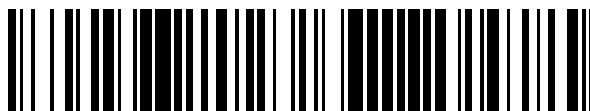


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 767**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2009 PCT/JP2009/052180**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2009 WO09107478**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2009 E 09715019 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2255802**

54 Título: **Parque adhesivo para la piel y producto envasado**

30 Prioridad:

27.02.2008 JP 2008046805

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

03.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MICHINAKA, YASUNARI y
ANSAI, YUKA

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 661 767 T3

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

DESCRIPCIÓN

Parche adhesivo para la piel y producto envasado

Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche y a un producto de envasado para envasar el parche.

5 Técnica anterior

Ropinirol se desarrolló como fármaco que vence el límite asociado con la terapia con L-dopa, y se ha usado para tratar la enfermedad de Parkinson. Además, se han estudiado preparaciones transdérmicas que contienen ropinirol debido a que se evitan reacciones adversas en el estómago y los intestinos y se retira fácilmente en caso de producirse reacciones adversas (documentos de patente 1 y 2).

10 Por otro lado, el fármaco se distribuye en el mercado en forma de una sal de aducto de ácido desde los puntos de vista de la capacidad de manipulación y la estabilidad del mismo. Cuando un fármaco en forma de una sal de aducto de ácido se aplica directamente para su administración transdérmica o similar, se sabe generalmente que tiende a reducirse la capacidad de absorción, pero también se sabe que se prefiere una forma libre de un fármaco en cuanto a la capacidad de absorción.

15 En el documento de patente 3, una técnica en la que se usa una sal de aducto de ácido y fármaco como material de partida para producir una preparación transdérmica y se neutraliza (desala) la sal de aducto de ácido y fármaco en la preparación durante la producción o tras la producción de modo que puede absorberse una forma libre en el momento de la administración transdérmica. Además, el documento EP 1 366 762 A1 describe una composición de parche transdérmico que comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo que contiene una base de adhesivo y un fármaco, en la que la base de adhesivo contiene un polímero acrílico que no tiene ningún grupo hidroxilo y ningún grupo carboxilo. Uno de los fármacos que pueden estar presentes en el parche transdérmico es clorhidrato de ropinirol, que es un fármaco con funcionalidad amina.

Documento de patente 1: publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar (traducción de solicitud PCT) n.º 2001-518058

25 Documento de patente 2: publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar (traducción de solicitud PCT) n.º H11-506462

Documento de patente 3: publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar n.º 2007-16020

Descripción de la invención**Problemas que va a resolver la invención**

30 Sin embargo, cuando los presentes inventores intentaron llevar a cabo la producción de una preparación transdérmica que tuviera capacidad de absorción transdérmica potenciada de ropinirol usando clorhidrato de ropinirol como fármaco y desalando el fármaco durante la producción o en la preparación, se encontró que se producen análogos de ropinirol en el adhesivo y plantean un problema en cuanto a la estabilidad de la preparación.

35 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche que contenga ropinirol y en el que se prevenga en un grado suficiente la formación del análogo de ropinirol en el adhesivo.

Medios para resolver los problemas

40 La presente invención proporciona un parche que comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo sensible a la presión formada sobre la capa de soporte, conteniendo la capa de adhesivo sensible a la presión: ropinirol y una sal de metal producida mediante una reacción de un aducto de ácido y ropinirol y un agente de desalación que contiene ion de metal en un mol en equivalentes o menos con respecto al aducto de ácido; una base de adhesivo libre de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo; y adsorbente que adsorbe un disolvente polar contenido en la capa de adhesivo sensible a la presión seleccionado del grupo que consiste en talco, sílice pirogénica, polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, ácido láctico y dextrina.

45 Dado que el parche de la presente invención contiene una forma libre de ropinirol producida haciendo reaccionar un aducto de ácido y ropinirol y un agente de desalación que contiene ion de metal de modo que el agente de desalación está a un mol en equivalentes o menos con respecto al aducto de ácido y ropinirol, el parche tiene una excelente capacidad de absorción transdérmica de ropinirol como fármaco. Además, dado que el parche contiene la sal de metal producida mediante la reacción en la razón molar anterior y contiene una base de adhesivo libre de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo como base de adhesivo, se previene en un grado suficiente la formación de análogos de ropinirol que tienen un tiempo de retención diferente del de ropinirol cuando se mide mediante cromatografía de líquidos. Es preferible que la capa de adhesivo sensible a la presión no esté reticulada. En este contexto, la agregación de bloques de estireno de copolímeros de bloques de estireno no se considera reticulación.

