

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 016**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/16 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
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/JP2012/063161**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.12.2012 WO12165254**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2012 E 12794152 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2716287**

54 Título: **Parche cutáneo adhesivo que contiene ropinirol y producto envasado del mismo**

30 Prioridad:

31.05.2011 JP 2011122531

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

UCHIDA, NAOYUKI;
TAKAGI, YUKA y
YAMAGUCHI, TOSHIRO

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 657 016 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 cutáneo adhesivo que contiene ropinirol y producto envasado del mismo

Campo técnico

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

5 Técnica anterior

Convencionalmente, como tratamiento para la enfermedad de Parkinson, se ha conocido la terapia con L-dopa, en la que se administra L-dopa, conocido como preparación terapéutica para la enfermedad, para suplementar la dopamina. No obstante, la terapia con L-dopa presenta problemas: por ejemplo, se requiere administración continua a largo plazo, pero la administración continua a largo plazo reduce gradualmente el efecto del fármaco, y con mucha frecuencia se produce una variación diurna de los síntomas. Por tanto, se desarrolló ropinirol como fármaco para resolver tales problemas con la terapia con L-dopa. Recientemente, con el fin de tratamientos de enfermedad para la enfermedad de Parkinson, el síndrome de las piernas inquietas y similares, se han llevado a cabo diversos estudios con preparaciones que contienen ropinirol y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Por ejemplo, las publicaciones de solicitud internacional en fase japonesa n.º 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 manera que pueden evitarse efectos secundarios en el estómago y los intestinos. Además, también se han realizado esfuerzos para estudiar preparaciones transdérmicas porque resulta fácil retirar una preparación transdérmica cuando se produce un efecto secundario y es más fácil ajustar la cantidad del fármaco que va a administrarse. Por ejemplo, las publicaciones de solicitud internacional en fase japonesa n.º 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 los documentos PTL 3 y 4 anteriores presentan problemas en cuanto a que la permeabilidad en la piel de ropinirol todavía no es suficiente, haciendo difícil mantener la concentración de ropinirol en el 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 capacidad de manipulación 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 en la piel del fármaco tiende a reducirse. Se conoce que el fármaco se usa preferiblemente en forma libre desde el punto de vista de la permeabilidad en 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 una 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 ion de metal en un mol en equivalentes 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.

Lista de referencias**35 Bibliografía de patentes**

[PTL 1] Publicación de solicitud internacional en fase japonesa n.º 2009-518376

[PTL 2] Publicación de solicitud internacional en fase japonesa n.º 2007-516265

[PTL 3] Publicación de solicitud internacional en fase japonesa n.º 2001-518058

[PTL 4] Publicación de solicitud internacional en fase japonesa n.º Hei 11-506462

40 [PTL 5] Publicación internacional n.º WO2009/107478

Sumario de la invención**Problema técnico**

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 tal como se describe en el documento PTL 5 anterior para desarrollar una preparación transdérmica que tiene un efecto en tratamientos de enfermedad para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas. Como resultado, los inventores han encontrado que cuando el contenido de la sal de adición de ácido de ropinirol en una 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 un problema en cuanto a que la cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel aún no es suficiente. Además, los presentes inventores han encontrado por otro lado que, cuando el contenido de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la capa de agente adhesivo se ajusta simplemente para aumentar la concentración del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de modo que pueda

penetrar una cantidad suficiente de ropinirol a través de la piel, esto hace difícil mantener las propiedades adhesivas del parche, y reduce la adhesividad del parche. Además, los inventores han encontrado que la causa es, sorprendentemente, la forma libre de ropinirol (ropinirol libre), que, a pesar de ser sólido a temperatura ambiente, tiene acciones de plastificar la base de adhesivo contenida en la capa de agente adhesivo y reducir la capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo.

La presente invención se ha realizado a la vista de los problemas descritos anteriormente de las técnicas convencionales. Un objetivo de la presente invención es proporcionar un parche que contenga ropinirol que tenga una permeabilidad en la piel excelente de ropinirol y una adhesividad suficiente, y un envase del parche que contiene ropinirol, que tenga una estabilidad de ropinirol excelente a lo largo del tiempo.

10 Solución al problema

Los presentes inventores han llevado a cabo un serio estudio con el fin de lograr el objetivo 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, mientras la concentración de una forma libre de ropinirol en la capa de agente adhesivo se mantiene dentro de un intervalo específico, si una cantidad absoluta de la forma libre de ropinirol contenida por área unitaria de la capa de agente adhesivo está dentro de un intervalo específico, se demuestra una permeabilidad en la piel excelente de ropinirol y se logra una adhesividad suficiente. Además, los presentes inventores han encontrado que sellando y almacenando un parche que contiene ropinirol de este tipo junto con un desoxidante, se mejora adicionalmente la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo. Estos hallazgos han conducido a los inventores a completar la presente invención.

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 del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre en la capa de agente adhesivo satisface las siguientes dos condiciones:

del 5 al 13,2% en masa con respecto a una masa total de la capa de agente adhesivo, y

de 0,12 a 2,7 mg/cm² por área unitaria de la capa de agente adhesivo.

Además, en el parche que contiene ropinirol de la presente invención, la capa de agente adhesivo tiene preferiblemente una masa por área unitaria de 25 a 200 g/m².

Además, el parche que contiene ropinirol de la presente invención se usa preferiblemente para tratar la enfermedad de Parkinson y se administra de tal manera que la concentración de ropinirol en plasma es de 500 a 18000 pg/ml. Además, el parche que contiene ropinirol de la presente invención se usa preferiblemente para tratar el síndrome de las piernas inquietas y se administra de tal manera que la concentración de ropinirol en plasma es de 125 a 4500 pg/ml.

Además, en el parche que contiene ropinirol de la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene preferiblemente 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 dimetil-isosorbida, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.

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 polioxietilensorbitano 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.

Además, en el parche que contiene ropinirol de la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene preferiblemente además del 15 al 35% en masa de un adhesivo a base de caucho con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, y contiene preferiblemente además de 0,5 a 1,0 moles 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 juntos sellados en una bolsa de envasado.

50 Efectos ventajosos de la invención

La presente invención hace posible proporcionar un parche que contiene ropinirol que tiene una permeabilidad en la piel excelente de ropinirol y una adhesividad suficiente, y un envase del parche que contiene ropinirol, que tiene una estabilidad de ropinirol excelente a lo largo del tiempo.

Breve descripción de los dibujos

[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 un gráfico que muestra el resultado de llevar a cabo una prueba de penetración en la piel con parches obtenidos en los ejemplos 1 a 2 y los ejemplos comparativos 1 a 2.

5 [Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra el resultado de llevar a cabo la prueba de penetración en la piel con parches obtenidos en los ejemplos 3 a 5.

[Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra el resultado de llevar a cabo una prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en el plasma con preparaciones obtenidas en el ejemplo 6 y el ejemplo comparativo 3.

10 [Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra el resultado de llevar a cabo una simulación de administración repetida para determinar la concentración de ropinirol en el plasma con las preparaciones obtenidas en el ejemplo 6 y el ejemplo comparativo 3.

Descripción de realizaciones

15 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, los componentes iguales o correspondientes se designan con los mismos símbolos de referencia, y se omite la descripción redundante de los mismos.

20 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 unida sobre la capa de agente adhesivo 3. En la presente realización, cuando se usa el parche 1, se retira la hoja desprendible 4 para usar el parche 1. Debe observarse que el parche que contiene ropinirol de la presente invención no se limita 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 sobre un lado de la capa de soporte 2 sino sobre ambos lados de la misma.

