

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 034**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2013 PCT/JP2013/070196**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14017594**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13822503 (2)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018 EP 2878299**

54 Título: **Parque adhesivo**

30 Prioridad:

**26.07.2012 JP 2012165793**  
**04.04.2013 JP 2013078583**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.09.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 681 034 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

**Campo técnico**

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

**Técnica anterior**

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

15 Por ejemplo, la publicación internacional n.º WO2010/127674 (PTL 1) describe preparaciones farmacéuticas que contienen asenapina, en forma de agentes tópicos tales como pulverizadores, aerosoles, parches y pomadas. Además, la publicación internacional n.º WO2011/136283 (PTL 2) describe una preparación transdérmica que contiene un supresor de la irritación cutánea que incluye un compuesto de colesterol, un fármaco y un componente farmacéutico. El documento PTL 2 menciona asenapina como fármaco, y también menciona dietanolamina de ácido láurico, monolaurato de propilenglicol y monolaurato de sorbitano como componente farmacéutico. Sin embargo, tales preparaciones farmacéuticas convencionales que contienen asenapina tienen el problema de que es probable que se produzca un efecto adverso. Además, particularmente, tales agentes tópicos tienen el problema de que es difícil mantener la concentración plasmática de asenapina a un nivel terapéuticamente eficaz.

20 Por otro lado, hasta ahora, se han desarrollado diversos parches con el fin de mejorar la permeabilidad cutánea de un fármaco contenido en los parches. Por ejemplo, la publicación internacional n.º WO01/07018 (PTL3) da a conocer un parche que contiene un fármaco básico, un ácido orgánico y una sal de ácido orgánico. El documento PTL 3 da a conocer ácido acético, ácido láctico, y similares como ácido orgánico, y acetato de sodio y similares como sal de ácido orgánico. Además, por ejemplo, la publicación internacional n.º WO2005/115355 (PTL 4) da a conocer que un parche que contiene un fármaco básico y un ácido orgánico volátil contiene además una sal de ácido orgánico. Además, los documentos PTL 3 y 4 establecen que los parches pueden contener además un potenciador de la absorción (potenciador de la permeación), y menciona diversos compuestos como potenciador de la absorción, tales como alcohol laurílico, 1-mentol, propilenglicol, pirotiodecano, monolaurato de sorbitano, alcohol isoestearílico, dietanolamida de ácido láurico, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de glicerina, ácido láurico y miristato de isopropilo.

**Lista de referencias**

35 R.C. Rowe *et al.*, "Isopropyl palmitate", [http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/1001940173.htm?q=isopropyl%20myristate&t=search&ss=text&p=2#\\_hit](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/1001940173.htm?q=isopropyl%20myristate&t=search&ss=text&p=2#_hit) describe palmitato de isopropilo y sus aplicaciones en formulaciones farmacéuticas. El documento US 2011/0189261 se refiere a una preparación que puede absorberse por vía transdérmica que comprende un complejo de un ácido orgánico y una sal de ácido orgánico y un fármaco.

**Bibliografía de patentes**

[PTL 1] Publicación internacional n.º WO2010/127674

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

[PTL 3] Publicación internacional n.º WO01/07018

40 [PTL 4] Publicación internacional n.º WO2005/115355

**Sumario de la invención****Problemas técnicos**

45 Sin embargo, las referencias mencionadas 3 y 4 no dan a conocer en modo alguno un parche que use asenapina como fármaco. Mientras tanto, los presentes inventores han encontrado que cuando se administra una preparación farmacéutica que contiene asenapina, aumentar la cantidad de asenapina desplazada al plasma, en otras palabras, el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) de asenapina libre, también aumenta la cantidad de un metabolito de asenapina en el plasma (la AUC del metabolito de asenapina), de modo que aumenta la proporción de incidencia de efectos adversos.

50 La presente invención se ha realizado en vista de los problemas de las técnicas convencionales, y un objeto de la presente invención es proporcionar un parche que puede lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que es lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y que también puede

suprimir suficientemente la concentración plasmática de un metabolito de asenapina.

#### Solución a los problemas

Los presentes inventores han realizado un estudio serio para lograr el objeto anterior. Como resultado, los inventores han encontrado que incorporar una combinación de asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, palmitato de isopropilo y un agente de base adhesivo en una capa de agente adhesivo de un parche que comprende una capa de soporte y la capa de agente adhesivo permite que la permeabilidad cutánea de la asenapina sea lo suficientemente alta, y hace posible lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que es lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes. Además, los inventores han encontrado que la administración de asenapina usando un parche de este tipo suprime la concentración plasmática de un metabolito de asenapina. Estos hallazgos han conducido a la finalización de la presente invención.

Específicamente, un parche de la presente invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, caracterizado porque la capa de agente adhesivo comprende asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, palmitato de isopropilo y un agente de base adhesivo.

Además, en el parche de la presente invención, la razón en masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al palmitato de isopropilo (la masa de asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en cuanto a asenapina libre:la masa de palmitato de isopropilo) en la capa de agente adhesivo es preferiblemente de 1:0,1 a 1:10.

Además, en el parche de la presente invención, la capa de agente adhesivo comprende preferiblemente además diacetato de sodio; más preferiblemente, la razón molar de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al diacetato de sodio (el número de moles de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable:el número de moles del diacetato de sodio) en la capa de agente adhesivo es de 1:0,5 a 1:4.

Además, en el parche de la presente invención, el agente de base adhesivo es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en (co)polímeros de éster (met)acrílico, agentes adhesivos a base de caucho, polímeros de silicona y agentes adhesivos a base de poliuretano.