5 La sal de metal producida durante la producción o tras la producción del parche puede aplicarse como sal de metal, y la sal de metal preferible es al menos una sal de metal seleccionada del grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales de metal de ácido orgánico. Los ejemplos de la sal de metal particularmente preferible incluyen al menos una sal de metal 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. Cuando se usa una sal de metal de este tipo, se previene notablemente la formación de análogos de ropinirol en la capa de adhesivo sensible a la presión.

10 Se prefiere que el aducto de ácido sea un aducto de ácido clorhídrico, un aducto de ácido acético, un aducto de ácido sulfúrico, un aducto de ácido maleico, un aducto de ácido oxálico, un aducto de ácido cítrico, un aducto de ácido yodhídrico, un aducto de ácido bromhídrico, un aducto de ácido mesílico, un aducto de ácido tartárico o un aducto de ácido succínico. Con un aducto de ácido y ropinirol de este tipo, cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales de metal de ácido orgánico según se indican como sales de metal preferibles pueden obtenerse fácilmente usando un agente de desalación que contiene ion de metal.

15 En la presente invención, la capa de adhesivo sensible a la presión contiene además un adsorbente que adsorbe un disolvente polar contenido en la capa. Al permitir que esté contenido un adsorbente de este tipo, puede prevenirse la alteración del aspecto del parche provocada por la excesiva agregación de la sal de metal formada en la capa de adhesivo sensible a la presión durante la producción o tras la producción.

20 Debido a un efecto tan bueno, el adsorbente es preferiblemente al menos un adsorbente seleccionado del grupo que consiste en talco, caolín, bentonita, sílice hidratada, sílice pirogénica, polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, polímeros de carboxivinilo, ácido láctico, ácido acético, óxido de cinc, dextrina y gel de hidróxido de aluminio deshidratado.

25 Es preferible que el parche descrito anteriormente se mantenga alojado en un producto de envasado. En este caso, un producto de envasado que puede envasar el parche y un desoxidante puede prevenir la formación de análogos de ropinirol en la capa de adhesivo sensible a la presión durante un periodo de tiempo prolongado.

Efecto de la invención

Según la presente invención, puede proporcionarse un parche que contiene ropinirol en el que se previene en un grado suficiente la formación de análogos de ropinirol en el adhesivo.

Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 es una vista en perspectiva que muestra una realización preferible del parche de la presente invención.

Descripción de símbolos

1. Parche, 2. capa de soporte, 3. capa de adhesivo sensible a la presión, 4. lámina desprendible

Mejores modos de llevar a cabo la invención

35 A continuación en el presente documento, se describen en detalle realizaciones preferibles con referencia al dibujo. Una parte del dibujo se representa de manera ampliada para facilidad de comprensión, y la razón de tamaño no corresponde necesariamente con la descripción.

40 La figura 1 es una vista en perspectiva que muestra una realización preferible del parche de la presente invención. En la figura 1, el parche 1 está dotado de una capa de soporte 2, una capa de adhesivo sensible a la presión 3 laminada sobre la capa de soporte 2 y una lámina desprendible 4 unida sobre la capa de adhesivo sensible a la presión 3. La capa de adhesivo sensible a la presión 3 contiene ropinirol, una sal de metal, así como una base de adhesivo libre de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. La sal de metal puede obtenerse mediante la reacción de un aducto de ácido y ropinirol y un agente de desalación que contiene ion de metal en un mol en equivalentes o menos con respecto al aducto de ácido.

45 La capa de adhesivo sensible a la presión puede laminarse a dos o más capas, y puede laminarse no sólo en un lado sino también en ambos lados de la capa de soporte. Cuando está presente una pluralidad de la capa de adhesivo sensible a la presión, al menos una de ellas puede ser la capa de adhesivo sensible a la presión 3 descrita anteriormente. En la presente realización, dado que el parche está dotado de una lámina desprendible 4, la lámina desprendible 4 se retira en el momento de aplicación para su uso.

50 El material para la capa de soporte 2 no está limitado en tanto que sea un material normalmente usado para parches, y pueden usarse materiales elásticos o no elásticos. Los ejemplos específicos del material preferiblemente usado incluyen películas o láminas formadas con una resina sintética tal como poli(tereftalato de etileno), polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruros de vinilo), poliésteres, nailon y poliuretano, o productos laminados de los mismos, membranas porosas, espumas, materiales textiles y materiales textiles no tejidos y materiales de papel.

5 La base de adhesivo contenida en la capa de adhesivo sensible a la presión 3 es preferiblemente aquellas libres de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. Cuando la capa de adhesivo sensible a la presión contiene un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, no puede prevenirse de manera suficiente la formación de análogos de ropinirol en el adhesivo. Los ejemplos de una base de adhesivo de este tipo incluyen bases de adhesivo acrílicas, bases de adhesivo de caucho y bases de adhesivo de silicona.

