

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 548**

51 Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2013 PCT/JP2013/077328**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14057928**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2013 E 13845905 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2907515**

54 Título: **Parche transdérmico**

30 Prioridad:

11.10.2012 JP 2012225779

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

UMEMOTO, TAKUYA;
TAKAGI, YUKA y
MICHINAKA, YASUNARI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 710 548 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 transdérmico

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un parche, y específicamente a un parche que comprende emedastina.

10 [Técnica antecedente]

10 Emedastina es el nombre genérico de 1-(2-etoxietil)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il)-1H-bencimidazol. La emedastina tiene una acción inhibitoria de la liberación de histamina y una acción antihistamínica, y es conocida como un fármaco que consigue un efecto antialérgico. Por ejemplo, preparaciones orales tales como cápsulas que contienen difumarato de emedastina (fórmula molecular: $C_{17}H_{26}N_4O \cdot 2C_4H_4O_4$, peso molecular: 534,56) están disponibles en el mercado.

15 Sin embargo, la emedastina presenta el siguiente problema. Específicamente, cuando la emedastina se administra por vía oral, la concentración de emedastina en la sangre fluctúa en un amplio intervalo, por lo que efectos adversos tales como somnolencia tienden a ser causados. Además, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 3-83924 (PTL 1) describe preparaciones parenterales tales como pomadas oleaginosas, geles, cremas, lociones y aerosoles usando una composición líquida que comprende emedastina. Sin embargo, desde el punto de vista de la reducción de los efectos adversos descritos anteriormente y la mejora de la estabilidad del efecto del fármaco, se ha deseado el desarrollo de un parche que permita una administración continua más estable de emedastina.

20 Los ejemplos de parches que comprenden emedastina incluyen un parche que comprende una capa adhesiva (capa de agente adhesivo) que comprende una base adhesiva acrílica, una base adhesiva a base de silicona o una base adhesiva a base de caucho y emedastina, descrito en la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 7-33665 (PTL 2), y un parche que comprende una capa de agente adhesivo que comprende un polímero acrílico y emedastina, descrito en la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 8-193030 (PTL 3).

25 Cuando se usa un agente adhesivo acrílico como el agente adhesivo, como se describe en los documentos PTL 2 y 3, se exhibe una absorción transdérmica en cierto modo buena de emedastina. Sin embargo, cuando se usa un agente adhesivo a base de caucho, surge un problema de absorción transdérmica insuficiente de emedastina.

30 Además, la publicación internacional número WO2005/115355 (PTL 4) describe un parche que comprende una capa de agente adhesivo que comprende un fármaco básico tal como fentanilo u oxibutinina y un ácido orgánico volátil, y también describe diversos ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos, incluyendo fumarato sódico como compuestos que se pueden añadir para promover la absorción transdérmica del fármaco básico, si fuera necesario. Sin embargo, el documento PTL 4 no describe emedastina en absoluto.

[Lista de citas]**45 [Bibliografía de patentes]**

[PTL 1] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 3-83924

50 [PTL 2] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 7-33665

[PTL 3] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 8-193030

[PTL 4] Publicación internacional No. WO2005/115355

55 [Sumario de la invención]**[Problema técnico]**

60 Además, los inventores de la presente invención han descubierto que, cuando se usa un agente adhesivo a base de caucho o un agente adhesivo a base de silicona en un parche convencional que comprende emedastina, la fuerza de cohesión de la capa de agente adhesivo es tan insuficiente que surge un problema de que la capa de agente adhesivo permanece sobre la piel al desprender el parche. Además, los inventores de la presente invención han descubierto que las características de liberación de emedastina a partir de la capa de agente adhesivo se deterioran en un caso en que la emedastina y un agente adhesivo a base de caucho se combinan simplemente en comparación con casos en que se usan otros agentes adhesivos, y, en consecuencia, las características de absorción transdérmica de emedastina se deterioran.

La presente invención se ha fabricado en vista de los problemas de las tecnologías convencionales descritas anteriormente, y un objetivo de la presente invención es proporcionar un parche excelente en cohesividad de la capa de agente adhesivo y en características de liberación de emedastina.

5 **[Solución al problema]**

Los inventores de la presente invención ha llevado a cabo un estudio exhaustivo para conseguir el objetivo descrito anteriormente y, en consecuencia, han descubierto que cuando una capa de agente adhesivo en un parche que comprende una capa de soporte y la capa de agente adhesivo, contiene una combinación de un agente adhesivo a base de caucho y/o un agente adhesivo a base de silicona con un fumarato de metal alcalino, el fumarato de metal alcalino actúa sorprendentemente como un agente que mejora la fuerza de cohesión para la capa de agente adhesivo, de modo que pueda obtenerse una capa de agente adhesivo que tiene una excelente cohesividad incluso cuando está contenida emedastina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Además, los inventores de la presente invención han descubierto también que dicho parche es también excelente en características de liberación de emedastina a partir de la capa de agente adhesivo, y hace posible aumentar la absorción transdérmica de emedastina.

Convencionalmente, cargas tales como óxido de titanio, óxido de zinc y compuestos de ácido silícico, plastificantes y agentes de adhesividad son conocidos como aditivos para mejorar la fuerza de cohesión de la capa de agente adhesivo, y diversos compuestos como se describen en el documento PTL 4 son conocidos como aditivos para promover la absorción transdérmica de fármacos. Los inventores de la presente invención han descubierto que tanto el efecto de mejora de la fuerza de cohesión como el efecto de mejora de las características de liberación de emedastina en la capa de agente adhesivo se pueden exhibir combinando emedastina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente adhesivo a base de caucho y/o agente adhesivo a base de silicona, y un fumarato de metal alcalino entre sí. Este descubrimiento ha llevado a la finalización de la presente invención.

Específicamente, un parche de la presente invención comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, donde la capa de agente adhesivo comprende

al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en emedastina y sus sales farmacéuticamente aceptables,

al menos un agente adhesivo seleccionado del grupo que consiste en agentes adhesivos a base de caucho y agentes adhesivos a base de silicona, y

un fumarato de metal alcalino como un agente que mejora la fuerza de cohesión para la capa de agente adhesivo, donde, cuando la capa de agente adhesivo comprende un agente adhesivo a base de caucho, la capa de agente adhesivo comprende un copolímero de bloques a base de estireno o una mezcla de un copolímero de bloques a base de estireno con poliisobutileno como el agente adhesivo, y comprende además parafina líquida con una relación de masas entre la parafina líquida y el copolímero de bloques a base de estireno (una masa del copolímero de bloques a base de estireno/una masa de la parafina líquida) que es menor de 1,5.

En el parche de la presente invención, el fumarato de metal alcalino es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fumarato monosódico, fumarato disódico y fumarato monopotásico. Además, en el parche de la presente invención, un contenido del fumarato de metal alcalino es preferentemente del 1 al 10 % en masa en la capa de agente adhesivo.

50 **[Efectos ventajosos de la invención]**

La presente invención hace posible proporcionar un parche excelente en cohesividad de la capa de agente adhesivo y en características de liberación de emedastina.

