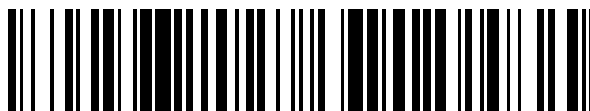


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 651**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2012 PCT/JP2012/063160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12165253**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2012 E 12793578 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2716286**

54 Título: **Parche que contiene ropinirol y envase para el mismo**

30 Prioridad:

31.05.2011 JP 2011122527

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.11.2017

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)**

**408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAGI, YUKA;
UCHIDA, NAOYUKI y
MICHINAKA, YASUNARI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 641 651 T3

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

DESCRIPCIÓN

Parche que contiene ropinirol y envase para el mismo

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un parche que contiene ropinirol y a un envase del mismo.

5 [Antecedentes de la técnica]

De manera convencional, como tratamiento contra la enfermedad de Parkinson, se conoce la terapia con L-Dopa, en la que se administra L-Dopa, conocida como preparación terapéutica para la enfermedad, para complementar a la dopamina. No obstante, la terapia con L-Dopa presenta problemas: por ejemplo, se requiere una administración continua a largo plazo, sin embargo, la administración continua a largo plazo reduce gradualmente el efecto del fármaco, y se produce una variación diurna en los síntomas de manera muy frecuente. Por eso, se desarrolló ropinirol como fármaco para solucionar tales problemas con la terapia con L-Dopa. Recientemente, con el fin de tratamientos contra la enfermedad para la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas, y similares, se han llevado a cabo diversos estudios sobre preparaciones que contienen ropinirol y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Por ejemplo, las solicitudes internacionales japonesas en fase de publicación n.^{os} 2009-518376 (PTL 1) y 2007-516265 (PTL 2) dan a conocer, cada una, una composición para administración tópica, que contiene ropinirol, como preparación externa de modo que pueden evitarse los efectos secundarios en el estómago y el intestino. Además, también se han realizado esfuerzos para estudiar preparaciones transdérmicas porque es fácil retirar una preparación transdérmica cuando se producen efectos secundarios y es más fácil ajustar la cantidad del fármaco que va a administrarse. Por ejemplo, las solicitudes internacionales japonesas en fase de publicación n.^{os} 2001-518058 (PTL 3) y Hei 11-506462 (PTL 4) dan a conocer, cada una, como preparación transdérmica que contiene ropinirol, un parche que incluye una capa de soporte y una capa de agente adhesivo que contiene ropinirol. Sin embargo, los parches descritos en las PTL 3 y 4 anteriores presentan los problemas de que la permeabilidad a través de la piel de ropinirol todavía no ha sido suficiente, haciendo que sea difícil mantener la concentración de ropinirol en plasma a un nivel suficientemente alto.

Mientras tanto, el fármaco se distribuye normalmente en el mercado en forma de una sal de adición de ácido debido a la manejabilidad y la estabilidad. Cuando el fármaco en forma de sal de adición de ácido se usa directamente en una preparación transdérmica o similar, la permeabilidad a través de la piel del fármaco tiende a reducirse. Se sabe que el fármaco se usa preferiblemente en forma libre desde el punto de vista de la permeabilidad a través de la piel. Por ejemplo, la publicación internacional n.º WO2009/107478 (PTL 5) da a conocer un parche que incluye una capa de agente adhesivo que contiene: ropinirol en forma libre (ropinirol libre) y una sal de metal producida mediante una reacción de una sal de adición de ácido de ropinirol y un agente de desalación que contiene iones de metal en un mol equivalente o menos con respecto a la sal de adición de ácido; y una base de adhesivo libre de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo.

35 [Lista de referencias]**[Bibliografía de patentes]**

[PTL 1] Solicitud internacional japonesa en fase de publicación n.º 2009-518376

[PTL 2] Solicitud internacional japonesa en fase de publicación n.º 2007-516265

[PTL 3] Solicitud internacional japonesa en fase de publicación n.º 2001-518058

40 [PTL 4] Solicitud internacional japonesa en fase de publicación n.º Hei 11-506462

[PTL 5] Documento de publicación internacional n.º WO2009/107478

[Sumario de Invención]**[Problema técnico]**

45 Los presentes inventores han realizado esfuerzos para producir una preparación transdérmica desalando una sal de adición de ácido de ropinirol durante la producción o durante la formulación de la preparación de modo que se mejore la permeabilidad a través de la piel de ropinirol tal como se describió en la PTL 5 anterior. Como resultado, los inventores han encontrado que cuando el contenido de la sal de adición de ácido de ropinirol en la capa de agente adhesivo es del 5% en masa (el 4,4% en masa en cuanto a ropinirol libre) tal como se describe en los ejemplos de la bibliografía, existe el problema de que la cantidad de ropinirol que ha permeado a través de la piel no es suficiente todavía. Además, por otro lado, los presentes inventores han encontrado que cuando el contenido de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la capa de agente adhesivo se ajusta de tal manera que una cantidad de ropinirol suficiente permea a través de la piel, esto hace que sea difícil mantener las

propiedades adhesivas del parche, y se reduce la capacidad de adhesión del parche. Además, los inventores han encontrado que la causa es, sorprendentemente, la forma libre de ropinirol (ropinirol libre), que a pesar de ser sólida a temperatura ambiente, tiene acciones de plastificación de la base adhesiva contenida en la capa de agente adhesivo y reducción de la capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo.

- 5 La presente invención se ha realizado en vista de los problemas descritos anteriormente de las técnicas convencionales. Un objeto de la presente invención es proporcionar un parche que contiene ropinirol que tiene una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol y una capacidad de adhesión suficiente, y un envase del parche que contiene ropinirol, que tiene una excelente estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo.

[Solución del problema]

- 10 Los presentes inventores han llevado a cabo un estudio serio para conseguir el objeto anterior. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que en un parche que contiene ropinirol que comprende una capa de agente adhesivo y una capa de soporte, conteniendo la capa de agente adhesivo ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuando el contenido de ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre en la capa de agente adhesivo está dentro de un intervalo específico, se demuestra una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol, y se logra una capacidad de adhesión suficiente. Además, los presentes inventores han encontrado que sellando y almacenando un parche que contiene ropinirol de este tipo junto con un desoxidante, la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo se mejora adicionalmente. Estos hallazgos han conducido a los inventores a completar la presente invención.

- 20 Específicamente, un parche que contiene ropinirol de la presente invención es un parche que contiene ropinirol que comprende una capa de agente adhesivo y una capa de soporte, conteniendo la capa de agente adhesivo ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el contenido de ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre en la capa de agente adhesivo es del 5 al 13,2% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo.

- 25 En el parche que contiene ropinirol de la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene además preferiblemente de 5 a 50 partes en masa de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetilisorbida, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.

- 30 Además, en el parche que contiene ropinirol de la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene preferiblemente de 10 a 150 partes en masa de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcohol laurílico, monooleato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monooleato de polioxietileno-sorbitano y dietanolamida del ácido láurico, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.

- 35 Además, en el parche que contiene ropinirol de la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene además preferiblemente del 15 al 35% en masa de un adhesivo a base de caucho en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo, y contiene además preferiblemente de 0,5 a 1,0 mol de hidróxido de sodio por 1 mol del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.

Un envase de la presente invención comprende el parche que contiene ropinirol de la presente invención y un desoxidante sellados conjuntamente en una bolsa de empaque.

[Efectos ventajosos de la invención]

- 40 La presente invención hace que sea posible proporcionar un parche que contiene ropinirol que tiene una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol y una capacidad de adhesión suficiente, y un envase del parche que contiene ropinirol, que tiene una excelente estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo.

[Breve descripción de los dibujos]

- 45 [Figura 1] la figura 1 es una vista en sección transversal longitudinal esquemática que muestra una realización preferida de un parche que contiene ropinirol de la presente invención.

[Figura 2] la figura 2 es una gráfica que muestra el resultado de llevar a cabo una prueba de permeación a través de la piel con los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 2 y los ejemplos comparativos 1 a 2.

[Figura 3] la figura 3 es una gráfica que muestra el resultado de llevar a cabo la prueba de permeación a través de la piel con los parches obtenidos en los ejemplos 3 a 8.

- 50 [Figura 4] la figura 4 es una gráfica que muestra el resultado de llevar a cabo la prueba de permeación a través de la piel con los parches obtenidos en los ejemplos 3 y 9 a 12.