10 Los ejemplos de la base de adhesivo acrílica que puede usarse preferiblemente incluyen homopolímero o copolímero de éster de (met)acrilato, y copolímero de éster de (met)acrilato de alquilo y otros monómeros funcionales. El éster de (met)acrilato es preferiblemente éster de (met)acrilato de alquilo, y el grupo alquilo en el compuesto tiene preferiblemente de 1 a 22 carbonos, más preferiblemente de 2 a 18 carbonos, de manera adicionalmente preferible de 4 a 12 carbonos. Otros monómeros de grupos funcionales usados para formar un copolímero incluyen éster vinílico tal como acetato de vinilo, vinil éter, estireno y metil-estireno.

El adhesivo acrílico es preferiblemente un copolímero de un éster acrílico y acetato de vinilo. Un ejemplo de un adhesivo acrílico de este tipo es, entre la serie de adhesivos acrílicos de National Starch and Chemical Company Duro-TAK, la calidad libre de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo (grupo no funcional).

15 Como base de adhesivo de caucho, pueden usarse cauchos naturales y cauchos sintéticos, y los ejemplos que se usan preferiblemente incluyen cauchos sintéticos que están libres de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo tales como 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"), 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 polibuteno. Estas bases de adhesivo se usan habitualmente añadiendo un agente de pegajosidad a las mismas.

Las bases de adhesivo de silicona que pueden usarse son las que contienen polidimetil-siloxano o similar como componente principal y se usan habitualmente añadiendo un agente de pegajosidad tal como resina MQ a las mismas.

25 Entre las bases de adhesivo indicadas anteriormente, SIS libre de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo y copolímeros de éster acrílico son preferibles con respecto a prevenir la formación de análogos de ropinirol.

30 Estas bases de adhesivo pueden usarse de manera individual o pueden usarse dos o más de las mismas en combinación. Para la combinación de las bases de adhesivo, la mezcla en la que SIS y PIB se mezclan en una razón en masa de 9:1 a 1:1 es preferible. La cantidad de una base de adhesivo que va a añadirse es preferiblemente del 10 al 95% en masa, más preferiblemente del 15 al 80% en masa, de manera particularmente preferible del 20 al 70% en masa, basándose en la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 cuando se considera la formación de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 y la permeabilidad tisular de los principios activos.

35 En la capa de adhesivo sensible a la presión 3 del parche 1, están contenidos ropinirol y la sal de metal producida mediante la reacción de un aducto de ácido y ropinirol y un agente de desalación que contiene ion de metal en un mol en equivalentes o menos con respecto al aducto de ácido, además de la base de adhesivo mencionada anteriormente.

Ropinirol incluye los que quedan en forma de sal debido a una neutralización incompleta además de los que pasan a estar en forma libre mediante una reacción de neutralización durante las etapas de producción que se describirán posteriormente o en la preparación.

40 La sal de metal contenida en la capa de adhesivo sensible a la presión es preferiblemente las producidas durante las etapas de producción o en la preparación. La capa de adhesivo sensible a la presión puede contener una sal de metal distinta de las producidas durante las etapas de producción o en la preparación.

45 Teniendo en cuenta que se alcanza una potencia suficiente como parche, las propiedades y capacidad de absorción tisular de la preparación, se añade ropinirol en una proporción preferiblemente del 0,5 al 50% en masa, de manera particularmente preferible del 1 al 30% en masa, basándose en la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3.

50 En la presente invención, puede hacerse que la forma libre de ropinirol con una mayor capacidad de absorción tisular esté presente en la capa de adhesivo sensible a la presión en el momento de aplicación de la preparación como resultado de la reacción de neutralización en la que se usa un aducto de ácido y ropinirol como material de partida de la producción y se mezcla en una etapa de producción con un agente de desalación que contiene ion de metal (neutralizador) tal como hidróxidos de metal alcalino. Por consiguiente, en la capa de adhesivo sensible a la presión del parche, también está presente la sal de metal producida mediante la reacción de neutralización.

55 La sal de metal no está limitada en tanto que se produzca mediante la reacción de desalación (neutralización) anterior y por consiguiente se determina basándose en el agente de desalación (neutralizador) que contiene ion de metal para neutralizar una sal de aducto de ácido y ropinirol y una sal de metal. Se prefiere que la sal de metal sea al menos una seleccionada de cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales de metal de ácido

orgánico. Entre estos, se prefiere particularmente que la sal de metal sea una o dos o más seleccionadas de 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.

