un parche según convenga. Por ejemplo, primero, la asenapina libre, la sal alcalina de ácido maleico, el agente adhesivo basado en caucho y, según sea necesario, los aditivos, un disolvente, o similares, se amasan según un método habitual para así obtener una composición de capa de agente adhesivo homogénea. Entonces, esta composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre una superficie (normalmente sobre una superficie) de la capa de soporte a un espesor predeterminado, seguido de, según sea necesario, calentamiento y secado para eliminar el disolvente, y lo resultante se corta a un tamaño deseado, de manera que puede obtenerse el parche de la presente invención.

Ejemplos del disolvente incluyen tolueno, etanol, metanol, acetato de etilo, y similares. Uno de éstos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Además, las condiciones de calentamiento pueden seleccionarse según convenga, dependiendo del disolvente. La condición de temperatura es preferentemente normalmente 60 a 120 °C, y el periodo de calentamiento es preferentemente normalmente 2 a 30 minutos.

En este caso, en el caso en el que la asenapina libre usada se genere a partir de una sal de asenapina, por ejemplo, la sal de asenapina y el agente de desalación que contiene ión metálico se combinan en la composición de capa de agente adhesivo para generar asenapina libre, de manera que la capa de agente adhesivo resultante pueda comprender la asenapina libre. Además, en el caso en el que la sal alcalina de ácido maleico usada se genere a partir de una sal de ácido maleico y un agente de desalación que contiene ión de metal alcalino, por ejemplo, la sal de ácido maleico y el agente de desalación que contiene ión de metal alcalino se combinan en la composición de capa de agente adhesivo para generar una sal alcalina de ácido maleico, de manera que la capa de agente adhesivo resultante pueda comprender la sal alcalina de ácido maleico. Además, en los casos, desde el punto de vista que la asenapina libre y la sal alcalina de ácido maleico pueden generarse, es preferible combinar una sal de ácido maleico de asenapina y el agente de desalación que contiene ión de metal alcalino en la composición de capa de agente adhesivo.

Además, el método para producir un parche de la presente invención puede comprender además una etapa de laminar el soporte antiadherente a una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta a la capa de soporte. De otro modo, primero, la composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre una superficie del soporte antiadherente para formar una capa de agente adhesivo de un espesor predeterminado. Entonces, la capa de soporte se lamina a una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta al soporte antiadherente. Lo resultante se corta en una forma predeterminada. De esta forma, puede obtenerse el parche de la presente invención.

50 **EJEMPLOS**

En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente basándose en ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. Obsérvese que cada parche obtenido en los ejemplos y ejemplos comparativos se sometió a la prueba de pelado, prueba de liberación de fármaco en agua y prueba de permeación de la piel, respectivamente, por los métodos ilustrados a continuación.

Prueba de pelado (Prueba de fuerza pelado/adhesión a 180°)

60 Primero, se cortaron tres trozos de prueba cada uno de 1 cm × 5 cm de cada parche. Después de desprenderse los soportes antiadherentes de los tres trozos de prueba, cada trozo de prueba se aplicó a una placa de baquelita y se dejó reposar durante 30 minutos. Posteriormente, el trozo de prueba se peló a 180° de la placa de baquelita a una velocidad de 30 cm/min. La resistencia al pelado se midió en 5 puntos a intervalos de 5 mm a partir de una posición 5 mm alejada de una posición donde se

empezó el pelado. El valor promedio se fijó como una fuerza de adhesión [unidad: gF/cm].

Prueba de liberación de fármaco en agua

5 Primero, cada parche se cortó a un tamaño de 3,16 cm × 3,16 cm. Después de desprenderse de un soporte antiadherente, lo resultante se fijó a un cilindro giratorio de un aparato de prueba de disolución (medidor de disolución de tipo baño de temperatura constante, fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd.), de manera que la capa de agente adhesivo se localizó en el lado externo. Entonces, se fijó un
10 matraz redondo que contenía 900 ml de un fluido de la prueba de disolución (segundo fluido para la prueba de disolución descrita en la Farmacopea Japonesa) al aparato de prueba de disolución, y la temperatura se fijó a 32 °C. El cilindro giratorio se sumergió en el fluido de la prueba de disolución. Mientras que el cilindro giratorio estaba siendo girado a una velocidad de 50 rpm, se muestrearon 10 ml del fluido de prueba de disolución cada periodo predeterminado hasta que transcurrieron 24 horas desde el inicio de la rotación. Se midió una masa total (cantidad liberada en agua) de asenapina libre
15 liberada en agua durante 24 horas desde el inicio de la rotación por cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Basándose en una masa de asenapina en términos de asenapina libre contenida en la capa de agente adhesivo antes de la prueba (cantidad inicial de asenapina), se calculó una proporción liberada en agua (tasa de liberación de fármaco) [%] según la siguiente fórmula:

20
$$\text{proporción liberada en agua [\%]} = (\text{cantidad liberada en agua} / \text{cantidad inicial de asenapina}) \times 100.$$

Prueba de permeación de la piel

25 Primero, un parche que había sido cortado en una forma circular de 3 cm² y del que se había quitado un soporte antiadherente se aplicó al lado córneo de piel extirpada de un ratón sin pelo. Entonces, la piel se fijó a una celda de difusión de flujo a través mantenida a 32 °C, de manera que el lado de la dermis de la piel se localizó sobre el lado de la cámara del receptor. Se introdujo una solución salina de tampón fosfato (32 °C) en la cámara del receptor a un volumen de flujo de aproximadamente 3 ml por hora. Se recogieron líquidos de muestra de la cámara del receptor cada 2 horas durante 24 horas.
30 Cada uno de los líquidos de muestra recogidos se cuantificó para la concentración del fármaco (asenapina) por cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Se calculó una cantidad de permeación de la piel de asenapina según la siguiente fórmula:

35
$$\text{cantidad de permeación de la piel } (\mu\text{g} / \text{cm}^2) = [\text{concentración de fármaco } (\mu\text{g} / \text{ml}) \times \text{volumen de flujo (ml)}] / \text{área del parche (cm}^2\text{)}.$$

A partir de esto, se encontró una cantidad de permeación de la piel por hora (tasa de permeación de la piel, flujo [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]).

40 Ejemplo 1

Primero, se mezclaron juntas 70 partes en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), 30 partes en masa de poliisobutileno (PIB), 250 partes en masa de una resina de agente de adhesividad basado en petróleo (nombre comercial: ARKON, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.) y 60 partes en masa de parafina líquida. Así, se obtuvo una composición homogénea de agente de base de adhesivo. Entonces, se mezclaron juntas 6 partes en masa de asenapina libre, 2 partes en masa de maleato de sodio (maleato de 2Na), 10 partes en masa de palmitato de isopropilo (IPP), 81,75 partes en masa de la composición de agente de base de adhesivo, 0,25 partes en masa de un estabilizador como el otro componente en total, y una cantidad apropiada de tolueno. Así, se obtuvo una composición homogénea de capa de agente adhesivo. La Tabla 1 muestra la composición de la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo tolueno).
50

Posteriormente, esta composición de capa de agente adhesivo se aplicó sobre una superficie de una película de poliéster de 75 μm de espesor (soporte antiadherente) que se había sometido a un proceso de desprendimiento de tal manera que el espesor de una capa de agente adhesivo después del secado fuera 100 μm . Se eliminó el tolueno secando a 60 °C durante 20 minutos. Así, se formó la capa de agente adhesivo. A partir de aquí, se laminó una película de poliéster de 25 μm de espesor (capa de soporte) sobre una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta al soporte antiadherente, seguido de cortar para así obtener un parche.
60

Ejemplos 2 y 3

Se obtuvieron parches del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: cada composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 1 (excluyendo tolueno).

Ejemplo 4

5 Se obtuvo un parche del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: se usó maleato de sodio trihidratado (maleato de Na trihidratado) en lugar de maleato de disodio (maleato de 2Na), y la composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 1 (excluyendo tolueno).

Ejemplo 5

10 Primero, se mezclaron juntos 6 partes en masa de una sal de ácido maleico de asenapina (4,27 partes en masa en términos de forma libre), 1,19 partes en masa de hidróxido sódico (el número de moles de la sal de ácido maleico de asenapina:el número de moles de hidróxido sódico=1:2), 10 partes en masa de palmitato de isopropilo (IPP), 82,56 partes en masa de la composición de agente de base de adhesivo, 0,25 partes en masa del otro componente, y una cantidad apropiada de tolueno. Así, se
15 obtuvo una composición de capa de agente adhesivo homogénea. Obsérvese que las 100 partes en masa de la composición de capa de agente adhesivo obtenida (excluyendo tolueno) comprendieron 4,27 partes en masa de la asenapina libre y 2,39 partes en masa de maleato de disodio. La Tabla 1 muestra la composición de los materiales de partida combinados en la composición de capa de agente
20 adhesivo en este caso (excluyendo tolueno). Entonces, se obtuvo un parche del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: se usó la composición de capa de agente adhesivo anterior.