[Figura 5] la figura 5 es una gráfica que muestra el resultado de llevar a cabo la prueba de permeación a través de la piel con los parches obtenidos en los ejemplos 13 a 19.

[Figura 6] la figura 6 es una gráfica que muestra el resultado de llevar a cabo la prueba de permeación a través de la piel con los parches obtenidos en los ejemplos 20, 23, 25 y 29.

[Descripción de las realizaciones]

5 A continuación en el presente documento, se describirán en detalle realizaciones preferidas de la presente invención con referencia a los dibujos. Obsérvese que, en la siguiente descripción y los dibujos, se indican los componentes iguales o correspondientes mediante los mismos símbolos de referencia, y se omite una descripción redundante de los mismos.

10 La figura 1 es una vista en sección transversal longitudinal esquemática que muestra una realización preferida de un parche que contiene ropinirol de la presente invención. En la figura 1, un parche 1 comprende: una capa de soporte 2; una capa de agente adhesivo 3 laminada sobre la capa de soporte 2; y una hoja desprendible 4 adherida a la capa de agente adhesivo 3. En la presente realización, cuando se usa el parche 1, se retira la hoja desprendible 4 para el uso del parche 1. Debe observarse que el parche que contiene ropinirol de la presente invención no está limitado a la realización mostrada en la figura 1. Por ejemplo, pueden laminarse dos o más capas de las capas de agente adhesivo, y pueden laminarse no sólo en un lado de la capa de soporte 2 sino en ambos lados de la misma.

15 Cuando están presentes múltiples capas de agente adhesivo, al menos una de ellas debe ser la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención.

20 El material para la capa de soporte 2 no está limitado particularmente, y pueden usarse los que pueden utilizarse normalmente según sea apropiado como capa de soporte de un parche, que pueden ser elásticos o no elásticos. Los ejemplos específicos del material incluyen resinas sintéticas tales como poli(tereftalato de etileno), polietilenos, polipropilenos, polibutadienos, polímeros de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruros de vinilo), poliésteres, nailones y poliuretanos, y materiales de papel. Los ejemplos de la forma de la capa de soporte 2 incluyen una película, una hoja y materiales laminados de los mismos; una membrana porosa; una espuma; y un material textil y un material textil no tejido.

25 El material para la hoja desprendible 4 no está limitado particularmente, y pueden usarse los que pueden utilizarse normalmente según sea apropiado como hoja desprendible de un parche. Los ejemplos del material incluyen películas realizadas de poliésteres, polipropilenos, polietilenos, papeles, o materiales laminados de los mismos. Tales películas se tratan preferiblemente para que puedan desprenderse, por ejemplo, se recubren con una silicona de modo que sean fácilmente desprendibles.

30 La capa de agente adhesivo 3 contiene al menos una base de adhesivo y ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Los ejemplos de la base adhesiva incluyen adhesivos a base de caucho, adhesivos a base de material acrílico, adhesivos a base de silicona y similares. Puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos. Sobre todo, desde los puntos de vista de una capacidad de agregación fuerte y de suprimir la acción por parte de una forma libre de ropinirol de plastificación de las bases adhesivas, al menos una de las bases adhesivas es preferiblemente un adhesivo a base de caucho. Los ejemplos del adhesivo a base de caucho incluyen cauchos naturales y cauchos sintéticos. Desde los puntos de vista de que la formación de un producto de descomposición de ropinirol (análogos de ropinirol) pueda suprimirse suficientemente en la capa de agente adhesivo 3 y de que la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo se mejore adicionalmente, es más preferible al menos uno seleccionado del grupo que consiste en cauchos sintéticos libres de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo tales como un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (abreviado a continuación en el presente documento como "SIS"), caucho de isopreno, poliisobutileno (abreviado a continuación en el presente documento como "PIB"), un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (abreviado a continuación en el presente documento como "SBS"), caucho de estireno-butadieno (abreviado a continuación en el presente documento como "SBR") y polibutenos. Mientras tanto, puede usarse solo uno de estos adhesivos a base de caucho, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos. No obstante, desde los puntos de vista de tener una capacidad de agregación preferible, demostrar una fuerza de adhesión preferible en el parche y mejorar adicionalmente la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo particularmente cuando se usa en combinación con hidróxido de sodio, de manera particularmente preferible, se usa solo SIS, o se usan en combinación SIS y PIB en una razón en masa (masa de SIS : masa de PIB) que oscila entre 9:1 y 1:1.

40

45

50 El contenido del/de los adhesivo(s) a base de caucho es preferiblemente del 15 al 35% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo 3. Si el contenido está por debajo del límite inferior, esto hace que sea difícil que la capa de agente adhesivo 3 tenga una capacidad de agregación suficiente en el parche de la presente invención que contiene una alta concentración de la forma libre de ropinirol, de modo que la base adhesiva tiende a permanecer sobre la piel tras aplicarse el parche a y después desprenderse de la piel. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, la capa de agente adhesivo 3 se vuelve demasiado dura, de modo que la capacidad de adhesión del parche tiende a reducirse.

55

Cuando se usa el adhesivo a base de material acrílico, los ejemplos del adhesivo a base de material acrílico incluyen polímeros a base de material acrílico y similares, contenidos en un copolímero de ácido acrílico-éster octílico del

ácido acrílico, una disolución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, un copolímero de éster del ácido acrílico-acetato de vinilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, una emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo, una disolución de alcanolamina de resina acrílica citados como adhesivos en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000 (editado por Japan Pharmaceutical Excipients Council, publicado el 28 de abril de 2000, 1ª edición)". Sobre todo, se usan preferiblemente la serie de adhesivos acrílicos DURO-TAK disponibles comercialmente (fabricados por National Starch and Chemical Company), la serie EUDRAGIT (fabricado por Higuchi Inc.) o similares.

Cuando se usa el adhesivo a base de silicona, se usa preferiblemente un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano como adhesivo a base de silicona. Más preferiblemente, cuando el polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene grupos hidroxilo (por ejemplo, grupos silanol), al menos algunos de los grupos hidroxilo se terminan en los extremos con grupos trimetilsililo. Además, el polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene además preferiblemente capacidad de adhesión. Obsérvese que un modo de terminar los extremos con grupos trimetilsililo incluye uno en el que un grupo de silanol terminal del polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano se termina en los extremos con un grupo trimetilsililo. Los ejemplos de un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano de este tipo incluyen poldimetilsiloxano (tal como un polímero designado como MQ según la norma ASTM-D-1418), polimetilvinilsiloxano (tal como un polímero designado como VMQ según la norma ASTM-D-1418), polimetilfenilsiloxano (tal como un polímero designado como PVMQ según la norma ASTM-D-1418) y similares.

Cuando se usan el adhesivo a base de material acrílico y/o el adhesivo a base de silicona, el contenido total de los mismos es preferiblemente del 10 al 90% en masa, más preferiblemente del 15 al 80% en masa, y de manera particularmente preferible del 20 al 70% en masa, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo 3 desde los puntos de vista de que la capa de agente adhesivo 3 se forme favorablemente y de que la permeabilidad a través de la piel de los principios activos sea excelente.

El ropinirol contenido en la capa de agente adhesivo 3 puede ser cualquiera de, o una mezcla de dos o más de: una forma libre, una sal farmacéuticamente aceptable y una forma libre obtenida desalando una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol durante la producción y/o en la preparación así producida. El contenido de tal ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre en la capa de agente adhesivo 3 tiene que ser del 5 al 13,2% en masa. Si el contenido está por debajo del límite inferior, se reduce la cantidad de ropinirol que ha permeado a través de la piel; además, la cantidad de ropinirol que ha permeado a través de la piel no puede mantenerse en una cantidad suficiente durante un periodo prolongado, y la concentración de ropinirol en plasma no puede mantenerse a un alto nivel. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, la acción por parte de la forma libre de ropinirol de plastificación de la(s) base(s) adhesiva(s) aumenta, lo que reduce la capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo 3 y reduce la capacidad de adhesión del parche; además, se reduce la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo, de modo que es probable que se formen análogos de ropinirol.

La sal de ropinirol farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un aducto de ácido de ropinirol. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos monopróticos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido metanosulfónico; y ácidos polipróticos tales como ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico.