5 El agente de desalación que contiene ion de metal usado en la reacción de desalación (neutralización) del parche es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino. El hidróxido de metal alcalino se añade para convertir una sal de aducto de ácido y ropinirol total o parcialmente al estado de base libre. Para evitar la descomposición del fármaco provocada por una cantidad excesiva de un agente de desalación que contiene ion de metal en esta etapa, el agente de desalación que contiene ion de metal se añade preferiblemente dentro de un intervalo de desde 0,5 hasta 4 cantidades en equivalentes con respecto a la cantidad en equivalentes de la base de ácido de fármaco. La adición puede llevarse a cabo una vez durante las etapas de producción o llevarse a cabo varias veces de una manera dividida. 10

15 Los ejemplos específicos del agente de desalación que contiene ion de metal incluyen hidróxidos de sodio, hidróxidos de potasio, hidróxidos de magnesio, siendo preferibles los hidróxidos de sodio entre los mismos. Se añaden para convertir un fármaco a una forma libre, pero cuando el agente de desalación que contiene ion de metal (hidróxido de sodio o similar) se añade en una cantidad que supera el mol en equivalentes de un aducto de ácido y ropinirol (clorhidrato de ropinirol o similar), se forma una gran cantidad de análogos y tiende a provocar la coloración de la base, mientras que el agente de desalación en menos de un mol en equivalentes disminuye la formación de los análogos y no tiende a desarrollar la coloración.

20 Por consiguiente, para evitar la descomposición de un fármaco provocada por una cantidad excesiva, el agente de desalación que contiene ion de metal se añade preferiblemente durante la etapa de producción dentro de un intervalo de desde 0,5 hasta 1 cantidades en equivalentes con respecto a la cantidad en equivalentes de la base de ácido de un aducto de ácido y ropinirol, y, como resultado, la sal de metal está presente en el mol en equivalentes o menos del fármaco en la capa de adhesivo sensible a la presión del parche como producto final. La adición del agente de desalación que contiene ion de metal puede llevarse a cabo varias veces de una manera dividida durante las etapas de producción. 25

30 Además, la sal de metal producida mediante la reacción de neutralización tal como se describió anteriormente tiende a agregarse y crecer como cristales debido al disolvente polar tal como agua que se usa en las etapas de producción y que queda en una cantidad muy pequeña en la capa de adhesivo sensible a la presión. Por tanto, para prevenir una agregación y crecimiento de cristales de este tipo o para dispersar el cristal de manera uniforme, también es posible contener un adsorbente (sustancias higroscópicas inorgánicas y/u orgánicas) en la capa de adhesivo sensible a la presión.

En la presente invención, un adsorbente está contenido en la capa de adhesivo sensible a la presión 3. Al contener un adsorbente, puede prevenirse la agregación y el crecimiento de los cristales de sal de metal provocados por la reacción de neutralización, y puede dispersarse el cristal de manera uniforme.

35 El adsorbente no está limitado en tanto que tiene el efecto de la presente invención, y entre los aditivos indicados en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000", publicado el 28 de abril de 2000, 1ª edición, pueden aplicarse las sustancias inorgánicas y sustancias orgánicas que se describe que tienen propiedades higroscópicas, propiedades impermeabilizantes y propiedades de adsorción, así como copolímero de metacrilato de aminoalquilo y óxido de cinc, que no se describen en "Japanese Pharmaceutical Excipients Directory 2000" anterior pero que se sabe que tienen propiedades de adsorción. 40

45 Entre estos, los ejemplos que pueden usarse preferiblemente incluyen minerales tales como talco, caolín y bentonita; compuestos de silicona tales como sílice pirogénica (Aerosil (marca registrada), etc.) y sílice hidratada; compuestos de metales tales como óxido de cinc y gel de hidróxido de aluminio deshidratado; ácidos débiles tales como ácido láctico y ácido acético, azúcares tales como dextrina, y polímeros tales como polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, cospovidona y polímero de carboxi-vinilo. Estos adsorbentes pueden usarse en combinación de dos o más según sea necesario.

50 El contenido del adsorbente contenido en la capa de adhesivo sensible a la presión 3 es preferiblemente del 0,5 al 50% en masa basándose en la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3. Un contenido del 0,5% en masa o menos tiende a no lograr efectos suficientes para prevenir la agregación y el crecimiento del cristal de sal de metal o para dispersar el cristal de manera uniforme. A la inversa, un contenido del 50% en masa o más tiene una tendencia a reducir la adhesión de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, haciendo probablemente difícil aplicar el parche.

