

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 974**

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/JP2013/070195**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14017593**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13822452 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2878298**

54 Título: **Parche adhesivo y método de producción para el mismo**

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:
26.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SUZUKI, MASAYUKI;
OKUTSU, HIROAKI;
YASUKOCHI, TAKASHI y
TAKADA, YASUNORI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 633 974 T3

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

DESCRIPCIÓN

Parche adhesivo y método de producción para el mismo

Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche y a un método para producir el mismo.

5 Técnica anterior

Hasta ahora, se han desarrollado diversos parches con el fin de mejorar la permeabilidad de la piel a un fármaco contenido en los parches. Por ejemplo, se conocen parches en los que se intenta mejorar la permeabilidad de la piel a un fármaco haciendo que el fármaco en sí mismo se convierta en una forma libre. Como ejemplo de tales parches, la publicación de solicitud de patente sin examinar japonesa n.º Sho 62-126119 (PTL 1) da a conocer un parche que usa una combinación de un ácido orgánico y un agente analgésico antiinflamatorio no esteroideo que tiene forma de sal de un metal alcalino con el fin de mejorar la solubilidad del fármaco.

Además, se conocen parches en los que se intenta mejorar la permeabilidad de la piel a un fármaco incorporando un ácido orgánico y/o una sal de ácido orgánico junto con el fármaco. Por ejemplo, la publicación internacional n.º WO01/07018 (PTL 2) da a conocer un parche que contiene un fármaco básico, un ácido orgánico y una sal de un ácido orgánico. PTL 2 da a conocer ácido acético, ácido láctico y similares como ácido orgánico, y acetato de sodio y similares como sal de ácido orgánico.

Sin embargo, tales parches tal como se dan a conocer en los documentos citados 1 y 2 tienen problemas porque es probable que un ácido orgánico añadido en el momento de la producción se volatilice, disminuyendo por consiguiente la estabilidad de producción, y porque la permeabilidad de la piel disminuye con el tiempo como resultado de la volatilización del ácido orgánico. Además, por ejemplo, la publicación internacional n.º WO2005/115355 (PTL 3) da a conocer un parche que contiene un fármaco básico y un ácido orgánico volátil, y da a conocer que el parche contiene además una sal de ácido orgánico considerando la cantidad del ácido orgánico que se pierde mediante volatilización. No obstante, incluso un parche de este tipo es todavía insuficiente en estabilidad de producción, permeabilidad de la piel y estabilidad en el tiempo de la permeabilidad de la piel.

Al mismo tiempo, la asenapina es un compuesto conocido como fármaco para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente esquizofrenia. Se dan a conocer parches que contienen asenapina, por ejemplo, en la publicación internacional n.º WO2010/127674 (PTL 4) etcétera.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

30 [PTL 1] Publicación de solicitud de patente sin examinar japonesa n.º Sho 62-126119

[PTL 2] Publicación internacional n.º WO01/07018

[PTL 3] Publicación internacional n.º WO2005/115355

[PTL 4] Publicación internacional n.º WO2010/127674

Sumario de la invención**35 Problemas técnicos**

Sin embargo, los presentes inventores han encontrado que los parches convencionales que contienen asenapina tienen los siguientes problemas. Específicamente, la permeabilidad de la piel a la asenapina es tan baja que el área de aplicación en la piel tiene que ser grande con el fin de alcanzar una concentración en sangre terapéuticamente eficaz de asenapina; y la asenapina no se usa eficazmente debido a su baja eficacia de uso. Además, los presentes inventores han encontrado problemas porque la combinación de un ácido orgánico y/o una sal de ácido orgánico tal cuales en el momento de producción con el fin de mejorar la permeabilidad de la piel a la asenapina da como resultado estabilidad insuficiente en el tiempo de la permeabilidad de la piel, y una gran variación en la permeabilidad de la piel entre las preparaciones farmacéuticas que van a obtenerse.

45 La presente invención se ha realizado en vista de los problemas de las técnicas convencionales, y un objeto de la presente invención es proporcionar un parche y un método para producir el mismo, teniendo el parche una permeabilidad de la piel suficientemente alta a la asenapina sin incorporar un ácido orgánico en una capa de agente adhesivo, y siendo excelente en la estabilidad de producción y estabilidad en el tiempo de la permeabilidad de la piel.

Solución a los problemas

50 Los presentes inventores han llevado a cabo un estudio concienzudo para alcanzar el objeto anterior. Como

resultado, los inventores han encontrado lo siguiente. Específicamente, en un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se mezcla con acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D_{50} en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula está dentro de un intervalo particular, de tal manera que el diámetro de partícula D_{50} se vuelva igual o más pequeño que un tamaño particular. Esto hace posible generar (sintetizar) diacetato de sodio a partir del acetato de sodio, e incorporar de manera estable el diacetato de sodio y la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable en la capa de agente adhesivo del parche obtenido. Además, los inventores han encontrado que el parche así obtenido, es decir, el parche que comprende la capa de agente adhesivo que contiene el diacetato de sodio y la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable, tiene una permeabilidad de la piel suficientemente alta a la asenapina sin incorporar un ácido orgánico en la capa de agente adhesivo, y también que la permeabilidad de la piel se mantiene suficientemente alta durante un periodo prolongado. Estos hallazgos han conducido a la terminación de la presente invención.

Específicamente, un método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, caracterizado porque el método comprende:

una etapa de preparación de mezcla para mezclar asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D_{50} en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula es de 40 a 1000 μm , de tal manera que el acetato de sodio y el diacetato de sodio generado (sintetizado) a partir del acetato de sodio tienen un diámetro de partícula D_{50} de 10 μm o más pequeño, obteniendo de ese modo una mezcla que contiene el diacetato de sodio y la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable;

y una etapa de formación de capa de agente adhesivo para formar la capa de agente adhesivo que comprende el diacetato de sodio, la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable, y un agente de base adhesivo sensible a la presión, usando una composición de capa de agente adhesivo obtenida mezclando la mezcla con el agente de base adhesivo sensible a la presión.

En el método para producir un parche de la presente invención, al medir la capa de agente adhesivo obtenida mediante un método de difracción de rayos X, una intensidad de pico derivada del diacetato de sodio es preferiblemente mayor que una intensidad de pico derivada del acetato de sodio.

Además, en el método para producir un parche de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable de asenapina es preferiblemente maleato de asenapina; preferiblemente, no se añade ácido acético a la composición de capa de agente adhesivo.

Además, en el método para producir un parche de la presente invención, la composición de capa de agente adhesivo preferiblemente comprende además palmitato de isopropilo; más preferiblemente, una razón en masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al palmitato de isopropilo (una masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en términos de asenapina libre:una masa del palmitato de isopropilo) es de 1:0,1 a 1:10.

Un parche de la presente invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, caracterizado porque el parche se obtiene mediante el método para producir un parche de la presente invención.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención hace posible proporcionar un parche y un método para producir el mismo, teniendo el parche una permeabilidad de la piel suficientemente alta a la asenapina sin incorporar un ácido orgánico en una capa de agente adhesivo, y siendo excelente en la estabilidad en el tiempo de la permeabilidad de la piel.

Además, el método para producir un parche de la presente invención no tiene necesidad de añadir un ácido orgánico tal como ácido acético en el momento de producción, lo que hace posible reducir la variación en la permeabilidad de la piel al fármaco entre preparaciones farmacéuticas que van a obtenerse.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra distribuciones de diámetro de partícula de acetato de sodio antes del mezclado y de mezclas obtenidas en el ejemplo 1 y en el ejemplo comparativo 2.

[Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra distribuciones de diámetro de partícula de mezclas obtenidas en el ejemplo 1 y en el ejemplo comparativo 3.

[Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra tasas de permeación en la piel de asenapina en parches obtenidos en el ejemplo 1 y en los ejemplos comparativos 1 y 2.

[Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra cantidades de permeación en la piel acumulativas de asenapina en

los parches obtenidos en el ejemplo 1 y en los ejemplos comparativos 1 y 2.

[Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra tasas de permeación en la piel de asenapina en parches obtenidos en los ejemplos 2, 5 a 11.

5 [Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra tasas de permeación en la piel de asenapina en parches obtenidos en los ejemplos 2 a 4.

Descripción de las realizaciones

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle basándose en realizaciones preferidas de la misma. En primer lugar, se describirá un método para producir un parche de la presente invención.

10 El método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, caracterizado porque el método comprende:

15 una etapa de preparación de mezcla para mezclar asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D_{50} en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula es de 40 a 1000 μm , de tal manera que el acetato de sodio y el diacetato de sodio generado a partir del acetato de sodio tienen un diámetro de partícula D_{50} de 10 μm o más pequeño, obteniendo de ese modo una mezcla que contiene el diacetato de sodio y la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable; y

una etapa de formación de capa de agente adhesivo para formar la capa de agente adhesivo que comprende el diacetato de sodio, la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable, y un agente de base adhesivo sensible a la presión, usando una composición de capa de agente adhesivo obtenida mezclando la mezcla con el agente de base adhesivo sensible a la presión.

20 Etapa de preparación de mezcla

25 En el método para producir un parche de la presente invención, en primer lugar se mezcla asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D_{50} en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula es de 40 a 1000 μm , de tal manera que el acetato de sodio y el diacetato de sodio generado a partir del acetato de sodio tienen un diámetro de partícula D_{50} de 10 μm o más pequeño. Por tanto, se obtiene una mezcla que contiene el diacetato de sodio y la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable.