Además, en el parche de la presente invención, preferiblemente, cuando el contenido de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en cuanto a asenapina libre es de 3,4 mg en la capa de agente adhesivo, el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo de la asenapina libre entre 2 y 120 horas durante un periodo que comienza en el momento cuando el parche se pone en contacto con la piel durante 24 horas ( $AUC_{2-120}$ ) es de 27.000 pg·h/ml o más, y el  $AUC_{2-120}$  de un metabolito de asenapina es del 20% o menos del  $AUC_{2-120}$  de la asenapina libre.

#### Efectos ventajosos de la invención

La presente invención hace posible proporcionar un parche que puede lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que es lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y también puede suprimir suficientemente la concentración plasmática de un metabolito de asenapina.

#### Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra la relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación y las tasas de permeación cutánea de asenapina en parches obtenidos en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 a 7.

[Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra la relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación y las tasas de permeación cutánea de asenapina en parches obtenidos en los ejemplos 1 a 3.

#### Descripción de realizaciones

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle basándose en realizaciones preferidas de la misma. Un parche de la presente invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, caracterizado porque la capa de agente adhesivo comprende asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, palmitato de isopropilo y un agente de base adhesivo.

El parche de la presente invención comprende: la capa de soporte; y la capa de agente adhesivo dispuesta sobre al menos una superficie de la capa de soporte. Como capa de soporte según la presente invención, pueden usarse las conocidas convencionalmente según sea apropiado. Los ejemplos del material de una capa de soporte de este tipo incluyen resinas sintéticas tales como polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliamidas tales como nailones, poliésteres, derivados de celulosa y poliuretano. Además, los ejemplos de la forma de la capa de soporte incluyen películas; láminas; artículos porosos con forma de lámina; artículos espumados con forma de lámina; materiales textiles tales como materiales textiles tejidos, materiales textiles tricotados, y materiales textiles no tejidos; laminados de los mismos; y similares. En la presente invención, el grosor de la capa de soporte no está particularmente limitado, pero normalmente un grosor preferible es de aproximadamente 2 a 3000  $\mu\text{m}$ .

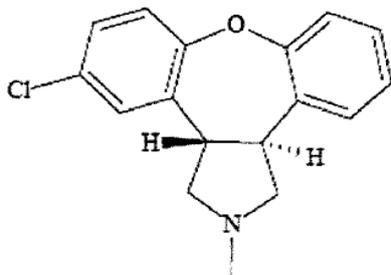
Adicionalmente, el parche de la presente invención puede comprender además un revestimiento desprendible sobre una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta a la capa de soporte. Sólo es necesario que el revestimiento desprendible pueda cubrir la capa de agente adhesivo antes de que se use el parche, y que pueda retirarse desprendiéndolo cuando se use. Los ejemplos específicos del revestimiento desprendible incluyen poliésteres tales como tereftalato de polietileno y naftalato de polietileno; poliolefinas tales como polietileno y polipropileno; películas de poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), y similares; películas laminadas de papel sin madera y poliolefinas; películas de nailones, aluminio, y otros materiales similares. Desde el punto de vista de facilitar el desprendimiento de la capa de agente adhesivo, estos revestimientos desprendibles usados se someten preferiblemente a recubrimiento de superficie (proceso de desprendimiento) usando un agente de desprendimiento tal como silicona o politetrafluoroetileno.

La capa de agente adhesivo según la presente invención comprende asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, palmitato de isopropilo y un agente de base adhesivo. El grosor de una capa de agente adhesivo de este tipo no está particularmente limitado, y es normalmente de aproximadamente 10 a 1000  $\mu\text{m}$ .

<Asenapina>

La asenapina según la presente invención se refiere a trans-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol, y se representa mediante la siguiente fórmula (1):

[Fórm. quím. 1]



(1) .

La asenapina tiene una actividad supresora del sistema nervioso central (SNC), una actividad antihistamínica y una actividad antiserotoninérgica, y se conoce normalmente como fármaco para su uso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como esquizofrenia. Tal asenapina puede estar en una forma libre, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una mezcla de estas. No obstante, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable de asenapina, y es más preferible una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de asenapina, desde los puntos de vista de que la estabilidad en almacenamiento sea excelente y que se suprima el cambio en el color de la capa de agente adhesivo debido a descomposición de la asenapina, y desde el punto de vista de que se suprima la irritación de la piel. Generalmente, el fármaco está preferiblemente en una forma libre desde el punto de vista de que la permeabilidad cutánea se mejore. No obstante, en la presente invención, se presenta una excelente permeabilidad cutánea de asenapina aun cuando la asenapina está en una forma de sal.

Los ejemplos de un ácido en la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de asenapina incluyen ácidos monobásicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido metanosulfónico; y ácidos polibásicos tales como ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico. Entre estos, es preferible ácido clorhídrico o ácidos polibásicos tales como ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico y ácido tartárico, y es más preferible ácido maleico, desde el punto de vista de que la permeabilidad cutánea de asenapina mejore adicionalmente.

Además, el contenido de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en la capa de agente adhesivo según la presente invención no puede generalizarse porque depende del propósito y objetivo de tratamiento. No obstante, el total de la masa de la asenapina y la masa de la sal farmacéuticamente aceptable en cuanto a asenapina libre es preferiblemente del 1 al 15% en masa, más preferiblemente del 1,5 al 12% en masa, y además preferiblemente del 2 al 10% en masa, en relación con toda la capa de agente adhesivo. Si el contenido de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable es menor que el límite inferior, la cantidad de permeación cutánea tiende a disminuir, de modo que es necesario aumentar el área del parche. Por otro lado, si el contenido excede el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación cutánea, tienden a disminuir propiedades adhesivas tales como pegajosidad y fuerza adhesiva a la piel.