Adicionalmente, cuando está contenido un aducto de ácido de ropinirol de este tipo como materia prima del parche de la presente invención en la capa de agente adhesivo 3, la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención contiene además preferiblemente un agente de desalación que contiene iones de metal (neutralizador). Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene el agente de desalación que contiene iones de metal y el aducto de ácido de ropinirol en el momento de la producción, la totalidad o parte del aducto de ácido de ropinirol se desala durante el procedimiento de producción y/o en la preparación así producida, y se obtiene una forma libre de ropinirol en un estado de libre base. Por consiguiente, cuando se aplica la preparación, puede hacerse que la forma libre de ropinirol con una mayor capacidad de absorción de tejido esté presente en la capa de agente adhesivo 3. Los ejemplos específicos del agente de desalación que contiene iones de metal incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de magnesio. Sobre todo, es preferible el hidróxido de sodio desde los puntos de vista de la facilidad de manipulación en el momento de la producción y la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo que se mejora adicionalmente cuando se combina el adhesivo a base de caucho (más preferiblemente, SIS).

Cuando está contenido el agente de desalación que contiene iones de metal, la adición puede llevarse a cabo una vez durante las etapas de producción, o llevarse a cabo varias veces de manera dividida. Puede añadirse solo uno de los agentes de desalación que contienen iones de metal mencionados anteriormente, o pueden añadirse en combinación dos o más de los mismos. Adicionalmente, el contenido de agente de desalación que contiene iones de metal es preferiblemente de 0,5 a 4 cantidades equivalentes con respecto a la cantidad equivalente de la base del ácido del aducto de ácido de ropinirol desde el punto de vista de obviar la descomposición de ropinirol provocada por una cantidad excesiva del agente de desalación que contiene iones de metal.

Mientras tanto, si se añade el agente de desalación que contiene iones de metal en una cantidad equivalente que supera un mol equivalente de la cantidad equivalente de la base del ácido del aducto de ácido de ropinirol, se reduce la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo, de modo que se forma una gran cantidad de análogos de ropinirol, y

tiende a producirse la coloración de la capa de agente adhesivo. Por otro lado, si se añade el agente de desalación que contiene iones de metal en una cantidad equivalente igual a o menor que los moles equivalentes, particularmente cuando se combina el adhesivo a base de caucho (más preferiblemente, SIS), se forma una pequeña cantidad de análogos de ropinirol, y tiende a no desarrollarse la coloración de la capa de agente adhesivo.

Desde estos puntos de vista, el contenido de agente de desalación que contiene iones de metal es más preferiblemente de 0,5 a 1 cantidades equivalentes, más preferiblemente de 0,6 a 1 cantidades equivalentes, con respecto a la cantidad equivalente de la base del ácido del aducto de ácido de ropinirol. Dicho de otro modo, la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención contiene además preferiblemente de 0,5 a 1,0 mol, más preferiblemente de 0,6 a 1,0 mol, de hidróxido de sodio por 1 mol del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.

En la reacción de desalación (neutralización) del aducto de ácido de ropinirol, el aducto de ácido de ropinirol reacciona con el agente de desalación que contiene iones de metal en la cantidad equivalente igual a o menor que los moles equivalentes de la cantidad equivalente de la base del ácido del aducto del ácido para obtener de este modo una forma libre de ropinirol y una sal de metal en un mol equivalente o menos con respecto a la cantidad equivalente de la base del ácido del aducto de ácido de ropinirol. Por tanto, la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención puede contener además una sal de metal de este tipo. La sal de metal no está limitada particularmente, siempre que se produzca mediante la reacción de desalación (neutralización). La sal de metal se determina basándose en la combinación de la sal de adición de ácido de ropinirol y el agente de desalación que contiene iones de metal (neutralizador) para desalar la sal de adición de ácido de ropinirol. Sin embargo, la sal de metal es preferiblemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales de metal de ácido orgánico. Sobre todo, la sal de metal es más preferiblemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de aluminio, cloruro estannoso, cloruro férrico, cloruro de magnesio, cloruro de potasio, citrato de sodio, oxalato de sodio, tartrato de sodio, bromuro de sodio y succinato de sodio.

Además, la sal de metal producida mediante la reacción de neutralización tal como se describió anteriormente tiende a agregarse y crecer como cristales en el plazo de un breve periodo tras la producción, cuando una cantidad muy pequeña del disolvente polar tal como agua usado en las etapas de producción permanece en la capa de agente adhesivo 3. Por tanto, para suprimir la agregación y el crecimiento de cristales de la sal de metal, o dispersar los cristales de manera uniforme, la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención contiene además más preferiblemente un adsorbente.

El adsorbente no está limitado particularmente, siempre que sea una sustancia higroscópica inorgánica y/u orgánica y no inhiba los efectos de la presente invención. Generalmente, los ejemplos del mismo incluyen sustancias inorgánicas y sustancias orgánicas citadas como aditivos en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000 (editado por Japan Pharmaceutical Excipients Council, publicado el 28 de abril de 2000, 1ª edición)" y se describen como que presentan propiedades higroscópicas, propiedades de impermeabilización y propiedades de adsorción; y copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, óxido de zinc y similares que no se describen en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000" mencionado anteriormente pero se sabe que tienen propiedades higroscópicas. Puede usarse solo uno de estos, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos. Los ejemplos de tales adsorbentes incluyen minerales tales como talco, caolín y bentonita; compuestos de silicio tales como sílice pirogénica (tal como AEROSIL (marca registrada)) y sílice hidratada; compuestos de metal tales como óxido de zinc y gel de hidróxido de aluminio secado; ácidos débiles tales como ácido láctico y ácido acético; azúcares tales como dextrina; y polímeros tales como polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona y polímeros de carboxilvinilo.

Cuando está contenido el adsorbente, el contenido del mismo es preferiblemente del 0,5 al 50% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo 3. Si el contenido está por debajo del límite inferior, hay una tendencia de que no se obtienen suficientemente los efectos de supresión de la agregación y el crecimiento de cristales de la sal de metal y de dispersión de manera uniforme de los cristales. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, se reduce la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo 3, y tiende a dificultar la aplicación del parche.

Además, en el parche de la presente invención, la capa de agente adhesivo 3 contiene además preferiblemente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, alcohol olefílico, octildodecanol y dimetilisorbida (denominada a veces a continuación en el presente documento compuesto (A)). Sobre todo, es más preferible que contenga además octildodecanol. Los presentes inventores han encontrado que, en el parche de la presente invención, cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene la forma libre de ropinirol en una alta concentración, pueden formarse cristales en la capa de agente adhesivo 3 a lo largo del tiempo a partir de la forma libre de ropinirol, y que tal cristalización de la forma libre de ropinirol puede suprimirse incorporando adicionalmente el compuesto (A) (particularmente octildodecanol) en la capa de agente adhesivo 3.

El contenido de un compuesto (A) de este tipo es preferiblemente de 1 a 80 partes en masa, más preferiblemente de 5 a 50 partes en masa, y de manera particularmente preferible de 10 a 40 partes en masa, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre. Si el contenido está por debajo del límite inferior, hay una tendencia de que la formación de cristales no puede suprimirse suficientemente.

Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, hay una tendencia de que no puede mantenerse una permeabilidad a través de la piel de ropinirol suficiente.

Además, en el parche de la presente invención, desde el punto de vista de que la permeabilidad a través de la piel de ropinirol se mejore adicionalmente, la capa de agente adhesivo 3 contiene además preferiblemente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcohol laurílico, monooleato de glicerol (GMO), monolaurato de propilenglicol (PGML), monooleato de polioxietileno-sorbitano (Tween80) y dietanolamida del ácido láurico (LADA) (denominada a veces a continuación en el presente documento compuesto (B)). Sobre todo, es particularmente preferible que contenga además palmitato de isopropilo. Los presentes inventores han encontrado que, en el parche de la presente invención, cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene el compuesto (A) (particularmente octildodecanol), se reduce la permeabilidad a través de la piel de ropinirol en algunos casos, y que incorporando además el compuesto (B) (particularmente palmitato de isopropilo) en la capa de agente adhesivo 3, se suprime tal reducción en la permeabilidad a través de la piel, y la cantidad de ropinirol que ha permeado a través de la piel se mantiene a un nivel bastante alto durante un periodo prolongado.