30 Normalmente, puede obtenerse diacetato de sodio a través de cristalización después de que el ácido acético y el acetato de sodio se mezclen en agua en una razón molar (el número de moles de ácido acético:el número de moles de acetato de sodio) de 1:1 y entonces se retira el agua. Los presentes inventores han encontrado que el diacetato de sodio puede generarse a partir de acetato de sodio mezclando el acetato de sodio con asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en las condiciones particulares. Además, los inventores han encontrado que incorporando diacetato de sodio así generado en una capa de agente adhesivo de un parche hace posible obtener un parche que tiene una permeabilidad de la piel suficientemente alta a la asenapina. Además, los inventores han encontrado que puede producirse un parche sin usar ácido acético y agua, de modo que es posible suprimir reducciones en los rendimientos del parche obtenido, tal como una reducción en la descomposición de un fármaco o similares en el procedimiento de producción, una reducción en la estabilidad en el tiempo durante el almacenamiento, y una reducción en la permeabilidad de la piel en el tiempo.

Asenapina

40 La asenapina según la presente invención se refiere a trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol, y se conoce como fármaco para su uso normalmente en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente esquizofrenia. Tal asenapina puede estar en una forma libre, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de estas. Sin embargo, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable de asenapina, y más preferible es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de asenapina, desde el punto de vista de que la estabilidad de almacenamiento es excelente y de que se suprime el cambio de color de la capa de agente adhesivo debido a la descomposición de asenapina, y desde el punto de vista de que se suprime la irritación de la piel. Generalmente, el fármaco está preferiblemente en una forma libre desde el punto de vista de que se mejora la permeabilidad de la piel. No obstante, en la presente invención, se muestra una excelente permeabilidad de la piel a la asenapina incluso en un parche obtenido usando asenapina en una forma de sal tal como se describe anteriormente.

50 Los ejemplos de un ácido en la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de asenapina 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. Entre estos, es preferible el ácido clorhídrico o ácidos polibásicos tales como ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico y ácido tartárico, y es más preferible el ácido maleico, desde el punto de vista de que se mejora adicionalmente la permeabilidad de la piel a la asenapina.

Además, el diámetro medio de partícula de la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 3 a 50 μm . Obsérvese que el diámetro medio de partícula de la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable puede obtenerse mediante un método común en un análisis de imagen usando un microscopio óptico o una medición usando un analizador de distribución de diámetro de partícula. Además, en el caso de emplear el análisis de imagen, el diámetro de partícula significa el diámetro máximo en una sección transversal de una partícula; en un caso en el que una partícula no tiene una sección transversal circular, el diámetro de partícula significa una distancia entre dos puntos en la línea de borde de la sección transversal de la partícula, seleccionándose la distancia entre los dos puntos de tal manera que la distancia sea la más grande.

10 Acetato de sodio

El acetato de sodio según la presente invención tiene que tener un diámetro de partícula D_{50} de 40 a 1000 μm antes del mezclado con la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable, indicando D_{50} un diámetro de partícula en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula. Si el diámetro de partícula D_{50} del acetato de sodio es menor que el límite inferior, no puede generarse diacetato de sodio de manera suficiente. Además, en algunos casos se requiere una etapa adicional de molido para hacer que el diámetro de partícula del acetato de sodio esté dentro del intervalo de diámetro de partícula, aumentando el coste de producción. Por otro lado, si el diámetro de partícula D_{50} supera el límite superior, se incrementan el tiempo requerido para el mezclado y el coste de producción, y no puede generarse diacetato de sodio de manera suficiente. Además, un diámetro de partícula de este tipo D_{50} del acetato de sodio antes del mezclado es particularmente de manera preferible de 40 a 700 μm , y es preferiblemente del 10 al 1000% mayor que el diámetro de partícula D_{50} del acetato de sodio después del mezclado y el diacetato de sodio generado a partir del acetato de sodio, desde el punto de vista de que el diacetato de sodio tiende a ser generado más eficazmente y en una cantidad suficiente.

Tal acetato de sodio sólo necesita tener un diámetro de partícula dentro del intervalo descrito anteriormente, y los que se comercializan generalmente pueden usarse de manera apropiada. El acetato de sodio se comercializa normalmente en forma de cristal hidratado o anhidro, y puede usarse cualquiera de los dos. Sin embargo, el índice de agua cristalizada en el acetato de sodio es preferiblemente pequeño, y es más preferible cristal anhidro, desde el punto de vista de evitar incidencias tales como precipitación de cristal durante el almacenamiento, cambio de color y una disminución en la permeabilidad de la piel en el parche cuando el acetato de sodio está contenido en la capa de agente adhesivo.

Obsérvese que, en la presente invención, la distribución de diámetro de partícula del acetato de sodio puede obtenerse realizando una medición en una disolución de dispersión en la cual el acetato de sodio se dispersa en acetato de etilo, la medición realizada según un método de dispersión de luz láser (instrumento usado: analizador de distribución de diámetro de partícula de dispersión de luz láser (fabricado por Otsuka Electronics Co., Ltd., modelo DLS-7000), salida de láser Ar: 75 mW).

Una razón de mezclado entre el acetato de sodio y la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable (el número de moles del acetato de sodio:un número total de moles de la asenapina y una sal farmacéuticamente aceptable) es preferiblemente de 1,5:1 a 6:1, más preferiblemente de 4:1. En ambos casos, cuando la cantidad del acetato de sodio es menor que el límite inferior y cuando la cantidad supera el límite superior, la cantidad de diacetato de sodio generada disminuye, y tiende a ser difícil obtener un parche que tenga una permeabilidad de la piel suficientemente alta a la asenapina.

El mezclado se lleva a cabo de tal manera que el acetato de sodio y el diacetato de sodio generado a partir del acetato de sodio tengan un diámetro de partícula D_{50} de 10 μm o menor mediante el mezclado. Si el diámetro de partícula D_{50} supera el límite superior, no se genera diacetato de sodio de manera suficiente. En la presente invención, el diámetro de partícula D_{50} del acetato de sodio y del diacetato de sodio es un diámetro de partícula en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula de una combinación del acetato de sodio con el diacetato de sodio. En un caso en el que el acetato de sodio no se conserva debido a la síntesis del diacetato de sodio, el diámetro de partícula D_{50} es un diámetro de partícula en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula del diacetato de sodio.

Una distribución de diámetro de partícula de este tipo puede obtenerse midiendo el diámetro de partícula de un componente insoluble en una disolución de dispersión que se obtiene añadiendo una mezcla obtenida mezclando el acetato de sodio con la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable en acetato de etilo, la medición realizada según un método de dispersión de luz láser (instrumento usado: analizador de distribución de diámetro de partícula de dispersión de luz láser (fabricado por Otsuka Electronics Co., Ltd., modelo DLS-7000), salida de láser Ar: 75 mW). Obsérvese que un método de medición de este tipo hace posible obtener el diámetro de partícula D_{50} en una distribución de diámetro de partícula de la mezcla de la que se excluyen la asenapina y una sal farmacéuticamente aceptable, es decir, el diámetro de partícula D_{50} del diacetato de sodio y el acetato de sodio (si se conserva) porque la asenapina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma están disueltas en acetato de etilo, de modo que los diámetros de partícula de estos no se reflejan en la distribución de diámetro de partícula de la disolución de dispersión.

Como método para mezclar la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable con el acetato de sodio tal como se describe anteriormente, se ejemplifica mezclado por contacto o mezclado por molienda. El mezclado por contacto significa mezclado por el cual el acetato de sodio y la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se ponen en contacto entre sí, recibiendo un impacto entre sí. El mezclado por molienda significa mezclado por el cual el acetato de sodio y la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma reciben un impacto entre sí mientras se muelen.

Los ejemplos del mezclado por contacto incluyen métodos en los que la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable y el acetato de sodio se colocan en un recipiente y se mezclan usando un mezclador de hélice, un mezclador de paletas, un mezclador de ancla, un mezclador planetario, una mezcladora en V (V-Shell), un mezclador Henschel o similares con cizallamiento bajo a una velocidad de cizallamiento de aproximadamente 1 a 1000 segundos⁻¹. Entre estos, un mezclador de hélice, una mezcladora en V o un mezclador Henschel se usa preferiblemente en el mezclado por contacto. Además, por ejemplo, en el caso en el que se usa el mezclador de hélice en tal mezclado por contacto, es preferible realizar el mezclado de tal manera que no volatilice un disolvente añadido según sea necesario, que se describirá después, en un recipiente que tiene una capacidad de 10 ml a 5000 l (el volumen de la mezcla: de 10 ml a 5000 l), durante un periodo de 30 a 120 minutos con el número de revoluciones de 50 a 200 rpm.

Los ejemplos del mezclado por molienda incluyen métodos en los que la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable y el acetato de sodio se colocan en un recipiente y se mezclan usando un molino de mortero y mano de mortero, un molino de molienda rotatorio, un molino de bolas, un laminador, un molino de vibración, un molino de muelas de piedra, un molino de tipo molinillo de café, un homogeneizador, un molino de chorro o similares. Entre estos se usa preferiblemente un homogeneizador en el mezclado por molienda. En el caso en el que se usa un homogeneizador de este tipo, es preferible realizar el mezclado de tal manera que no se volatilice un disolvente añadido según sea necesario, que se describirá más adelante, en un recipiente que tiene una capacidad de 10 ml a 5000 l (el volumen de la mezcla: de 10 ml a 5000 l) durante de 30 a 120 minutos.