<Palmitato de isopropilo>

En la presente invención, la administración de asenapina usando un parche que comprende palmitato de isopropilo, la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable, un agente de base adhesivo que va a describirse posteriormente y, según sea necesario, diacetato de sodio que va a describirse posteriormente en combinación en la capa de agente adhesivo hace posible lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que

es lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y suprimir suficientemente la concentración plasmática de un metabolito de asenapina.

5 Debe indicarse que el palmitato de isopropilo se conoce también como potenciador de la absorción transdérmica; sin embargo, incluso si, por ejemplo, se usa propilenglicol o similar conocido como potenciador de la absorción transdérmica en lugar del palmitato de isopropilo según la presente invención, en combinación con la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable, diacetato de sodio y agente de base adhesivo según la presente invención, es difícil lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que sea lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y también es difícil suprimir suficientemente la concentración plasmática de un metabolito de asenapina al tiempo que se logra un nivel suficiente de concentración plasmática de asenapina.

10 En la capa de agente adhesivo según la presente invención, el contenido del palmitato de isopropilo es preferiblemente del 2 al 15% en masa, más preferiblemente del 5 al 12% en masa, en relación con toda la capa de agente adhesivo. Si el contenido del palmitato de isopropilo es menor que el límite inferior, tiende a ser difícil lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que sea lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y tiende a ser difícil suprimir suficientemente la cantidad de un metabolito de asenapina en plasma. Por otro lado, si el contenido excede el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación cutánea.

15 Además, en el parche de la presente invención, la razón en masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al palmitato de isopropilo, es decir, la razón del total de la masa de la asenapina y la masa de la sal farmacéuticamente aceptable en cuanto a asenapina libre con respecto a la masa del palmitato de isopropilo (la masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en cuanto a asenapina libre: la masa del palmitato de isopropilo) en la capa de agente adhesivo es preferiblemente de 1:0,1 a 1:10, más preferiblemente de 1:0,5 a 1:5. Si el contenido del palmitato de isopropilo es menor que el límite inferior, tiende a ser difícil lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que sea lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y tiende a ser difícil suprimir suficientemente la cantidad de un metabolito de asenapina en plasma. Por otro lado, si el contenido excede el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación cutánea.

<Agente de base adhesivo>

30 El agente de base adhesivo según la presente invención es preferiblemente un agente de base adhesivo sensible a la presión. Los ejemplos del agente de base adhesivo sensible a la presión incluyen (co)polímeros de éster (met)acrílico, agentes adhesivos a base de caucho, polímeros de silicona, agentes adhesivos a base de poliuretano, y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

35 Los (co)polímeros de éster (met)acrílico son (co)polímeros que contienen éster acrílico y/o éster metacrílico como unidad(es) de monómero principal(es) y, si es necesario, un monómero secundario copolimerizado con la(s) misma(s). Los ejemplos del monómero principal incluyen (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de heptilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Desde el punto de vista de que la adhesión del parche llegue a ser más excelente, se usa preferiblemente (met)acrilato de 2-etilhexilo. Además, el monómero secundario no está particularmente limitado. Los ejemplos de los mismos incluyen N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, ácido (met)acrílico, acetato de vinilo, y similares.

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

45 En la capa de agente adhesivo según la presente invención, el agente de base adhesivo es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, (co)polímeros de éster (met)acrílico, poliisobutileno y polímeros de silicona, desde los puntos de vista de que la adhesión y la permeabilidad cutánea de un fármaco incluyendo asenapina tiendan a mejorar adicionalmente. Más preferiblemente, se usa solo un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, o se usan en combinación un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno.

50 El contenido de un agente de base adhesivo de este tipo es preferiblemente tal que el contenido total de los agentes de base adhesivos es del 10 al 90% en masa, más preferiblemente del 15 al 80% en masa, en relación con toda la capa de agente adhesivo. Si el contenido del agente de base adhesivo es menor que el límite inferior, la adhesividad del parche a la piel tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido excede el límite superior, la cantidad de permeación cutánea de asenapina disminuye, de modo que tiende a ser difícil lograr una concentración plasmática suficiente.

<Diacetato de sodio>

En el parche de la presente invención, la capa de agente adhesivo comprende preferiblemente además diacetato de

sodio. El diacetato de sodio ( $\text{NaH}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ) puede ser un hidrato que tiene agua cristalizada, pero es preferiblemente un anhídrido desde el punto de vista de la estabilidad de la preparación farmacéutica. En la presente invención, incorporando adicionalmente diacetato de sodio en la capa de agente adhesivo, se presenta un excelente efecto de mejora de la permeabilidad cutánea de asenapina sin usar ácido acético y/o una sal de metal alcalino de ácido acético que se han usado convencionalmente. Además, puesto que el diacetato de sodio no es tan volátil como el ácido acético, el diacetato de sodio puede presentar el efecto de mejora de la permeabilidad cutánea de manera constante a lo largo del tiempo.

Normalmente, el diacetato de sodio puede obtenerse a través de cristalización tras mezclarse ácido acético y acetato de sodio en agua a la razón molar (el número de moles de ácido acético:el número de moles de acetato de sodio) de 1:1 y luego se retira el agua. Puesto que el ácido acético y el acetato de sodio se disuelven en agua, el mezclado de los dos en agua de esta manera puede obtener el diacetato de sodio.