55 El parche 1 de la presente invención puede contener, según sea necesario, además de las composiciones anteriores, agente de pegajosidad, plastificante, potenciador de la absorción, antioxidante, carga, conservante, agente de absorción de ultravioleta e inhibidor de precipitación de cristales de fármaco.

Los ejemplos del agente de pegajosidad que puede usarse incluyen resinas de colofonia tales como "Ester Gum (nombre comercial, Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", "Hariester (nombre comercial, Harima Chemicals, Inc.)", "Pentalyn (nombre comercial, Eastman Chemical Company)" y "Foral (nombre comercial, Eastman Chemical

- Company)”, resinas de terpeno tales como “YS resin (nombre comercial, Yasuhara Chemical Co., Ltd.)” y “Piccolyte (nombre comercial, Loos and Dilworth)”, resinas de petróleo tales como “Arkon (nombre comercial, Arakawa Chemical Industries, Ltd.)”, “Regalrez (nombre comercial, Eastman Chemical Company)”, “Piccolastic (nombre comercial, Eastman Chemical Company)”, “Escorez (nombre comercial, ExxonMobil Chemical Company)”, “Wingtack (nombre comercial, Goodyear)” y “Quintone (nombre comercial, Zeon Corporation)”, resinas de fenol y resinas de xileno.
- Estos agentes de pegajosidad pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más. La cantidad del agente de pegajosidad que va a añadirse es preferiblemente del 10 al 90% en masa, más preferiblemente del 15 al 70% en masa, de manera particularmente preferible del 20 al 60% en masa, basándose en la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, cuando se considera la adhesión suficiente del, y la irritación local cuando se retira el, parche 1.
- Los ejemplos del plastificante incluyen aceites de petróleo tales como aceites de procesamiento de parafina, aceites de procesamiento de nafteno y aceites de procesamiento aromáticos; escualano, escualeno; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol y aceite de cacahuete; ésteres dibásicos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol. Estos plastificantes pueden usarse de manera individual o pueden usarse dos o más en combinación. En la realización de la presente invención, es preferible usar la parafina líquida y polibuteno líquido.
- El contenido del plastificante anterior en la capa de adhesivo sensible a la presión 3 es preferiblemente del 5 al 60% en masa, más preferiblemente del 10 al 50% en masa, de manera particularmente preferible del 15 al 40% en masa, basándose en la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, considerando el mantenimiento de la adhesión suficiente como parche 1.
- Los ejemplos del potenciador de la absorción usado preferiblemente incluyen alcoholes grasos tales como alcohol isoestearílico, ácidos grasos tales como ácido cáprico, derivados de ácidos grasos tales como monolaurato de propilenglicol, palmitato de isopropilo y miristato de isopropilo, propilenglicol, polietilenglicol y dietanolamina de ácido láurico. Entre estos, pueden usarse de manera particularmente preferible ésteres de alcoholes inferiores de ácidos grasos tales como palmitato de isopropilo. Estos potenciadores de la absorción pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más. El contenido del potenciador de la absorción que va a añadirse es preferiblemente del 1 al 30% en masa, más preferiblemente del 3 al 20% en masa, de manera particularmente preferible del 5 al 15% en masa, basándose en la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3, considerando una permeabilidad suficiente de los principios activos en el tejido y la irritación local y similares, como preparación.
- Los ejemplos del antioxidante que puede usarse 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) y hidroxianisol butilado, usándose BHT de manera particularmente preferible.
- 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 y óxido de titanio.
- Los ejemplos del conservante incluyen edetato de disodio, edetato de tetrasodio, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo.
- Los ejemplos del agente de absorción de ultravioleta incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.
- Los ejemplos del inhibidor de cristalización de fármaco incluyen alcoholes grasos tales como alcohol oleílico, alcohol laurílico, octildodecanol y alcohol isoestearílico, macromoléculas tales como ciclodextrinas, dióxido de silicio, polivinilpirrolidona y derivados de celulosa, siendo particularmente preferibles los alcoholes grasos.
- Los antioxidantes, cargas, conservantes y agentes de absorción de ultravioleta anteriormente mencionados pueden añadirse en una cantidad total de preferiblemente el 5% en masa o menos, más preferiblemente el 3% en masa o menos, de manera particularmente preferible el 1% en masa o menos, basándose en la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión 3.
- A continuación se describirá un ejemplo del procedimiento de producción del parche 1 de la presente realización.
- En primer lugar, se prepara una mezcla para formar una capa de adhesivo sensible a la presión 3. Usando una mezcladora, se disuelven o dispersan la base de adhesivo, un aducto de ácido y ropinirol, un agente de desalación que contiene ion de metal y otros componentes opcionales anteriormente mencionados en un disolvente de la base de adhesivo para obtener una mezcla para formar la capa de adhesivo sensible a la presión 3.
- Los ejemplos del disolvente que puede usarse para la base de adhesivo incluyen tolueno, hexano, acetato de etilo,

ciclohexano, heptano, acetato de butilo, etanol, metanol y xileno, isopropanol. Estos se seleccionan según sea necesario según los componentes que van a disolverse o dispersarse, y pueden usarse de manera individual o en combinación de dos o más.