En el mezclado por contacto y el mezclado por molienda, puede añadirse adicionalmente un disolvente según sea necesario a la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el acetato de sodio. Los ejemplos de un disolvente de este tipo incluyen tolueno, etanol, metanol, acetato de etilo y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Cuando se añade el disolvente, la cantidad añadida es preferiblemente del 50% en masa o menos con respecto a la totalidad de la composición de capa de agente adhesivo resultante considerando la compatibilidad con un agente de base adhesivo sensible a la presión que se describirá más adelante, aunque la cantidad no puede generalizarse porque depende también del método de mezclado empleado. Además, en el mezclado por contacto y el mezclado por molienda, puede añadirse además un ablandador que se describirá más adelante.

Tal mezclado hace posible generar diacetato de sodio a partir del acetato de sodio. La mezcla resultante contiene la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable y el diacetato de sodio, y puede contener además el disolvente y un residuo del acetato de sodio usado para la síntesis del diacetato de sodio. En el caso en el que el acetato de sodio está contenido, un contenido del mismo es preferiblemente del 10% en masa o menos, más preferiblemente del 5% en masa o menos, con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante desde el punto de vista de evitar una disminución en la estabilidad del parche como preparación farmacéutica. En la presente invención, incluso si el contenido del acetato de sodio es menor que el límite inferior, se muestra una excelente permeabilidad de la piel a la asenapina.

En la presente invención, puede comprobarse si se genera diacetato de sodio observando una disminución en una intensidad de pico derivada de acetato de sodio y una aparición de un pico derivado de diacetato de sodio en una medición mediante un método de difracción de rayos X (rayos X: $\text{CuK}\alpha$). En la presente invención, desde el punto de vista de que se mejoran adicionalmente la estabilidad de la preparación farmacéutica y la estabilidad en el tiempo de la permeabilidad de la piel a la asenapina en el parche, al medir la capa de agente adhesivo obtenida mediante el método de difracción de rayos X, una intensidad de pico derivada del diacetato de sodio es preferiblemente mayor que una intensidad de pico derivada del acetato de sodio. Además, según el método de producción de la presente invención, incluso si está contenida una sal de ácido orgánico distinta de diacetato de sodio, incorporar diacetato de sodio generado en la capa de agente adhesivo hace posible obtener un parche que tiene una permeabilidad de la piel suficientemente alta a la asenapina, una excelente estabilidad en el tiempo de la permeabilidad de la piel, y una variación reducida en la permeabilidad de la piel entre estas preparaciones farmacéuticas. Más preferiblemente, no se observa intensidad de pico derivada del acetato de sodio desde el punto de vista de mejorar adicionalmente la estabilidad en el tiempo de la preparación farmacéutica obtenida suprimiendo la síntesis del ácido acético volátil, y reduciendo adicionalmente la variación en la permeabilidad de la piel entre estas preparaciones farmacéuticas. Obsérvese que el diacetato de sodio puede estar en un estado disuelto.

Etapa de formación de capa de agente adhesivo

En el método para producir un parche de la presente invención, a continuación, se forma la capa de agente adhesivo que comprende el diacetato de sodio, la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable, y un agente de base adhesivo sensible a la presión, usando una composición de capa de agente adhesivo obtenida mezclando la mezcla

con el agente de base adhesivo sensible a la presión.

La composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el agente de base adhesivo sensible a la presión y la mezcla que contiene el diacetato de sodio, la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable y, según sea necesario, el acetato de sodio y/o el disolvente.

- 5 El contenido del diacetato de sodio es preferiblemente del 0,3 al 10% en masa, más preferiblemente del 0,5 al 6,0% en masa, con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante. Si el contenido del diacetato de sodio es menor que el límite inferior, la permeabilidad de la piel a la asenapina tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación de la piel.

- 10 Obsérvese que el contenido del diacetato de sodio en la capa de agente adhesivo obtenida puede obtenerse basándose en: el número de moles del acetato de sodio usados como materia prima; y una razón de pico entre una intensidad de pico derivada del diacetato de sodio y una intensidad de pico derivada del acetato de sodio, que se miden mediante un análisis de rayos X.

- 15 Además, en el parche de la presente invención, una razón molar de la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable con respecto al diacetato de sodio, es decir, una razón de un número total de moles de la asenapina y una sal farmacéuticamente aceptable con respecto al número de moles del diacetato de sodio (el número de moles de la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable: el número de moles del diacetato de sodio) en la capa de agente adhesivo obtenida es preferiblemente de 1:0,5 a 1:4, más preferiblemente de 1:0,75 a 1:2. Si el contenido del diacetato de sodio es menor que el límite inferior, el efecto de mejorar la permeabilidad de la piel a la asenapina debido al diacetato de sodio incorporado en la capa de agente adhesivo tiende a no mostrarse suficientemente. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, propiedades adhesivas tales como pegajosidad y fuerza adhesiva a la piel tienden a disminuir.

- 20 Al mismo tiempo, un contenido total de la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable no puede generalizarse porque depende del objetivo y propósito del tratamiento. Sin embargo, un total de una masa de la asenapina y una masa de la sal farmacéuticamente aceptable en términos de asenapina libre es preferiblemente del 1 al 15% en masa, más preferiblemente del 1,5 al 12% en masa, y adicionalmente de manera preferible del 2 al 10% en masa, con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante. Si el contenido total de la asenapina y de la sal farmacéuticamente aceptable es menor que el límite inferior, la cantidad de permeación en la piel tiende a disminuir, de modo que es necesario aumentar el área del parche. Por otro lado, si el contenido total supera el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación de la piel o tienden a disminuir propiedades adhesivas tales como pegajosidad y fuerza adhesiva a la piel.

Agente de base adhesivo sensible a la presión

- 35 La composición de capa de agente adhesivo según la presente invención se obtiene mezclando adicionalmente la mezcla con al menos un agente de base adhesivo sensible a la presión. Un método de mezclado de este tipo no está particularmente limitado. Los ejemplos del agente de base adhesivo sensible a la presión incluyen (co)polímeros de éster (met)acrílico, agentes adhesivos a base de caucho, polímeros de silicona, agentes adhesivos a base de poliuretano, y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

- 40 Los (co)polímeros de éster (met)acrílico son (co)polímeros que contienen éster acrílico y/o éster metacrílico como unidad(es) de monómero principal(es) y, si es necesario, un monómero secundario copolimerizado con el mismo. Los 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. Desde el punto de vista de que la adhesión del parche se vuelve más excelente, se usa preferiblemente (met)acrilato de 2-etilhexilo. Además, el monómero secundario no está particularmente limitado. Los ejemplos del mismo incluyen N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, ácido (met)acrílico, acetato de vinilo y similares.

- 45 Los ejemplos de los agentes adhesivos a base de caucho incluyen cauchos naturales, poliisobutileno, (co)polímeros de alquívínil éter, poliisopropeno, polibutadieno, copolímeros de estireno-butadieno, copolímeros de estireno-isopropeno, copolímeros de bloque de estireno-isopropeno-estireno, y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

- 50 En la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención, el agente de base adhesivo sensible a la presión es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de bloque de estireno-isopropeno-estireno, (co)polímeros de éster (met)acrílico, poliisobutileno y polímeros de silicona, desde el punto de vista de que la adhesión y la permeabilidad de la piel a un fármaco que incluye asenapina tienden a mejorar adicionalmente. Más preferiblemente, se usa un copolímero de bloque de estireno-isopropeno-estireno solo, o se usan un copolímero de bloque de estireno-isopropeno-estireno y poliisobutileno en combinación.

- 55 El contenido de un agente de base adhesivo sensible a la presión de este tipo es tal que un contenido total de los agentes de base adhesivos sensibles a la presión es preferiblemente del 10 al 95% en masa, más preferiblemente

del 13 al 85% en masa, con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante. Si el contenido total de los agentes de base adhesivos sensibles a la presión es menor que el límite inferior, la adhesividad del parche obtenido a la piel tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido total supera el límite superior, la cantidad de permeación en la piel de asenapina disminuye, de modo que la concentración en sangre tiende a ser insuficiente.

5 Aditivo, etc.

La composición de capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además, según sea necesario, aditivos tales como un agente de pegajosidad, un ablandador, un estabilizador y un potenciador de la absorción (potenciador de la permeación), a menos que los efectos de la presente invención no se vean afectados.

10 Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas de hidrocarburos saturados alicíclicos; derivados de colofonia tales como colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia y colofonia maleica; resinas fijadoras a base de terpeno; resinas fijadoras a base de petróleo; y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, se usan preferiblemente resinas fijadoras a base de petróleo desde el punto de vista de propiedades físicas farmacéuticas tales como cohesión y adhesión. En el caso en el que la composición de la capa de agente adhesivo según la presente invención comprende un agente de pegajosidad de este tipo, una razón en masa de un contenido del agente de pegajosidad con respecto al contenido total de los agentes de base adhesivos sensibles a la presión en la capa de agente adhesivo obtenida (una masa total de los agentes de base adhesivos sensibles a la presión:una masa del agente de pegajosidad) es preferiblemente de 1:6 a 1,5:1 (más preferiblemente de 1:5 a 1:1). Si el contenido del agente de pegajosidad es menor que el límite inferior, la fuerza adhesiva del parche obtenido a la piel tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo obtenida tiende a disminuir, y el dolor durante el despegado tiende a aumentar.

25 Los 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, aceite de resina y aceite de cacahuete, aceites de silicona; cauchos líquidos tales como polibuteno y poliisopropeno; y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, desde el punto de vista de propiedades físicas farmacéuticas, se usa preferiblemente parafina líquida. En el caso en el que la composición de la capa de agente adhesivo según la presente invención comprende un ablandador de este tipo, una razón en masa de un contenido del ablandador con respecto al contenido total de los agentes de base adhesivos sensibles a la presión en la capa de agente adhesivo obtenida (la masa total de los agentes de base adhesivos sensibles a la presión:una masa del ablandador) es preferiblemente de 1:6 a 5:1 (más preferiblemente de 1:4 a 3:1). Si el contenido del ablandador es menor que el límite inferior, la fuerza adhesiva del parche obtenido a la piel tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo obtenida tiende a disminuir, y la capa de agente adhesivo o la pegajosidad tiende a permanecer sobre la piel después del despegado.