Ejemplo 6

25 Se obtuvieron una composición de capa de agente adhesivo y un parche del mismo modo que en el Ejemplo 5, excepto que: se usó acetato sódico en lugar de hidróxido sódico de forma que una relación molar de la sal de ácido maleico de asenapina con respecto a acetato sódico (el número de moles de la sal de ácido maleico de asenapina:el número de moles de acetato sódico) fue 1:2. Obsérvese que
30 comprendieron 4,27 partes en masa de la asenapina libre y 2,39 partes en masa de maleato de disodio. La Tabla 1 muestra la composición de los materiales de partida combinados en la composición de capa de agente adhesivo en este caso (excluyendo tolueno).

Ejemplo comparativo 1

35 Se obtuvo un parche del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: no se usó maleato de 2Na, y la composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 1 (excluyendo tolueno).

Ejemplos comparativos 2 a 5

40 Se obtuvieron parches del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: no se usó la asenapina libre, y cada composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 2 (excluyendo tolueno).

45

Ejemplos comparativos 6 y 7

Se obtuvieron parches del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: se usó tamsulosina libre en lugar de la asenapina libre, y cada composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 3 (excluyendo tolueno).

50

Ejemplos comparativos 8 y 9

Se obtuvieron parches del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: se usó bisoprolol libre en lugar de la asenapina libre, y cada composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 3 (excluyendo tolueno).

55

Ejemplo comparativo 10

60 Se obtuvo un parche del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: se usó un agente de base de adhesivo basado en acrílico que tenía un grupo OH (DuroTak 87-4287, fabricado por Henkel Corporation) en lugar de la composición de agente de base de adhesivo, y la composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 4 (excluyendo tolueno).

Ejemplo comparativo 11

5 Se obtuvo un parche del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: se usó un agente de base de adhesivo basado en acrílico que tenía un grupo COOH (DuroTak 87-2194, fabricado por Henkel Corporation) en lugar de la composición de agente de base de adhesivo, y la composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 4 (excluyendo tolueno).

Ejemplo comparativo 12

10 Se obtuvo un parche del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que: se usó un agente de base de adhesivo basado en acrílico que no tenía grupo funcional (DuroTak 87-900A, fabricado por Henkel Corporation) en lugar de la composición de agente de base de adhesivo, y la composición de capa de agente adhesivo tuvo una composición mostrada en la Tabla 4 (excluyendo tolueno).

15 Las Tablas 1 a 3 muestran el resultado de la prueba de pelado realizada en el parche obtenido en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos, junto con la composición de cada composición de capa de agente adhesivo (excluyendo tolueno). Además, también se muestra el porcentaje de mejora en la fuerza de adhesión; aquellos de los Ejemplos 1 a 6 se basan en los del Ejemplo comparativo 1, y aquellos de los Ejemplos comparativos 3 a 5 se basan en los del Ejemplo comparativo 2. Obsérvese que en la Tabla 3, "ND" indica que no fue posible medición debido al colapso del anclaje. Además, la Tabla 1 muestra el resultado de la prueba de liberación de fármaco realizada en el parche obtenido en cada uno de los ejemplos y ejemplo comparativo, y también los porcentajes de mejora en las proporciones liberadas en agua en los Ejemplos 1 a 6 basándose en aquellos del Ejemplo comparativo 1.

25 Como es evidente de la comparación entre la fuerza de adhesión en el Ejemplo comparativo 1 y la fuerza de adhesión en el Ejemplo comparativo 2, el incorporar un agente adhesivo basado en caucho y asenapina en una capa de agente adhesivo disminuye significativamente la fuerza de adhesión. Sin embargo, como es evidente de los resultados mostrados en la Tabla 1, se verificó que el parche de la presente invención suprimió una disminución en la fuerza de adhesión, presentando una fuerza de adhesión suficientemente fuerte, y que mejoró la liberación de asenapina de la capa de agente adhesivo. Por otra parte, como es evidente de los resultados mostrados en la Tabla 2, simplemente combinar una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho disminuye bastante la fuerza de adhesión. Además, como es evidente de los resultados mostrados en la Tabla 3, incluso cuando se usaron los otros fármacos en formas libres en lugar de la asenapina libre, no se presentó una fuerza de adhesión suficiente, y no se observó efecto de mejora de la fuerza de adhesión debido a la sal alcalina de ácido maleico. Estos resultados verificaron que, en la presente invención, el combinar asenapina libre, una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho presentó específicamente el efecto de mejora de la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo.