El diacetato de sodio según la presente invención puede ser diacetato de sodio obtenido tal como se describió anteriormente. No obstante, desde el punto de vista de suprimir las reducciones en las prestaciones del parche, tales como la estabilidad de producción, la estabilidad a lo largo del tiempo de la preparación farmacéutica y la permeabilidad cutánea a lo largo del tiempo, el diacetato de sodio se sintetiza preferiblemente mezclando la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con acetato de sodio. Más específicamente, el diacetato de sodio se sintetiza preferiblemente a partir de acetato de sodio cuyo diámetro de partícula  $D_{50}$  a un volumen acumulado del 50% en una distribución de diámetro de partícula es de 40 a 1000  $\mu\text{m}$ , mezclando la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable con el acetato de sodio de tal manera que el acetato de sodio y el diacetato de sodio sintetizado a partir del acetato de sodio tengan un diámetro de partícula  $D_{50}$  de 10  $\mu\text{m}$  o menor.

El diámetro de partícula promedio de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable usada para tal síntesis no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de 3 a 50  $\mu\text{m}$ . Obsérvese que el diámetro de partícula promedio de la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable puede obtenerse mediante un método habitual en un análisis de imágenes usando un microscopio óptico o medición usando un analizador de la distribución de diámetro de partícula. Además, en el caso de emplear el análisis de imágenes, el diámetro de partícula significa el diámetro máximo en una sección transversal de una partícula; en un caso en el que una partícula no tiene una sección transversal circular, el diámetro de partícula significa la distancia entre dos puntos en la línea de borde de la sección transversal de la partícula, seleccionándose la distancia entre los dos puntos de manera que la distancia sea la más larga.

Mientras tanto, el acetato de sodio tiene que tener un diámetro de partícula  $D_{50}$  de 40 a 1000  $\mu\text{m}$  antes de mezclarse con la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable, en donde  $D_{50}$  indica un diámetro de partícula a un volumen acumulado del 50% en una distribución de diámetro de partícula. Si el diámetro de partícula  $D_{50}$  del acetato de sodio es menor que el límite inferior, el diacetato de sodio no puede sintetizarse suficientemente; además, se requiere una etapa de trituración adicional en algunos casos para hacer que el diámetro de partícula del acetato de sodio esté dentro del intervalo de diámetro de partícula, aumentando el coste de producción. Por otro lado, si el diámetro de partícula  $D_{50}$  excede el límite superior, el tiempo requerido para el mezclado y el coste de producción aumentan, y el diacetato de sodio no puede sintetizarse suficientemente. Además, un diámetro de partícula  $D_{50}$  de este tipo del acetato de sodio antes de mezclarse es de manera particularmente preferible de 40 a 700  $\mu\text{m}$ , y es preferiblemente del 10 al 1000% mayor que el diámetro de partícula  $D_{50}$  del acetato de sodio tras mezclarse y el diacetato de sodio sintetizado a partir del acetato de sodio, desde el punto de vista de que el diacetato de sodio tienda a sintetizarse más eficazmente y en una cantidad suficiente.

Sólo es necesario que tal acetato de sodio tenga un diámetro de partícula dentro del intervalo descrito anteriormente, y pueden usarse los comercializados generalmente según sea apropiado. El acetato de sodio se comercializa normalmente en forma de cristal hidratado o anhidro, y puede usarse cualquiera de los dos. No obstante, el número de moléculas de agua cristalizada en el acetato de sodio es preferiblemente pequeño, y es más preferible un cristal anhidro, desde el punto de vista de evitar incidencias tales como precipitación de cristales durante el almacenamiento, cambio de color y una disminución de la permeabilidad cutánea cuando el acetato de sodio está contenido en la capa de agente adhesivo.

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

La razón de mezclado entre el acetato de sodio y la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable (el número de moles del acetato de sodio:el número total de moles de la asenapina y sal farmacéuticamente aceptable) es preferiblemente de 1,5:1 a 6:1, más preferiblemente 4:1. Si la cantidad del acetato de sodio es menor que el límite inferior, no hay suficiente acetato de sodio para convertirlo en diacetato de sodio, de modo que la cantidad de diacetato de sodio obtenida tiende a disminuir. Por otro lado, si la cantidad excede el límite superior, la cantidad de diacetato de sodio sintetizada tiende a disminuir, y tiende a permanecer acetato de sodio excesivo en la mezcla.

El mezclado se lleva a cabo de una manera tal que se hace que la mezcla tenga un diámetro de partícula  $D_{50}$ , es decir, el diámetro de partícula  $D_{50}$  del acetato de sodio y/o el diacetato de sodio sintetizado a partir del acetato de sodio, de 10  $\mu\text{m}$  o menor mediante el mezclado. Si el diámetro de partícula  $D_{50}$  excede el límite superior, el diacetato de sodio no se sintetiza suficientemente. En la presente invención, el diámetro de partícula  $D_{50}$  del acetato de sodio y el diacetato de sodio es diámetro de partícula a un volumen acumulado del 50% en una distribución de diámetro de partícula de una combinación del acetato de sodio con el diacetato de sodio. En un caso en el que el acetato de sodio no permanece debido a la síntesis del diacetato de sodio, el diámetro de partícula  $D_{50}$  es un diámetro de partícula a un volumen acumulado del 50% en una distribución de diámetro de partícula del diacetato de sodio.

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

Como método para mezclar la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable con el acetato de sodio tal como se describió anteriormente, se ejemplifica mezclado por contacto o mezclado por trituración. El mezclado por contacto significa mezclado mediante el que acetato de sodio y asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se ponen en contacto entre sí, recibiendo un impacto uno de otro. El mezclado por trituración significa mezclado mediante el que acetato de sodio y asenapina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma reciben un impacto uno de otro al tiempo que se trituran.

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

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

En el mezclado por contacto y el mezclado por trituración, puede añadirse además un disolvente según sea necesario a la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el acetato de sodio. Los ejemplos de un disolvente de este tipo incluyen tolueno, etanol, metanol, acetato de etilo, y similares. Uno de estos puede usarse solos, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Cuando se añade el disolvente, la cantidad añadida es preferiblemente el 50% en masa o menos en relación con toda la composición de capa de agente adhesivo que va a obtenerse, en consideración de la compatibilidad con el agente de base adhesivo, aunque la cantidad no puede generalizarse porque depende también del método de mezclado empleado. Además, en el mezclado por contacto y el mezclado por trituración, puede añadirse además un ablandador que va a describirse posteriormente.