55 **[Breve descripción de los dibujos]**

[La figura 1] es un gráfico que muestra resultados de un ensayo de liberación en agua llevado a cabo en parches obtenidos en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo comparativo 1.

[La figura 2] es un gráfico que muestra resultados del ensayo de liberación en agua llevado a cabo en parches obtenidos en los ejemplos 4 a 7 y el ejemplo comparativo 8.

[Descripción de realizaciones]

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle basándose en realizaciones preferidas de la misma.

Un parche de la presente invención comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, donde la capa

de agente adhesivo comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en emedastina y sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un agente adhesivo seleccionado del grupo que consiste en agentes adhesivos a base de caucho y agentes adhesivos a base de silicona, y un fumarato de metal alcalino como un agente que mejora la fuerza de cohesión para la capa de agente adhesivo.

5 (Capa de soporte)

La capa de soporte de acuerdo con la presente invención soporta físicamente la capa de agente adhesivo, y protege la capa de agente adhesivo del entorno externo. Como la capa de soporte, se puede emplear una capa de soporte conocida para un parche, según sea apropiado, sin ninguna limitación particular. Los ejemplos de materiales de dichas capas de soporte incluyen resinas sintéticas que incluyen poliésteres tales como tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; y poliolefinas tales como polietileno y polipropileno, y metales tales como aluminio. Ejemplos de las formas de dichas capas de soporte incluyen películas; láminas tales como láminas espumosas y láminas microporosas; telas tales como telas tejidas, telas tricotadas y telas no tejidas; laminilla metálica; laminados de los mismos; y similares. De estos materiales y formas, una película de poliéster es preferible, dese el punto de vista de que exhibe excelente flexibilidad y excelente impermeabilidad a fármacos, cuando se usa para un parche de liberación sostenida, que se aplica durante varios días. Mientras tanto, un grosor de la capa de soporte es preferentemente, aunque sin limitarse particularmente a, de aproximadamente 2 a 300 μm , en general.

Además, el parche de la presente invención puede tener una estructura en la que la capa de agente adhesivo está apilada sobre ambas superficies de la capa de soporte, pero preferentemente tiene una estructura en la que la capa de agente adhesivo está apilada sobre una superficie de la capa de soporte, desde el punto de vista de que dicho parche se puede producir mediante un proceso más sencillo. Además, el parche de la presente invención más preferentemente tiene una estructura en la que una capa de revestimiento de liberación para proteger la capa de agente adhesivo hasta el uso del parche está apilada además sobre la superficie opuesta de la capa de agente adhesivo respecto a la capa de soporte.

Como la capa de revestimiento de liberación, se puede emplear una capa de revestimiento de liberación conocida para un parche, según sea apropiado. Los ejemplos de la capa de revestimiento de liberación incluyen películas hechas de un material tal como un poliéster, polipropileno, polietileno o papel, y laminados de los mismos. La capa de revestimiento de liberación se somete preferentemente a un tratamiento de liberación tal como recubrimiento con silicona para facilitar el desprendimiento. Además, un grosor de la capa de revestimiento de liberación es preferentemente, aunque sin limitarse particularmente a, de aproximadamente 2 a 300 μm , en general.

35 (Capa de agente adhesivo)

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención comprende al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en emedastina y sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un agente adhesivo seleccionado del grupo que consiste en agentes adhesivos a base de caucho y agentes adhesivos a base de silicona, y un fumarato de metal alcalino como un agente que mejora la fuerza de cohesión para la capa de agente adhesivo. Un grosor de la capa de agente adhesivo es preferentemente, aunque sin limitarse particularmente a, de aproximadamente 20 a 300 μm , en general.

45 [Fármacos]

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención comprende emedastina como un fármaco. La emedastina puede ser una base libre, una sal farmacéuticamente aceptable de emedastina, o una mezcla de las mismas. La emedastina está contenida preferentemente en el estado de una base libre en la capa de agente adhesivo desde el punto de vista de mejorar adicionalmente las características de liberación a partir de la capa de agente adhesivo.

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de emedastina incluyen sales de adición de ácido de emedastina y los ejemplos del ácido 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. De estos ácidos, el ácido fumárico es preferible, desde el punto de vista de que el fumarato de metal alcalino descrito más adelante pueda formarse en la capa de agente adhesivo, cuando está contenido ácido fumárico en la capa de agente adhesivo en combinación con un compuesto básico que contiene un metal alcalino.

Aunque un contenido de emedastina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de acuerdo con la presente invención varía dependiendo del propósito del tratamiento, el contenido es preferentemente del 0,1 al 40 % en masa en la capa de agente adhesivo, en general. Además, el contenido es más preferentemente del 0,1 al 20 % en masa en la capa de agente adhesivo, desde el punto de vista de que la capa de agente adhesivo resultante tiene una mejor cohesividad y mejores características de liberación de emedastina.

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención puede comprender además fármacos diferentes

de emedastina, a menos que un efecto de la presente invención sea alterado. Los ejemplos de los mismos incluyen antieméticos (ejemplos: granisetron, azasetron, ondansetron, ramosetron y similares), agentes para tratar la micción frecuente debida a vejiga hiperactiva (ejemplos: oxibutinina, tolterodina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ejemplos: captopril, delapril), antagonistas de Ca (ejemplos: nifedipina), vasodilatador coronario (ejemplos: diltiazem, nicorandil), anestésicos locales (ejemplos: lidocaína, procaína), hormonas tóxicas (ejemplos: factores tóxicos séricos), relajantes musculares (ejemplos: tizanidina, eperisona, dantroleno), estimulantes, agentes antihipertensores (ejemplos: alprenolol, nifedipina), agentes antitumorales, fármacos psicoactivos (ejemplos: imipramina, fentanilo, morfina, antibióticos, fármacos antiparkinsonianos (ejemplos: rotigotina, amantadina, levodopa, cocaína), agentes para tratar la enfermedad de Alzheimer (ejemplos: donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina, memantina), antihistamínicos, agentes antivertiginosos (ejemplos: difenidol, betahistina), agentes sedantes-hipnóticos, agentes antiinflamatorios (ejemplos: indometacina, ketoprofeno, diclofenaco), agentes autónomos, agentes cardiovasculares (ejemplos: benzodiazepina), estimulantes metabólicos del cerebro (ejemplos: vinpocetina), vitaminas, hormonas a base de polipéptidos (hormona liberadora de hormona luteinizante, hormona liberadora de tirotrópina), vasodilatadores periféricos, fármacos inmunomoduladores (ejemplos: polisacáridos, auranofina, lobenzarit), fármacos coleréticos (ejemplos: ácido ursodesoxicólico), diuréticos (ejemplos: hidroflumetiazida), fármacos para la diabetes mellitus (ejemplos: tolbutamida), agentes para tratar la gota (ejemplos: colchicina), inmunosupresores (ejemplos: tacrolimús, ciclosporina), y sus sales farmacéuticamente aceptables. Uno de estos fármacos se puede usar solo, o dos o más de los mismos se pueden usar en combinación de acuerdo con el propósito. Si cualquiera de estos fármacos diferentes de emedastina está contenido además en la capa de agente adhesivo, un contenido de estos fármacos es preferentemente del 0,1 al 40 % en masa en la capa de agente adhesivo, en general, aunque varía dependiendo del propósito del tratamiento. El contenido es más preferentemente el 20 % en masa o menos en la capa de agente adhesivo, desde los puntos de vista de que la capa de agente adhesivo resultante tenga una mejor cohesividad y mejores características de liberación de emedastina.