40 Los ejemplos del estabilizador que pueden usarse adecuadamente incluyen tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico y derivados de éster del mismo, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, desde el punto de vista de propiedades físicas farmacéuticas, apariencia y efecto estabilizante del fármaco, se usa más preferiblemente dibutilhidroxitolueno. En el caso en el que la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende un estabilizador de este tipo, un contenido del mismo es preferiblemente del 0,1 al 3% en masa con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante. Si el contenido del estabilizador es menor que el límite inferior, la estabilidad de cada componente en el parche tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir.

45 Los ejemplos del potenciador de la absorción que pueden usarse adecuadamente incluyen alcoholes alifáticos tales como alcohol isoestearílico; ácidos grasos tales como ácido cáprico; derivados de ácidos grasos 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 estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, desde el punto de vista de que la permeabilidad de la piel a la asenapina tiende a mejorar notablemente, se usan preferiblemente monolaurato de propilenglicol y palmitato de isopropilo, y se usa más preferiblemente palmitato de isopropilo. En el caso en el que la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende un potenciador de la absorción de este tipo, un contenido del mismo es preferiblemente del 2 al 40% en masa con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante. Si el contenido del potenciador de la absorción es menor que el límite inferior, la permeabilidad de la piel a un fármaco tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, el potenciador de la absorción se separa de la capa de agente adhesivo, de modo que la adhesión de la capa de agente adhesivo tiende a deteriorarse. En el caso en el que el potenciador de la absorción es el monolaurato de propilenglicol, un contenido del mismo es más preferiblemente del 3 al 10% en masa con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante.

60 Además, en la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención, se usa de manera particularmente preferible palmitato de isopropilo entre los potenciadores de la absorción, desde el punto de vista de

alcanzar a nivel terapéuticamente eficaz de concentración en plasma de asenapina que es la mayor que nunca se ha alcanzado, y haciendo posible también suprimir suficientemente la concentración en plasma de un metabolito de asenapina.

5 Los presentes inventores han encontrado que incorporar una combinación de asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, palmitato de isopropilo, y un agente de base adhesivo en una capa de agente adhesivo que va a obtenerse permite que la permeabilidad de la piel a la asenapina sea la mayor que nunca se ha alcanzado, y hace posible alcanzar un nivel terapéuticamente eficaz de concentración en plasma de asenapina que es suficientemente mayor que el que nunca se ha alcanzado. Además, los inventores han encontrado que la administración de asenapina usando un parche de este tipo puede suprimir suficientemente la concentración en plasma de un metabolito de asenapina.

10 En el caso en el que la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el palmitato de isopropilo, un contenido del mismo es preferiblemente del 2 al 15% en masa, más preferiblemente del 5 al 12% en masa, con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante. Si el contenido del palmitato de isopropilo es menor que el límite inferior, tiende a no obtenerse el efecto de mejorar adicionalmente la concentración en plasma de asenapina y tiende a ser difícil de suprimir suficientemente la cantidad de un metabolito de asenapina en plasma. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación de la piel.

15 Además, en el caso en el que la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el palmitato de isopropilo, una razón en masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al palmitato de isopropilo, es decir, una razón del total de la masa de la asenapina y la masa de la sal farmacéuticamente aceptable en términos de asenapina libre con respecto a masa del palmitato de isopropilo (la masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de asenapina libre: la masa del palmitato de isopropilo) en la capa de agente adhesivo obtenida es preferiblemente de 1:0,1 a 1:10, más preferiblemente de 1:0,5 a 1:5. Si el contenido del palmitato de isopropilo es menor que el límite inferior, tiende a no obtenerse el efecto de mejorar adicionalmente la concentración en plasma de asenapina y tiende a ser difícil de suprimir suficientemente la cantidad de un metabolito de asenapina en plasma. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación de la piel.

20 Además, en el caso en el que la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención comprende estos aditivos, el contenido total es preferiblemente del 85% en masa o menos con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante.

25 Además, la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además ácido acético. Sin embargo, en la presente invención, preferiblemente no se añade ácido acético desde el punto de vista de que el parche obtenido tiene una permeabilidad de la piel que se mantiene suficientemente alta durante un periodo prolongado, y que se suprime la irritación de la piel. Según la presente invención, un parche que tiene una permeabilidad de la piel suficientemente alta puede obtenerse sin añadir ácido acético tal como se describe anteriormente. Por tanto, es posible reducir la variación en la permeabilidad de la piel al fármaco entre preparaciones farmacéuticas que van a obtenerse.

30 Además, la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención preferiblemente no comprende agua de manera sustancial. Puesto que la composición de capa de agente adhesivo según la presente invención está constituida principalmente por componentes hidrófobos, si el contenido en agua supera el 10% en masa, el agua se separa de la capa de agente adhesivo, de modo que la adhesión de la capa de agente adhesivo tiende a deteriorarse. En este caso, la frase no comprende agua de manera sustancial significa que no se añade agua intencionadamente en el momento de la producción, y que el contenido en agua determinado mediante una medición según el método de Karl Fischer basado en la Farmacopea Japonesa es menor que el 10% con respecto a toda la capa de agente adhesivo resultante.

35 El método para formar la capa de agente adhesivo según la presente invención no está particularmente limitado, y pueden emplearse métodos convencionalmente conocidos según sea apropiado. Un ejemplo de los mismos incluye un método en el que la composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre una superficie de una capa de soporte hasta un grosor deseado (normalmente, el grosor después del secado es aproximadamente de 10 a 1000 μm), seguido por, según sea necesario, calentamiento y secado para eliminar un disolvente, y el corte resultante en un tamaño deseado.

40 La capa de soporte no está particularmente limitada, y las conocidas convencionalmente pueden usarse según sea apropiado. Los ejemplos del material de una capa de soporte de este tipo 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, poliuretano y otros materiales similares. Los ejemplos de la forma de la capa de soporte incluyen películas; láminas; artículos porosos con forma de lámina; artículos espumados con forma de lámina; materiales textiles tales como materiales textiles tejidos, materiales textiles de punto y materiales textiles no tejidos; laminados de los mismos; y similares. En la presente invención, el grosor de la capa de soporte no está particularmente limitado, pero normalmente un grosor

preferible es aproximadamente de 2 a 3000 μm .

Las condiciones de calentamiento pueden seleccionarse según sea apropiado, dependiendo del disolvente. La condición de temperatura es de manera preferible normalmente de 60 a 120°C, y el periodo de calentamiento es de manera preferible normalmente de 2 a 30 minutos.

- 5 El método para producir un parche de la presente invención hace posible obtener, tal como se describe anteriormente, el parche de la presente invención que comprende: una capa de soporte; y una capa de agente adhesivo que comprende el diacetato de sodio y la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable.

Además, el método para producir un parche de la presente invención puede comprender además una etapa de laminar una capa de revestimiento desprendible sobre una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta a la capa de soporte. El revestimiento desprendible sólo necesita poder cubrir la capa de agente adhesivo antes de usar el parche y poder retirarse desprendiéndolo cuando se usa. Los ejemplos del revestimiento desprendible incluyen políesteres tales como poli(tereftalato de etileno) y poli(naftalato de etileno); poliolefinas tales como polietileno y polipropileno; poli(cloruro de vinilo); poli(cloruro de vinilideno); celulosas o derivados de las mismas tal como papel; y nailon, aluminio y similares en forma de película. Además, desde el punto de vista de facilitar el desprendimiento de la capa de agente adhesivo, un revestimiento desprendible de este tipo usado está sometido preferiblemente a recubrimiento superficial (proceso de desprendimiento) usando un agente de desprendimiento tal como silicona o una resina fluorada (Teflon(marca registrada)) o similares).

En el caso en el que la capa de revestimiento desprendible se lamina adicionalmente en el método para producir un parche de la presente invención, la etapa de formación de capa de agente adhesivo puede incluir: en primer lugar, aplicar la composición de capa de agente adhesivo sobre una superficie de la capa de revestimiento desprendible para formar una capa de agente adhesivo; y luego laminar la capa de soporte sobre una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta a la capa de revestimiento desprendible.

A continuación, se describirá el parche de la presente invención. El parche de la presente invención es un parche que comprende la capa de soporte y la capa de agente adhesivo, y puede obtenerse mediante el método descrito anteriormente para producir un parche de la presente invención. El parche se caracteriza porque: la capa de agente adhesivo comprende el diacetato de sodio, la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable, y el agente de base adhesivo sensible a la presión; el diacetato de sodio se genera a partir de acetato de sodio mezclando la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable con el acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D_{50} en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula es de 40 a 1000 μm ; y el mezclado se lleva a cabo de tal manera que el acetato de sodio y el diacetato de sodio generado a partir del acetato de sodio en la mezcla obtenida tengan un diámetro de partícula D_{50} de 10 μm o menor mediante el mezclado.

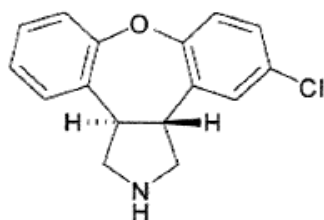
En un parche de este tipo, las composiciones y los contenidos preferidos del diacetato de sodio, la asenapina y una sal farmacéuticamente aceptable, así como el agente de base adhesivo sensible a la presión en la capa de agente adhesivo son tal como se describe anteriormente.