5 Posteriormente, se extiende directamente la mezcla obtenida para formar la capa de adhesivo sensible a la presión 3 sobre una capa de soporte 2 para formar la capa de adhesivo sensible a la presión 3, o se extiende la mezcla sobre una película o un papel sometido a tratamiento de desprendimiento para formar la capa de adhesivo sensible a la presión 3 y se coloca la capa de soporte 2 sobre la misma, seguido por transferencia por unión con presión de la capa de adhesivo sensible a la presión 3 a la capa de soporte 2. A continuación, se adhiere una lámina desprendible 10 4 para proteger la capa de adhesivo sensible a la presión 3 sobre la capa de adhesivo sensible a la presión 3 para obtener el parche 1. Además, el grosor de la capa de adhesivo sensible a la presión es preferiblemente de 30 a 250 μm , más preferiblemente de 50 a 150 μm . Un grosor de 30 μm o menos tiende a disminuir la sostenibilidad de la liberación de fármaco, mientras que un grosor de 250 μm o más aumenta la cantidad del fármaco contenido en la capa de adhesivo sensible a la presión a pesar de la liberación constante y tiende a hacer que el coste de producción sea comparativamente caro.

15 En el envase para envasar el parche que contiene ropinirol descrito anteriormente, la formación de los análogos de ropinirol puede prevenirse adicionalmente de manera eficaz al contener un desoxidante junto con el parche. Por consiguiente, en el envase para envasar el parche que contiene ropinirol, es preferible proporcionar un envase que contiene parche de ropinirol en el que hay un desoxidante contenido adicionalmente en el mismo.

20 El envase no está limitado en tanto que sea un envase común para envasar un parche que contiene fármaco, y se prefieren envases de plástico, envases de plástico con una capa de metal (por ejemplo, una capa de aluminio) formada y envases de metal (por ejemplo, envase de aluminio).

Desoxidantes que pueden aplicarse son los que usan polvo de hierro y los que contienen vitamina C como componente principal. Los ejemplos específicos incluyen la serie Ageless (Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.) y la serie PharmaKeep (Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.).

25 **Ejemplos**

A continuación en el presente documento se describirá específicamente la presente invención con referencia a ejemplos y ejemplos comparativos.

Ejemplo 1

30 Usando una mezcladora, se mezclaron por adelantado clorhidrato de ropinirol, hidróxido de sodio (base), parafina líquida y tolueno (disolvente), y se añadió a los mismos una disolución mezclada preparada por separado de SIS (JSR Corporation, SIS5000, no están contenidos un grupo hidroxilo ni un grupo carboxilo), una resina de hidrocarburo alicíclico y tolueno y se mezclaron para obtener una disolución de adhesivo. Se extendió la disolución sobre una película sometida a tratamiento de desprendimiento para secar y eliminar el disolvente, formando así una 35 capa de adhesivo sensible a la presión que tenía un grosor de 100 μm . Se colocó una capa de soporte sobre la capa y se sometió la capa de adhesivo sensible a la presión a transferencia por unión con presión para obtener un parche. En la tabla 1 se muestran la composición y la cantidad de la base con respecto a clorhidrato de ropinirol.

Ejemplo 2

40 Se produjo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se preparó la composición tal como se muestra en la tabla 1. La cantidad de base con respecto a clorhidrato de ropinirol es tal como se muestra en la tabla 1.

Ejemplo comparativo 1

Se produjo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se preparó la composición tal como se muestra en la tabla 1. La cantidad de base con respecto a clorhidrato de ropinirol es tal como se muestra en la 45 tabla 1.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo2	Ejemplo comparativo 1
Clorhidrato de ropinirol	5,0 partes en masa	5,0 partes en masa	5,0 partes en masa
Hidróxido de sodio	0,5 partes en masa	0,6 partes en masa	0,8 partes en masa
SIS	24,2 partes en masa	24,2 partes en masa	24,2 partes en masa
Resina de hidrocarburo alicíclico	41,2 partes en masa	41,2 partes en masa	41,2 partes en masa
Parafina líquida	29,1 partes en masa	29,1 partes en masa	29,1 partes en masa
Cantidad de base con respecto a clorhidrato de ropinirol	0,75 moles en veces	0,9 moles en veces	1,1 moles en veces

Método de medición del contenido del componente de base y compuestos desconocidos

Según el procedimiento descrito a continuación, se comprobó el estado de aparición de análogos de ropinirol. En la tabla 2 a continuación se muestran los resultados de los ejemplos 1 y 2 y el ejemplo comparativo 1.