25 [Agente adhesivo]

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención comprende al menos un agente adhesivo seleccionado del grupo que consiste en agentes adhesivos a base de caucho y agentes adhesivos a base de silicona como el agente adhesivo. Nótese que, en la presente invención, un agente adhesivo se refiere a un compuesto que puede exhibir adhesividad a temperaturas (preferentemente de 0 °C a 50 °C, más preferentemente de 10 °C a 40 °C, y aún más preferentemente de 15 °C a 40 °C) a las que se aplica el parche.

Los ejemplos de los agentes adhesivos a base de caucho de acuerdo con la presente invención incluyen copolímeros de bloques a base de estireno tales como copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, y copolímero de bloques de estireno-etileno-butileno-estireno; caucho natural; poliisobutileno (PIB); y poliisopreno. Uno de estos agentes adhesivos a base de caucho se puede usar solo, o dos o más de los mismos se pueden usar en combinación. Además, de estos agentes adhesivos, el agente adhesivo a base de caucho de acuerdo con la presente invención es preferentemente un copolímero de bloques a base de estireno o una mezcla de un copolímero de bloques a base de estireno con poliisobutileno, y más preferentemente un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno o una mezcla de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno con poliisobutileno, desde el punto de vista de que tanto la fuerza de cohesión como la fuerza de adhesión de la capa de agente adhesivo tienden a aumentar. Además, la mezcla de un copolímero de bloques a base de estireno con poliisobutileno preferentemente tiene una relación de masas entre el copolímero de bloques a base de estireno y el poliisobutileno (la masa del copolímero de bloques a base de estireno:la masa de poliisobutileno) de 1:5 a 5:1.

Además, cuando se usa un copolímero de bloques a base de estireno y/o caucho natural como el agente adhesivo a base de caucho, es preferible añadir además al menos uno seleccionado del grupo que consiste en agentes de adhesividad y emolientes descritos más adelante a la capa de agente adhesivo, para la expresión o la mejora de la adhesividad del agente adhesivo, in general. Nótese que estos agentes de adhesividad y emolientes se pueden añadir, también cuando se usan otros agentes adhesivos a base de caucho o agentes adhesivos a base de silicona descritos más adelante.

Cuando el agente adhesivo a base de caucho se usa como el agente adhesivo de acuerdo con la presente invención, un contenido del agente adhesivo a base de caucho es preferentemente del 10 al 99 % en masa, y más preferentemente del 15 al 95 % en masa en la capa de agente adhesivo. Si el contenido del agente adhesivo a base de caucho es menor que el límite inferior, la adhesión del parche a la piel tiende a ser mala.

Como el agente adhesivo a base de silicona de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, se usa preferentemente un polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano. Además, cuando el polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tiene grupos hidroxilo (por ejemplo, grupos silanol), al menos uno de los grupos hidroxilo está más preferentemente protegido con grupos trimetilsililo. Nótese que la protección terminal con grupos trimetilsililo incluye un modo en el que grupos silanol terminales del polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano tienen extremos protegidos con grupos trimetilsililo. Los ejemplos del polímero que tiene un esqueleto de organopolisiloxano incluyen polidimetilsiloxano (tales como un polímero designado como MQ de acuerdo con la norma ASTM D-1418), polimetilvinilsiloxano (un polímero designado como VMQ de acuerdo con la

norma ASTM D-1418), polimetilfenilsiloxano (un polímero designado como PVMQ de acuerdo con la norma ASTM D-1418), y similares. Uno de estos polímeros se puede usar solo, o dos o más de los mismos se pueden usar en combinación. Además, como el agente adhesivo a base de silicona, se pueden usar los disponibles en el mercado tales como la serie BIO-PSA 7 (por ejemplo, BIO-PSA 7-410X, BIO-PSA 7-420X, BIO-PSA 7-430X) de Dow Corning Corporation, y similares, según sea apropiado. De estos agentes adhesivos a base de silicona disponibles en el mercado, BIO-PSA 7-4201 y BIO-PSA 7-4202 son preferibles.

Cuando el agente adhesivo a base de silicona se usa como el agente adhesivo de acuerdo con la presente invención, un contenido del agente adhesivo a base de silicona es preferentemente del 10 al 99 % en masa y más preferentemente del 15 al 95 % en masa en la capa de agente adhesivo. Si el contenido del agente adhesivo a base de silicona es menor que el límite inferior, la adhesión del parche a la piel tiende a ser mala.

Nótese que cuando se usa una combinación del agente adhesivo a base de caucho y el agente adhesivo a base de silicona como el agente adhesivo de acuerdo con la presente invención, un contenido total de la misma es preferentemente del 10 al 99 % en masa, y más preferentemente del 15 al 95 % en masa en la capa de agente adhesivo.

Además, si fuera necesario, la capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención puede comprender además otros agentes adhesivos tales como agentes adhesivos acrílicos que incluyen copolímeros de éster (met)acrílico. Sin embargo, en la presente invención, el fumarato de metal alcalino descrito más adelante exhibe una función como el agente que mejora la fuerza de cohesión cuando se usa el agente adhesivo a base de caucho y/o el agente adhesivo a base de silicona. Además, desde el punto de vista de que la fuerza de cohesión de la capa de agente adhesivo tiende a disminuir cuando el agente adhesivo acrílico está contenido en la capa de agente adhesivo, el contenido de otros agentes adhesivos, si están contenidos en la capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención, es preferentemente el siguiente. Específicamente, cuando el agente adhesivo es un agente adhesivo acrílico, su contenido es preferentemente el 10 % en masa o menos en la capa de agente adhesivo. Es más preferible que no esté contenido sustancialmente ningún otro agente adhesivo.

[Fumarato de metal alcalino]

Los inventores de la presente invención han descubierto el siguiente hecho. Específicamente, en la presente invención, cuando una combinación de la emedastina y/o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el agente adhesivo a base de caucho y/o el agente adhesivo a base de silicona, y un fumarato de metal alcalino está contenida en la capa de agente adhesivo, las características de liberación de emedastina a partir de la capa de agente adhesivo mejoran, y el fumarato de metal alcalino funciona como el agente que mejora la fuerza de cohesión para la capa de agente adhesivo, de modo que la adhesión y cohesividad de la capa de agente adhesivo mejoran notablemente. Por consiguiente, el parche de la presente invención se puede aplicar de forma más fiable en la aplicación del parche a la piel de un sujeto, mientras que la capa de agente adhesivo que queda sobre la piel puede ser suficientemente reducida al desprender el parche.

Los ejemplos del fumarato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención incluyen fumarato monosódico, fumarato disódico, fumarato monopotásico, fumarato dipotásico, y similares. De estos fumaratos de metales alcalinos, el fumarato de metal alcalino es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fumarato monosódico, fumarato disódico y fumarato monopotásico, y más preferentemente fumarato disódico, desde el punto de vista de que la cohesividad y las características de liberación de emedastina de la capa de agente adhesivo tienden a mejorar adicionalmente.