Además, el grosor de la capa de agente adhesivo según la presente invención no está particularmente limitado, y es normalmente de manera aproximada de 10 a 1000 μm . Además, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además un residuo del acetato de sodio usado para la síntesis del diacetato de sodio, el disolvente, el aditivo o similares, a menos que los efectos de la presente invención no se vean afectados. Los contenidos de estos son tal como se describe anteriormente.

Además, en el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprende el palmitato de isopropilo siendo el contenido de la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable en términos de asenapina libre en la capa de agente adhesivo de 3,4 mg (el contenido de maleato de asenapina: 4,8 mg), un área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de la asenapina libre entre 2 y 120 horas durante un periodo que empieza a partir del momento en el que el parche se pone en contacto con la piel durante 24 horas, (AUC_{2-120}) puede ser de 27.000 pg·h/ml o más, más preferiblemente de 27.000 a 40.000 pg·h/ml. Además, un parche de este tipo puede hacer que el AUC_{2-120} de un metabolito de asenapina en este periodo sea del 20% o menos, más preferiblemente del 16% o menos, del AUC_{2-120} de la asenapina libre.

El metabolito de asenapina es un compuesto formado mediante metabolización de la asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo del mismo incluye N-desmetilasenapina representada por la siguiente fórmula (1):

[Fórmula química 1]



(1).

La N-desmetilasenapina no tiene una acción farmacológica como sí la tiene la asenapina. La N-desmetilasenapina tiende a provocar efectos adversos tales como efectos adversos en el sistema cardiovascular en comparación con la asenapina. Por ejemplo, en un caso en el que se administran por vía oral 5 mg de maleato de asenapina (administración sublingual), el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de la asenapina libre durante un periodo entre 10 minutos y 72 horas ($AUC_{0,17-72}$) puede ser de 25.000 a 38.000 pg·h/ml. En este caso, la N-desmetilasenapina tiene un $AUC_{0,17-72}$ de 10.000 a 17.000 pg·h/ml, que es el 40% o más del $AUC_{0,17-120}$ de la asenapina libre. Por el contrario, cuando se administra aproximadamente la misma cantidad (4,8 mg) de asenapina usando el parche de la presente invención que comprende el palmitato de isopropilo en la capa de agente adhesivo, esto hace posible suprimir suficientemente el AUC del metabolito de asenapina mientras que la asenapina libre tiene un AUC equivalente al del caso de la administración oral.

Obsérvese que, en la presente invención, un área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo (AUC) puede obtenerse específicamente mediante el siguiente método. En primer lugar, se administran una vez 3,4 mg en masa de asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de asenapina libre, es decir, un total de una masa de la asenapina y una masa de la sal farmacéuticamente aceptable en términos de asenapina libre, en una preparación farmacéutica. La sangre se recoge a intervalos predeterminados durante un periodo predeterminado (en caso de un parche, un periodo de entre 2 horas y 120 horas después de que el parche se pone en contacto con la piel (el periodo de aplicación es de 24 horas)) para medir cantidades de la asenapina libre y N-desmetilasenapina en el plasma. Luego, se calculan los valores integrados de las curvas de concentración en plasma-tiempo obtenidas con el eje x representando el tiempo y el eje y representando las concentraciones en plasma de la asenapina libre y la N-desmetilasenapina, de modo que pueden obtenerse los AUC.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente basándose en los ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. Obsérvese que, en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos, la determinación de la distribución del diámetro de partícula, la prueba de permeación en la piel, el análisis de rayos X y la prueba de medición de AUC se realizaron respectivamente mediante los métodos ilustrados a continuación.

(Determinación de la distribución del diámetro de partícula)

En primer lugar, se añadió acetato de sodio usado en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos antes del mezclado o una mezcla obtenida en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos a acetato de etilo para dispersar un componente insoluble. Luego, se obtuvo una curva de la distribución del diámetro de partícula empleando un método de dispersión de luz láser (instrumento usado: analizador de distribución de diámetro de partícula de dispersión de luz láser (fabricado por Otsuka Electronics Co., Ltd., modelo DLS-7000), salida de láser Ar: 75 mW). Posteriormente, a partir de la distribución de diámetro de partícula obtenida se obtuvieron cada uno de un diámetro de partícula D_{10} (μm) en un volumen acumulativo del 10%, un diámetro de partícula D_{50} (μm) en un volumen acumulativo del 50%, un diámetro de partícula D_{90} (μm) en un volumen acumulativo del 90%, un diámetro de partícula promedio en volumen (μm) y una posición de pico.

(Prueba de permeación en la piel)

En primer lugar, se aplicó un parche que se había cortado en forma circular de 3 cm^2 y del que se había retirado un revestimiento desprendible al lado córneo de la piel cortada de un ratón sin pelo. Luego, se fijó la piel a una célula de difusión por flujo mantenida a 32°C , de modo que se ubicó el lado de la dermis de la piel sobre el lado de la cámara receptora. Se introdujo una solución salina tamponada con fosfato (32°C) en la cámara receptora a un volumen de flujo de aproximadamente 3 ml por hora. Se recogieron líquidos de muestra de la cámara receptora cada 2 horas o 4 horas durante 24 horas. Se cuantificó cada uno de los líquidos de muestra recogidos para determinar la concentración del fármaco (asenapina) mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Se calculó una cantidad de permeación en la piel de asenapina según la siguiente fórmula:

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

A partir de esto, se hallaron una cantidad de permeación en la piel (tasa de permeación en la piel por hora ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)) y una cantidad de permeación en la piel acumulativa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) en cada periodo. Además, se halló una cantidad de permeación en la piel acumulativa ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$) del fármaco en 24 horas, es decir, hasta transcurridas 24 horas desde el comienzo de la medición. Se calculó una razón de disponibilidad (%) del fármaco según la siguiente fórmula:

razón de disponibilidad (%) = $\{(\text{cantidad de permeación en la piel acumulativa del fármaco en 24 horas})/(\text{contenido de fármaco en } 1 \text{ cm}^2 \text{ de parche})\} \times 100$.

Puede entenderse que un parche que tiene una alta tasa de permeación en la piel y una gran cantidad de permeación en la piel acumulativa tiene una alta permeabilidad de la piel al fármaco.

10 (Análisis de rayos X)

En primer lugar, se realizó un análisis de rayos X sobre diacetato de sodio y acetato de sodio como muestras de referencia. Se colocó una cantidad apropiada de diacetato de sodio o acetato de sodio en un rebaje en una placa de vidrio de medición, y se ajustó la superficie de medición para que fuera plana. Luego, se realizó la medición empleando un aparato y unas condiciones de medición mostradas a continuación:

15 aparato : X' Pert-PRO (fabricado por Spectris Co., LTD.)

rayos X: $\text{CuK}\alpha$

ángulo de exploración: de 5 a 50°

velocidad de exploración: $0,01^\circ/\text{min}$.

20 A partir de los espectros obtenidos, se observaron picos derivados del diacetato de sodio en tres posiciones de $2\theta = 11,1^\circ, 13,6^\circ$ y $22,3^\circ$; al mismo tiempo, se observó un pico derivado del acetato de sodio en una posición de $2\theta = 8,8^\circ$.

Luego, se fijó el lado de la capa de soporte de un parche obtenido en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos a una placa libre de reflexión con una cinta adhesiva de doble cara. Se retiró el revestimiento desprendible de la misma, exponiendo la capa de agente adhesivo. De ese modo, se preparó una muestra de medición. Se realizó un análisis de rayos X en las mismas condiciones que anteriormente. A partir de los espectros obtenidos, se fijó un total de intensidades de pico en las tres posiciones (2θ : $11,1^\circ, 13,6^\circ, 22,3^\circ$) como intensidad de pico derivada de diacetato de sodio; al mismo tiempo, se fijó una intensidad de pico en una posición (2θ : $8,8^\circ$) como intensidad de pico derivada de acetato de sodio.

25 (Prueba de medición de AUC)

En primer lugar, se aplicó un parche (contenido en términos de asenapina libre: 3,4 mg) que se había cortado para tener 8 cm^2 y del que se había retirado un revestimiento desprendible a la parte superior del brazo de cada uno de los hombres adultos sanos (18 personas). Se recogió la sangre cada 4 horas durante un periodo de entre 2 horas y 120 horas después de que se aplicó el parche. Se midieron las cantidades de asenapina libre y N-desmetilasenapina en el plasma mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Obsérvese que se despegó el parche 24 horas después de la aplicación. Luego, se crearon curvas de concentración en plasma-tiempo con el eje x representando el tiempo y el eje y representando las concentraciones en plasma de la asenapina libre y la N-desmetilasenapina. Se calcularon los valores promedio de los valores integrados entre los tiempos de 2 horas y 120 horas en las curvas; de ese modo, se obtuvo un área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo ($\text{AUC}_{2-120} [\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}]$) de cada una de la asenapina libre y la N-desmetilasenapina.

(Ejemplo 1)

40 En primer lugar, se colocaron 6 partes en masa de acetato de sodio, 7 partes en masa de maleato de asenapina (diámetro medio de partícula: $30 \mu\text{m}$) (el número de moles de acetato de sodio:el número de moles de maleato de asenapina=4:1) y 7 partes en masa de parafina líquida junto con 10 partes en masa de tolueno en un recipiente de 50 ml, y se sometieron a mezclado por contacto a temperatura ambiente (25°C) durante 120 minutos usando un mezclador de hélice a 200 rpm. De ese modo, se obtuvo una mezcla.