Tal mezclado hace posible sintetizar el diacetato de sodio según la presente invención a partir del acetato de sodio. La mezcla resultante contiene la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable y el diacetato de sodio, y puede contener además el disolvente y un residuo del acetato de sodio usado para la síntesis del diacetato de sodio.

En la presente invención, puede comprobarse si se sintetiza diacetato de sodio observando una disminución en la intensidad de pico derivado de acetato de sodio y la aparición de un pico derivado de diacetato de sodio en una medición mediante un método de difracción de rayos X (rayos X:  $\text{CuK}\alpha$ ). En la presente invención, desde el punto de vista de que la permeabilidad cutánea de asenapina en el parche y la estabilidad a lo largo del tiempo de la permeabilidad cutánea mejoren adicionalmente, en la medición de la capa de agente adhesivo obtenida mediante el

método de difracción de rayos X, la intensidad de pico derivado del diacetato de sodio es preferiblemente mayor que la intensidad de pico derivado del acetato de sodio. Obsérvese que el diacetato de sodio puede estar en un estado disuelto.

5 En la capa de agente adhesivo según la presente invención, el contenido del diacetato de sodio es preferiblemente del 0,3 al 10% en masa, más preferiblemente del 0,5 al 6,0% en masa, en relación con toda la capa de agente adhesivo. Si el contenido del diacetato de sodio es menor que el límite inferior, la permeabilidad cutánea de asenapina tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido excede el límite superior, tiende a producirse un efecto adverso local tal como irritación cutánea.

10 Obsérvese que en el caso en el que el diacetato de sodio se sintetiza a partir del acetato de sodio descrito anteriormente, el contenido del diacetato de sodio en la capa de agente adhesivo puede obtenerse basándose en: el número de moles del acetato de sodio usado como materia prima; y la razón de pico entre la intensidad de pico derivado del diacetato de sodio y la intensidad de pico derivado del acetato de sodio, que se miden mediante un análisis de rayos X realizado sobre la capa de agente adhesivo obtenida.

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

<Aditivo, etc.>

25 La capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además, según sea necesario, aditivos tales como un agente de pegajosidad, un ablandador, un estabilizador y un potenciador de la absorción, siempre que los efectos de la presente invención no se alteren.

Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas; colofonia y derivados de colofonia tales como éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia y colofonia maleica; resinas de agente de pegajosidad a base de terpeno; resinas de agente de pegajosidad a base de petróleo; y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, se usan preferiblemente resinas de agente de pegajosidad a base de petróleo desde los puntos de vista de propiedades físico-farmacéuticas tales como cohesión y adhesión. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprende un agente de pegajosidad de este tipo, la razón en masa del contenido total de los agentes de base adhesivos con respecto al contenido del agente de pegajosidad (la masa total de los agentes de base adhesivos:la masa del agente de pegajosidad) es preferiblemente de 1:6 a 1,5:1 (más preferiblemente de 1:5 a 1:1). Si el contenido del agente de pegajosidad es menor que el límite inferior, la fuerza adhesiva a la piel tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido excede el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir, y el dolor al despegarla tiende a aumentar.

40 Los ejemplos del ablandador incluyen aceites de parafina tales como parafina líquida; aceites animales tales como escualano y escualeno; aceites vegetales tales como aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de sebo y aceite de cacahuete; aceites de silicona; cauchos líquidos tales como polibuteno y poliisopreno; y similares. Uno de esos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. En la presente invención, desde los puntos de vista de las propiedades físico-farmacéuticas, se usa preferiblemente parafina líquida. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención  
45 comprende un ablandador de este tipo, la razón en masa del contenido total de los agentes de base adhesivos con respecto al contenido del ablandador (la masa total de los agentes de base adhesivos:la masa del ablandador) es preferiblemente de 1:6 a 5:1 (más preferiblemente de 1:4 a 3:1). Si el contenido del ablandador es menor que el límite inferior, la fuerza adhesiva a la piel tiende a disminuir. Por otro lado, si el contenido excede el límite superior, la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir, y la capa de agente adhesivo o pegajosidad  
50 tiende a permanecer sobre la piel tras despegarla.

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

Los ejemplos del potenciador de la absorción que puede usarse adecuadamente incluyen alcoholes alifáticos tales como alcohol isoestearílico; ácidos grasos tales como ácido cáprico; derivados de ácidos grasos tales como monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilenglicol, miristato de isopropilo y dietanolamida de ácido láurico; glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol; y similares. Uno de estos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Entre estos, son preferibles monolaurato de sorbitano y/o monolaurato de propilenglicol desde el punto de vista de que la absorción transdérmica de asenapina tienda a mejorar adicionalmente. En el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprende un potenciador de la absorción de este tipo, el contenido del mismo es preferiblemente del 2 al 40% en masa en relación con toda la capa de agente adhesivo. Además, en el caso en el que el potenciador de la absorción es el monolaurato de propilenglicol, el contenido del mismo es más preferiblemente del 3 al 10% en masa en relación con toda la capa de agente adhesivo resultante.

Además, en el caso en el que la capa de agente adhesivo según la presente invención comprende además estos aditivos, el contenido total es preferiblemente del 70% en masa o menos en relación con toda la capa de agente adhesivo.