Además, el fumarato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención puede ser uno añadido en forma del propio compuesto durante la producción, o uno producido durante la producción y/o después de la producción y contenido en la capa de agente adhesivo. Los ejemplos de métodos para hacer que dicho fumarato de metal alcalino esté contenido en la capa de agente adhesivo incluyen un método en el que el fumarato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención, tal como está, se añade a una composición de la capa de agente adhesivo para formar la capa de agente adhesivo durante la producción del parche; y un método en el que una sal de emedastina, fumarato de emedastina, se añade a la composición de la capa de agente adhesivo, y un compuesto básico que contiene un metal alcalino (un hidróxido de metal alcalino o similar) se añade además como una base que corresponde al fumarato de emedastina, de modo que la base libre de emedastina y el fumarato de metal alcalino formados de este modo estén contenidos en la capa de agente adhesivo.

Un contenido del fumarato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención es preferentemente del 0,1 al 15 % en masa, y más preferentemente del 1 al 10 % en masa en la capa de agente adhesivo. Si el contenido del fumarato de metal alcalino es menor que el límite inferior, la mejora de la cohesividad de la capa de agente adhesivo tiende a ser insuficiente. Mientras tanto, si el contenido supera el límite superior, se tiende a causar problemas tales como la formación de líneas durante el proceso de producción. Además, cuando se usa el agente adhesivo a base de caucho como el agente adhesivo, un contenido del fumarato de metal alcalino es preferentemente del 0,1 al 15 % en masa, más preferentemente del 1 al 10 % en masa, y aún más preferentemente del 2 al 5 % en masa en la capa de agente adhesivo. Además, cuando se usa el agente adhesivo a base de silicona como el agente adhesivo, el

contenido del fumarato de metal alcalino es preferentemente del 0,1 al 15 % en masa, más preferentemente del 1 al 10 % en masa, y aún más preferentemente del 3 al 10 % en masa en la capa de agente adhesivo.

[Aditivos y similares]

5 La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención puede comprender aditivos tales como el agente de adhesividad descrito anteriormente, el emoliente descrito anteriormente, un solubilizante, una carga y un estabilizante, a menos que un efecto de la presente invención sea alterado. Especialmente cuando se usa un copolímero de bloques a base de estireno y/o caucho natural como el agente adhesivo, es preferible que al menos uno seleccionado del grupo que consiste en agentes de adhesividad y emolientes esté contenido además como se ha descrito anteriormente.

15 Los ejemplos de los agentes de adhesividad incluyen resinas de colofonia, resinas de éster de colofonia, resinas de terpeno, resinas fenólicas de terpeno, resinas de petróleo C5, resinas de petróleo C5/C9, resinas de petróleo a base de DCPD (diciclopentadieno), resinas de cumarona-indeno, resinas de hidrocarburos alicíclicos saturados y productos hidrogenados de las mismas. Uno de estos agentes de adhesividad se puede usar solo, o se pueden usar dos o más de los mismos en combinación. Si dicho agente de adhesividad está contenido en la capa de agente adhesivo, un contenido del agente de adhesividad es preferentemente el 70 % en masa o menos en la capa de agente adhesivo.

20 Los ejemplos de los emolientes incluyen aceites a base de petróleo (ejemplos: aceite de proceso parafínico, aceite de proceso nafténico, aceite de proceso a base de compuestos aromáticos), escualano, escualeno, aceites a base de plantas (ejemplos: aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de resina, aceite de cacahuete), aceites de silicona, ésteres de ácidos dibásicos (ejemplos: ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo), cauchos líquidos (ejemplos: polibuteno, caucho de isopreno líquido), ésteres de ácidos grasos líquidos (ejemplos: miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y crotamitón. Uno de estos emolientes se puede usar solo, o se pueden usar dos o más de los mismos en combinación. De estos emolientes, son preferibles parafina líquida, polibuteno líquido, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo y laurato de hexilo, y parafina líquida es más preferible cuando se usa el agente adhesivo a base de caucho como el agente adhesivo. Mientras tanto, un aceite de silicona es preferible cuando se usa el agente adhesivo a base de silicona como el agente adhesivo. Cuando dicho emoliente está contenido en la capa de agente adhesivo, un contenido del emoliente es preferentemente el 50 % en masa o menos en la capa de agente adhesivo.

35 Aunque el solubilizante varía dependiendo del tipo del soluto a disolver, los ejemplos del solubilizante incluyen ácidos grasos (ejemplos: ácido cáprico, ácido oleico, ácido linoleico), ésteres de ácidos grasos (ejemplos: miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo), derivados de ácidos grasos (ejemplos: monolaurato de propilenglicol, dietanolamida de ácido laúrico), ésteres de glicerina de ácidos grasos (ejemplos: monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina), ésteres de ácidos grasos y polioles (ejemplos: monolaurato de sorbitán y similares), alcoholes alifáticos (ejemplos: octildodecanol, alcohol isoestearílico, alcohol oleílico), polioles (ejemplos: propilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol y similares), derivados de pirrolidona (ejemplos: N-metil-2-pirrolidona y similares), ácidos orgánicos (ejemplos: ácido acético, ácido láctico) y sales de ácidos orgánicos (ejemplos: acetato sódico, lactato sódico). Uno de estos solubilizantes se puede usar solo, o dos o más de los mismos se pueden usar en combinación. Si dicho solubilizante está contenido en la capa de agente adhesivo, un contenido del solubilizante es preferentemente del 3 al 30 % en masa en la capa de agente adhesivo.

50 Los ejemplos de la carga incluyen compuestos inorgánicos tales como sílice, óxido de aluminio, hidróxido de aluminio, óxido de zinc, óxido de titanio, talco, arcilla, caolín, vidrio, sulfato de bario, carbonato de calcio, hidroxapatita y cerámica; y compuestos orgánicos tales como celulosa, seda, poliésteres, poliolefinas, ésteres de ácido poliacrílico, ésteres de ácido polimetacrílico y poliestireno. Una de estas cargas se puede usar sola, o dos o más de las mismas se pueden usar en combinación.

55 Mientras tanto, los ejemplos del estabilizante incluyen tocoferoles, derivados de ésteres de tocoferoles, ácido ascórbico, estearato de ácido ascórbico, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol. Uno de estos estabilizantes se puede usar solo, o dos o más de los mismos se pueden usar en combinación. Cuando la carga y/o el estabilizante están contenidos en la capa de agente adhesivo, un contenido de cada uno de la carga y el estabilizante es preferentemente el 30 % en masa o menos, más preferentemente el 20 % en masa o menos, y aún más preferentemente el 10 % en masa o menos en la capa de agente adhesivo.