25 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.

30 El material para la capa de soporte 2 no está particularmente limitado, y pueden usarse unos normalmente utilizables como capa de soporte de un parche según sea apropiado, que pueden ser elásticos o no elásticos. Los ejemplos específicos del material incluyen resinas sintéticas tales como poli(tereftalato de etileno), polietilenos, polipropilenos, polibutadienos, copolímeros 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 productos laminados de las mismas; una membrana porosa; una espuma; y un material textil y un material textil no tejido.

35 El material para la hoja desprendible 4 no está particularmente limitado, y pueden usarse unos normalmente utilizables como hoja desprendible de un parche según sea apropiado. Los ejemplos del material incluyen películas compuestas por poliésteres, polipropilenos, polietilenos, papeles o productos laminados de los mismos. Tales películas se someten preferiblemente a tratamiento de desprendimiento, por ejemplo, se recubren con una silicona para poder desprenderse fácilmente.

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

45 Los ejemplos de la base de adhesivo incluyen adhesivos a base de caucho, adhesivos a base de componente acrílico, adhesivos a base de silicona y similares. Puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. Por encima de todo, desde los puntos de vista de una fuerte capacidad de agregación y de la supresión de la acción por una forma libre de ropinirol de plastificación de la bases de adhesivo, al menos una de las bases de adhesivo 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 pueda suprimirse de manera suficiente la formación de un producto de descomposición de ropinirol (análogos de ropinirol) en la capa de agente adhesivo 3 y de que se mejore adicionalmente la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo, 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 en 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 en 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 uno de estos adhesivos a base de caucho solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. No obstante, desde los puntos de vista de tener una capacidad de agregación preferible, demostrar una resistencia 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

55

hidróxido de sodio, de manera particularmente preferible, se usa SIS solo, o se usan SIS y PIB en combinación en una razón en masa (masa de SIS:masa de PIB) que oscila entre 9:1 y 1:1.

5 El contenido del/de los adhesivo(s) a base de caucho es preferiblemente del 15 al 35% en masa con respecto a una masa total de la capa de agente adhesivo 3. Si el contenido está por debajo del límite inferior, esto hace 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 de adhesivo tiende a permanecer sobre la piel después de 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 adhesividad del parche tiende a reducirse.

10 Cuando se usa el adhesivo a base de componente acrílico, los ejemplos del adhesivo a base de componente acrílico incluyen polímeros a base de componente 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 de 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
15 disolución de alcanolamina con resina acrílica indicada como adhesivos en el "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000" (editado por el Japan Pharmaceutical Excipients Council, publicado el 28 de abril de 2000, 1ª edición). Por encima de todo, se usa preferiblemente la serie de adhesivos acrílicos DURO-TAK comercialmente disponible (fabricada por National Starch and Chemical Company), serie EUDRAGIT (fabricada por Higuchi Inc.) o similares.

20 Cuando se usa el adhesivo a base de silicona, preferiblemente se usa 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 ocupan con grupos trimetilsililo. Además, el polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene preferiblemente además adhesividad. Obsérvese que un modo de la ocupación con grupos trimetilsililo incluye uno
25 en el que un grupo silanol terminal del polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano se ocupa con un grupo trimetilsililo. Los ejemplos de un polímero de este tipo que tiene un esqueleto de organopolisiloxano incluyen polidimetilsiloxano (tal como un polímero denominado MQ según la norma ASTM-D-1418), polimetilvinilsiloxano (tal como un polímero denominado VMQ según la norma ASTM-D-1418), polimetilfenilsiloxano (tal como un polímero denominado PVMQ según la norma ASTM-D-1418) y similares.

30 Cuando se usan el adhesivo a base de componente acrílico y/o el adhesivo a base de silicona, el contenido total del mismo 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, con respecto a 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 que la permeabilidad en la piel de los principios activos sea excelente.

35 El ropinirol contenido en la capa de agente adhesivo 3 uno cualquiera, 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. Como contenido de tal ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la capa de agente adhesivo 3, el contenido en cuanto a ropinirol libre tiene que ser del 5 al 13,2% en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3. Si el
40 contenido con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3 está por debajo del límite inferior, se reduce una cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel; además, la cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel no puede mantenerse en una cantidad suficiente durante un periodo prolongado, y la concentración de ropinirol en el plasma no puede mantenerse dentro de un intervalo eficaz. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, se aumenta la acción de la forma libre de ropinirol de plastificar la(s) base(s) de adhesivo, lo que reduce la capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo 3 y reduce la adhesividad 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.

Además, en cuanto al contenido del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la capa de agente adhesivo 3, el contenido en cuanto a ropinirol libre tiene que ser de 0,12 a 2,7 mg/cm² por área unitaria de la capa de agente adhesivo 3. Si el contenido por área unitaria de la capa de agente adhesivo 3 está por debajo del límite inferior, se reduce una cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel; además, la cantidad de ropinirol que
50 penetra a través de la piel no puede mantenerse en una cantidad suficiente durante un periodo prolongado, y la concentración de ropinirol en el plasma no puede mantenerse dentro del intervalo eficaz. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, se aumenta la acción de la forma libre de ropinirol de plastificar la(s) base(s) de adhesivo, lo que reduce la capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo 3 y reduce la adhesividad del parche.
55

Con el fin de mantener la concentración de ropinirol en el plasma dentro del intervalo eficaz, el contenido del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la capa de agente adhesivo tiene que ser una cantidad predeterminada o mayor. No obstante, los presentes inventores han encontrado que aumentar simplemente la
60 concentración del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo reduce la capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo. En el parche que contiene ropinirol de la presente invención, tanto el contenido con

respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3 y el contenido (cantidad absoluta) por área unitaria de la capa de agente adhesivo 3 están dentro de los intervalos anteriormente descritos, lo cual permite que el parche tenga: una cantidad favorable de ropinirol que penetra a través de la piel, manteniéndose la concentración de ropinirol en el plasma dentro del intervalo eficaz y una adhesividad suficiente. Obsérvese que un ejemplo de un método para satisfacer tanto el contenido con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3 como el contenido (cantidad absoluta) por área unitaria de la capa de agente adhesivo 3 incluye un método en el que se ajusta un grosor de la capa de agente adhesivo 3.

La sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol es preferiblemente un aducto de ropinirol-ácido. 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 un aducto de ropinirol-ácido de este tipo está contenido 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 preferiblemente además un agente de desalación que contiene ion de metal (neutralizador). Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene el agente de desalación que contiene ion de metal y el aducto de ropinirol-ácido en el momento de la producción, la totalidad o parte del aducto de ropinirol-ácido 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 base libre. Por consiguiente, cuando se aplica la preparación, puede hacerse que la forma libre de ropinirol con una capacidad de absorción tisular superior esté presente en la capa de agente adhesivo 3. Los ejemplos específicos del agente de desalación que contiene ion de metal incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de magnesio. Por encima de todo, se prefiere 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 ion 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 uno de los agentes de desalación que contienen ion de metal anteriormente mencionados solo, o pueden añadirse dos o más de los mismos en combinación. Adicionalmente, el contenido del agente de desalación que contiene ion de metal es preferiblemente de 0,5 a 4 cantidades en equivalentes con respecto a la cantidad en equivalentes del ácido-base del aducto de ropinirol-ácido desde el punto de vista de evitar la descomposición de ropinirol provocada por una cantidad excesiva del agente de desalación que contiene ion de metal.