El contenido de un compuesto (B) de este tipo es preferiblemente de 5 a 200 partes en masa, más preferiblemente de 10 a 150 partes en masa, y de manera particularmente preferible de 15 a 120 partes en masa, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre. Si el contenido está por debajo del límite inferior, tiende a ser difícil que se consiga el efecto de mejora de la permeabilidad a través de la piel de ropinirol. Por otro lado, aunque el compuesto (B) esté contenido en una cantidad que supera el límite superior, no se obtiene un efecto adicional de mejora de la permeabilidad a través de la piel; además, el compuesto (B) exuda de la capa de agente adhesivo 3, de modo que tiende a reducirse la fuerza de adhesión del parche.

En la presente invención, la capa de agente adhesivo 3 contiene además preferiblemente el compuesto (A) y el compuesto (B), de manera particularmente preferible contiene el octildodecanol y el palmitato de isopropilo, desde los puntos de vista de que: la cristalización de la forma libre de ropinirol se suprime suficientemente, la permeabilidad a través de la piel de ropinirol se mejore adicionalmente, y la cantidad de ropinirol que ha permeado a través de la piel pueda mantenerse a un nivel bastante alto durante un periodo prolongado. La razón de mezclado del compuesto (A) con el compuesto (B) (masa del compuesto (A) / masa del compuesto (B)) es preferiblemente de 1/10 a 1/2. Si la razón de mezclado está por debajo del límite inferior, hay una tendencia de que la formación de cristales de ropinirol no pueda suprimirse suficientemente. Por otro lado, si la razón de mezclado supera el límite superior, hay tendencias de que se reduce la permeabilidad a través de la piel de ropinirol, y de que se produce exudación en la capa de agente adhesivo 3.

En el parche de la presente invención, la capa de agente adhesivo 3 puede contener además según sea necesario, además de las composiciones anteriores, un agente de pegajosidad, un plastificante, un potenciador de la absorción, un antioxidante, una carga, un conservante, un absorbente de ultravioleta y similares, en tal intervalo de modo que no se inhiban los efectos de la presente invención.

Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas de colofonia tales como "Ester Gum (nombre comercial, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "Hariester (nombre comercial, fabricado por Harima Chemicals, Inc.)", "Pentalyn (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)" y "Foral (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)"; resinas terpénicas tales como "YS resin (nombre comercial, fabricado por Yasuhara Chemical Co., Ltd.)" y "Piccolyte (nombre comercial, fabricado por Loos and Dilworth Inc.)"; resinas de petróleo tales como "Arkon (nombre comercial, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "Regalrez (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)", "Piccolastic (nombre comercial, fabricado por Eastman Chemical Company)", "Escorez (nombre comercial, fabricado por ExxonMobil Chemical Company)", "Wingtack (nombre comercial, fabricado por Goodyear Tire & Rubber Company)", y "Quintone (nombre comercial, fabricado por Zeon Corporation)"; y resinas de hidrocarburos alicíclicos tales como resinas fenólicas y resinas de xileno. Puede usarse solo uno de estos, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos. Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene un agente de pegajosidad de este tipo, el contenido del mismo es preferiblemente del 10 al 80% en masa, más preferiblemente del 15 al 70% en masa, y más preferiblemente del 20 al 60% en masa, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo 3, considerando una fuerza de adhesión suficiente del parche y la irritación local cuando se desprende el parche.

Los ejemplos del plastificante incluyen aceites de petróleo tales como aceites de proceso parafínicos, aceites de proceso nafténicos y aceites de proceso aromáticos; escualano y escualeno; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol y aceite de cacahuete; ésteres de ácidos dipróticos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol y similares. Puede usarse solo uno de estos, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos. El plastificante es preferiblemente parafina líquida o polibuteno líquido desde el punto de vista de que se proporcione a la capa de agente adhesivo 3 una fuerza de adhesión preferible. Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene un plastificante de este tipo, el contenido del mismo es preferiblemente del 5 al 60% en masa, más preferiblemente del 5 al 50% en masa, y más preferiblemente del 7 al 40% en masa, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo 3, considerando el mantener una fuerza de adhesión suficiente como parche.

- 5 Los ejemplos del potenciador de la absorción incluyen, pero excluyendo el compuesto (B), alcoholes grasos tales como alcohol isoestearílico; ácidos grasos tales como ácido cáprico; derivados de ácidos grasos; polietilenglicol y similares. Puede usarse solo uno de estos, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos. Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene un potenciador de la absorción de este tipo, el contenido del mismo excluyendo el contenido de compuesto (B) es preferiblemente del 1 al 30% en masa, más preferiblemente del 3 al 20% en masa, y más preferiblemente del 5 al 15% en masa, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo 3, considerando una permeabilidad suficiente de los principios activos en los tejidos, la irritación local y similares como la preparación.
- 10 Los ejemplos del antioxidante incluyen tocoferoles y derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (abreviado a continuación en el presente documento como BHT), hidroxianisol butilado y similares. Puede usarse solo uno de estos, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos.
- 15 Los ejemplos de la carga incluyen hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio; silicatos tales como silicato de aluminio y silicato de magnesio; ácido silícico; sulfato de bario, sulfato de calcio; zincato de calcio; óxido de zinc, óxido de titanio y similares. Los ejemplos del conservante incluyen edetato de disodio, edetato de tetrasodio, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo, y similares. Los ejemplos del absorbente de ultravioleta incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de aminoácido, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano, y similares.
- 20 Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene el antioxidante, la carga, el conservante y el absorbente de ultravioleta, el contenido total de los mismos es preferiblemente del 5% en masa o menos, más preferiblemente del 3% en masa o menos, y más preferiblemente el 1% en masa o menos, en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo 3.
- 25 En cuanto al grosor de la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención, el grosor es preferiblemente tal que la capa de agente adhesivo 3 tiene una masa por área unitaria de 25 a 200 g/m², más preferiblemente de 25 a 180 g/m². Si el grosor está por debajo del límite inferior, tiende a ser difícil que se mantenga la cantidad de ropinirol que ha permeado a través de la piel en una cantidad suficiente. Por otro lado, aunque el grosor supere el límite superior, la sostenibilidad de la cantidad de ropinirol que ha permeado a través de la piel no se mejora más; además, la cantidad del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida también aumenta por el grosor aumentado, lo que tiende a hacer que el coste de producción sea comparativamente caro.
- 30 Un área de una superficie de aplicación por el parche que contiene ropinirol de la presente invención es preferiblemente de 0,5 a 100 cm². Si el área está por debajo del límite inferior o supera el límite superior, tiende a ser difícil manipular el parche.
- 35 Además, puede ajustarse un periodo de aplicación del parche que contiene ropinirol de la presente invención según sea apropiado. Sin embargo, el parche se aplica preferiblemente una vez cada de 1 a 7 días.
- 40 Los ejemplos de un método para producir el parche que contiene ropinirol de la presente invención incluyen: un método en el que una composición de capa de agente adhesivo composición obtenida mezclando la base adhesiva, el ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y según sea necesario otras composiciones descritas anteriormente en un disolvente, se extiende directamente sobre la capa de soporte 2 para formar la capa de agente adhesivo 3, y luego se adhiere la hoja desprendible 4 para proteger la capa de agente adhesivo 3 sobre la capa de agente adhesivo 3; y un método en el que se extiende la composición de capa de agente adhesivo sobre la hoja desprendible 4 para formar la capa de agente adhesivo 3, y se coloca sobre ella la capa de soporte 2, seguido por transferencia de unión por presión de la capa de agente adhesivo 3 sobre la capa de soporte 2.
- 45 El disolvente no está limitado particularmente, y puede seleccionarse según sea apropiado, dependiendo de los componentes que vayan a disolverse o dispersarse. Los ejemplos del disolvente incluyen tolueno, hexano, acetato de etilo, ciclohexano, heptano, acetato de butilo, etanol, metanol, xileno, isopropanol, y similares. Puede usarse solo uno de estos, o pueden usarse en combinación dos o más de los mismos.
- 50 Un envase de la presente invención comprende el parche que contiene ropinirol de la presente invención y un desoxidante sellados conjuntamente en una bolsa de empaque. Desde los puntos de vista de que la formación de análogos de ropinirol pueda suprimirse eficazmente de manera adicional y de que la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo se mejore adicionalmente, el parche de la presente invención se sella preferiblemente en la bolsa de empaque junto con el desoxidante durante un periodo tras la producción hasta el momento de uso. La bolsa de empaque no está limitada particularmente, y puede usarse una que pueda utilizarse normalmente según sea apropiado como bolsa de empaque de un parche. Por ejemplo, va a usarse preferiblemente un envase de plástico, un envase de plástico con una capa de metal (por ejemplo, una capa de aluminio) formada, un envase de metal (por ejemplo, un envase de aluminio), o similares. Los ejemplos del desoxidante incluyen los que usan polvo de hierro y los que contienen vitamina C como componente principal. Ejemplos más específicos incluyen la serie AGELESS (fabricada por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), la serie PharmaKeep (fabricada por Mitsubishi Gas
- 55

Chemical Company, Inc.) y similares.