60 La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención preferentemente comprende un agente adhesivo a base de caucho desde el punto de vista de que la capa de agente adhesivo exhiba un efecto de mejora de la fuerza de cohesión especialmente excelente y un efecto de mejora de las características de liberación de emedastina especialmente excelente en la estructura de la presente invención. Además, es particularmente preferible que un copolímero de bloques a base de estireno (preferentemente un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno) o una mezcla de un copolímero de bloques a base de estireno (preferentemente un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno) con poliisobutileno, esté contenido como el agente adhesivo a base de

caucho y que parafina líquida esté contenida como el emoliente. Una relación de mezcla entre el agente adhesivo a base de caucho y la parafina líquida en este caso es preferentemente menor de 1,5, y más preferentemente de 0,5 a 1,25, en términos de la relación de masas entre el copolímero de bloques a base de estireno y la parafina líquida (la masa del copolímero de bloques a base de estireno/la masa de la parafina líquida). Si la relación de masas es menor que el límite inferior, la adhesión de la capa de agente adhesivo tiende a ser mala. Mientras tanto, si la relación de masas supera el límite superior, la capa de agente adhesivo resultante tiene una fuerza de cohesión en cierto modo grande incluso sin tener la estructura de la presente invención, y por lo tanto no se tiende a exhibir ningún efecto adicional de mejora de la fuerza de cohesión empleando la estructura de la presente invención.

10 <Método para producir un parche>

El parche de la presente invención se puede producir mediante un método conocido convencionalmente, sin ninguna limitación particular. En un ejemplo del método, en primer lugar, se prepara una composición de la capa de agente adhesivo que comprende emedastina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el agente adhesivo a base de caucho y/o el agente adhesivo a base de silicona, el fumarato de metal alcalino, un disolvente, y, si fuera necesario, los aditivos. A continuación, esta composición se aplica sobre una superficie de la capa de soporte a un grosor deseado, y se calienta para eliminar el disolvente. De este modo, la capa de agente adhesivo se forma sobre una superficie de la capa de soporte.

20 El disolvente se puede seleccionar, según sea apropiado, de acuerdo con los tipos de los fármacos, el agente adhesivo, y el fumarato de metal alcalino a usar. Los ejemplos del disolvente incluyen alcoholes inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol, tolueno, xileno, pentano, n-hexano, ciclohexano, heptano, octano, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, butirato de metilo, butirato de etilo y butirato de propilo.

25 Además, el fumarato de metal alcalino a añadir a la composición de la capa de agente adhesivo es preferentemente uno molido. Nótese que, cuando el fumarato de metal alcalino se forma durante la producción y/o después de la producción, el uso de una composición que comprende fumarato de emedastina, el agente adhesivo a base de caucho y/o el agente adhesivo a base de silicona, un compuesto básico que contiene un metal alcalino, un disolvente, y, si fuera necesario, los aditivos, en lugar de la composición de la capa de agente adhesivo descrita anteriormente, hace posible hacer que el fumarato de metal alcalino esté contenido en la capa de agente adhesivo obtenida.

Además, cuando el parche de la presente invención comprende además la capa de revestimiento de liberación descrita anteriormente, el parche de la presente invención se puede obtener también aplicando, en primer lugar, la composición de la capa de agente adhesivo sobre una superficie de la capa de revestimiento de liberación para formar la capa de agente adhesivo, y a continuación apilando la capa de soporte sobre la superficie opuesta de la capa de agente adhesivo respecto a la capa de revestimiento de liberación.

[Ejemplos]

40 En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente tomando como base ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los ejemplos a continuación. Nótese que se llevaron a cabo un ensayo de evaluación de la cohesividad y un ensayo de liberación en agua en cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de referencia mediante los métodos descritos a continuación.

(Ensayo de evaluación de la cohesividad)

50 En primer lugar, se cortó un trozo que tenía un tamaño de 1 cm × 5 cm de cada uno de los parches obtenidos. A continuación, la capa de revestimiento de liberación se desprendió, y la masa del parche se midió. Después de eso, el parche se unió a una placa de baquelita, y se dejó reposar durante 30 minutos. Después de eso, el parche se desprendió de la placa de baquelita a una velocidad de 30 cm/min, y se midió la masa del parche después del desprendimiento. A continuación, la relación restante de la capa de agente adhesivo (%) se calculó mediante la siguiente fórmula (1):

55 La relación restante de la capa de agente adhesivo (%) = [(la masa del parche antes de la unión - la masa del parche después del desprendimiento)/la masa del parche antes de la unión] × 100 (1).

60 Posteriormente, a partir de las relaciones restantes de la capa de agente adhesivo (%) de un parche (X) preparado añadiendo un fumarato de metal alcalino y un parche (Y, preparación estándar (referencia)) preparado de la misma manera que en el caso del parche X excepto que no se añadió ningún fumarato de metal alcalino, la relación de mejora de la fuerza de cohesión (%) se calculó mediante la siguiente fórmula (2):

65 La relación de mejora de la fuerza de cohesión (%) = {1 + [(la relación restante de la capa de agente adhesivo del parche Y - la relación restante de la capa de agente adhesivo del parche X)/la relación restante de la capa de agente adhesivo del parche Y]} × 100 (3).

En esta evaluación, se determinó que el efecto de mejora de la fuerza de cohesión en comparación con la preparación estándar (referencia) era A, si la relación de mejora de la fuerza de cohesión (%) fue del 150 % o mayor, B, si la relación de mejora de la fuerza de cohesión (%) era del 110 o mayor y menor del 150 %, o C, si la relación de mejora de la fuerza de cohesión (%) era menor del 110 %. Nótese que, cuando la relación restante de la capa de agente adhesivo del parche Y era del 2 % o menos, se determinó que el efecto de mejora de la fuerza de cohesión era D en esta evaluación, independientemente del valor de la relación de mejora de la fuerza de cohesión.

(Ensayo de liberación en agua)

En primer lugar, se cortó un trozo que tenía un tamaño de 2,5 cm × 2,5 cm de cada uno de los parches obtenidos, y la capa de revestimiento de liberación se desprendió. A continuación, el parche se montó sobre un cilindro giratorio de un disolutor, con la capa de agente adhesivo ubicada en el exterior. Después de eso, un matraz de fondo redondo al que se le añadieron 900 ml de agua purificada se montó sobre el disolutor, y la temperatura se ajustó a 32 °C. A continuación, el cilindro giratorio se sumergió en el agua purificada en el matraz de fondo redondo. Mientras se hacía girar el cilindro giratorio a una velocidad de 50 rpm, se recogió una muestra de eluato de 10 ml a intervalos de tiempo predeterminados, y la masa de emedastina liberada al agua (la cantidad de liberación en agua) se determinó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución, y se descubrió la cantidad total de liberación en agua T horas después del comienzo de la medición (siendo T cualquier número positivo). A continuación, a partir de la masa de emedastina contenida en la capa de agente adhesivo antes del ensayo (cantidad inicial de emedastina), la relación de liberación (%) en agua T horas después del comienzo de la medición se calculó mediante la siguiente fórmula (3):

La relación de liberación en agua (%) = (la cantidad total de liberación en agua T horas más tarde/la cantidad inicial de emedastina) × 100 (3).