5 Se colocó un parche troquelado a 10 cm² en un tubo de centrifugación de 50 ml y se añadieron 10 ml de tetrahidrofurano al mismo para disolver la capa de adhesivo sensible a la presión. Tras añadir una disolución mezclada de agua/metanol al mismo para dar 50 ml, se sometió la mezcla a cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y se midió el contenido de ropinirol y los compuestos desconocidos que aparecieron en el cromatograma. En la tabla se muestra el contenido de ropinirol (contenido de fármaco principal) en la proporción con respecto a las cantidades que se supone teóricamente que están contenidas en las preparaciones. Las indicaciones de los compuestos desconocidos en la tabla se muestran mediante el tiempo de retención en el cromatograma (por ejemplo, un compuesto desconocido que tiene un tiempo de retención de 10,2 min es 10,2), y el contenido de cada compuesto desconocido se muestra en la razón de contenido con respecto a ropinirol. Además, cuando no se detecta, se muestra “-”, y cuando sólo se detecta el 0,05% o menos, se muestra “tr”.

Tabla 2

	Contenido de fármaco (%) (con respecto al valor teórico)				Total
	Componente de base	Compuesto desconocido (tiempo de retención)			
		5,5	7	13,1	
Ejemplo 1	103,2	-	-	-	103,2
Ejemplo 2	102	-	-	-	102
Ejemplo comparativo 1	101,2	tr	0,17	0,17	101,5

15 Ejemplo 3

Usando una mezcladora, se mezclaron por adelantado clorhidrato de ropinirol, hidróxido de sodio (base), parafina líquida y metanol (disolvente) y se añadió una disolución de adhesivo acrílico Duro-TAK 87-900A (National Starch and Chemical Company, nombre de producto, no contiene ningún grupo hidroxilo o grupo carboxilo) a la misma y se mezcló con la mezcla para obtener una disolución de adhesivo. Se extendió la disolución sobre una película sometida a tratamiento de desprendimiento para secarse y se eliminó el disolvente, formando así una capa de adhesivo sensible a la presión. Se colocó una capa de soporte sobre la capa y se sometió la capa de adhesivo sensible a la presión a transferencia por unión con presión para obtener un parche. Además, según el “método de medición del contenido del componente de base y compuestos desconocidos” descrito anteriormente, se comprobó el estado de la aparición de los análogos de ropinirol. La composición y la cantidad de base con respecto a clorhidrato de ropinirol son tal como se muestran en la tabla 3 a continuación y los resultados de prueba son tal como se muestran en la tabla 4.

Ejemplo comparativo 2

30 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 3 excepto porque se sustituyó Duro-TAK 87-900A por Duro-TAK 87-2516 (National Starch and Chemical Company, nombre de producto, contiene un grupo hidroxilo) y se llevó a cabo la misma prueba que la realizada en el ejemplo 3. La cantidad de base con respecto a clorhidrato de ropinirol es tal como se muestra en la tabla 3 a continuación y los resultados de prueba son tal como se muestran en la tabla 4.

Ejemplo comparativo 3

35 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 3 excepto porque se sustituyó Duro-TAK 87-900A por Duro-TAK 87-2194 (National Starch and Chemical Company, nombre de producto, contiene un grupo carboxilo) y se llevó a cabo la misma prueba que la realizada en el ejemplo 3. La cantidad de base con respecto a clorhidrato de ropinirol es tal como se muestra en la tabla 3 a continuación y los resultados de prueba son tal como se muestran en la tabla 4.

Tabla 3

	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Clorhidrato de ropinirol	5,0 partes en masa	5,0 partes en masa	5,0 partes en masa
Hidróxido de sodio	0,5 partes en masa	0,5 partes en masa	0,5 partes en masa
Duro-TAK 87-900A	94,5 partes en masa	-	-
Duro-TAK 87-2516	-	94,5 partes en masa	-
Duro-TAK 87-2194	-	-	94,5 partes en masa
Cantidad de base con respecto a clorhidrato de ropinirol	0,75 moles en veces	0,75 moles en veces	0,75 moles en veces

40 Tabla 4

	Contenido de fármaco (%) (con respecto al valor teórico)						Total
	Componente de base	Compuesto desconocido (tiempo de retención)					
		3,3	7,5	9,9	10,2	18,6	
Ejemplo 3	104,1	-	-	-	-	0,43	104,5
Ejemplo comparativo 2	97,6	0,08	0,42	-	0,08	-	98,2
Ejemplo comparativo 3	92,9	2,31	0,39	0,18	tr	-	95,8

Ejemplo 4

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se añadió Aerosil (nombre comercial registrado), un adsorbente, a la disolución mezclada de SiS, una resina de hidrocarburo alicíclico y tolueno como en el ejemplo 1. Además, el contenido de Aerosil fue de 5 partes en masa y las demás razones de componentes fueron iguales que en el ejemplo 1.