Puede ajustarse la cantidad del desoxidante según sea apropiado, dependiendo de la masa del parche, el material y volumen de un depósito, etcétera. El desoxidante tiene preferiblemente una masa tal que la cantidad de oxígeno absorbido por el desoxidante es de 2,0 μl o mayor.

5 [Ejemplos]

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente basándose en los ejemplos y los ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos. Obsérvese que, en cada uno de los ejemplos y los ejemplos comparativos, se realizaron respectivamente una prueba de permeación a través de la piel, una prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo, una prueba de evaluación para determinar la agregación en la capa de agente adhesivo, una prueba de evaluación para determinar la capacidad de adhesión y una prueba de evaluación para determinar la estabilidad en almacenamiento según métodos descritos a continuación.

(Prueba de permeación a través de la piel (*in vitro*))

En primer lugar, se extirpó piel de la zona dorsal de un ratón depilado y se montó sobre una celda de flujo directo de Franz de tal manera que se colocó el lado dérmico en el lado del receptor, haciéndose recircular agua caliente a 32°C alrededor de la parte exterior de la celda. Luego, se aplicó un parche inmediatamente tras la producción (en el plazo de 72 horas tras la producción) que se había cortado hasta un tamaño de 5 cm^2 , y a partir del cual se ha retirado la hoja desprendible, al lado de la capa córnea de la piel. Se hizo que fluyera solución salina tamponada con fosfato (PBS) que tenía un pH de 7,4 a un volumen de flujo constante a través del receptor de la celda de flujo directo, y se recogieron disoluciones de muestra del receptor cada dos horas durante 24 horas. Se cuantificó la concentración de un fármaco (ropinirol) en cada una de las disoluciones de muestra así recogidas mediante cromatografía de líquidos de alta resolución para obtener la cantidad del fármaco que ha permeado a través de la piel para cada periodo. Se calculó la velocidad de permeación máxima (flujo: $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) del fármaco según la siguiente fórmula:

Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) = [concentración de fármaco ($\mu\text{g}/\text{ml}$) \times volumen de flujo (ml)] / área del parche (cm^2) / tiempo (h).

Además, se calculó una razón (razón de utilización: %) de la masa total del fármaco que ha permeado durante 24 horas tras iniciarse la medición (cantidad que ha permeado acumulada) con respecto a la masa del fármaco contenida cuando se produjo el parche (cantidad inicial) según la siguiente fórmula:

Razón de utilización % = [cantidad acumulada que ha permeado ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) / cantidad inicial ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) \times 100.

Puede reconocerse una preparación que tiene mayores valores de velocidad de permeación máxima y de razón de utilización como que tiene una excelente permeabilidad del fármaco a través de la piel.

Además, se calculó la velocidad de permeación máxima (flujo) y la razón de utilización de un parche de la misma manera que se describió anteriormente, excepto que el parche se había usado solo o junto con un desoxidante (Ageless ZJ-15PT, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) envasado y sellado en una bolsa de empaque realizada de Cellonium, y luego se dejó en reposo y se almacenó a 60°C durante 2 semanas (durante 14 días).

(Prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo)

Se recogió una muestra de 6,25 cm^2 de un parche inmediatamente tras la producción (en el plazo de 72 horas tras la producción), y se añadieron a la misma 10 ml de tetrahidrofurano para disolver la capa de agente adhesivo. A esta disolución, se le añadió una disolución acuosa de metanol al 50% en una cantidad total de 50 ml. Luego, se obtuvo una muestra de medición mediante filtración en filtro. Se midió el contenido (% en masa) de ropinirol y compuestos desconocidos (análogos de ropinirol) en la muestra de medición obtenida usando una cromatografía de líquidos de alta resolución (fabricado por Shimadzu Corporation, columna: columna ODS, fase móvil: disolución acuosa de nonanosulfonato de sodio 10 mM - ácido fosfórico al 0,2%/metanol (50/50 (razón en volumen)), longitud de onda de detección: 250 nm). Además, se calculó la cantidad del fármaco (%) según la siguiente fórmula:

Cantidad de fármaco restante (%) = contenido de ropinirol / [contenido de ropinirol + contenido total de análogos de ropinirol] \times 100.

Además, se calculó la cantidad del fármaco restante en un parche mediante la misma medición descrita anteriormente, excepto que el parche se había usado solo o junto con un desoxidante (Ageless ZJ-15PT, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) envasado y sellado en una bolsa de empaque realizada de Cellonium, y luego se dejó en reposo y se almacenó a 60°C durante 2 semanas (durante 14 días).

(Prueba de evaluación para determinar la agregación en la capa de agente adhesivo)

Se presionó con fuerza con un dedo sobre la superficie de una capa de agente adhesivo de un parche del que se

había retirado la hoja desprendible. Cuando se separaron los dos, se observó visualmente la cantidad de la base adhesiva que permanecía en el dedo y se evaluó según los siguientes criterios:

A: no permaneció base de adhesivo, presentando una capacidad de agregación favorable

B: solo permaneció una ligera cantidad de la base adhesiva, presentando capacidad de agregación

5 C: permaneció una gran cantidad de la base adhesiva, presentando una débil capacidad de agregación.

(Prueba de evaluación para determinar la capacidad de adhesión de la capa de agente adhesivo)

10 Se retiró una hoja desprendible de un parche inmediatamente tras la producción (tras la producción en el plazo de 72 horas), y se midió un valor de pegajosidad (gF) usando un aparato de pruebas de pegajosidad (TAC-2, fabricado por RHESCA Corporation) bajo las condiciones: un periodo de contacto de 1 s con una sonda de acero inoxidable, y una velocidad de medición de 5 mm/s. Puede reconocerse una preparación que tiene un mayor valor de pegajosidad como que tiene una excelente capacidad de adhesión.

15 Además, se midió el valor de pegajosidad de un parche de la misma manera que como se describió anteriormente, excepto que el parche se había usado solo o junto con un desoxidante (Ageless ZJ-15PT, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) envasado y sellado en una bolsa de empaque realizada de Cellonium, y luego se dejó en reposo y se almacenó a 60°C durante 2 semanas (durante 14 días).

(Prueba de evaluación para determinar la estabilidad en almacenamiento)

Se envasó y se selló un parche en una bolsa de empaque junto con un desoxidante, y luego se dejó en reposo y se almacenó a 4°C durante 30 días. Tras el almacenamiento durante 30 días, se observó la capa de agente adhesivo del parche visualmente y en el microscopio, y se evaluó según los siguientes criterios:

20 A: no se observó formación de cristales en la capa de agente adhesivo

B: se observaron cristales aciculares radiantes en la superficie parcial o completa de la capa de agente adhesivo.

(Ejemplo 1)

25 En primer lugar, usando una mezcladora, se mezclaron 10,0 partes en masa de clorhidrato de ropinirol (8,8 partes en masa en cuanto a ropinirol libre), 1,1 partes en masa de hidróxido de sodio (agente de desalación), 29,6 partes en masa de parafina líquida, tolueno (disolvente), 29,6 partes en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS) (SIS5000, fabricado por JSR Corporation) y 29,6 partes en masa de una resina de hidrocarburo alicíclico para obtener una composición de capa de agente adhesivo. Se extendió la composición de capa de agente adhesivo obtenida sobre una hoja desprendible formada a partir de una película (realizada de poliéster) tratada para que pueda desprenderse con una silicona, y se secó para eliminar el tolueno, formando de este modo una capa de agente adhesivo. Luego, se laminó una película (realizada de poliéster) para que sirviera como capa de soporte sobre la superficie opuesta de la capa de agente adhesivo de la hoja desprendible, y así se obtuvo el parche. La tabla 1 muestra la composición de la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo el tolueno). Obsérvese que, en el parche obtenido, la capa de agente adhesivo tuvo un grosor tal que la capa de agente adhesivo tuvo una masa por área unitaria de 100 g/m².