Posteriormente, las cantidades de liberación en agua en todos los puntos temporales obtenidas como se ha descrito anteriormente se sometieron a ajuste de curva mediante la siguiente fórmula (4) para descubrir el coeficiente de difusión (D_v [$\mu\text{m}^2/\text{h}$]) en la preparación farmacéutica:

$$Q(t) = \frac{8C_{v0}L_v}{\pi^2} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{1}{(2i-1)^2} \left[1 - \exp\left(-\frac{(2i-1)^2 \pi^2 D_v t}{4L_v^2}\right) \right] \quad \dots (4)$$

[en la fórmula (4), D_v representa el coeficiente de difusión en la preparación farmacéutica, C_{v0} representa la cantidad inicial de emedastina, y L_v representa el grosor de la capa de agente adhesivo].

Nótese que una mayor relación de liberación en agua y/o un mayor coeficiente de difusión en la preparación farmacéutica indican que una mayor cantidad de emedastina es liberada a partir de la capa de agente adhesivo, y se puede entender que la absorción transdérmica de emedastina mejora en esa medida.

(Ejemplo de referencia 1)

En primer lugar, 11,9 partes en masa de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS, agente adhesivo a base de caucho), 7,1 partes en masa de poliisobutileno (PIB, agente adhesivo a base de caucho), 52,3 partes en masa de una resina hidrocarbonada saturada alicíclica (ARKON P100, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd., agente de adhesividad), 23,7 partes en masa de parafina líquida (emoliente), y 5 partes en masa de fumarato disódico molido se agitaron en tolueno para obtener una composición de la capa de agente adhesivo. La composición de la capa de agente adhesivo obtenida se aplicó sobre una superficie de una película de tereftalato de polietileno (capa de revestimiento de liberación) se sometió a un tratamiento de liberación, y a continuación se secó a 80 °C para formar una capa de agente adhesivo que tenía un grosor de 100 μm . A continuación, una película de tereftalato de polietileno (capa de soporte) se apiló sobre la superficie opuesta de la capa de agente adhesivo respecto a la capa de revestimiento de liberación. De este modo, se obtuvo un parche.

(Ejemplos de referencia 2 y 3)

Los parches de los ejemplos de referencia 2 y 3 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1, excepto que se usó fumarato monosódico molido (ejemplo de referencia 2) o fumarato monopotásico molido (ejemplo de referencia 3) en lugar de fumarato disódico. Además, un parche (preparación estándar (referencia)) que no contenía ningún fumarato de metal alcalino se preparó de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1, excepto que no se usó fumarato disódico y, por consiguiente, la cantidad de cada compuesto añadido se cambió como se muestra en la tabla 1. Los efectos de mejora de la fuerza de cohesión en los ejemplos de referencia 1 a 3 se evaluaron tomando como base la comparación con este parche. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos,

junto con la constitución (excepto para tolueno) de cada una de las composiciones de la capa de agente adhesivo.

[Tabla 1]

		Ej. de ref. 1	Ej. de ref. 2	Ej. de ref. 3	Prep. estándar
Constitución [partes en masa]	SIS	11,9	11,9	11,9	12,5
	PIB	7,1	7,1	7,1	7,5
	Resina hidrocarbonada saturada alicíclico	52,3	52,3	52,3	55,0
	Parafina líquida	23,7	23,7	23,7	25,0
	Fumarato disódico	5,0	—	—	—
	Fumarato monosódico	—	5,0	—	—
	Fumarato monopotásico	—	—	5,0	—
	Cantidad total	100,0	100,0	100,0	100,0
Evaluación	Relación de mejora de la fuerza de cohesión [%]	143,3	191,8	157,9	—
	Efecto de mejora de la fuerza de cohesión	B	A	A	—

5 (Ejemplos de referencia 4 a 11)

Los parches de los ejemplos de referencia 4 a 11 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de referencia 1, excepto que la constitución de la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las constituciones mostradas en la tabla 2. Además, para cada uno de los parches de los ejemplos de referencia 4 a 11, se preparó un parche que no contenía fumarato disódico y se empleó como una preparación estándar (referencia). A continuación, el efecto de mejora de la fuerza de cohesión en cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos de referencia 4 a 11 se evaluó tomando como base una comparación con la preparación estándar (referencia) correspondiente. La tabla 2 muestra los resultados obtenidos, junto con la constitución (excepto para tolueno) de cada una de las composiciones de la capa de agente adhesivo. Nótese que la relación restante de la capa de agente adhesivo de la preparación estándar (referencia) fue del 2 % o menos en cada uno de los ejemplos de referencia 10 y 11, y, por lo tanto, se determinó que la evaluación del efecto de mejora de la fuerza de cohesión era D.

[Tabla 2]

	Ej. de ref. 4	Ej. de ref. 5	Prep. estándar	Ej. de ref. 6	Prep. estándar	Ej. de ref. 7	Ej. de ref. 8	Prep. estándar	Ej. de ref. 9	Prep. estándar	Ej. de ref. 10	Ej. de ref. 11	Prep. estándar
SIS	12,2	11,3	12,5	15,2	16,0	17,1	15,7	17,5	19,7	20,8	22,1	20,3	22,5
	7,4	6,7	7,5	7,1	7,5	7,4	6,8	7,5	7,1	7,5	7,3	6,7	7,5
Resina hidrocarbónada saturada acrílica	53,9	49,5	55,0	52,3	55,0	53,9	49,5	55,0	52,3	55,0	53,9	49,5	55,0
Parafina líquida (SIS/Parafina líquida)	24,5	22,5	25,0	20,4	21,5	19,6	18,0	20,0	15,9	16,7	14,7	13,5	15,0
	0,500		0,750		0,875		1,250		1,500				
Fumarato disódico	2,0	10,0	—	5,0	—	2,0	10,0	—	5,0	—	2,0	10,0	—
Cantidad total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Relación de mejora de la fuerza de cohesión [%]	182,1	171,0	—	160,5	—	177,3	164,1	—	197,6	—	100,0	100,0	—
Efecto de mejora de la fuerza de cohesión	A	A	—	A	—	A	A	—	A	—	D	D	—

(Ejemplo 1)

En primer lugar, 16,7 partes en masa de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS, agente adhesivo a base de caucho), 7,1 partes en masa de poliisobutileno (PIB, agente adhesivo a base de caucho), 52,4 partes en masa de una resina hidrocarbonada saturada alicíclica (ARKON P100, fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd., agente de adhesividad), 19,0 partes en masa de parafina líquida (emoliente) y 2 partes en masa de fumarato disódico molido se agitaron en tolueno para obtener una composición que comprendía los agentes adhesivos a base de caucho. Posteriormente, una solución en metanol que contenía 2,8 partes en masa de emedastina (base libre) se añadió a la composición, y la mezcla se agitó adicionalmente para obtener una composición de la capa de agente adhesivo. La composición de la capa de agente adhesivo obtenida se aplicó sobre una superficie de una película de tereftalato de polietileno (capa de revestimiento de liberación), se sometió a un tratamiento de liberación, y a continuación se secó a 80 °C para formar una capa de agente adhesivo que tenía un grosor de 100 µm. A continuación, una película de tereftalato de polietileno (capa de soporte) se apiló sobre la superficie opuesta de la capa de agente adhesivo respecto a la capa de revestimiento de liberación. De este modo, se obtuvo un parche.

