

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 350**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2016 PCT/JP2016/062105**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2016 WO16167345**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2016 E 16780136 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3284465**

54 Título: **Parche transdérmico que contiene ropinirol**

30 Prioridad:

15.04.2015 JP 2015083216

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

UCHIDA, NAOYUKI y
MICHINAKA, YASUNARI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 758 350 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 que contiene ropinirol

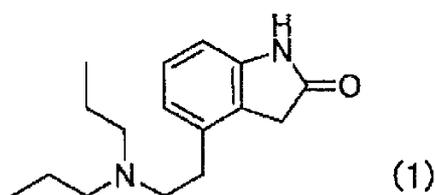
5 Campo técnico

La presente se refiere a un parche que contiene ropinirol.

Técnica anterior

10 El ropinirol es un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) y también se denomina como 4-[2-(dipropilamino)etil]-2-indolinona. El ropinirol es conocido como un agonista del receptor D2 de la dopamina, y una formulación para su administración oral que contiene clorhidrato de ropinirol es eficaz, en particular, en el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas.

15 [Fórmula química 1]



20 Por otro lado, el ropinirol puede causar efectos secundarios tales como somnolencia y narcolepsia en respuesta al aumento de la concentración del fármaco en el cuerpo, y se ha intentado el desarrollo de una formulación de absorción transdérmica que permita la administración a una velocidad constante (Bibliografía Patente 1 a 7).

Lista de citas**25 Bibliografía de Patentes**

Bibliografía de Patente 1: JP 2001-518058 T

Bibliografía de Patente 2: JP H11-506462 T

Bibliografía de Patente 3: JP 5415645 B

30 Bibliografía de Patente 4: WO 2012/165254 A

Bibliografía de Patente 5: WO 2012/165253 A

Bibliografía de Patente 6: WO 2009/107478 A

Bibliografía de Patente 7: JP 2014-231503 A.

35 Sumario de la invención**Problema técnico**

40 Los presentes inventores han encontrado un problema que, en un parche que contiene ropinirol en una capa de agente adhesivo, la fuerza de adhesión del parche se reduce gradualmente durante el almacenamiento. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche que contiene ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la fuerza de adhesión no se reduce incluso después de un almacenamiento a largo plazo.

45 Solución al problema

La presente invención proporciona un parche que comprende un soporte y una capa del agente adhesivo laminada sobre el soporte, en el que la capa del agente adhesivo comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina orgánica o una sal de adición ácida de la misma, y un agente adhesivo. Es preferible que la amina orgánica sea al menos una amina orgánica seleccionada entre el grupo que consiste en monoetanolamina, monoisopropanolamina, diisopropanolamina y etilendiamina. Es preferible que el agente adhesivo comprenda al menos un agente adhesivo seleccionado entre el grupo que consiste en un agente adhesivo de caucho, un agente adhesivo acrílico y un agente adhesivo de silicona, y en particular es preferible que el agente adhesivo comprenda un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno.

55 Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se proporciona un parche que tiene una excelente estabilidad durante su almacenamiento porque la adhesividad del parche no se reduce con el tiempo. Con el parche que contiene ropinirol

según la presente invención, el ropinirol puede ser administrado a una velocidad de administración constante, y por lo tanto puede reducirse la aparición de efectos secundarios. Incluso si se producen efectos secundarios, el parche que contiene ropinirol según la presente invención puede ser retirado fácilmente. El ropinirol tiende a ser excretado por los riñones después de ser metabolizado en el hígado, por lo tanto, la administración de ropinirol puede ser detenida inmediatamente incluso si un sujeto que usa el parche según la presente invención tiene un trastorno en el hígado o en los riñones. El parche que contiene ropinirol según la presente invención tiene una fuerza de adhesión que continúa incluso bastante después de su almacenamiento, y por lo tanto tiene un excelente mantenimiento de la eficacia.

10 Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá con detalle a continuación mediante la ilustración de una realización.

Una realización de la presente invención es un parche que comprende un soporte y una capa del agente adhesivo laminada sobre el soporte, en el que la capa del agente adhesivo comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina orgánica o una sal de adición ácida de la misma y, un agente adhesivo.