5

Ejemplos 5 a 30

Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 4 excepto porque se añadieron los compuestos de la tabla 5 en lugar de Aerosil usado en el ejemplo 4.

(Evaluación de agregado de sal de metal)

10 Se examinaron los aspectos de los parches de los ejemplos 1 y 4 a 30 y se evaluaron para determinar la presencia de agregados del cristal de sal de metal a simple vista. En la tabla 5 se muestran el tipo y contenido de los adsorbentes y los resultados de evaluación. Los parches en los que no se encontraron agregados se indican como "a", aquellos en los que se encontraron pequeños agregados que tenían un tamaño de partícula promedio de 100 a 250 μm se indican como "b", y aquellos en los que se encontraron agregados que tenían un tamaño de partícula promedio de más de 250 μm se indican como "c".

15

Tabla 5

	Adsorbente	Content	Resultado
		[Partes en masa]	
Ejemplo 1	Ninguno	0	c
Ejemplo 4	Aerosil (nombre comercial registrado)	5	a
Ejemplo 5	Copolímero de metacrilato de aminoacrilato	5	a
Ejemplo 6	Crospovidona	5	a
Ejemplo 7	Ácido láctico	5	a
Ejemplo 8	Talco	5	a
Ejemplo 9	Dextrina	5	b
Ejemplo 10	Propilenglicol	5	b
Ejemplo 11	Polivinilpirrolidona	5	b
Ejemplo 12	Ácido isoesteárico	5	c
Ejemplo 13	Ácido oleico	5	c
Ejemplo 14	Monolaurato de sorbitano	5	c
Ejemplo 15	Oleato de sorbitano	5	c
Ejemplo 16	Miristato de isopropilo	5	c
Ejemplo 17	Palmitato de isopropil	5	c
Ejemplo 18	Laurato de hexilo	5	c
Ejemplo 19	Monooleato de glicerol	5	c
Ejemplo 20	Triacetina	5	c
Ejemplo 21	Alcohol laurílico	5	c
Ejemplo 22	Alcohol miristílico	5	c
Ejemplo 23	Alcohol oleílico	5	c
Ejemplo 24	Polibuteno	5	c
Ejemplo 25	Monolaurato de propilenglicol	5	c
Ejemplo 26	Tween 80 (marca registrada)	5	c
Ejemplo 27	Dietanolamida del ácido láurico	5	c
Ejemplo 28	Alcohol isoestearílico	5	c
Ejemplo 29	Octildodecanol	5	c
Ejemplo 30	Alcohol bencílico	5	c

REIVINDICACIONES

1. Parche que comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo sensible a la presión formada sobre la capa de soporte,
conteniendo la capa de adhesivo sensible a la presión:
 - 5 ropinirol y una sal de metal producida mediante una reacción de un aducto de ácido y ropinirol y un agente de desalación que contiene ion de metal en un mol en equivalentes o menos con respecto al aducto de ácido;
una base de adhesivo libre de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo; y
 - 10 adsorbente que adsorbe un disolvente polar contenido en la capa de adhesivo sensible a la presión seleccionado del grupo que consiste en talco, sílice pirogénica, polivinilpirrolidona, propilenglicol, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, crospovidona, ácido láctico y dextrina.
2. Parche según la reivindicación 1, en el que la sal de metal es una producida durante la producción o tras la producción del parche.
- 15 3. Parche según la reivindicación 1 ó 2, en el que la sal de metal es al menos una sal de metal seleccionada de un grupo que consiste en cloruros de metal, bromuros de metal, yoduros de metal y sales de metal de ácido orgánico.
4. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sal de metal es al menos una sal de metal seleccionada de un 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.
- 20 5. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el aducto de ácido es un aducto de ácido clorhídrico, un aducto de ácido acético, un aducto de ácido sulfúrico, un aducto de ácido maleico, un aducto de ácido oxálico, un aducto de ácido cítrico, un aducto de ácido yodhídrico, un aducto de ácido bromhídrico, un aducto de ácido mesílico, un aducto de ácido tartárico o un aducto de ácido succínico.
- 25 6. Producto de envasado que envasa el parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un desoxidante.

Fig.1