Mientras tanto, si el agente de desalación que contiene ion de metal se añade en una cantidad en equivalentes que supera un mol en equivalentes de la cantidad en equivalentes del ácido-base del aducto de ropinirol-ácido, 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 provocarse la coloración de la capa de agente adhesivo. Por otro lado, si el agente de desalación que contiene ion de metal se añade en una cantidad en equivalentes igual o inferior al mol en 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 del agente de desalación que contiene ion de metal es más preferiblemente de 0,5 a 1 cantidades en equivalentes, de manera adicionalmente preferible de 0,6 a 1 cantidades en equivalentes, con respecto a la cantidad en equivalentes del ácido-base del aducto de ropinirol-ácido. En otras palabras, la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención contiene preferiblemente además de 0,5 a 1,0 moles, de manera adicionalmente preferible de 0,6 a 1,0 moles, 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 ropinirol-ácido, el aducto de ropinirol-ácido reacciona con el agente de desalación que contiene ion de metal en la cantidad en equivalentes igual o inferior al mol en equivalentes de la cantidad en equivalentes del ácido-base del aducto de ácido para así obtener una forma libre de ropinirol y una sal de metal en un mol en equivalentes o menos con respecto a la cantidad en equivalentes del ácido-base del aducto de ropinirol-ácido. 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 particularmente limitada, 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 ion de metal (neutralizador) para desalar la sal de adición de ácido de ropinirol. No obstante, 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. Por encima de todo, la sal de metal tal 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 dentro de un corto 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 de cristales y el crecimiento de la sal de metal, o dispersar los cristales de manera uniforme, la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención contiene más

preferiblemente además un adsorbente.

El adsorbente no está particularmente limitado, 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 indicadas como aditivos en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000" (editado por el Japan Pharmaceutical Excipients Council, publicado el 28 de abril de 2000, 1ª edición) y que se describe que tienen propiedades higroscópicas, propiedades de impermeabilización y propiedades de adsorción; y copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, óxido de cinc y similares que no se describen en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000" mencionado anteriormente pero se sabe que tienen propiedades higroscópicas. Puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. Los ejemplos de tales adsorbentes incluyen minerales tales como talco, caolín y bentonita; compuestos de silicio tales como sílice ahumada (tal como AEROSIL (marca registrada)) y sílice hidratada; compuestos de metales tales como óxido de cinc y gel de hidróxido de aluminio seco; 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 carboxi-vinilo.

Cuando se contiene el adsorbente, el contenido del mismo es preferiblemente del 0,5 al 50% en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3. Si el contenido está por debajo del límite inferior, existe una tendencia a que no se obtengan de manera suficiente los efectos de suprimir la agregación de cristales y el crecimiento de la sal de metal y dispersar de manera uniforme los cristales. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, se reduce la resistencia de adhesión de capa de agente adhesivo 3 y tiende a ser difícil aplicar el parche.

Además, en el parche de la presente invención, la capa de agente adhesivo 3 contiene preferiblemente además al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en alcohol bencilico, alcohol oleílico, octildodecanol y dimetil-isosorbida (algunas veces denominado a continuación en el presente documento compuesto (A)). Por encima de todo, es más preferible contener 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, existe una tendencia a que no pueda suprimirse de manera suficiente la formación de cristales. Por otro lado, si el contenido supera el límite superior, existe una tendencia a que no pueda mantenerse una permeabilidad en la piel suficiente de ropinirol.

Además, en el parche de la presente invención, desde el punto de vista de mejorar adicionalmente la permeabilidad en la piel de ropinirol, la capa de agente adhesivo 3 contiene preferiblemente además 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 polioxietilensorbitano (Tween80) y dietanolamida del ácido láurico (LADA) (algunas veces denominado a continuación en el presente documento compuesto (B)). Por encima de todo, es particularmente preferible contener 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), en algunos casos se reduce la permeabilidad en la piel de ropinirol, y que incorporando además el compuesto (B) (particularmente palmitato de isopropilo) en la capa de agente adhesivo 3, se suprime tal reducción de la permeabilidad en la piel, y se mantiene la cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel 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 lograr el efecto de mejorar la permeabilidad en la piel de ropinirol. Por otro lado, aunque el compuesto (B) esté contenido en una cantidad que supera el límite superior, no se obtiene ningún efecto adicional de mejorar la permeabilidad en la piel; además, el compuesto (B) exude de la capa de agente adhesivo 3, de modo que tiende a reducirse la resistencia de adhesión del parche.

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

existen tendencias a que se reduzca la permeabilidad en la piel de ropinirol, y a que se produzca una pérdida 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 absorbedor de ultravioleta y similares, en un intervalo tal como para no inhibir 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 de terpeno 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 una de estas sola, o pueden usarse dos o más de las mismas en combinación. 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 de manera adicionalmente preferible del 20 al 60% en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3, teniendo en cuenta la resistencia 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 de parafina, aceites de proceso de nafteno y aceites de proceso de compuestos 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 ácido diprótico 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 uno de estos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. El plastificante es preferiblemente parafina líquida o polibuteno líquido desde el punto de vista de proporcionar a la capa de agente adhesivo 3 una resistencia 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 de manera adicionalmente preferible del 15 al 40% en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3, teniendo en cuenta mantener una resistencia de adhesión suficiente en el parche.

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 uno de estos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación. Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene un potenciador de la absorción de este tipo, el contenido del mismo, excluyendo el contenido del compuesto (B), es preferiblemente del 1 al 30% en masa, más preferiblemente del 3 al 20% en masa, y de manera adicionalmente preferible del 5 al 15% en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3, teniendo en cuenta una permeabilidad suficiente de los principios activos en tejidos, la irritación local y similares, como preparación.

Los ejemplos del antioxidante incluyen tocoferoles y derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (abreviado a continuación en el presente documento como BHT), hidroxianisol butilado y similares. Puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

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; cincato de calcio; óxido de cinc, 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 absorbedor de ultravioleta incluyen derivados del ácido p-aminobenzoico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano y similares.

Cuando la capa de agente adhesivo 3 contiene el antioxidante, la carga, el conservante y el absorbedor 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 de manera adicionalmente preferible del 1% en masa o menos, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo 3.

En cuanto al grosor de la capa de agente adhesivo 3 según la presente invención, el grosor debe ser tal que puedan satisfacerse ambas de las condiciones para el contenido del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la capa de agente adhesivo 3. Además, 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, y de manera adicionalmente preferible de 50 a 150 g/m². Si el grosor está por debajo del límite inferior, tiende a ser difícil mantener la cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel en una cantidad suficiente. Por otro lado, aunque el grosor supere el límite superior, no se mejora adicionalmente la capacidad de mantenimiento de la cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel; además, la cantidad del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida también aumenta al aumentar el grosor, lo cual tiende a que el coste de la producción sea comparativamente caro.

El área de una superficie de aplicación por el parche que contiene ropinirol de la presente invención es preferiblemente de 0,5 a 100 cm², más preferiblemente de 3 a 100 cm² cuando se usa el parche para tratar la enfermedad de Parkinson, o más preferiblemente de 0,5 a 30 cm² cuando se usa el parche para tratar el síndrome de las piernas inquietas. Si el área está por debajo del límite inferior o supera el límite superior, tiende a ser difícil manipular el parche.