El soporte puede ser cualquier soporte siempre que sea conocido por los expertos en la materia como un soporte de un parche, y puede ser elástico o no elástico. Cuando el soporte es elástico, es menos probable que el soporte se separe de la piel, debido a que el soporte se estira en respuesta al movimiento de la piel a la que está adherido el parche. Es preferible que el material del soporte sea específicamente un poliéster, tal como tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; una poliolefina tal como polietileno y polipropileno; nailon; policarbonato; un metal tal como aluminio. Ejemplos de la forma del soporte incluyen una película, un paño, una lámina, una lámina porosa o un producto laminado del mismo.

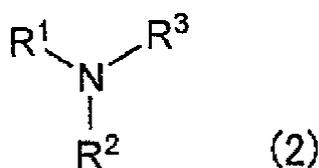
La capa del agente adhesivo tiene una propiedad adhesiva preferible para la piel debido a la inclusión del ropinirol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una amina orgánica o una sal de adición ácida de la misma, y de un agente adhesivo. Es preferible que la capa del agente adhesivo esté sustancialmente exenta de agua (no acuosa). Aquí, "sustancialmente exenta de agua" significa que la concentración de agua es del 10% o menos cuando el agua de la capa del agente adhesivo se cuantifica mediante un método de Karl-Fischer.

Es preferible que una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol sea una sal de adición ácida de ropinirol. Ejemplos del ácido incluyen un ácido monobásico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, acético ácido y ácido metansulfónico; un ácido polibásico tal como ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico. Una sal preferible farmacéuticamente aceptable de ropinirol es el clorhidrato de ropinirol.

Es preferible que el ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprenda entre el 2 y el 30% en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Cuando se usa una sal farmacéuticamente aceptable de ropinirol, se convierte en el ropinirol libre (que también se conoce como "la forma libre") en el cálculo del contenido. Cuando el contenido de ropinirol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es del 2% en masa o más, pueden tratarse más eficazmente enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas.

Una amina orgánica es un compuesto representado por la fórmula (2), en la que R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono) o un grupo arilo opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo arilo que tiene entre 6 y 14 átomos de carbono), con la condición de que R^1 , R^2 y R^3 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno. Entre los R^1 , R^2 y R^3 , dos cualesquiera pueden estar unidos directamente entre sí para formar una estructura heterocíclica, o dos cualesquiera pueden unirse entre sí a través de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino ($-NR^4-$) para formar una estructura heterocíclica. R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono) o un grupo arilo opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo arilo que tiene entre 6 y 14 átomos de carbono). Aquí, "opcionalmente sustituido" significa que el grupo está adicionalmente sustituido con un sustituyente tal como un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo tiol.

[Fórmula química 2]



Ejemplos específicos de la amina orgánica incluyen alquilaminas lineales o ramificadas tales como monoetilamina,

dietilamina, n-propilamina, isopropilamina, di-n-propilamina, diisopropil amina, trietilamina y etilendiamina; alcanolaminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina, diisopropanolamina, dimetilaminoetanol, trometamol y meglumina; aminas cíclicas tales como morfolina, piperidina y piperazina; aminas aromáticas tales como anilina e indolina; y polietilenoimina.

Es más preferible que la amina orgánica sea monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina, diisopropanolamina o etilendiamina. La amina orgánica puede usarse sola o en una combinación de dos o más tipos. Es preferible que el contenido de la amina orgánica sea de entre el 1 y el 20% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo.

En el parche de esta realización puede usarse una sal de adición ácida de la amina orgánica en lugar de la amina orgánica. Ejemplos del ácido añadido a la amina orgánica incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido carbónico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido láctico y ácido cítrico. Es preferible una sal de un ácido inorgánico de la amina orgánica como la sal de adición ácida de la amina orgánica, y es más preferible un clorhidrato de la sal de la amina orgánica. Se hace menos probable que la fuerza de adhesión del parche disminuya gradualmente, incluso durante el almacenamiento del parche, debido a la inclusión de una sal de adición ácida de la amina orgánica. Cuando se usa la sal de adición ácida de la amina orgánica, se convierte en la amina orgánica en el cálculo del contenido.