Además, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además ácido acético. Sin embargo, en la presente invención, preferiblemente no se añade ácido acético desde los puntos de vista de que la permeabilidad cutánea se mantenga suficientemente alta durante un periodo prolongado, y de que se suprima la irritación de la piel. En la presente invención, particularmente, en el caso en el que el diacetato de sodio se sintetiza a partir del acetato de sodio y se incorpora, puede obtenerse un parche que tiene una permeabilidad cutánea suficientemente alta sin añadir ácido acético, y es posible reducir la variación en la permeabilidad cutánea del fármaco entre tales preparaciones farmacéuticas.

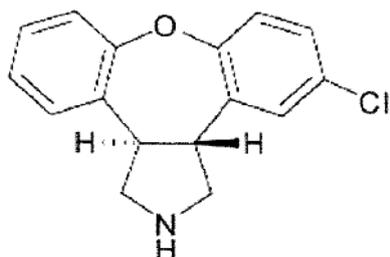
Además, la capa de agente adhesivo según la presente invención no comprende preferiblemente de manera sustancial agua. Puesto que la capa de agente adhesivo según la presente invención está constituida principalmente por componentes hidrófobos, si el contenido en agua excede el 10% en masa, se separa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

En el parche de la presente invención, la incorporación de una combinación de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable, el palmitato de isopropilo, el agente de base adhesivo y, según sea necesario, el diacetato de sodio en la capa de agente adhesivo permite que la permeabilidad cutánea de asenapina sea lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y hace posible lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina. Además, la administración de asenapina usando un parche de este tipo puede suprimir suficientemente la concentración plasmática de un metabolito de asenapina.

Según el parche de la presente invención, cuando el contenido de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en cuanto a asenapina libre es de 3,4 mg (el contenido de maleato de asenapina: 4,8 mg) en la capa de agente adhesivo, el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo de la asenapina libre entre 2 y 120 horas durante un periodo que comienza desde el momento cuando el parche se pone en contacto con la piel durante 24 horas ( $AUC_{2-120}$ ) puede ser de 27.000 pg·h/ml o más, más preferiblemente de 27.000 a 40.000 pg·h/ml. Además, el parche de la presente invención puede producir un  $AUC_{2-120}$  de un metabolito de asenapina en este periodo del 20% o menos, más preferiblemente del 16% o menos, del  $AUC_{2-120}$  de la asenapina libre.

El metabolito de asenapina es un compuesto formado al metabolizarse la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo del mismo incluye N-desmetilasenapina representada por la siguiente fórmula (2):

[Fórm. quím. 2]



(2) .

La N-desmetilasenapina no tiene una acción farmacológica (efecto médico) que sí tiene la asenapina. La N-desmetilasenapina tiende a provocar efectos adversos tales como efectos adversos sobre el sistema cardiovascular en comparación con la asenapina. Por ejemplo, en un caso en el que se administran por vía oral 5 mg de maleato de

asenapina (administración sublingual), el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo de la asenapina libre durante un periodo de entre 10 minutos y 72 horas ( $AUC_{0,17-72}$ ) puede ser de 25.000 a 38.000 pg·h/ml. En este caso, la N-desmetilasenapina tiene un  $AUC_{0,17-72}$  de 10.000 a 17.000 pg·h/ml, que es el 40% o más del  $AUC_{0,17-120}$  de la asenapina libre. En cambio, cuando se administra aproximadamente la misma cantidad (4,8 mg) de asenapina usando el parche de la presente invención, esto hace posible suprimir suficientemente el AUC del metabolito de asenapina al tiempo que la asenapina libre tiene un AUC equivalente a aquella en el caso de la administración oral.

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

<Método para producir un parche>

El parche de la presente invención no está particularmente limitado, y puede producirse empleando un método conocido para producir un parche según sea apropiado. Por ejemplo, en primer lugar, la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable, el palmitato de isopropilo, el agente de base adhesivo y, según sea necesario, el diacetato de sodio, el aditivo, o similar se amasan según un método habitual para obtener así una composición de capa de agente adhesivo homogénea. Entonces, se aplica esta composición de capa de agente adhesivo sobre una superficie (normalmente sobre una superficie) de la capa de soporte hasta un grosor predeterminado, seguido por, según sea necesario, calentamiento y secado para eliminar el disolvente, y el producto resultante se corta para dar un tamaño deseado, de modo que puede obtenerse el parche de la presente invención.

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

En este caso, en el caso en el que el diacetato de sodio usado se sintetiza a partir del acetato de sodio descrito anteriormente, la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable se mezcla con el acetato de sodio para obtener una mezcla que contiene el diacetato de sodio y la asenapina o sal farmacéuticamente aceptable, y la composición de capa de agente adhesivo puede obtenerse añadiendo a la mezcla el palmitato de isopropilo, el agente de base adhesivo y, según sea necesario, el aditivo o similar. Por tanto, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede comprender además un residuo del acetato de sodio usado para la síntesis del diacetato de sodio, el disolvente, o similar, siempre que los de la presente invención no se alteren. En el caso de que esté contenido el acetato de sodio, el contenido del mismo es preferiblemente del 10% en masa o menos en relación con toda la capa de agente adhesivo desde el punto de vista de evitar una disminución en la estabilidad del parche como preparación farmacéutica.

Además, el método para producir un parche de la presente invención puede comprender además una etapa de laminación del revestimiento desprendible en una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta a la capa de soporte. En este caso, en primer lugar, la composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre una superficie del revestimiento desprendible hasta un grosor predeterminado para formar una capa de agente adhesivo. Entonces, la capa de soporte se lamina en una superficie de la capa de agente adhesivo, siendo la superficie opuesta al revestimiento desprendible. El producto resultante se corta para dar una forma predeterminada. De este modo, puede obtenerse el parche de la presente invención.

## Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente basándose en ejemplos y ejemplos comparativos. En cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos, la determinación de la distribución de diámetro de partícula, el análisis de rayos X, la prueba de permeación cutánea y la prueba de medición de AUC se realizaron respectivamente mediante los métodos ilustrados a continuación.

(Determinación de la distribución de diámetro de partícula)

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

volumen acumulado del 50%, un diámetro de partícula  $D_{90}$  ( $\mu\text{m}$ ) a un volumen acumulado del 90%, un diámetro de partícula promedio en volumen ( $\mu\text{m}$ ) y una posición de pico.

(Análisis de rayos X)

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

Aparato: X' Pert-PRO (fabricado por SpectrisCo., LTD.)

Rayos x:  $\text{CuK}\alpha$

10 Ángulo de barrido: de 5 a 50°

Velocidad de barrido: 0,01°/min.

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

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

20 (Prueba de permeación cutánea)

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

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

A partir de esto, se encontró la cantidad de permeación cutánea por hora (tasa de permeación cutánea, flujo [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]). Además, se encontró la cantidad de permeación cutánea acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24$  h) del fármaco en 24 horas, es decir, hasta que habían transcurrido 24 horas desde el inicio de la medición. Se calculó la razón de disponibilidad (%) del fármaco según la siguiente fórmula:

35 razón de disponibilidad (%) = {(cantidad de permeación cutánea acumulada del fármaco en 24 horas)/(contenido de fármaco en 1  $\text{cm}^2$  de parche)} × 100.

Obsérvese que puede entenderse que un parche que tiene una alta tasa de permeación cutánea tiene una alta permeabilidad cutánea del fármaco.

40 (Prueba de medición del AUC)

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

50 (Ejemplo 1)

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

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

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

20 Se realizó el análisis de rayos X sobre el parche obtenido. Como resultado, sólo se observó un pico derivado de diacetato de sodio, y no se observó ningún pico derivado de acetato de sodio. El contenido del diacetato de sodio en 100 partes en masa de la capa de agente adhesivo (la capa tras retirarse el tolueno (disolvente) de la composición de capa de agente adhesivo) en este caso era de 4,9 partes en masa (el número de moles de diacetato de sodio:el número de moles de maleato de asenapina=2:1). La tabla 1 muestra la composición de la capa de agente adhesivo. Además, la tabla 1 también muestra la cantidad del acetato de sodio añadida.

(Ejemplo 2)

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

(Ejemplo 3)

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

(Ejemplo comparativo 1)

40 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque: no se usó palmitato de isopropilo (IPP), y la cantidad de parafina líquida era de 34,1 partes en masa. La tabla 2 muestra la composición de la capa de agente adhesivo en este caso.

(Ejemplos comparativos 2 a 7)

Se obtuvieron parches de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto porque: se usaron respectivamente alcohol miristílico, ácido oleico, propilenglicol, octildodecanol, alcohol oleílico y alcohol laurílico en lugar de palmitato de isopropilo (IPP). La tabla 2 muestra las composiciones de las capas de agente adhesivo en este caso.

45 Se realizó la prueba de permeación cutánea sobre el parche obtenido en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos. La figura 1 muestra la relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación (tiempo [h]) y las tasas de permeación cutánea de asenapina (flujo [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]) en los parches obtenidos en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 a 7. La figura 2 muestra la relación con respecto a los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 3. Además, las tablas 1 y 2 muestran cada una las tasas de permeación cutánea máximas [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ] y las razones de disponibilidad [%] de asenapina. Obsérvese que, en las figuras 1 y 2, se representaron gráficamente valores de líquidos de muestra recogidos cada 2 horas o 4 horas (a las 2, 4, 6, ... 22, 24 horas; o a las 4, 8, 12, ..., 20, 24 horas) en cada punto de tiempo medio del intervalo de tiempo mencionado anteriormente (a las 1, 3, 5, ..., 23 horas; o a las 2, 6, 10, ..., 22 horas).

55 Además, se realizó la prueba de medición del AUC en el parche obtenido en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos. La tabla 1 muestra el AUC ( $\text{AUC}_{2-120}$  [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ]) de cada uno de la asenapina y el metabolito de asenapina en el parche obtenido en el ejemplo 1. Adicionalmente, la tabla 2 muestra el AUC ( $\text{AUC}_{2-120}$  [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ]) de

la asenapina obtenida multiplicando el AUC de la asenapina en el ejemplo 1 por la razón del valor de la cantidad de permeación cutánea acumulada del fármaco en 24 horas obtenido mediante la prueba de permeación cutánea en cada uno de los ejemplos comparativos 1 a 7 con respecto al valor del ejemplo 1.

- 5 Además, en un caso en el que se administró el parche obtenido en el ejemplo 1, la proporción de incidencia de efectos adversos sobre el sistema cardiovascular en la prueba de medición del AUC era del 6%. Obsérvese que cuando se administraron por vía oral 5 mg de maleato de asenapina (administración sublingual) a los hombres adultos sanos (18 personas), el valor promedio del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo de la asenapina libre durante un periodo de entre 10 minutos y 72 horas tras la administración (AUC<sub>0,17-72</sub>) era de 32.074 pg·h/ml, el valor promedio del AUC<sub>0,17-72</sub> de la N-desmetilasenapina era de 14.299 pg·h/ml y la proporción de incidencia de efectos adversos sobre el sistema cardiovascular era del 39%.
- 10