45 Luego, a esta mezcla, se le añadieron 10 partes en masa de palmitato de isopropilo (IPP), 18 partes en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopropeno-estireno (SIS), 52 partes en masa de una resina fijadora a base de petróleo (nombre comercial: ARKON, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.) y una cantidad apropiada de un disolvente y se mezclaron entre sí. Por tanto, se obtuvo una composición de capa de agente adhesivo homogénea. La tabla 1 muestra la composición de la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo el disolvente tal como tolueno).

50 Posteriormente, se aplicó esta composición de capa de agente adhesivo sobre una superficie de una película de poliéster de $75 \mu\text{m}$ de grosor (capa de revestimiento desprendible) que se había sometido a un proceso de

desprendimiento de tal manera que el grosor después del secado era de 100 μm . Se retiró el tolueno por secado a 60°C durante 20 minutos. Por tanto, se formó una capa de agente adhesivo. Después, se laminó una película de poliéster de 25 μm de grosor (capa de soporte) sobre una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta a la capa de revestimiento desprendible, seguido por corte para obtener así un parche.

5 (Ejemplo comparativo 1)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque: no se usó acetato de sodio y la composición de capa de agente adhesivo tenía una composición mostrada en la tabla 1 (excluyendo el disolvente tal como tolueno).

(Ejemplo comparativo 2)

10 En primer lugar, se colocaron 6 partes en masa de acetato de sodio, 7 partes en masa de maleato de asenapina (diámetro medio de partícula: 30 μm) y 7 partes en masa de parafina líquida junto con 10 partes en masa de tolueno en un recipiente de 50 ml, y se mezclaron a temperatura ambiente (25°C) durante 5 minutos usando un mezclador de hélice con el número de revoluciones a 50 rpm. De ese modo, se obtuvo una mezcla.

15 Luego, a esta mezcla, se le añadieron 10 partes en masa de palmitato de isopropilo (IPP), 18 partes en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopropeno-estireno (SIS), 52 partes en masa de una resina fijadora a base de petróleo (nombre comercial: ARKON, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.) y una cantidad apropiada de un disolvente y se mezclaron entre sí. Por tanto, se obtuvo una composición de capa de agente adhesivo homogénea. La tabla 1 muestra la composición de la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo el disolvente tal como tolueno). Posteriormente, se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque se usó la composición de capa de agente adhesivo así obtenida.

20 (Ejemplo comparativo 3)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque: no se usó maleato de asenapina y la composición de capa de agente adhesivo tenía una composición mostrada en la tabla 1 (excluyendo el disolvente tal como tolueno).

25 [Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
acetato de sodio [partes en masa]	6	-	6	6
maleato de asenapina [partes en masa]	7	7	7	-
IPP [partes en masa]	10	10	10	10
SIS [partes en masa]	18	18	18	18
resina fijadora a base de petróleo [partes en masa]	52	52	52	52
parafina líquida [partes en masa]	7	7	7	7
total	100	94	100	93

30 Se midieron las distribuciones del diámetro de partícula del acetato de sodio usado en cada uno del ejemplo y los ejemplos comparativos antes del mezclado y de las mezclas obtenidas. La figura 1 muestra las curvas de distribución del diámetro de partícula del acetato de sodio antes del mezclado, es decir, el acetato de sodio usado en cada uno del ejemplo y los ejemplos comparativos, y de las mezclas obtenidas en el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 2. La figura 2 muestra las curvas de distribución del diámetro de partícula de las mezclas obtenidas en el ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 3. Además, la tabla 2 muestra cada uno de los diámetros de partícula D_{10} (μm) en un volumen acumulativo del 10%, el diámetro de partícula D_{50} (μm) en un volumen acumulativo del 50%, el diámetro de partícula D_{90} (μm) en un volumen acumulativo del 90%, el diámetro de partícula promedio en volumen (μm) y la posición de pico.

35 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 2, la comparación entre la distribución de diámetro de partícula de la mezcla preparada sin usar maleato de asenapina (ejemplo comparativo 3) y la distribución de diámetro de partícula de la mezcla obtenida en el ejemplo 1 verificó que la mezcla obtenida en el ejemplo 1 tenía un diámetro de partícula suficientemente más pequeño.

[Tabla 2]

	Diámetro de partícula promedio en volumen (μm)	Posición de pico (μm)	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)
acetato de sodio antes del mezclado	401	50, 210, 650	41,0	518	663
Ejemplo 1	9,4	6,0	4,0	6,9	18,4
Ejemplo comparativo 2	18,3	8,5, 22,0	5,6	14,6	35,3
Ejemplo comparativo 3	14,2	8,5, 18,5	5,4	11,8	25,9

Además, se realizó el análisis de rayos X sobre cada uno de los parches obtenidos. Como resultado, en el parche obtenido en el ejemplo 1, solo se observó un pico derivado de diacetato de sodio y no se observó ningún pico derivado de acetato de sodio. Al mismo tiempo, en el parche obtenido en el ejemplo comparativo 1, no se observaron ni un pico derivado de acetato de sodio ni un pico derivado de diacetato de sodio; en el parche obtenido en el ejemplo comparativo 2, solo se observó un pico derivado de acetato de sodio y no se observó ningún pico derivado de diacetato de sodio. La tabla 3 muestra la intensidad de pico en cada parche.

[Tabla 3]

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
acetato de sodio [intensidad de pico]	0	0	11900
diacetato de sodio [intensidad de pico]	29100	0	0

Además, se realizó la prueba de permeación en la piel en los parches obtenidos en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 y 2. La figura 3 muestra las tasas de permeación en la piel de asenapina en los parches obtenidos en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 y 2. La figura 4 muestra las cantidades de permeación en la piel acumulativas de asenapina en los parches obtenidos en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 y 2. Obsérvese que, en las figuras 3 y 4, se representan los valores de los líquidos de muestra recogidos cada 2 horas (a 2, 4, ..., 24 horas) frente al tiempo correspondiente.

Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las tablas 2 y 3 y las figuras 1 a 4, se verificó que, en el método para producir un parche de la presente invención, se mezcló maleato de asenapina con acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D₅₀ estaba dentro de un intervalo particular para hacer que la mezcla tuviera un diámetro de partícula D₅₀ en un valor particular o menor, de modo que se generó diacetato de sodio a partir del acetato de sodio. Además, se verificó que la capa de agente adhesivo comprendía el diacetato de sodio generado a partir del acetato de sodio, y el parche de la presente invención tenía una permeabilidad de la piel suficiente a asenapina. Además, el grado de disminución de la tasa de permeación en la piel era bajo en el parche de la presente invención incluso con el transcurso del tiempo, indicando que se mantuvo la permeabilidad de la piel suficiente durante un periodo prolongado. Además, entre las preparaciones farmacéuticas del parche obtenido mediante el método de producción de la presente invención, la variación en la permeabilidad de la piel era pequeña.

(Ejemplo 2)

En primer lugar, se colocaron 4,9 partes en masa de acetato de sodio, 6 partes en masa de maleato de asenapina (diámetro medio de partícula: 30 μm) (el número de moles de acetato de sodio:el número de moles de maleato de asenapina=4:1) y 29,1 partes en masa de parafina líquida junto con 10 partes en masa de tolueno en un recipiente de 50 ml, y se sometieron a mezclado por contacto a temperatura ambiente (25°C) durante 120 minutos usando un mezclador de hélice con el número de revoluciones a 200 rpm. De ese modo, se obtuvo una mezcla. Obsérvese que se midieron las distribuciones del diámetro de partícula del acetato de sodio antes del mezclado y la mezcla obtenida en este caso. Como resultado, el acetato de sodio antes del mezclado tenía un D₅₀ de 517,6 μm y la mezcla tenía un diámetro de partícula D₅₀ de 6,93 μm .

Luego, a esta mezcla, se le añadieron 5 partes en masa de palmitato de isopropilo (IPP), 15 partes en masa de un copolímero en bloque de estireno-isopropeno-estireno (SIS), 40 partes en masa de una resina fijadora a base de petróleo (nombre comercial: ARKON, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.) y una cantidad apropiada de un disolvente (tolueno) y se mezclaron entre sí. Por tanto, se obtuvo una composición de capa de agente adhesivo homogénea.

Posteriormente, se aplicó esta composición de capa de agente adhesivo sobre una superficie de una película de poliéster de 75 μm de grosor (revestimiento desprendible) que se había sometido a un proceso de desprendimiento de tal manera que el grosor después del secado era de 100 μm . Se retiró el tolueno por secado a 60°C durante 20 minutos. Por tanto, se formó una capa de agente adhesivo. Después, se laminó una película de poliéster de 25 μm de grosor (capa de soporte) sobre una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta al revestimiento desprendible, seguido por corte para obtener así un parche.

Se realizó el análisis de rayos X en el parche obtenido. Como resultado, solo se observó un pico derivado de diacetato de sodio y no se observó ningún pico derivado de acetato de sodio. El contenido del diacetato de sodio en

100 partes en masa de la capa de agente adhesivo (se retiró la capa después del tolueno (disolvente) de la composición de capa de agente adhesivo) en este caso era de 4,9 partes en masa (el número de moles de diacetato de sodio:el número de moles de maleato de asenapina=2:1). La tabla 4 muestra la composición de la capa de agente adhesivo. Además, la tabla 4 también muestra la cantidad del acetato de sodio añadido.

5 (Ejemplo 3)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto porque: la cantidad de maleato de asenapina era de 12 partes en masa, la cantidad de acetato de sodio era de 7,3 partes en masa (el número de moles de acetato de sodio:el número de moles de maleato de asenapina=3:1) y la cantidad de parafina líquida era de 20,7 partes en masa. La tabla 4 muestra la composición de la capa de agente adhesivo en este caso.