(Ejemplos 2 y 3 y ejemplo comparativo 1)

Los parches de los ejemplos 2 y 3 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usaron 5 partes en masa (ejemplo 2) o 10 partes en masa (ejemplo 3) de fumarato disódico, y por consiguiente la cantidad de cada compuesto añadido se cambió como se muestra en la tabla 3. Además, un parche (preparación estándar (referencia)) del ejemplo comparativo 1 se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que no se usó fumarato disódico, y por consiguiente la cantidad de cada compuesto añadido se cambió como se muestra en la tabla 3. Posteriormente, se llevó a cabo el ensayo de evaluación de la cohesividad en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo comparativo 1, y el efecto de mejora de la fuerza de cohesión en cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 3 se evaluó en comparación con el parche (preparación estándar (referencia)) obtenido en el ejemplo comparativo 1. La tabla 3 muestra los resultados obtenidos, junto con la constitución (excepto para tolueno y metanol) de cada una de las composiciones de la capa de agente adhesivo. Además, la tabla 3 y la figura 1 muestran los resultados del experimento de liberación en agua llevado a cabo en los parches obtenidos en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo comparativo 1. Nótese que cada relación de liberación en agua en la tabla 3 es la relación de liberación en agua 24 horas (T=24) después del comienzo de la medición.

(Ejemplo comparativo 2)

Un parche del ejemplo comparativo 2 se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó una composición de la capa de agente adhesivo que contenía un agente adhesivo a base de acrilato obtenido agitando 95 partes en masa de una solución de agente adhesivo de acrilato (Duro-Tak 87-2516, fabricada por Henkel AG & Co. KGaA) y 5 partes en masa de fumarato disódico molido, en tolueno. Además, un parche empleado como una preparación estándar (referencia) se preparó de la misma manera como se ha descrito anteriormente, excepto que no se usó fumarato disódico y, por consiguiente, la cantidad de la solución de agente adhesivo de acrilato añadida se cambió a 100 partes en masa. El efecto de mejora de la fuerza de cohesión en el parche obtenido en el ejemplo comparativo 2 se evaluó en comparación con la preparación estándar (referencia). La tabla 4 muestra los resultados obtenidos, junto con la constitución (excepto para tolueno) de la composición de la capa de agente adhesivo.

(Ejemplos comparativos 3 a 7)

Los parches de los ejemplos comparativos 3 a 7 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo comparativo 2, excepto que la constitución de la composición de la capa de agente adhesivo se cambió como se muestra en la tabla 4. Además, para cada uno de los parches de los ejemplos comparativos 3 a 7, se preparó un parche que no contenía fumarato disódico y se empleó como una preparación estándar (referencia). A continuación, el efecto de mejora de la fuerza de cohesión en cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos comparativos 3 a 7 se evaluó en comparación con la preparación estándar (referencia) correspondiente. La tabla 4 muestra los resultados obtenidos, junto con la constitución (excepto para tolueno) de cada una de las composiciones de la capa de agente adhesivo. Nótese que, en la tabla 4, Duro-Tak 87-2194, Duro-Tak 87-4098, Duro-Tak 87-2051, Duro-Tak 87-202A, y Duro-Tak 87-235A son todas soluciones de agente adhesivo de acrilato fabricadas por Henkel AG & Co. KGaA.

[Tabla 3]

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. comp. 1 (Prep. estándar)
Constitución [partes en masa]	Emedastina (base libre)	2,8	2,8	2,8	2,8
	SIS	16,7	16,1	15,3	17,0
	PIB	7,1	6,9	6,5	7,3
	Resina hidrocarbonada saturada acrílica	52,4	50,7	48,0	53,5
	Parafina líquida	19,0	18,5	17,4	19,4
	(SIS/Parafina líquida)	0,875	0,875	0,875	0,875
	Fumarato disódico	2,0	5,0	10,0	—
	Cantidad total	100,0	100,0	100,0	100,0
Evaluación	Relación de mejora de la fuerza de cohesión [%]	174,6	196,3	189,4	—
	Efecto de mejora de la fuerza de cohesión	A	A	A	—
	Relación de liberación en agua (24 h)[%]	75,0	82,0	85,0	65,0
	Coefficiente de difusión en la preparación farmacéutica [$\mu\text{m}^2/\text{h}$]	207,0	264,0	290,0	160,0

[Tabla 4]

		Ej. comp. 2	Prep. estándar	Ej. comp. 3	Prep. estándar	Ej. comp. 4	Prep. estándar	Ej. comp. 5	Prep. estándar	Ej. comp. 6	Prep. estándar	Ej. comp. 7	Prep. estándar	
Constitución en [partes masa]	Duro-Tak 87-2516	95,0	100,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Duro-Tak 87-2194	—	—	—	—	95,0	100,0	—	—	—	—	—	—	
	Duro-Tak 87-4098	—	—	95,0	100,0	—	—	—	—	—	—	—	—	
	Duro-Tak 87-2051	—	—	—	—	—	—	95,0	100,0	—	—	—	—	
	Duro-Tak 87-202A	—	—	—	—	—	—	—	—	95,0	100,0	—	—	
	Duro-Tak 87-235A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	76,0	80,0	
	Miristato de isopropilo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20,0	
	Fumarato disódico	5,0	—	5,0	—	—	—	5,0	—	5,0	—	5,0	—	
	Cantidad total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	Relación de mejora de la fuerza de cohesión [%]	100,0	—	100,0	—	—	100,0	—	104,0	—	105,0	—	101,0	—
Evaluación		C	—	C	—	C	—	C	—	C	—	C	—	

Como es evidente a partir de los resultados mostrados en las tablas 1 y 2, se ha descubierto que un fumarato de metal alcalino funciona como un agente que mejora la fuerza de cohesión en una capa de agente adhesivo que contiene un agente adhesivo a base de caucho, y una excelente cohesividad es exhibida en la capa de agente adhesivo. Además, como es evidente a partir de los resultados mostrados en las tablas 3 y 4 y la figura 1, se ha descubierto que, en el parche de la presente invención, una excelente cohesividad de la capa de agente adhesivo es exhibida, y las características de liberación de emedastina también son excelentes.

Además, se evaluó un parche que se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usó una composición de la capa de agente adhesivo que se obtuvo mezclando la composición que contenía el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, el poliisobutileno, la resina hidrocarbonada saturada alicíclica, la parafina líquida, y el hidróxido sódico molido con una solución en metanol de difumarato de emedastina. Los resultados obtenidos fueron aproximadamente los mismos que los resultados en los ejemplos 1 a 3.