El parche que contiene ropinirol de la presente invención se usa preferiblemente para tratar la enfermedad de Parkinson o el síndrome de las piernas inquietas. Cuando se usa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el parche que contiene ropinirol de la presente invención se administra preferiblemente de tal manera que la concentración de ropinirol en plasma es de 500 a 18000 pg/ml; cuando se usa para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas, el parche se administra preferiblemente de tal manera que la concentración de ropinirol en plasma es de 125 a 4500 pg/ml. Obsérvese que la concentración de ropinirol en plasma se refiere a la concentración de ropinirol en plasma en el momento en el que la concentración de ropinirol en el plasma alcanza el estado estacionario en las administraciones repetidas.

Además, el periodo de aplicación del parche que contiene ropinirol de la presente invención puede ajustarse según sea apropiado. No obstante, el parche se aplica preferiblemente una vez cada de 1 a 7 días.

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 obtenida mezclando la base de adhesivo, 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 después 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 la capa de soporte 2 sobre la misma, seguido por transferencia mediante unión a presión de la capa de agente adhesivo 3 sobre la capa de soporte 2.

El disolvente no está particularmente limitado, y puede seleccionarse según sea apropiado, dependiendo de los componentes que van 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 uno de estos solo, o pueden usarse dos o más de los mismos en combinación.

Un envase de la presente invención comprende el parche que contiene ropinirol de la presente invención y un desoxidante juntos sellados en una bolsa de envasado. Desde los puntos de vista de que pueda suprimirse más eficazmente la formación de análogos de ropinirol y que se mejore adicionalmente la estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo, el parche de la presente invención se sella preferiblemente en la bolsa de envasado junto con el desoxidante durante un periodo tras la producción hasta el momento de uso. La bolsa de envasado no está particularmente limitada, y puede usarse una normalmente utilizable como bolsa de envasado de un parche según sea apropiado. Por ejemplo, es preferible usar 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 hierro en polvo y los que contienen vitamina C como componente principal. Los ejemplos más específicos incluyen la serie AGELESS (fabricada por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), la serie PharmaKeep (fabricada por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) y similares.

La cantidad del desoxidante puede ajustarse según sea apropiado, dependiendo de la masa del parche, el material y el volumen de un recipiente, etc. El desoxidante tiene preferiblemente una masa tal que la cantidad de oxígeno absorbida por el desoxidante es de 2,0 µl o mayor.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, se describirá más específicamente la presente invención basándose en 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 los ejemplos comparativos, se llevaron a cabo respectivamente una prueba de penetración en 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 adhesividad, una prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en el plasma y una simulación de administración repetida para determinar la concentración de ropinirol en el plasma según métodos descritos a continuación.

(Prueba de penetración en la piel (*in vitro*))

En primer lugar, se extirpó la piel dorsal de un ratón lampiño y se montó en una celda de flujo a través Franz de tal manera que se colocó el lado de la dermis sobre el lado de receptor, haciéndose circular agua caliente a 32°C alrededor de la parte exterior de la celda. Después, se aplicó un parche inmediatamente después de la producción (dentro del plazo de 72 horas tras la producción) que se había cortado a un tamaño de 5 cm², y del que se había retirado la hoja desprendible, al lado del estrato córneo de la piel. Se hizo fluir 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 a través, 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 penetró en la piel durante cada periodo. Se calculó la tasa de penetración máxima (flujo: µg/cm²/h) del fármaco según la siguiente fórmula:

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

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

$$\text{Razón de uso (\%)} = [\text{cantidad de penetración acumulada } (\mu\text{g} / \text{cm}^2) / \text{cantidad inicial } (\mu\text{g} / \text{cm}^2)] \times 100$$

Puede reconocerse que una preparación que tiene valores mayores de la tasa de penetración máxima y la razón de uso tiene una permeabilidad en la piel excelente del fármaco.

Además, se calcularon la tasa de penetración máxima (flujo) y la razón de uso de un parche de la misma manera tal como se describió anteriormente, excepto porque el parche usado se había envasado solo o junto con un desoxidante (Ageless ZJ-15PT, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) y sellado en una bolsa de envasado hecha de cellonium, y después se dejó reposar 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 cm² a partir de un parche inmediatamente después de la producción (dentro del plazo de 72 horas tras la producción) y se añadieron 10 ml de tetrahidrofurano a la misma 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. Después, se obtuvo una muestra de medición mediante filtración con filtro. Se midió el contenido (% en masa) de ropinirol y de compuestos desconocidos (análogos de ropinirol) en la muestra de medición obtenida usando un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (fabricado por Shimadzu Corporation, columna: columna ODS, fase móvil: nonanosulfonato de sodio 10 mM-disolución acuosa de 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 que quedaba (%) según la siguiente fórmula:

$$\text{Cantidad de fármaco que quedaba (\%)} = \text{contenido de ropinirol} / [\text{contenido de ropinirol} + \text{contenido total de análogos de ropinirol}] \times 100.$$

Además, se calculó la cantidad del fármaco que quedaba en un parche mediante la misma medición descrita anteriormente, excepto porque el parche usado se había envasado solo o junto con un desoxidante (Ageless ZJ-15PT, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) y sellado en una bolsa de envasado hecha de cellonium, y después se dejó reposar 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 fuertemente con un dedo 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 de adhesivo que quedaba en el dedo y se evaluó según los siguientes criterios:

A: no quedaba nada de base de adhesivo, mostrando una capacidad de agregación favorable

B: sólo quedaba una ligera cantidad de la base de adhesivo, mostrando una capacidad de agregación

C: quedaba una gran cantidad de la base de adhesivo, mostrando una débil capacidad de agregación.

(Prueba de evaluación para determinar la adhesividad de la capa de agente adhesivo)

Se retiró una hoja desprendible de un parche inmediatamente después de la producción (dentro del plazo de 72 horas tras la producción), y se midió un valor de pegajosidad (gF) usando un dispositivo de prueba de pegajosidad (TAC-2, fabricado por RHESCA Corporation) en las condiciones: un periodo de contacto de 1 s con una sonda inoxidable y una velocidad de medición de 5 mm/s. Puede reconocerse que una preparación que tiene un valor de pegajosidad mayor tiene una adhesividad excelente.

Además, se midió el valor de pegajosidad de un parche de la misma manera tal como se describió anteriormente,

excepto porque el parche usado se había envasado solo o junto con un desoxidante (Ageless ZJ-15PT, fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) y sellado en una bolsa de envasado hecha de cellonium, y después se dejó reposar y se almacenó a 60°C durante 2 semanas (durante 14 días).

(Prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en plasma)

5 En primer lugar, con el fin de medir la concentración de ropinirol en el plasma en un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, se cortó una preparación (parche) para administración transdérmica a un tamaño de 4 cm², y se aplicó a cada uno de 12 adultos tras retirarse la hoja desprendible. Se extrajo sangre a lo largo del tiempo en 1 día (24 horas). Además, se administraron 2 mg de una preparación para administración oral a (los tomaron) cada adulto, y se extrajo sangre a lo largo del tiempo en 1 día (24 horas). Después, se midió la concentración (pg/ml) de fármaco (ropinirol) en el plasma de cada sangre así extraída mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas. Se calculó un promedio de los valores medidos de las 12 personas y se consideró como la concentración de ropinirol en el plasma (pg/ml).

15 Además, con el fin de medir la concentración de ropinirol en el plasma en un tratamiento para el síndrome de las piernas inquietas, se cortó una preparación (parche) para administración transdérmica a un tamaño de 1 cm², y se aplicó a cada uno de 12 adultos tras retirarse la hoja desprendible. Se extrajo sangre a lo largo del tiempo en 1 día (24 horas). Después, se midió la concentración (pg/ml) de fármaco (ropinirol) en el plasma de cada sangre así extraída mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas. Se calculó un promedio de los valores medidos de las 12 personas y se consideró como la concentración de ropinirol en el plasma (pg/ml).