10 (Ejemplo 4)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto porque: la cantidad de maleato de asenapina era de 17 partes en masa, la cantidad de acetato de sodio era de 8,7 partes en masa (el número de moles de acetato de sodio:el número de moles de maleato de asenapina=2,5:1) y la cantidad de parafina líquida era de 14,3 partes en masa. La tabla 4 muestra la composición de la capa de agente adhesivo en este caso.

15 (Ejemplo 5)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque: no se usó palmitato de isopropilo (IPP) y la cantidad de parafina líquida era de 34,1 partes en masa. La tabla 5 muestra la composición de la capa de agente adhesivo en este caso.

(Ejemplos 6 a 11)

20 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 2, excepto porque se usaron respectivamente alcohol miristílico, ácido oleico, propilenglicol, octildodecanol, alcohol oleílico y alcohol laurílico en lugar de palmitato de isopropilo (IPP). La tabla 5 muestra las composiciones de las capas de agente adhesivo en este caso.

25 Se realizó la prueba de permeación en la piel en los parches obtenidos en los ejemplos 2 a 11. La figura 5 muestra una relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación (tiempo [h]) y las tasas de permeación en la piel de asenapina (flujo [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]) en los parches obtenidos en los ejemplos 2 y 5 a 11. La figura 6 muestra la relación con respecto a los parches obtenidos en los ejemplos 2 a 4. Además, las tablas 4 y 5 muestran cada una las tasas de permeación en la piel máximas [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$] y las razones de disponibilidad [%] de asenapina. Obsérvese que, en las figuras 5 y 6, se representaron los valores de los líquidos de muestra recogidos cada 2 horas o 4 horas (a 2, 4, 6,... 22, 24 horas; o a 4, 8, 12,... , 20, 24 horas) en cada punto de tiempo medio del intervalo de tiempo mencionado anteriormente (a 1, 3, 5,... , 23 horas; o a 2, 6, 10,... , 22 horas).

30 Además, se realizó la prueba de medición de AUC en el parche obtenido en cada ejemplo. La tabla 4 muestra el AUC (AUC_{2-120} [$\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$]) de cada uno de la asenapina y el metabolito de asenapina en el parche obtenido en el ejemplo 2. Adicionalmente, la tabla 5 muestra el AUC (AUC_{2-120} [$\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$]) de la asenapina obtenida multiplicando el AUC de la asenapina en el ejemplo 2 por una razón de un valor de la cantidad de permeación en la piel acumulativa al fármaco en 24 horas obtenida mediante la prueba de permeación en la piel en cada uno de los ejemplos 5 a 11 con respecto al valor en el ejemplo 2.

35 Además, en el caso en el que se administró el parche obtenido en el ejemplo 2, la proporción de incidencia de efectos adversos en el sistema cardiovascular en la prueba de medición de AUC era del 6%. Obsérvese que cuando se administraron por vía oral 5 mg de maleato de asenapina (administración sublingual) a los hombres adultos sanos (18 personas), el valor promedio del área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de la asenapina libre durante un periodo de entre 10 minutos y 72 horas después de la administración ($\text{AUC}_{0,17-72}$) era de 32.074 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$, el valor promedio del $\text{AUC}_{0,17-72}$ de la N-desmetilasenapina era de 14.299 $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y la proporción de incidencia de efectos adversos en el sistema cardiovascular era del 39%.

[Tabla 4]

	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
maleato de asenapina [partes en masa]	6	12	17
(en términos de forma libre [partes en masa])	(4,3)	(8,5)	(12,1)

diacetato de sodio [partes en masa]	4,9	7,3	8,7
(cantidad de acetato de sodio añadido [partes en masa])	(4,9)	(7,3)	(8,7)
IPP [partes en masa]	5	5	5
SIS [partes en masa]	15	15	15
resina fijadora a base de petróleo [partes en masa]	40	40	40
parafina líquida [partes en masa]	29,1	20,7	14,3
total	100	100	100
tasa de permeación en la piel máxima [$\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$]	18,6	36,4	57,9
razón de disponibilidad [%]	58,9	55,2	62,2
asenapina AUC ₂₋₁₂₀ [pg*h/ml]	33981	-	-
metabolito de asenapina AUC ₂₋₁₂₀ [pg*h/ml]	5432	-	-

[Tabla 5]

	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
maleato de asenapina [partes en masa]	6	6	6	6	6	6	6
(en términos de forma libre [partes en masa])	(4,3)	(4,3)	(4,3)	(4,3)	(4,3)	(4,3)	(4,3)
diacetato de sodio [partes en masa]	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
(cantidad de acetato de sodio añadido [partes en masa])	(4,9)	(4,9)	(4,9)	(4,9)	(4,9)	(4,9)	(4,9)
alcohol miristílico [partes en masa]	-	5	-	-	-	-	-
ácido oleico [partes en masa]	-	-	5	-	-	-	-
propilenglicol [partes en masa]	-	-	-	5	-	-	-
octildodecanol [partes en masa]	-	-	-	-	5	-	-
alcohol oleílico [partes en masa]	-	-	-	-	-	5	-
alcohol laurílico [partes en masa]	-	-	-	-	-	-	5
SIS [partes en masa]	15	15	15	15	15	15	15
resina fijadora a base de petróleo [partes en masa]	40	40	40	40	40	40	40
parafina líquida [partes en masa]	34,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1
total	100	100	100	100	100	100	100
tasa de permeación en la piel máxima [$\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$]	11,7	10,5	5,4	11,7	8,4	9,5	9,8
razón de disponibilidad [%]	36,7	27,4	14,0	29,5	23,7	26,3	28,2
asenapina AUC ₂₋₁₂₀ [pg*h/ml]	21173	15808	8077	17019	13673	15173	16269

Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las tablas 4 y 5 y las figuras 5 y 6, se verificó que el parche de la presente invención tenía una permeabilidad de la piel suficiente a asenapina sin incorporar ácido acético o acetato de sodio. Además, se verificó que particularmente en el caso en el que la capa de agente adhesivo en el parche de la presente invención comprendía palmitato de isopropilo, se hizo posible alcanzar una mayor concentración en plasma de asenapina a un nivel terapéuticamente eficaz. Además, se verificó que un parche de este tipo que comprende palmitato de isopropilo en una capa de agente adhesivo tal como se describió anteriormente pudo suprimir suficientemente la concentración en plasma del metabolito de asenapina y suprimir los efectos adversos.

10 Aplicabilidad industrial

Tal como se describe anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un parche y un método para

5 producir el mismo, teniendo el parche una permeabilidad de la piel suficientemente alta a asenapina sin incorporar un ácido orgánico en una capa de agente adhesivo, y siendo excelente en la estabilidad en el tiempo de la permeabilidad de la piel. Además, el método para producir un parche de la presente invención no tiene necesidad de añadir un ácido orgánico tal como ácido acético en el momento de producción, lo que hace posible reducir la variación en la permeabilidad de la piel del fármaco entre preparaciones farmacéuticas que van a obtenerse.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, comprendiendo el método:
 - 5 una etapa de preparación de mezcla para mezclar asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con acetato de sodio cuyo diámetro de partícula D_{50} en un volumen acumulativo del 50% en una distribución de diámetro de partícula es de 40 a 1000 μm , de tal manera que el acetato de sodio y el diacetato de sodio generado a partir del acetato de sodio tiene un diámetro de partícula D_{50} de 10 μm o más pequeño, obteniendo de ese modo una mezcla que contiene el diacetato de sodio y la asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable; y
 - 10 una etapa de formación de capa de agente adhesivo para formar la capa de agente adhesivo que comprende el diacetato de sodio, la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable, y un agente de base adhesivo sensible a la presión, usando una composición de capa de agente adhesivo obtenida mezclando la mezcla con el agente de base adhesivo sensible a la presión.
- 15 2. Método para producir un parche según la reivindicación 1, en el que, al medir la capa de agente adhesivo mediante un método de difracción de rayos X, una intensidad de pico derivada del diacetato de sodio es mayor que una intensidad de pico derivada del acetato de sodio.
3. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de asenapina es maleato de asenapina.
- 20 4. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que no se añade ácido acético a la composición de capa de agente adhesivo.
5. Método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la composición de capa de agente adhesivo comprende además palmitato de isopropilo.
- 25 6. Método para producir un parche según la reivindicación 5, en el que una razón en masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al palmitato de isopropilo (una masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en términos de asenapina libre:una masa del palmitato de isopropilo) es de 1:0,1 a 1:10.
7. Parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, obtenido el parche por el método para producir un parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