35 (Ejemplo 2, ejemplos comparativos 1 y 2)

40 Se obtuvieron los parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 1. Cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 1 y 2 así como los ejemplos comparativos 1 y 2 se sometieron a la prueba de permeación a través de la piel y la prueba de evaluación para determinar la agregación en la capa de agente adhesivo. La tabla 1 muestra el resultado de la prueba de evaluación para determinar la agregación en la capa de agente adhesivo junto con la composición de la composición de capa de agente adhesivo en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos. La figura 2 muestra el resultado de la prueba de permeación a través de la piel.

[Tabla 1]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
SIS	29,6	27,8	31,5	25,9
Resina de hidrocarburo alicíclico	29,6	27,8	31,5	25,9
Parafina líquida	29,6	27,8	31,5	25,9

Clorhidrato de ropinirol (partes en masa en cuanto a ropinirol libre)	10,0 (8,8)	15,0 (13,2)	5,0 (4,4)	20,0 (17,5)
Hidróxido de sodio	1,1	1,6	0,5	2,2
Evaluación de la agregación	A	B	A	C

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 1 y la figura 2, se verificó que el parche de la presente invención tenía una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol y una capacidad de agregación fuerte de la capa de agente adhesivo y pudo demostrar una capacidad de adhesión suficiente. En cambio, se verificó que el parche tenía un bajo contenido de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ejemplo comparativo 1) tenía una pequeña cantidad de ropinirol que permeó a través de la piel y no pudo mantener la cantidad de ropinirol que permeó a través de la piel suficientemente durante un periodo prolongado. Además, se verificó que: el parche que tiene un alto contenido de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ejemplo comparativo 2) tenía una capacidad de agregación débil de la capa de agente adhesivo, la aplicabilidad era bastante escasa, y el uso del mismo como parche era difícil.

- 5
- 10 (Ejemplo 3)
- Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2.
- (Ejemplo 4)
- 15 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de miristato de isopropilo.
- (Ejemplo 5)
- 20 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de palmitato de isopropilo.
- (Ejemplo 6)
- Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de octildodecanol.
- 25 (Ejemplo 7)
- Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de alcohol laurílico.
- (Ejemplo 8)
- 30 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de alcohol oleílico.
- (Ejemplo 9)
- 35 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de monooleato de glicerol (GMO).
- (Ejemplo 10)
- 40 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de monolaurato de propilenglicol (PGML).
- (Ejemplo 11)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de monooleato de polioxietileno-sorbitano (Tween80).

(Ejemplo 12)

- 5 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 2, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de dietanolamida del ácido láurico (LADA).

10 La tabla 2 muestra las composiciones de las composiciones de capa de agente adhesivo de los parches obtenidos en los ejemplos 3 a 12. Además, cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 3 a 12 se sometieron a la prueba de permeación a través de la piel. La figura 3 muestra el resultado obtenido en los ejemplos 3 a 8, y la figura 4 muestra el resultado obtenido en los ejemplos 9 a 12.

[Tabla 2]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)		Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
SIS		13,9	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1
PIB		13,9	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1
Resina de hidrocarburo alicíclico		41,7	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2	39,2
Parafina líquida		13,9	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1	13,1
Clorhidrato de ropinirol (partes en masa en cuanto a ropinirol libre)		15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)
Componente añadido	nombre de compuesto	-	miristato de isopropilo	palmitato de isopropilo	octil-dodecanol	alcohol laurílico	alcohol oleílico	GMO	PGML	Tween 80	LADA
	partes en masa	-	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
	partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol libre	-	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9
Hidróxido de sodio		1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

15 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las figuras 3 y 4, se verificó que el parche de la presente invención tenía una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol. Se verificó que este efecto se conseguía todavía o se mejoraba adicionalmente incluso cuando se usó además en combinación algún compuesto de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcohol laurílico, monooleato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monooleato de polioxietileno-sorbitano y dietanolamida del ácido láurico.

(Ejemplos 13 a 19)

20 Se obtuvieron los parches de la misma manera que en el ejemplo 5, excepto que las composiciones de capa de agente adhesivo respectivamente tenían las composiciones mostradas en la tabla 3. La tabla 3 muestra las composiciones de las composiciones de capa de agente adhesivo de los parches obtenidos en los ejemplos 13 a 19. Además, la figura 5 muestra el resultado de llevar a cabo la prueba de permeación a través de la piel en cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 13 a 19.

[Tabla 3]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)		Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 19
SIS		4,8	4,6	4,5	4,3	4,2	4,1	3,9
PIB		19,1	18,5	17,9	17,3	16,8	16,2	15,6
Resina de hidrocarburo alicíclico		35,7	34,7	33,6	32,5	31,4	30,4	29,3
Parafina líquida		23,8	23,1	22,4	21,7	21,0	20,3	19,5
Clorhidrato de ropinirol (partes en masa en cuanto a ropinirol libre)		15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)
Palmitato de isopropilo	partes en masa	-	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0
	partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol	-	18,9	37,9	56,8	75,8	94,7	113,6

ES 2 641 651 T3

	libre								
Hidróxido de sodio		1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6

Tal como resulta evidente a partir de del resultado mostrado en la figura 5, se verificó que el parche de la presente invención tenía una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol. Cuando se usó además palmitato de isopropilo en combinación, aumentó este efecto dado que la concentración de palmitato de isopropilo aumentaba hasta que la concentración alcanzaba un determinado valor.

5 (Ejemplo 20)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 5, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 4.

(Ejemplo 21)

10 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 20, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 4, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de alcohol bencílico.

(Ejemplo 22)

15 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 20, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 4, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de alcohol oleílico.

(Ejemplo 23)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 20, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 4, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de octildodecanol.

20 (Ejemplo 24)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 20, excepto que la composición de capa de agente adhesivo tenía la composición mostrada en la tabla 4, y que se añadieron además 5,0 partes en masa de dimetilisorbida.

(Ejemplos 25 a 29)

25 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 23, excepto que las composiciones de capa de agente adhesivo respectivamente tenían las composiciones mostradas en la tabla 4.

30 Cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 20 a 29 se sometieron a la prueba de permeación a través de la piel y la prueba de evaluación para determinar la estabilidad en almacenamiento. La tabla 4 muestra el resultado de la prueba de evaluación para determinar la estabilidad en almacenamiento junto con la composición de la composición de capa de agente adhesivo en cada ejemplo. Además, la figura 6 muestra el resultado de llevar a cabo la prueba de permeación a través de la piel en cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 20, 23, 25 y 29.

[Tabla 4]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)	Ejemplo 20	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24	Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29
SIS	15,7	15,7	15,7	15,7	15,7	15,0	14,9	14,8	14,7	14,6
PIB	-	-	-	-	-	3,8	3,7	3,7	3,7	3,7
Resina de hidrocarburo alicíclico	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	46,6	46,3	46,0	45,6
Parafina líquida	16,3	11,3	11,3	11,3	11,3	12,2	12,3	12,2	12,1	12,1
Clorhidrato de ropinirol (partes en masa en cuanto a ropinirol libre)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)
Palmitato de isopropilo (partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol libre)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)	10,0 (75,8)
Alcohol bencílico (partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol libre)	-	5,0 (37,9)	-	-	-	-	-	-	-	-
Alcohol oleílico (partes en masa por 100)	-	-	5,0	-	-	-	-	-	-	-

partes en masa de ropinirol libre)			(37,9)							
Octildodecanol (partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol libre)	-	-	-	5,0 (37,9)	-	1,0 (7,5)	1,5 (11,4)	2,0 (15,2)	2,5 (18,9)	3,0 (22,7)
Dimetilisorbida (partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol libre)	-	-	-	-	5,0 (37,9)	-	-	-	-	-
Evaluación de la estabilidad en almacenamiento	B	A	A	A	A	B	B	B	A	A

5 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 4 y la figura 6, se verificó que cuando se almacenaba durante un periodo prolongado, el parche de la presente invención que comprende la capa de agente adhesivo que contiene además un contenido específico de algún compuesto de alcohol bencílico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetilisorbida se suprimía la formación a lo largo del tiempo de cristales a partir de la forma libre de ropinirol. Además, se verificó que el parche de la presente invención que contiene además palmitato de isopropilo y un contenido específico de algún compuesto de alcohol bencílico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetilisorbida tenía una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol, se suprimía la formación a lo largo del tiempo de cristales a partir de la forma libre de ropinirol cuando se almacenaba durante un periodo prolongado, y pudo mantener la cantidad de ropinirol que permeó a través de la piel a un nivel bastante alto durante un periodo prolongado.