(Simulación de administración repetida para determinar la concentración de ropinirol en plasma)

20 Basándose en el resultado de medición en la prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en el plasma en cada uno de los tratamientos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas, se obtuvo la concentración de ropinirol en el plasma para casos en los que se administró repetidamente cada una de la preparación transdérmica y la preparación oral 14 veces de manera consecutiva a intervalos de 1 día (24 horas).

(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 en 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 (compuesta por poliéster) sometida a tratamiento de desprendimiento con una silicona, y se secó para eliminar el tolueno, formando así una capa de agente adhesivo. Después, se laminó una película (compuesta por poliéster) para servir como capa de soporte sobre la superficie opuesta de la capa de agente adhesivo con respecto a la hoja desprendible, y de ese modo se obtuvo un parche. La tabla 1 muestra la composición de la composición de capa de agente adhesivo (excluyendo tolueno). Obsérvese que, en el parche obtenido, la capa de agente adhesivo tenía un grosor tal que la capa de agente adhesivo tenía una masa por área unitaria de 100 g/m², y el contenido de clorhidrato de ropinirol en cuanto a ropinirol libre era de 0,88 mg/cm² por área unitaria de la capa de agente adhesivo.

(Ejemplo 2, ejemplos comparativos 1 y 2)

40 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 1. Se sometieron cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 1 y 2 así como los ejemplos comparativos 1 y 2 a la prueba de penetración en 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 ejemplo y ejemplo comparativo. La figura 2 muestra el resultado de la prueba de penetración en 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	10,0	15,0	5,0	20,0
(partes en masa en cuanto a ropinirol libre)	(8,8)	(13,2)	(4,4)	(17,5)
(contenido por área unitaria de capa de agente adhesivo [en cuanto a ropinirol libre, mg/cm ²])	(0,88)	(1,32)	(0,44)	(1,75)
hidróxido de sodio	1,1	1,6	0,5	2,2

masa por área unitaria de capa de agente adhesivo [g/m ²]	100	100	100	100
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 permeabilidad en la piel excelente de ropinirol y una fuerte capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo y podía demostrar una adhesividad suficiente. En cambio, se verificó que el parche que tenía un bajo contenido de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ejemplo comparativo 1) tenía una pequeña cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel y no podía mantener de manera suficiente la cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel durante un periodo prolongado. Además, se verificó que: el parche que tenía una alta concentración de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en cuanto a ropinirol libre) en la capa de agente adhesivo (ejemplo comparativo 2) tenía una débil capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo, la aplicabilidad era bastante mala y el uso del mismo como parche era difícil.

5

10 (Ejemplos 3 a 5)

Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque las composiciones de capa de agente adhesivo respectivamente tenían las composiciones mostradas en la tabla 2, y porque las capas de agente adhesivo tenían respectivamente las masas por área unitaria mostradas en la tabla 2. Se sometieron cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 3 a 5 a la prueba de penetración en la piel y la prueba de evaluación para determinar la agregación en la capa de agente adhesivo. La tabla 2 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 ejemplo. La figura 3 muestra el resultado de la prueba de penetración en la piel.

15

[Tabla 2]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
SIS	12,7	12,7	12,7
PIB	7,0	7,0	7,0
resina de hidrocarburo alicíclico	41,9	41,9	41,9
parafina líquida	8,8	8,8	8,8
clorhidrato de ropinirol	15,0	15,0	15,0
(partes en masa en cuanto a ropinirol libre)	(13,2)	(13,2)	(13,2)
(contenido por área unitaria de capa de agente adhesivo [en cuanto a ropinirol libre, mg/cm ²])	(0,66)	(1,32)	(1,98)
palmitato de isopropilo	10,0	10,0	10,0
(partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol libre)	(75,8)	(75,8)	(75,8)
octildodecanol	3,0	3,0	3,0
(partes en masa por 100 partes en masa de ropinirol libre)	(22,7)	(22,7)	(22,7)
hidróxido de sodio	1,6	1,6	1,6
masa por área unitaria de capa de agente adhesivo [g/m ²]	50,0	100,0	150,0
evaluación de la agregación	A	A	A

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 2 y la figura 3, se verificó que el parche de la presente invención tenía una permeabilidad en la piel excelente de ropinirol y una fuerte capacidad de agregación de la capa de agente adhesivo y podía demostrar una adhesividad suficiente. Además, se verificó que un aumento de la masa por área unitaria de la capa de agente adhesivo aumentaba adicionalmente la tasa de penetración máxima, y mantenía de manera suficiente la cantidad de ropinirol que penetra a través de la piel durante un periodo prolongado de manera continua.

20

25 (Ejemplo 6)

Se usó un parche obtenido de la misma manera que en el ejemplo 1 como preparación para administración transdérmica para someterse a la prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en el plasma.

(Ejemplo comparativo 3)

Se usó una preparación oral de liberación sostenida (ReQuipXL, fabricada por GlaxoSmithKline plc.) como preparación para administración oral para someterse a la prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en el plasma.

30

Se sometieron cada de las preparaciones obtenidas en el ejemplo 6 y el ejemplo comparativo 3 a la prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en el plasma en los tratamientos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas. Basándose en los resultados obtenidos, se llevó a cabo la simulación de administración repetida para determinar la concentración de ropinirol en el plasma. La figura 4 muestra el resultado de la prueba de medición para determinar la concentración de ropinirol en el plasma en el

35

tratamiento para la enfermedad de Parkinson. La figura 5 muestra el resultado de la simulación de administración repetida para determinar la concentración de ropinirol en el plasma en los tratamientos para la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas.

5 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las figuras 4 y 5, se verificó que el parche de la presente invención podía mantener la concentración de ropinirol en el plasma en la concentración eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas. Además, se verificó que el parche de la presente invención suprimía y reducía la variación en la concentración de ropinirol en el plasma. Se verificó que los efectos eran superiores a los de la preparación oral de liberación sostenida (ejemplo comparativo 3) que se considera que puede mantener una concentración en plasma relativamente estable.

10 (Ejemplos 7 y 8, ejemplos comparativos 4 y 5)

Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 3. Se sometieron cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 7 y 8 así como los ejemplos comparativos 4 y 5 a la prueba de penetración en la piel, la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo y la prueba de evaluación para determinar la adhesividad de la capa de agente adhesivo. La tabla 3 muestra la razón de uso y la tasa de penetración máxima durante 24 horas tras iniciarse la medición, que se obtuvieron en la prueba de penetración en la piel, y el valor de pegajosidad obtenido en la prueba de evaluación para determinar la adhesividad de la capa de agente adhesivo, junto con la composición de la composición de capa de agente adhesivo en cada ejemplo y ejemplo comparativo. La tabla 4 muestra el resultado de la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo.