45 Además, la prueba de permeación de la piel se realizó en el parche obtenido en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos. La Fig. 1 es un gráfico que muestra una relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación y las tasas de permeación de la piel de asenapina en los parches obtenidos en el Ejemplo 1 y Ejemplos comparativos 10 a 12. Como es evidente del resultado mostrado en la Fig. 1, se verificó que el parche de la presente invención era excelente en permeabilidad a la piel de asenapina. Por otra parte, se verificó que cuando los agentes adhesivos basados en acrílico se usaron como agente de base de adhesivo, no se presentó una permeabilidad a la piel de la asenapina suficiente. Además, cuando se usaron los agentes adhesivos basados en acrílico como el agente de base de adhesivo, no se observó mejora en la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo, aunque la asenapina libre se combinó con la sal alcalina de ácido maleico.

Tabla 1

		Ejemplo comparativo 1 (preparación farmacéutica de referencia 1)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
	asenapina libre	6	6	6	6	6	-	-
		-	2	5	10	-	-	-

ES 2 632 946 T3

		Ejemplo comparativo 1 (preparación farmacéutica de referencia 1)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
composición [partes en masa]	maleato de 2Na							
	maleato de Na trihidratado	-	-	-	-	10	-	-
	sal de ácido maleico de asenapina (en términos de forma libre)	-	-	-	-	-	6 (4,27)	6 (4,27)
	hidróxido sódico	-	-	-	-	-	1,19	-
	acetato sódico	-	-	-	-	-	-	2,45
	IPP	10	10	10	10	10	10	10
	agente de base de adhesivo	83,75	81,75	78,75	73,75	73,75	82,56	82,56
	resto	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
	total	100	100	100	100	100	100	100
	evaluaciones	fuerza de adhesión [gF/cm] (con respecto a la preparación farmacéutica de referencia 1)	766 (-)	799 (104)	828 (108)	868 (113)	830 (108)	804 (105)
proporción liberada en agua [%] (con respecto a la preparación farmacéutica de referencia 1)		84 (-)	87 (104)	89 (106)	95 (113)	-	91 (108)	94 (112)

Tabla 2

		Ejemplo comparativo 2 (preparación farmacéutica de referencia 2)	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5
composición [partes en masa]	asenapina libre	-	-	-	-
	maleato de 2Na	-	2	5	10
	IPP	10	10	10	10
	composición de agente de base de adhesivo	89,75	87,75	84,75	79,75
	resto	0,25	0,25	0,25	0,25
	total	100	100	100	100

Evaluaciones	fuerza de adhesión [gF/cm] (con respecto a la preparación farmacéutica de referencia 2)	1043	1008	978	839
		(-)	(97)	(94)	(80)

Tabla 3

		Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9
composición [partes en masa]	tamsulosina (forma libre)	6	6	-	-
	bisoprolol (forma libre)	-	-	6	6
	maleato de 2Na	-	10	-	10
	IPP	10	10	10	10
	agente de base de adhesivo	83,75	73,75	83,75	73,75
	resto	0,25	0,25	0,25	0,25
	total	100	100	100	100
fuerza de adhesión [gF/cm]		223	218	4,8	ND

Tabla 4

		Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11	Ejemplo comparativo 12
composición [partes en masa]	asenapina libre	6	6	6
	IPP	10	10	10
	DuroTak 87-4287	83,75	-	-
	DuroTak 87-2194	-	83,75	-
	DuroTak 87-900A	-	-	83,75
	resto	0,25	0,25	0,25
	total	100	100	100

5

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

10 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un parche que comprende una capa de agente adhesivo que tiene una fuerza de adhesión suficientemente fuerte, siendo el parche excelente en capacidad de desprendimiento y permeabilidad a la piel de la asenapina de la capa de agente adhesivo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en el que la capa de agente adhesivo comprende asenapina libre, una sal alcalina de ácido maleico y un agente adhesivo basado en caucho.
- 10 2. El parche según la reivindicación 1, en el que una relación másica de la asenapina libre con respecto a la sal alcalina de ácido maleico (asenapina libre:sal alcalina de ácido maleico) en la capa de agente adhesivo es de 1:0,1 a 1:3.
- 15 3. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que un contenido del agente adhesivo basado en caucho en la capa de agente adhesivo es del 10 al 50 % en masa.
- 20 4. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente adhesivo basado en caucho es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y cauchos de silicona.
5. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal alcalina de ácido maleico es maleato de disodio y/o maleato de sodio.
6. El parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la asenapina libre y la sal alcalina de ácido maleico se generan a partir de una sal de ácido maleico de asenapina y un agente de desalación que contiene ión de metal alcalino en la capa de agente adhesivo.

Fig. 1