Fig. 1

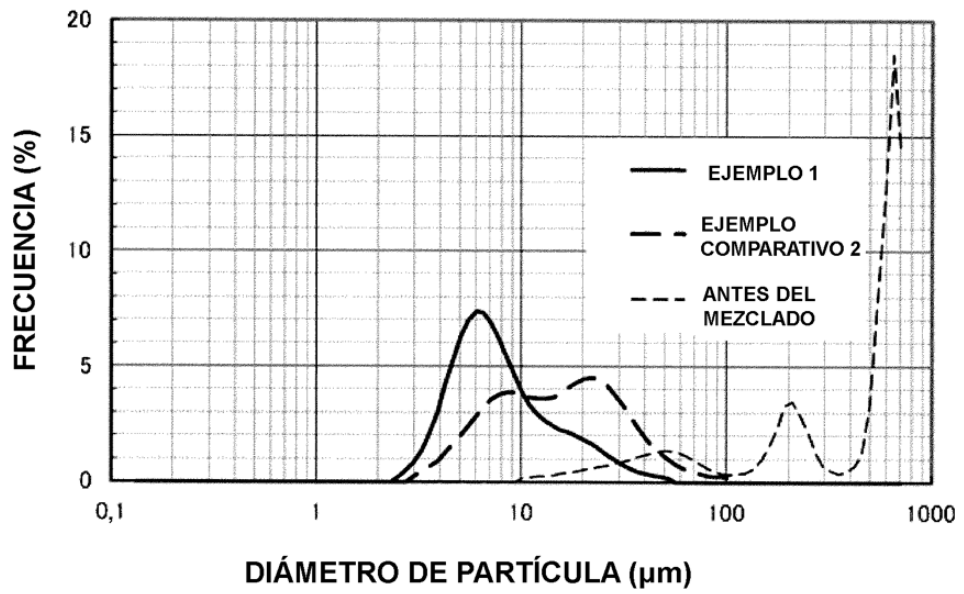


Fig. 2

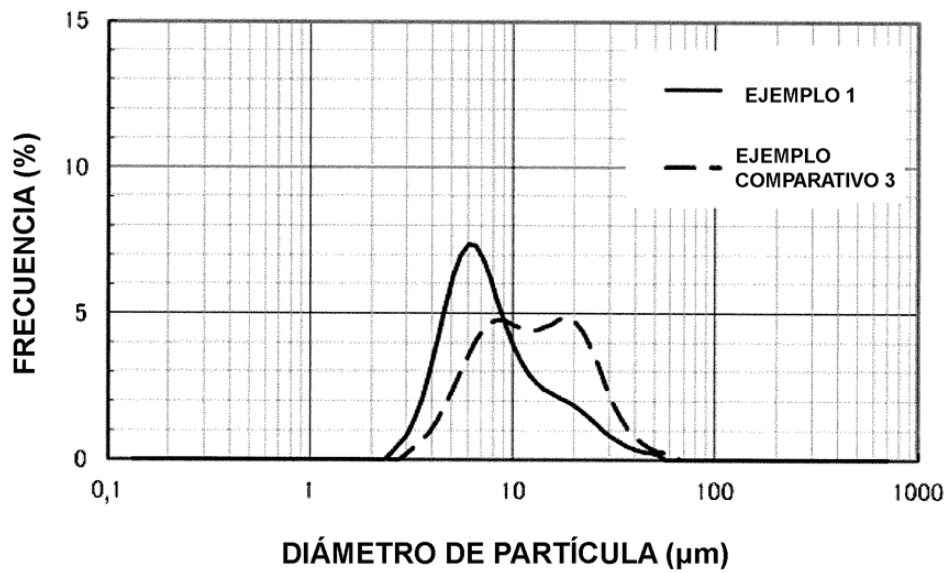


Fig. 3

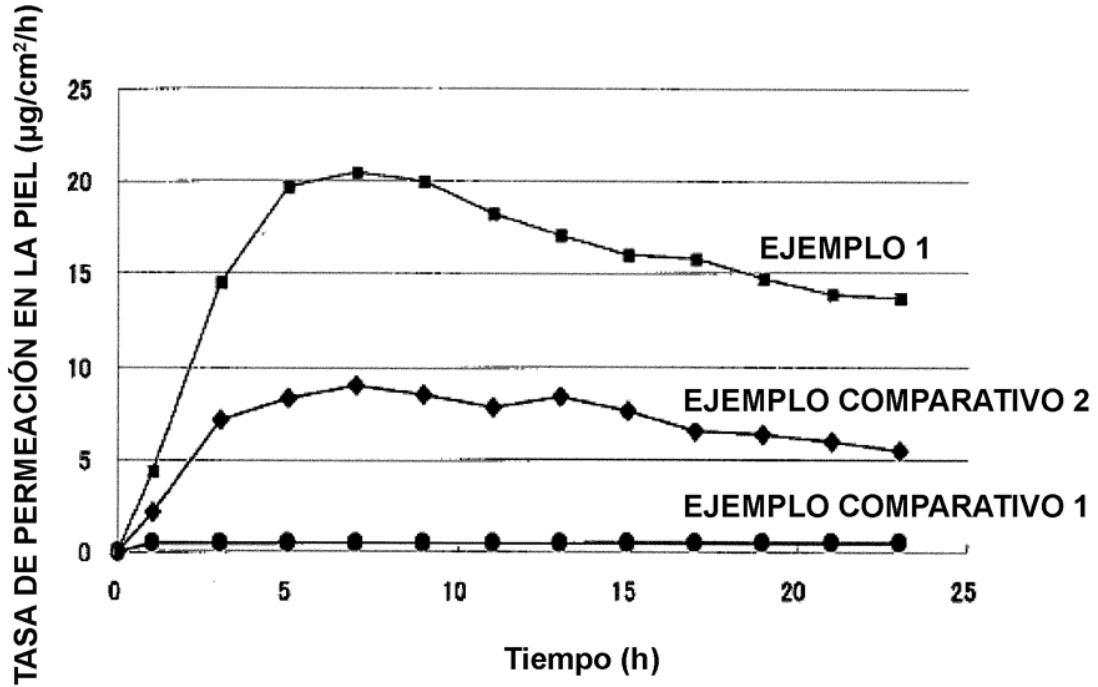


Fig. 4

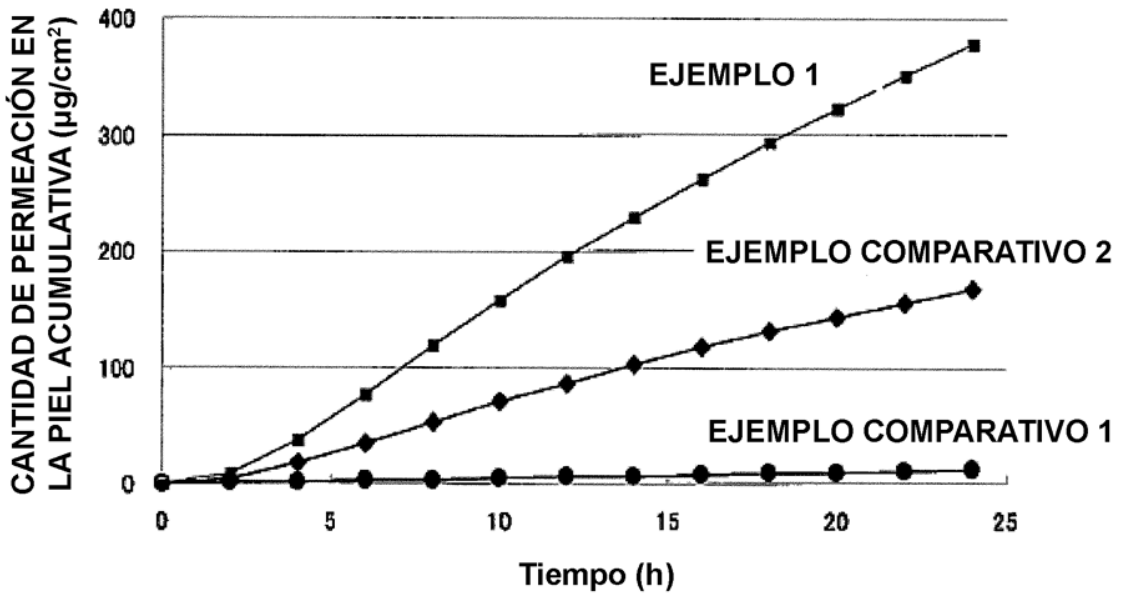


Fig. 5

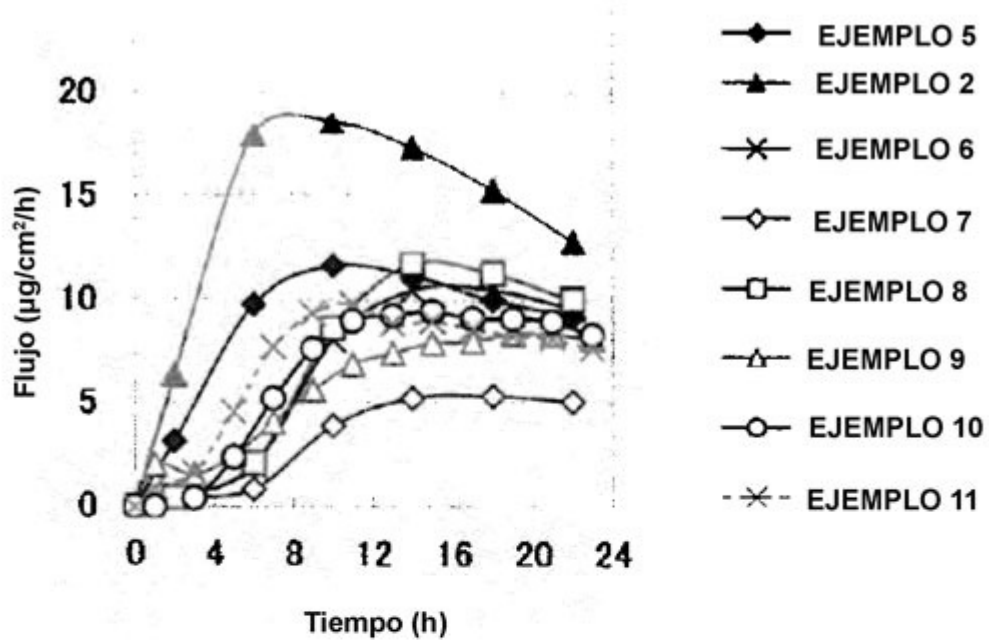


Fig. 6