20 [Tabla 3]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)		Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5
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		10,0	15,0	5,0	20,0
(partes en masa en cuanto a ropinirol libre)		(8,8)	(13,2)	(4,4)	(17,5)
(contenido por área unitaria de capa de agente adhesivo [en cuanto a ropinirol libre, mg/cm ²])		(0,88)	(1,32)	(0,44)	(1,75)
hidróxido de sodio		1,1	1,6	0,5	2,2
tasa de penetración máxima (µg/cm ² /h)	inmediatamente tras la producción del parche	18,6	22,5	11,4	26,0
	60°C, tras almacenamiento de 2 semanas (con desoxidante)	17,0	21,1	11,7	23,8
razón de uso (%)	inmediatamente tras la producción del parche	35,2	28,4	42,1	25,7
	60°C, tras almacenamiento de 2 semanas (con desoxidante)	32,6	27,1	43,3	23,6
valor de pegajosidad (gF)	inmediatamente tras la producción del parche	333	320	356	164
	60°C, tras almacenamiento de 2 semanas (con desoxidante)	350	348	348	234

[Tabla 4]

		contenido (% en masa)											cantidad de fármaco que queda (%)	
		ropinirol	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 7	inmediatamente tras la producción del parche	102,3	-	tr	tr	-	0,17	-	-	tr	-	-	0,17	-
	60°C, tras almacenamiento de 2 semanas (sin desoxidante)	94,4	0,10	-	-	0,14	-	0,25	-	3,75	-	0,73	4,97	92,3
	60°C, tras almacenamiento de 2 semanas (con desoxidante)	101,0	tr	-	-	-	-	-	tr	0,16	-	-	0,16	98,7

	desoxidante)													
Ejemplo 8	inmediatamente tras la producción del parche	100,5	-	tr	tr	-	0,10	-	tr	0,05	-	-	0,15	-
	60°C, tras almacenamiento de 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 de 2 semanas (con desoxidante)	98,5	tr	-	-	tr	-	tr	-	0,12	-	-	0,12	98,0
Ejemplo comparativo 4	inmediatamente tras la producción del parche	102,9	-	-	-	tr	-	-	-	-	-	-	0,00	-
	60°C, tras almacenamiento de 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 de 2 semanas (con desoxidante)	101,4	tr	-	-	0,22	-	-	-	0,18	-	-	0,40	98,5
Ejemplo comparativo 5	inmediatamente tras la producción del parche	101,4	-	0,05	tr	tr	tr	tr	tr	0,11	tr	-	0,16	-
	60°C, tras almacenamiento de 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 de 2 semanas (con desoxidante)	99,3	0,01	-	-	-	tr	-	tr	0,12	-	tr	0,13	97,9

En la tabla 4, "tr" indica que la cantidad detectada era demasiado pequeña como para representarse mediante un valor numérico.

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las tablas 3 y 4, se verificó que el parche de la presente invención tenía permeabilidad en la piel excelente de ropinirol y estabilidad de ropinirol a lo largo del tiempo y podía demostrar una adhesividad suficiente. Además, se verificó que un mayor contenido de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mejoraba la permeabilidad en la piel de ropinirol, pero reducía la estabilidad a lo largo del tiempo y la adhesividad. 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 6 a 17)

- 5 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 5. Se sometieron cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos comparativos 6 a 17 a la prueba de penetración en la piel y la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo. La tabla 6 muestra la tasa de penetración máxima durante 24 horas tras iniciarse la medición, que se obtuvo en la prueba de penetración en la piel, y el resultado de la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo.

[Tabla 5]

Composición de la composición de capa de agente adhesivo (partes en masa)	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	Ejemplo comparativo 17
SIS	24,7	-	-	-	23,7	-	-	-	24,6	-	-	-
resina de hidrocarburo alicíclico	41,2	-	-	-	39,4	-	-	-	40,8	-	-	-
parafina	29,1	-	-	-	27,8	-	-	-	28,9	-	-	-

ES 2 657 016 T3

líquida													
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 componente acrílico	Duro-Tak 87-2516 (tipo que contiene grupos OH)	-	95,0	-	-	-	90,9	-	-	-	94,3	-	-
	Duro-Tak 87-2194 (tipo que contiene grupos COOH)	-	-	95,0	-	-	-	90,9	-	-	-	94,3	-
	Duro-Tak 87-900A (tipo sin grupos funcionales)	-	-	-	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 6]

	tasa de penetración máxima (µg/cm ² /h)	ropinirol	contenido (% en masa)												cantidad de fármaco que queda (%)	
			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 6	0,34	99,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	100,0
Ejemplo comparativo 7	0,52	96,3	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	-	0,06	99,9
Ejemplo comparativo 8	0,44	95,7	3,01	0,15	-	-	-	-	-	-	0,08	-	-	-	3,24	96,8
Ejemplo comparativo 9	0,94	97,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,41	0,41	99,6
Ejemplo comparativo 10	0,96	96,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	100,0
Ejemplo comparativo 11	>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 12	>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 13	>3,30	102,6	0,97	0,06	tr	-	-	0,36	0,10	0,08	-	-	2,40	0,40	4,37	95,9
Ejemplo comparativo 14	13,73	99,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00	100,0
Ejemplo	>5,37	97,6	0,08	-	-	0,18	0,07	0,42	-	-	-	-	0,08	-	0,83	99,2

comparativo 15																	
Ejemplo comparativo 16	>0,45	92,9	2,31	0,16	-	0,36	-	0,39	-	-	0,11	0,18	tr	-	3,51	96,4	
Ejemplo comparativo 17	>3,78	104,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,43	0,43	100,0	

En la tabla 6, "tr" indica que la cantidad detectada era demasiado pequeña como para representarse mediante un valor numérico.

5 Tal como resulta evidente a partir del resultado mostrado en la tabla 6, se verificó que en el parche que contiene ropinirol, el ropinirol tendía a descomponerse si se usaba un adhesivo a base de componente acrílico como base de adhesivo. 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 9 a 11)

10 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque las composiciones de capa de agente adhesivo tenían las composiciones mostradas en la tabla 7. Se sometieron cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 9 a 11 a la prueba de penetración en la piel y la prueba de evaluación para determinar la estabilidad a lo largo del tiempo. La tabla 8 muestra la razón de uso y la tasa de penetración máxima durante 24 horas tras iniciarse la medición, que se obtuvieron en la prueba de penetración en 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 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11
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
octildodecanol	3,0	3,0	3,0
clorhidrato de ropinirol	15,0	15,0	15,0
(partes en masa en cuanto a ropinirol libre)	(13,2)	(13,2)	(13,2)
(contenido por área unitaria de capa de agente adhesivo [en cuanto a ropinirol libre, mg/cm ²])	(1,32)	(1,32)	(1,32)
hidróxido de sodio	1,0	1,6	2,2

15 [Tabla 8]

	tasa de penetración máxima (µg/cm ² /h)	razón de uso (%)	contenido de compuestos desconocidos (% en masa) (inmediatamente después de la producción)		
			tiempo de retención en columna (h)		
			5,4	8	12,7
Ejemplo 9	44,2	65,5	-	0,04	-
Ejemplo 10	66,7	76,8	-	0,04	-
Ejemplo 11	42,5	58,4	0,08	0,38	0,17

Tal como resulta evidente a partir del resultado mostrado en la tabla 8, se verificó que la descomposición de ropinirol tendía a suprimirse adicionalmente si la capa de agente adhesivo contenía SIS e hidróxido de sodio en combinación con que el contenido de hidróxido de sodio sea de 1 mol o menos por 1 mol de ropinirol y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.

20 Aplicabilidad industrial

Tal como se describió anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un parche que contiene ropinirol que tiene una permeabilidad en la piel excelente de ropinirol y una adhesividad suficiente, y un envase que tiene una estabilidad de ropinirol excelente a lo largo del tiempo.