10 (Ejemplos 30 y 31, ejemplos comparativos 3 y 4)

15 Se obtuvieron los parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 5. Cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 30 y 31 así como los ejemplos comparativos 3 y 4 se sometieron a la prueba de permeación a través de la piel, la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo y la prueba de evaluación para determinar la capacidad de adhesión de la capa de agente adhesivo. La tabla 5 muestra la razón de utilización y la velocidad de permeación máxima durante 24 horas tras iniciarse la medición, que se obtuvieron en la prueba de permeación a través de la piel, y el valor de pegajosidad obtenido en la prueba de evaluación para determinar la capacidad de adhesión de la capa de agente adhesivo, junto con la composición de la composición de capa de agente adhesivo en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos. La tabla 6 muestra el resultado de la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo.

20 [Tabla 5]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)		Ejemplo 30	Ejemplo 31	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
SIS		25,4	23,8	27,0	22,2
Resina de hidrocarburo alicíclico		43,2	40,5	45,9	37,8
Parafina líquida		20,3	19,1	21,6	17,8
Clorhidrato de ropinirol (partes en masa en cuanto a ropinirol libre)		10,0 (8,8)	15,0 (13,2)	5,0 (4,4)	20,0 (17,5)
Hidróxido de sodio		1,1	1,6	0,5	2,2
velocidad de permeación máxima (µg/cm ² /h)	Inmediatamente tras la producción	18,6	22,5	11,4	26,0
	60°C, tras almacenamiento durante dos semanas (con desoxidante)	17,0	21,1	11,7	23,8
Razón de utilización (%)	Inmediatamente tras la producción	35,2	28,4	42,1	25,7
	60°C, tras almacenamiento durante dos semanas (con desoxidante)	32,6	27,1	43,3	23,6
Valor de pegajosidad (gF)	Inmediatamente tras la producción	333	320	356	164
	60°C, tras almacenamiento durante dos semanas (con desoxidante)	350	348	348	234

[Tabla 6]

		ropinirol	Contenido (% en masa)										Cantidad de fármaco restante (%)	
			Compuesto desconocido											total
			Tiempo de retención en columna (h)											
		4,4	6,1	7,0	7,4	7,7	8,0	8,4	10,4	18,9	24,0			
Ejemplo 30	inmediatamente tras la producción	102,3	-	tr	tr	-	0,17	-	-	tr	-	-	0,17	-
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (sin desoxidante)	94,4	0,10	-	-	0,14	-	0,25	-	3,75	-	0,73	4,97	92,3
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (con desoxidante)	101,0	tr	-	-	-	-	-	tr	0,16	-	-	0,16	98,7
Ejemplo 31	inmediatamente tras la producción	100,5	-	tr	tr	-	0,10	-	tr	0,05	-	-	0,15	-
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (sin desoxidante)	82,6	0,39	0,05	0,08	0,13	0,10	0,14	-	4,02	0,14	0,07	5,12	82,2
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (con desoxidante)	98,5	tr	-	-	tr	-	tr	-	0,12	-	-	0,12	98,0
Ejemplo comparativo 3	inmediatamente tras la producción	102,9	-	-	-	tr	-	-	-	-	-	-	0,00	-
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (sin desoxidante)	98,6	tr	tr	tr	0,10	-	0,20	-	2,24	-	0,10	2,64	95,8
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (con desoxidante)	101,4	tr	-	-	0,22	-	-	-	0,18	-	-	0,40	98,5
Ejemplo comparativo 4	inmediatamente tras la producción	101,4	-	0,05	tr	tr	tr	tr	tr	0,11	tr	-	0,16	-
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (sin desoxidante)	79,7	0,58	0,20	0,09	0,09	0,08	0,08	-	3,24	0,22	0,07	4,65	78,6
	60°C, tras almacenamiento durante 2 semanas (con desoxidante)	99,3	0,01	-	-	-	tr	-	tr	0,12	-	tr	0,13	97,9

En la tabla 6, “tr” indica que la cantidad detectada era demasiado pequeña para que se representase mediante un valor numérico.

5 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tablas 5 y 6, se verificó que el parche de la presente invención tenía excelentes permeabilidad a través de la piel de ropinirol y estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo y pudo demostrar una capacidad de adhesión suficiente. Además, se verificó que un mayor contenido de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mejoraban la permeabilidad a través de la piel de ropinirol, pero se reducía la estabilidad a lo largo del tiempo y la capacidad de adhesión. Además, se verificó que envasando y almacenando el parche de la presente invención junto con el desoxidante, se mejoraba adicionalmente la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo.

(Ejemplos comparativos 5 a 16)

15 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 7. Cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos comparativos 5 a 16 se sometieron a la prueba de permeación a través de la piel y la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo. La tabla 8 muestra la velocidad de permeación máxima durante 24 horas tras iniciarse la medición, que se obtuvo en la prueba de permeación a través de la piel, y el resultado de la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo.

[Tabla 7]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)		Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11	Ejemplo comparativo 12	Ejemplo comparativo 13	Ejemplo comparativo 14	Ejemplo comparativo 15	Ejemplo comparativo 16
SIS		24,7	-	-	-	23,7	-	-	-	24,6	-	-	-
Resina de hidrocarburo alicíclico		41,2	-	-	-	39,4	-	-	-	40,8	-	-	-
Parafina líquida		29,1	-	-	-	27,8	-	-	-	28,9	-	-	-
Clorhidrato de ropinirol (partes en masa en cuanto a ropinirol libre)		5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)	5,0 (4,4)
Adhesivo a base de material acrílico	Duro-Tak 87-2516 (tipo que contiene grupo OH)	-	95,0	-	-	90,9	-	-	-	94,3	-	-	-
	Duro-Tak 87-2194 (tipo que contiene grupo COOH)	-	-	95,0	-	-	-	90,9	-	-	-	94,3	-
	Duro-Tak 87-900A (tipo sin grupo funcional)	-	-	-	95,0	-	-	-	90,9	-	-	-	94,3
Acetato de sodio		-	-	-	-	4,1	4,1	4,1	4,1	-	-	-	-
Hidróxido de sodio		-	-	-	-	-	-	-	-	0,7	0,7	0,7	0,7

[Tabla 8]

	Velocidad de permeación máxima ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	ropinirol	Contenido (% en masa)												Cantidad de fármaco restante (%)	
			Compuesto desconocido													
			Tiempo de retención en columna (h)											total		
			3,3	3,8	4,2	5,7	6,1	7,5	7,8	8,2	9,0	9,9	10,2	18,6		
Ejemplo comparativo 5	0,34	99,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	100,0
Ejemplo comparativo 6	0,52	96,3	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	-	0,06	99,9
Ejemplo comparativo 7	0,44	95,7	3,01	0,15	-	-	-	-	-	-	0,08	-	-	-	3,24	96,8
Ejemplo comparativo 8	0,94	97,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,41	0,41	99,6
Ejemplo comparativo 9	0,96	96,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	100,0
Ejemplo comparativo 10	>5,47	90,1	1,53	0,05	0,06	0,09	0,15	2,78	0,28	0,06	-	-	4,43	-	9,43	90,2
Ejemplo comparativo 11	>0,68	89,4	0,82	0,16	-	0,96	0,16	7,39	-	-	0,12	1,10	0,20	-	10,91	89,1
Ejemplo comparativo 12	>3,30	102,6	0,97	0,06	tr	-	-	0,36	0,10	0,08	-	-	2,40	0,40	4,37	95,9

ES 2 641 651 T3

Ejemplo comparativo 13	13,73	99,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	100,0
Ejemplo comparativo 14	>5,37	97,6	0,08	-	-	0,18	0,07	0,42	-	-	-	-	0,08	-	0,83	99,2
Ejemplo comparativo 15	>0,45	92,9	2,31	0,16	-	0,36	-	0,39	-	-	0,11	0,18	tr	-	3,51	96,4
Ejemplo comparativo 16	>3,78	104,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,43	0,43	100,0

En la tabla 8, "tr" indica que la cantidad detectada era demasiado pequeña para que se representase mediante un valor numérico.

5 Tal como resulta evidente a partir de del resultado mostrado en la tabla 8, se verificó que en el parche que contiene ropinirol, tendía a descomponerse el ropinirol si se usaba un adhesivo a base de material acrílico como base adhesiva. Además, se verificó que si la capa de agente adhesivo contenía SIS e hidróxido de sodio en combinación, tendía a suprimirse la descomposición de ropinirol.