Ejemplos del agente adhesivo incluyen un agente adhesivo de caucho, un agente adhesivo acrílico, un agente adhesivo de silicona o una mezcla de los mismos. Es preferible que el agente adhesivo esté sustancialmente exento de agua. Es preferible que el agente adhesivo comprenda el agente adhesivo de caucho, porque el agente adhesivo de caucho tiene una fuerte cohesión y puede suprimir la acción plastificante del agente adhesivo al contener el ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una amina orgánica. Cuando el agente adhesivo comprende el agente adhesivo acrílico o el agente adhesivo de silicona, existe una tendencia a que disminuya la incidencia en la que una parte de la capa del agente adhesivo se separa del parche y se queda sobre la piel al eliminar el parche de esta realización.

El contenido del agente adhesivo es de entre el 30 y el 95% en masa, y preferentemente es de entre el 50 y el 95% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo.

Ejemplos del agente adhesivo de caucho incluyen un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), caucho de isopreno, poliisobutileno (PIB), un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), caucho de estireno y butadieno (SBR) y caucho natural. Es preferible que el agente adhesivo de caucho comprenda el copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS) o poliisobutileno (PIB). Ejemplos específicos del agente adhesivo de caucho incluyen Oppanol B12, B12, B50, B80, B100, B120 Y B220 (nombre comercial, de BASF), JSR butyl 065, 268 y 365 (nombre comercial, de JSR Corporation), Vistanex LM-MS, MH, H, MML-80, 100, 120 y 140 (nombre comercial, de Exxon Chemicals), HYCAR (nombre comercial, de Goodrich) y SIBSTAR T102 (nombre comercial, de Kaneka Corporation). El agente adhesivo de caucho puede usarse solo o en una combinación de dos o más tipos. El contenido del agente adhesivo de caucho es de entre el 0 y el 98% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es preferible que el contenido sea de entre el 30 y el 95% en masa, y es más preferible que el contenido sea de entre el 50 y el 95% en masa. Cuando la capa del agente adhesivo comprende un plastificante y una resina fijadora, es preferible que el total del contenido del agente adhesivo de caucho, la resina fijadora y el plastificante esté en el intervalo anterior.

El agente adhesivo acrílico es un polímero de un alquil éster del ácido (met)acrílico o un copolímero de un alquil éster del ácido (met)acrílico y un comonomero. Aquí, el alquil éster del ácido (met)acrílico se refiere a un alquil éster del ácido acrílico y a un alquil éster del ácido metacrílico. El contenido del agente adhesivo acrílico es de entre el 0 y el 98% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es preferible que el contenido sea de entre el 30 y el 95% en masa, y es más preferible que el contenido sea de entre el 50 y el 95% en masa.

Ejemplos del alquil éster del ácido (met)acrílico incluyen (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de isobutilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo y (met)acrilato de decilo. Como el agente adhesivo acrílico puede usarse un polímero de un tipo del alquil éster del ácido (met)acrílico o puede usarse un copolímero de dos o más tipos del alquil éster del ácido (met)acrílico

Ejemplos del comonomero incluyen (met)acrilato de hidroxialquilo, etileno, propileno, estireno, acetato de vinilo, N-vinilpirrolidona y amida (met)acrílica. El comonomero puede usarse solo o en una combinación de dos o más tipos.

Ejemplos específicos del agente adhesivo acrílico incluyen un copolímero de ácido acrílico-octil éster del ácido acrílico, una solución de un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, un copolímero del éster del ácido acrílico-acetato de vinilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, una emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo y un polímero acrílico contenido en una solución de alcanolamina de una resina acrílica. Ejemplos específicos de dichos agentes adhesivos acrílicos incluyen una serie de DURO-TAK tal como DURO-TAK (marca comercial registrada) 387-2510, DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-2510, DURO-TAK (marca comercial registrada) 387-2287, DURO-TAK (marca comercial

registrada) 87-2287, DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-4287, DURO-TAK (marca comercial registrada) 387-2516, DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-2516, DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-2074, DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-900A, DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-901A, DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-9301 y DURO-TAK (marca comercial registrada) 87-4098 (de National Starch and Chemical Company); una serie de GELVA tal como GELVA [marca comercial registrada] GMS 788, GELVA (marca comercial registrada) GMS 3083 y GELVA (marca comercial registrada) GMS 3253 (de Henkel); una serie de MAS tal como MAS811 (nombre comercial) y MAS683 (nombre comercial) (de CosMED); una serie de EUDRAGIT (de HIGUCHI INC.), NIKASOL (de NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC.) y ULTRASOL (de Aica Kogyo Co., Ltd.).