25 Además, la presente invención hace posible proporcionar un parche que contiene ropinirol con un alto cumplimiento del paciente porque la capa de agente adhesivo que tiene un grosor dentro de un intervalo específico puede reducir la variación en la concentración de ropinirol en el plasma, de modo que no sólo puede aliviarse la carga sobre el paciente, sino que también puede obtenerse una eficacia farmacológica estable.

Lista de signos de referencia

- 1: parche
- 2: capa de soporte
- 3: capa de agente adhesivo
- 5 4: hoja desprendible

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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre en la capa de agente adhesivo satisface las siguientes dos condiciones:
del 5 al 13,2% en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, y
de 0,12 a 2,7 mg/cm² por área unitaria de la capa de agente adhesivo.
2. Parche que contiene ropinirol según la reivindicación 1, en el que la capa de agente adhesivo tiene una masa por área unitaria de 25 a 200 g/m².
- 10 3. Parche que contiene ropinirol según la reivindicación 1 ó 2, 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 dimetil-isosorbida, por 100 partes en masa del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.
- 15 4. Parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 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 polioxietilensorbitano 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 5. Parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la capa de agente adhesivo contiene además del 15 al 35% en masa de un adhesivo a base de caucho con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.
- 25 6. Parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la capa de agente adhesivo contiene además de 0,5 a 1,0 moles de hidróxido de sodio por 1 mol del ropinirol y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cuanto a ropinirol libre.
7. Envase que comprende el parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un desoxidante juntos sellados en una bolsa de envasado.
8. Parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 30 9. Parche que contiene ropinirol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas.

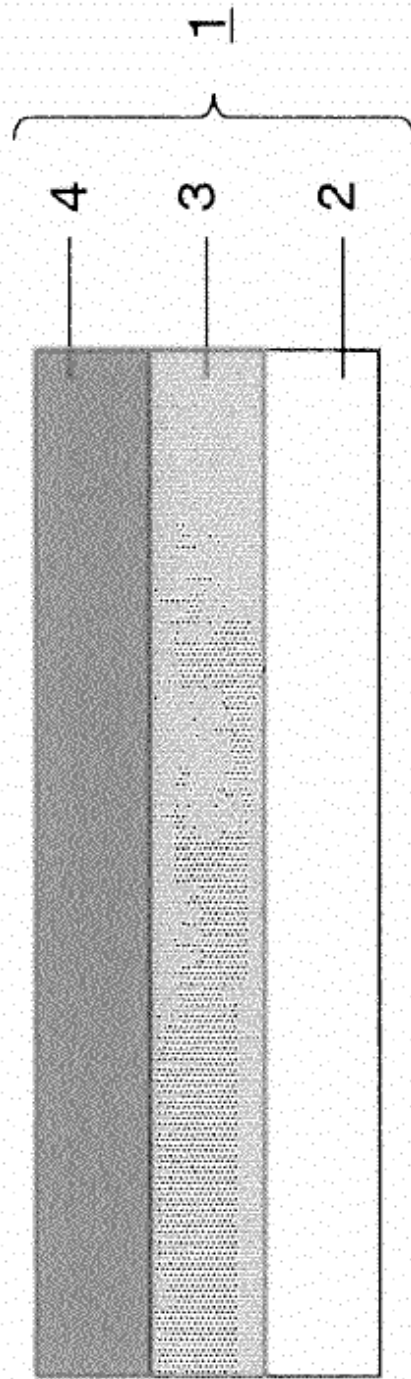
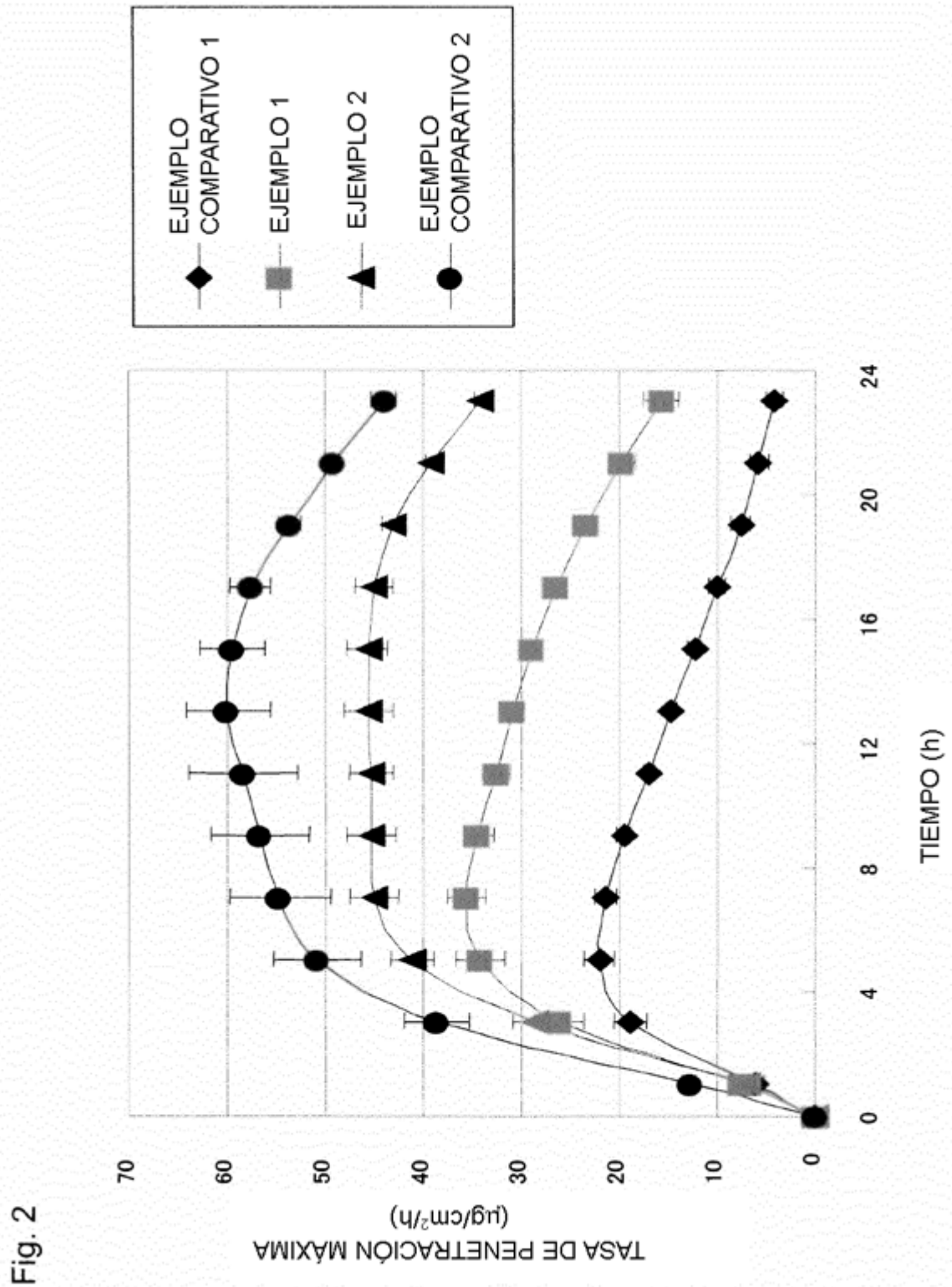
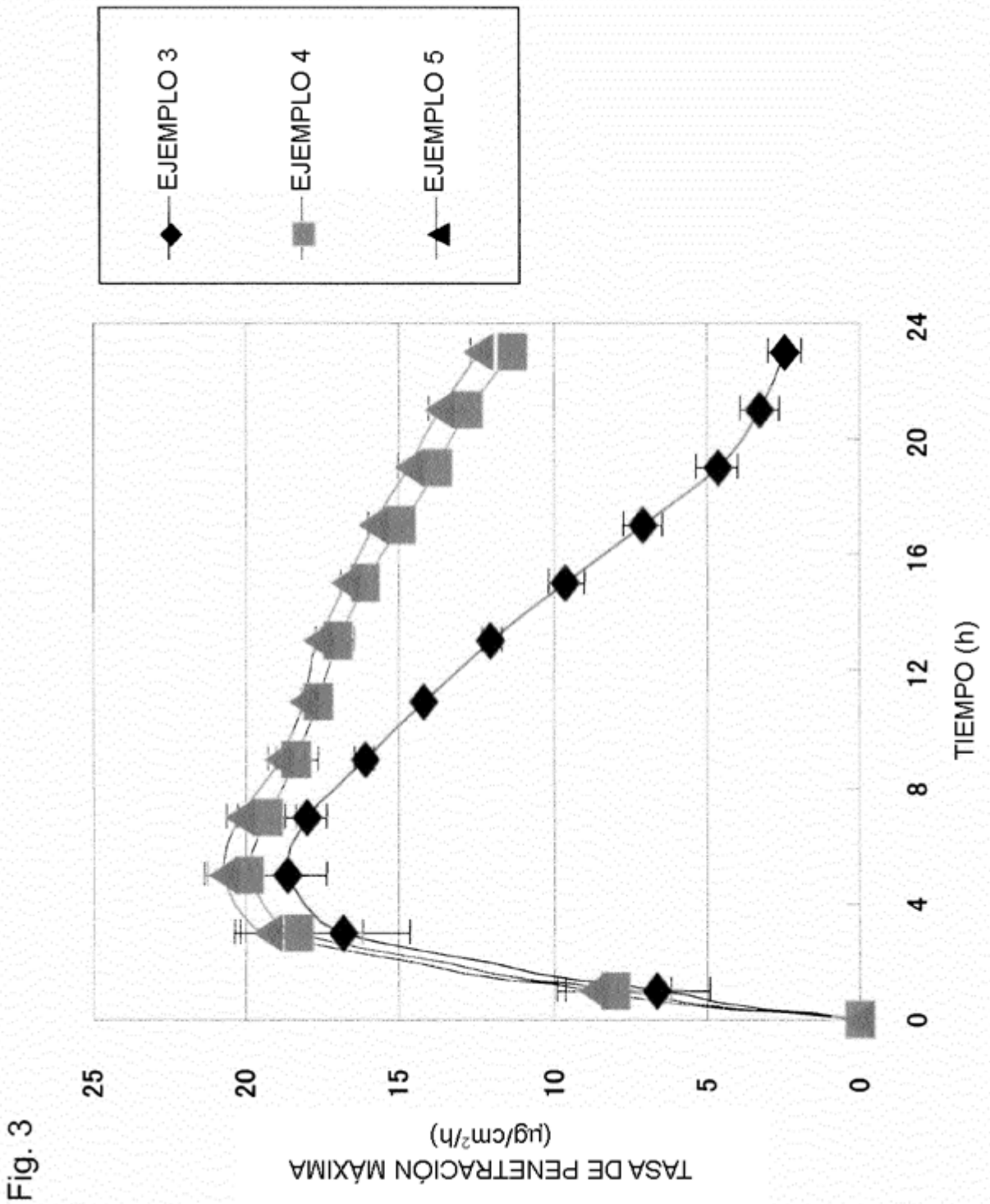