(Ejemplos 32 a 34)

10 Se obtuvieron los parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 9. Cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 32 a 34 se sometieron a la prueba de permeación a través de la piel y la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo. La tabla 10 muestra la razón de utilización y la velocidad de permeación máxima durante 24 horas tras iniciarse la medición, que se obtuvieron en la prueba de permeación a través de la piel, y el resultado de la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo.

[Tabla 9]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)	Ejemplo 32	Ejemplo 33	Ejemplo 34
SIS	11,5	11,4	11,2
PIB	4,5	4,5	4,4
Resina de hidrocarburo alicíclico	43,0	42,6	42,4
Parafina líquida	12,0	11,9	11,8
Palmitato de isopropilo	10,0	10,0	10,0
Octil-dodecanol	3,0	3,0	3,0
Clorhidrato de ropinirol (partes en masa en cuanto a ropinirol libre)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)	15,0 (13,2)
Hidróxido de sodio	1,0	1,6	2,2

15 [Tabla 10]

	Velocidad de permeación máxima (mg/cm ² /h)	Razón de utilización (%)	Contenido de compuesto desconocido (% en masa) (inmediatamente tras la producción)		
			Tiempo de retención en columna (h)		
			5,4	8	12,7
Ejemplo 32	44,2	65,5	-	0,04	-
Ejemplo 33	66,7	76,8	-	0,04	-
Ejemplo 34	42,5	58,4	0,08	0,38	0,17

Tal como resulta evidente a partir de del resultado mostrado en la tabla 10, se verificó que tendía a suprimirse adicionalmente la descomposición de ropinirol si la capa de agente adhesivo contenía SIS e hidróxido de sodio en combinación, siendo el contenido de hidróxido de sodio de 1 mol o menos por 1 mol de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.

5 [Aplicabilidad industrial]

Tal como se ha descrito anteriormente, la presente invención hace que sea posible proporcionar un parche que contiene ropinirol que tiene una excelente permeabilidad a través de la piel de ropinirol y una capacidad de adhesión suficiente, y un envase del parche que contiene ropinirol, que tiene una excelente estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo.

10 [Lista de símbolos de referencia]

1: parche

2: capa de soporte

3: capa de agente adhesivo

4: hoja desprendible

15

REIVINDICACIONES

1. Parche que contiene ropinirol que comprende una capa de agente adhesivo y una capa de soporte, conteniendo la capa de agente adhesivo ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
5 en el que el contenido de ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre en la capa de agente adhesivo es del 5 al 13,2% en masa en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo, y
en el que la capa de agente adhesivo contiene además de 0,5 a 1,0 mol de hidróxido de sodio por 1 mol del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.
- 10 2. Parche que contiene ropinirol según la reivindicación 1, en el que la capa de agente adhesivo contiene además de 5 a 50 partes en masa de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencílico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetilisorbida, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre, y
- 15 3. Parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la capa de agente adhesivo contiene además de 10 a 150 partes en masa de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, alcohol laurílico, monooleato de glicerol, monolaurato de propilenglicol, monooleato de polioxietileno-sorbitano y dietanolamida del ácido láurico, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.
- 20 4. Parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa de agente adhesivo contiene además del 15 al 35% en masa de un adhesivo a base de caucho en relación con la masa total de la capa de agente adhesivo.
5. Envase que comprende el parche que contiene ropinirol según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un desoxidante sellados conjuntamente en una bolsa de empaque.

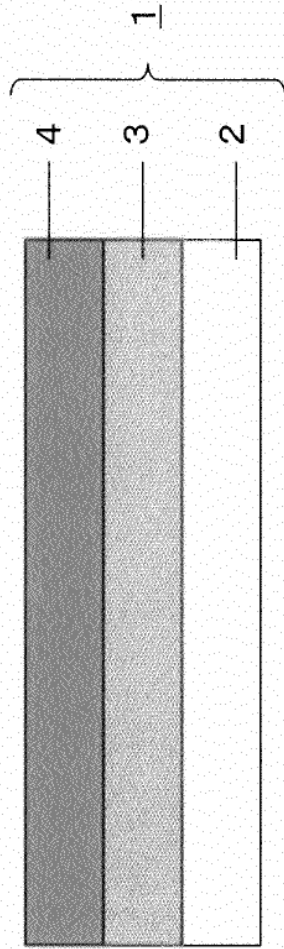


Fig. 1

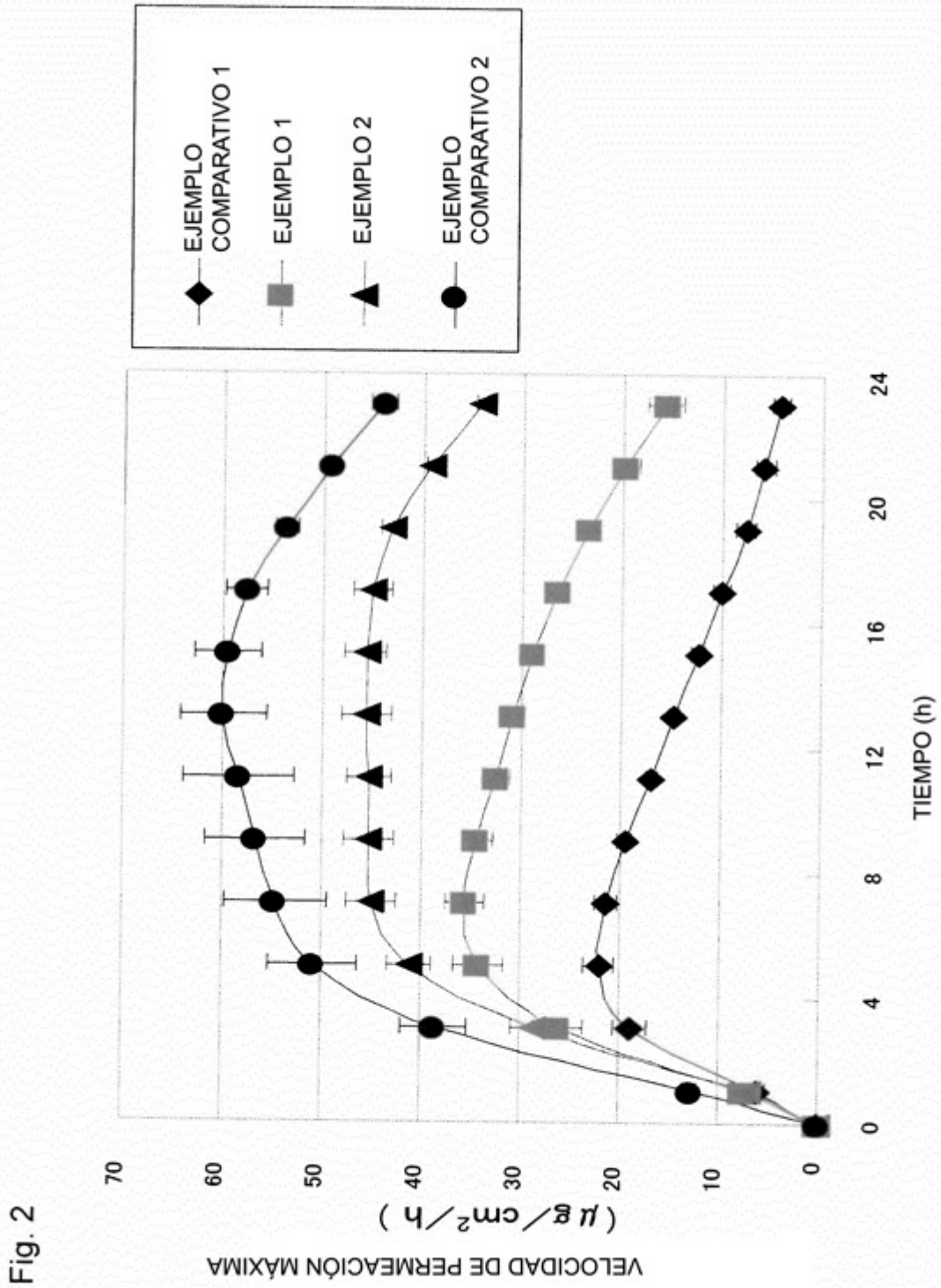


Fig. 2