El agente adhesivo de silicona tiene un esqueleto de organopolisiloxano e incluye dimetilpolisiloxano, polimetilvinilsiloxano y polimetilfenilsiloxano. Ejemplos del agente adhesivo de silicona incluyen una serie de M3 tal como MD7-4502 Silicone Adhesive y MD7-4602 Silicone Adhesive (de Dow Corning); una serie de BIO-PSA tal como BIO-PSA 7-4301 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4302 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4201 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4202 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4101 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4102 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4601 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4602 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4501 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4502 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4401 Silicone Adhesive, BIO-PSA 7-4402 Silicone Adhesive, 7-9800A, 7-9800B, 7-9700A y 7-9700B (de Dow Corning). El contenido del agente adhesivo de silicona es de entre el 0 y el 98% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es preferible que el contenido sea de entre el 30 y el 95% en masa, y es más preferible que el contenido sea de entre el 50 y el 95% en masa.

La capa del agente adhesivo puede contener adicionalmente aditivos tales como una resina fijadora, un plastificante, un agente promotor de la absorción percutánea, un conservante, un agente absorbente de ultravioleta, un agente de relleno y un aroma. La capa del agente adhesivo puede contener adicionalmente agentes que pueden ser combinados con ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento. Ejemplos de los agentes incluyen L-dopa y un agonista del receptor D2 de la dopamina.

La resina fijadora es una resina que puede proporcionar una fuerza de adhesión a la capa del agente adhesivo. Ejemplos de la resina fijadora incluyen un derivado de colofonia, una resina hidrocarbonada saturada alicíclica, una resina hidrocarbonada alifática, una resina terpénica y una resina de un copolímero de ácido maleico. Ejemplos específicos del fijador incluyen una resina de colofonia tal como Ester gum (de Arakawa Chemical Industries, Ltd., nombre comercial), HARJESTER (de Harima Chemicals Group, Inc., nombre comercial), Pentalyn (marca comercial registrada, de Eastman Chemical Company, nombre comercial), Foral (de Eastman Chemical Company, nombre comercial) y KE-311 (de Arakawa Chemical Industries, Ltd., nombre comercial); una resina terpénica tal como YS Resin (de YASUHARA CHEMICAL CO., LTD., nombre comercial) y Piccolyte (de Ruth and Dilworth, nombre comercial); una resina de petróleo tal como Arkon (marca comercial registrada, de Arakawa Chemical Industries, Ltd., nombre comercial), Regalrez (de Eastman Chemical Company, nombre comercial), Piccolastic (de Eastman Chemical Company, nombre comercial), Escorez (de Exxon, nombre comercial), Wing Tack (de Goodyear, nombre comercial) y Quintone (marca comercial registrada, de Nippon Zeon, nombre comercial); una resina hidrocarbonada alicíclica tal como una resina fenólica y una resina de xileno, y la resina fijadora puede usarse sola o en una combinación de dos o más tipos.

Cuando el agente adhesivo comprende el agente adhesivo de caucho, es preferible que el contenido de la resina fijadora sea de entre el 0 y el 80% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es más preferible que el contenido sea de entre el 0 y el 65% en masa. Cuando el agente adhesivo comprende el agente adhesivo acrílico, es preferible que el contenido de la resina fijadora sea de entre el 0 y el 40% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es más preferible que el contenido sea de entre el 0 y el 35% en masa. Cuando el agente adhesivo comprende el agente adhesivo de silicona, es preferible que el contenido de la resina fijadora sea de entre el 0 y el 40% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es más preferible que el contenido sea de entre el 0 y el 35% en masa.