(Ejemplo 4)

En primer lugar, 76,3 partes en masa de un agente adhesivo a base de silicona (BIO-PSA 7-4202, fabricado por Dow Corning Corporation), 17,5 partes en masa de un aceite de silicona (emoliente, 350-CST, fabricado por Dow Corning Corporation) y 3,2 partes en masa de fumarato disódico molido se agitaron en tolueno para obtener una composición que contenía el agente adhesivo a base de silicona. Posteriormente, una solución en metanol que contenía 3,0 partes en masa de emedastina (base libre) se añadió a la composición, y la mezcla se agitó adicionalmente para obtener una composición de la capa de agente adhesivo. La composición de la capa de agente adhesivo obtenida se aplicó sobre una superficie de una película de tereftalato de polietileno (capa de revestimiento de liberación), se sometió a un tratamiento de liberación, y a continuación se secó a 80 °C durante 20 minutos para formar una capa de agente adhesivo que tenía un grosor de 100 µm. A continuación, una película de tereftalato de polietileno (capa de soporte) se apiló sobre la superficie opuesta de la capa de agente adhesivo respecto a la capa de revestimiento de liberación. De este modo, se obtuvo un parche.

(Ejemplos 5 a 7 y ejemplo comparativo 8)

Los parches de los ejemplos 5 a 7 se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto que se usaron 4,0 partes en masa (ejemplo 5), 6,0 partes en masa (ejemplo 6), o 10 partes en masa (ejemplo 7) de fumarato disódico, y por consiguiente la cantidad de cada compuesto añadido se cambió como se muestra en la tabla 5. Además, un parche (preparación estándar (referencia)) del ejemplo comparativo 8 se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 4, excepto que no se usó fumarato disódico, y por consiguiente la cantidad de cada compuesto añadido se cambió como se muestra en la tabla 5. Posteriormente, se llevó a cabo el ensayo de evaluación de la cohesividad en los ejemplos 4 a 7 y el ejemplo comparativo 8, y el efecto de mejora de la fuerza de cohesión en cada uno de los parches obtenidos en los ejemplos 4 a 7 se evaluó en comparación con el parche (preparación estándar (referencia)) obtenido en el ejemplo comparativo 8. La tabla 5 muestra los resultados obtenidos, junto con la constitución (excepto para tolueno y metanol) de cada una de las composiciones de la capa de agente adhesivo. Además, el experimento de liberación en agua se llevó a cabo en los parches obtenidos en los ejemplos 4 a 7 y el ejemplo comparativo 8. La tabla 5 y la figura 2 muestran los resultados. Nótese que, en la tabla 5, cada relación de liberación en agua fue la relación de liberación en agua 6 horas (T=6) después del comienzo de la medición.

[Tabla 5]

		Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. comp. 8 (Prep. estándar)
Constitución [partes en masa]	Emedastina (base libre)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
	Agente adhesivo a base de silicona	76,3	75,5	73,5	69,5	79,5
	Aceite de silicona	17,5	17,5	17,5	17,5	17,5
	Fumarato disódico	3,2	4,0	6,0	10,0	—
	Cantidad total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

		Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. comp. 8 (Prep. estándar)
Evaluación	Relación restante de la capa de agente adhesivo [%]	36,3	33,7	22,3	14,7	51,4
	Relación de mejora de la fuerza de cohesión [%]	129,4	134,4	156,6	171,4	—
	Efecto de mejora de la fuerza de cohesión	B	B	A	A	—
	Relación de liberación en agua (6 h) [%]	100,0	102,0	112,0	108,0	—
	Coefficiente de difusión en la preparación farmacéutica [$\mu\text{m}^2/\text{h}$]	4196,0	4339,0	6501,0	5617,0	2572,0

Como es evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 5, se ha descubierto que un fumarato de metal alcalino también funciona como un agente que mejora la fuerza de cohesión en una capa de agente adhesivo que contiene un agente adhesivo a base de silicona, y una excelente cohesividad es exhibida en la capa de agente adhesivo. Además, como es evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 5 y la figura 2, se ha descubierto que, en el parche de la presente invención, una excelente cohesividad de la capa de agente adhesivo es exhibida, y también las características de liberación de emedastina son excelentes.

5

[Aplicabilidad industrial]

10 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un parche excelente en cohesividad de la capa de agente adhesivo y en características de liberación de emedastina.

15

REIVINDICACIONES

- 1.Un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en el que la capa de agente adhesivo comprende
- 5 al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en emedastina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- al menos un agente adhesivo seleccionado del grupo que consiste en agentes adhesivos a base de caucho y agentes adhesivos a base de silicona, y
- 10 un fumarato de metal alcalino como un agente que mejora la fuerza de cohesión para la capa de agente adhesivo, en el que, cuando la capa de agente adhesivo comprende un agente adhesivo a base de caucho, la capa de agente adhesivo comprende un copolímero de bloques a base de estireno o una mezcla de un copolímero de bloques a base de estireno con poliisobutileno como el agente adhesivo, y comprende además parafina líquida con una relación de masas entre la parafina líquida y el copolímero de bloques a base de estireno (una masa del copolímero de bloques a base de estireno/una masa de la parafina líquida) que es menor de 1,5.
- 15 2.El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fumarato de metal alcalino es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fumarato monosódico, fumarato disódico y fumarato monopotásico.
- 20 3.El parche de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que un contenido del fumarato de metal alcalino es del 1 al 10 % en masa en la capa de agente adhesivo.

Fig. 1

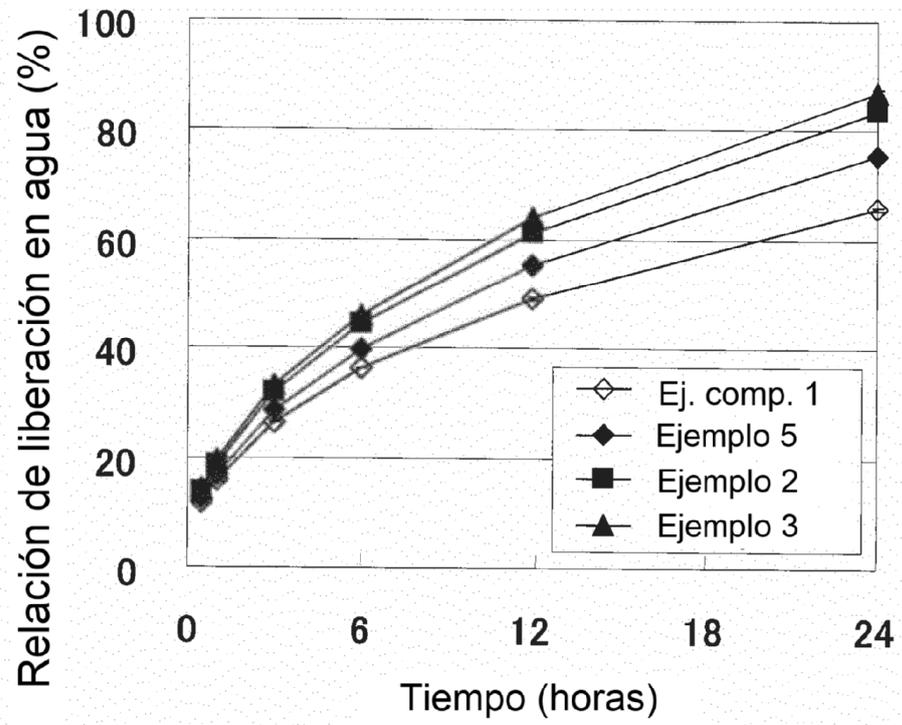


Fig. 2