Fig. 1





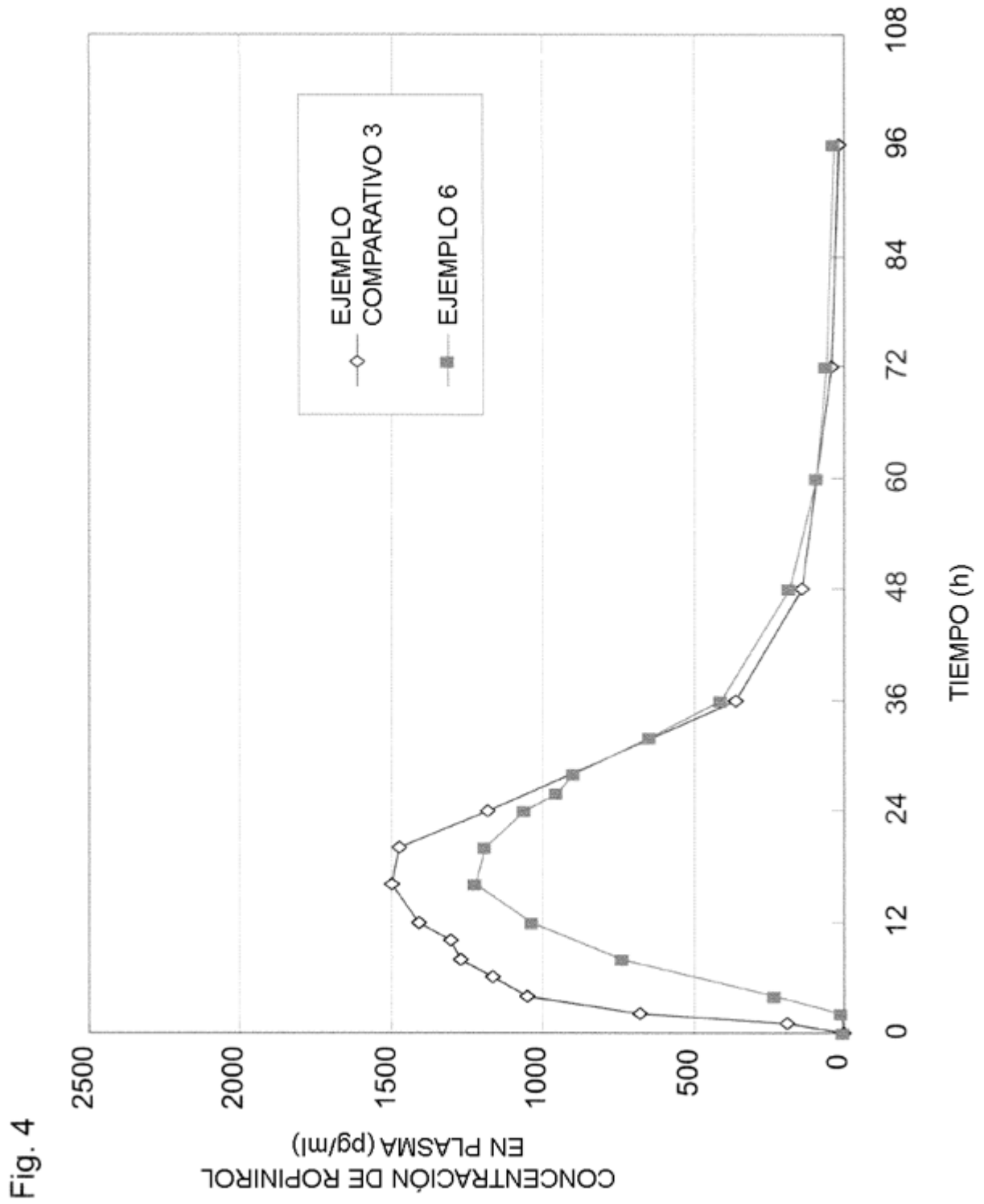


Fig. 5