El plastificante puede ser cualquier plastificante siempre que proporcione flexibilidad a la capa del agente adhesivo. Ejemplos del plastificante incluyen un aceite mineral (por ejemplo, aceite de parafina, aceite nafténico y aceite aromático), un aceite animal (por ejemplo, escualano y escualeno), un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de sebo y aceite de cacahuete), un aceite de silicona, un éster de un ácido dibásico (por ejemplo, ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo), un caucho líquido (por ejemplo, polibuteno líquido y poliisopreno líquido), un éster graso líquido (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo y sebacato de diisopropilo), un polialcohol (por ejemplo, dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol), triacetina, citrato de trietilo y crotamitón. El plastificante puede usarse solo o en una combinación de dos o más tipos.

Cuando el agente adhesivo es el agente adhesivo de caucho, es preferible que el contenido del plastificante sea de entre el 0 y el 70% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es más preferible que el contenido sea de entre el 0 y el 35% en masa. Cuando el agente adhesivo es el agente adhesivo acrílico, es preferible que el contenido del plastificante sea de entre el 0 y el 50% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es más preferible que el contenido sea de entre el 0 y el 30% en masa. Cuando el agente adhesivo es el agente adhesivo de silicona, es preferible que el contenido del plastificante sea de entre el 0 y

el 50% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es más preferible que el contenido sea de entre el 0 y el 25% en masa.

5 El agente promotor de la absorción percutánea puede ser cualquier agente promotor de la absorción percutánea siempre que promueva la absorción percutánea del ropinirol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como agente promotor de la absorción pueden usarse adecuadamente alcoholes alifáticos tales como alcohol isoestearílico, ácidos grasos tales como ácido cáprico, derivados de un ácido graso tales como monolaurato de propilenglicol, palmitato de isopropilo y miristato de isopropilo, propilenglicol, polietilenglicol y dietanolamida del ácido láurico, etc. Entre éstos, son particularmente preferibles los ésteres de alcoholes inferiores de ácidos grasos tales como palmitato de isopropilo. Teniendo en consideración una permeabilidad suficiente y una estimulación local, etc. de un principio activo en un tejido, es preferible que el contenido del agente promotor de la absorción sea de entre el 1 y el 30% en masa con respecto a la masa total de la capa del agente adhesivo, y es más preferible que el contenido sea de entre el 3 y el 20% en masa, y es adicionalmente preferible que el contenido sea de entre el 5 y el 15% en masa.

15 Ejemplos preferibles del conservante incluyen edetato de disodio, edetato de tetrasodio, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo y p-hidroxibenzoato de butilo. Ejemplos del agente absorbente ultravioleta incluyen un derivado del ácido p-aminobenzoico, un derivado del ácido antranílico, un derivado del ácido salicílico, un derivado de la cumarina, un compuesto de aminoácido, un derivado de la imidazolina, un derivado de la pirimidina y un derivado del dioxano.

20 Es preferible que el espesor de la capa del agente adhesivo sea de entre 30 y 300 μm , y es preferible que el espesor sea de entre 35 y 200 μm . El área del parche puede ser de entre 1 y 100 cm^2 o de entre 3 y 40 cm^2 .

25 El parche puede comprender un revestimiento desprendible para cubrir y proteger la capa del agente adhesivo. El revestimiento desprendible se desprende y se elimina antes del uso del parche.

Ejemplos del material del revestimiento desprendible incluyen una película de poliéster (tereftalato de polietileno, naftalato de polietileno y tereftalato de polibutileno, etc.) y de poliolefina (polietileno y polipropileno etc.) y papel.

30 La superficie del revestimiento desprendible orientada hacia la capa del agente adhesivo puede ser sometida a un tratamiento de separación con silicona y Teflon (marca comercial registrada) etc. Mediante el tratamiento de separación, el revestimiento desprendible puede ser fácilmente desprendido y eliminado. El tratamiento de separación con silicona es particularmente más preferible, y la propiedad desprendible continúa de forma estable con el tiempo. Como el revestimiento desprendible, es preferible una película de tereftalato de polietileno sometida al tratamiento de separación con silicona.