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Maleato de asenapina [partes en masa] (en cuanto a forma libre [partes en masa])	6 (4,3)	12 (8,5)	17 (12,1)
Diacetato de sodio [partes en masa] (cantidad de acetato de sodio añadida [partes en masa])	4,9 (4,9)	7,3 (7,3)	8,7 (8,7)
IPP [partes en masa]	5	5	5
SIS [partes en masa]	15	15	15
Resina de agente de pegajosidad a base de petróleo [partes en masa]	40	40	40
Parafina líquida [partes en masa]	29,1	20,7	14,3
Total	100	100	100
Tasa de permeación cutánea máxima [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ]	18,6	36,4	57,9
Razón de disponibilidad [%]	58,9	55,2	62,2
AUC <sub>2-120</sub> de asenapina [pg·h/ml]	33981	-	-
AUC <sub>2-120</sub> de metabolito de asenapina [pg·h/ml]	5432	-	-

Tabla 2

	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6	Ej. comp. 7
Maleato de asenapina [partes en masa] (en cuanto a forma libre [partes en masa])	6 (4,3)						
Diacetato de sodio [partes en masa] (cantidad de acetato de sodio añadida [partes en masa])	4,9 (4,9)						
Alcohol miristílico [partes en masa]	-	5	-	-	-	-	-
Ácido oleico [partes en masa]	-	-	5	-	-	-	-
Propilenglicol [partes en masa]	-	-	-	5	-	-	-
Octildodecanol [partes en masa]	-	-	-	-	5	-	-
Alcohol oleílico [partes en masa]	-	-	-	-	-	5	-
Alcohol laurílico [partes en masa]	-	-	-	-	-	-	5
SIS [partes en masa]	15	15	15	15	15	15	15
Resina de agente de	40	40	40	40	40	40	40

pegajosidad a base de petróleo [partes en masa]							
Parafina líquida [partes en masa]	34,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1	29,1
Total	100	100	100	100	100	100	100
Tasa de permeación cutánea máxima [ $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ]	11,7	10,5	5,4	11,7	8,4	9,5	9,8
Razón de disponibilidad [%]	36,7	27,4	14,0	29,5	23,7	26,3	28,2
AUC <sub>2-120</sub> de asenapina [ $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ]	21173	15808	8077	17019	13673	15173	16269

5 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las tablas 1 y 2 y las figuras 1 y 2, se verificó que el parche de la presente invención tenía una permeabilidad cutánea suficiente de asenapina, y que era posible lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que es lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes. Además, se verificó que el parche de la presente invención podía suprimir suficientemente la concentración plasmática del metabolito de asenapina, y suprimir efectos adversos.

#### Aplicabilidad industrial

10 Tal como se describió anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un parche que puede lograr un nivel terapéuticamente eficaz de concentración plasmática de asenapina que es lo suficientemente más alta que la lograda nunca antes, y también puede suprimir suficientemente la concentración plasmática de un metabolito de asenapina.

**REIVINDICACIONES**

1. Parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en el que la capa de agente adhesivo comprende asenapina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, palmitato de isopropilo y un agente de base adhesivo.
- 5 2. Parche según la reivindicación 1, en el que la razón en masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al palmitato de isopropilo (la masa de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable en cuanto a asenapina libre:la masa del palmitato de isopropilo) en la capa de agente adhesivo es de 1:0,1 a 1:10.
- 10 3. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la capa de agente adhesivo comprende además diacetato de sodio.
4. Parche según la reivindicación 3, en el que la razón molar de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable con respecto al diacetato de sodio (el número de moles de la asenapina y/o sal farmacéuticamente aceptable:el número de moles del diacetato de sodio) en la capa de agente adhesivo es de 1:0,5 a 1:4.
- 15 5. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente de base adhesivo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en (co)polímeros de éster (met)acrílico, agentes adhesivos a base de caucho, polímeros de silicona y agentes adhesivos a base de poliuretano.

Fig. 1

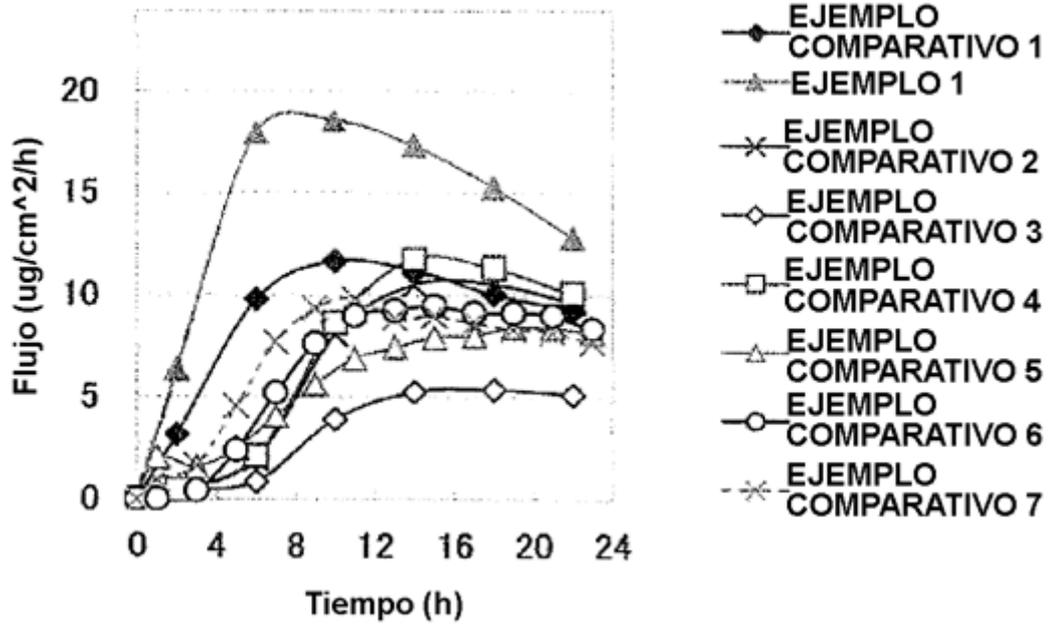


Fig. 2