35 El parche según esta realización puede ser elaborado basándose en un método de fabricación general de un parche. Ejemplos del método de fabricación general de un parche incluyen los siguientes métodos. Se mezcla una cantidad dada de ropinirol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una amina orgánica o de una sal de adición ácida de la misma, y de un agente adhesivo, para obtener una mezcla. Después, la mezcla se extiende en capas sobre un soporte y se lamina un revestimiento desprendible, o la mezcla se extiende en capas sobre un revestimiento desprendible y se lamina un soporte para la fabricación del parche mediante procesos tales como un proceso con disolvente, un proceso de fundido en caliente y otros procesos (mezcla con rodillos y mezcla con una mezcladora Banbury, etc.).

40 En el caso del proceso con disolvente, se disuelven el ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una amina orgánica o una sal de adición ácida de la misma, un agente adhesivo y un aditivo, según sea necesario, en un disolvente orgánico, y la solución obtenida se aplica sobre un revestimiento desprendible, y después se elimina el disolvente mediante un secado y se lamina un soporte sobre la capa del agente adhesivo formada. El parche puede fabricarse cortando la lámina obtenida según sea apropiado. Ejemplos del disolvente orgánico incluyen acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, xileno, ciclohexano, hexano, heptano, etanol, metanol e isopropanol.

45 Es preferible que el parche según esta realización esté contenido en una bolsa de envasado para su almacenamiento. La bolsa de envasado no está limitada específicamente siempre que sea una bolsa de envasado usada habitualmente para contener un parche que contiene un agente. Como la bolsa de envasado, son preferibles una bolsa de envasado de plástico, una bolsa de envasado de plástico sobre la que se forma una capa de metal (por ejemplo, una capa de aluminio) y una bolsa de envasado de metal (por ejemplo, una bolsa de envasado de aluminio).

Ejemplos

50 El parche de la presente invención se describirá más específicamente a continuación mediante los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada en modo alguno por los Ejemplos.

Ejemplo de prueba 1: parches que contienen un agente adhesivo de caucho

Los parches del Ejemplo comparativo 1 y de los Ejemplos 1 a 5 se prepararon, respectivamente, según la descripción de la Tabla 1. Específicamente, las soluciones obtenidas mediante la disolución de los componentes descritos en la Tabla 1 en un disolvente orgánico se aplicaron sobre revestimientos desprendibles de poliéster, y después el disolvente se eliminó mediante un secado para obtener las capas del agente adhesivo. En el presente documento, el "agente adhesivo de SIS" se refiere a la composición obtenida mediante la mezcla de los componentes descritos en la Tabla 2. Después se laminaron las películas de poliéster (soportes) sobre las capas del agente adhesivo, y después las láminas obtenidas se cortaron según fuera apropiado para obtener los parches. Los valores numéricos de la Tabla 1 se refieren a valores en % en masa. Esto es, la proporción molar entre el clorhidrato de ropinirol y las aminas orgánicas es idéntica en los Ejemplos.

[Tabla 1]

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Clorhidrato de ropinirol	5	5	5
Agente adhesivo de SIS	95	93,73	92,76
Isopropanolamina	-	1,27	-
Diisopropanolamina	-	-	2,24
Monoetanolamina	-	-	-
Trietanolamina	-	-	-
Etilendiamina	-	-	-
Total	100	100	100
	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Clorhidrato de ropinirol	5	5	5
Agente adhesivo de SIS	93,97	92,49	94,49
Isopropanolamina	-	-	-
Diisopropanolamina	-	-	-
Monoetanolamina	1,03	-	-
Trietanolamina	-	2,51	-
Etilendiamina	-	-	0,51
Total	100	100	100

15

[Tabla 2]

Componente	Partes en masa
SIS	70
Resina fijadora	220
Parafina líquida	60
PIB	30

Evaluación (Fuerza de adhesión)

20

La fuerza de adhesión de los parches obtenidos se midió en las condiciones de una velocidad de contacto y de desprendimiento de 120 mm/min, una carga de contacto de 200 gf/cm² y un tiempo de contacto de 1 segundo contra a una sonda de acero inoxidable (5 mm de Φ) según un método de adhesividad con sonda (un método descrito en la JIS Z0237: 1991). La medición se llevó a cabo dos veces para los parches: inmediatamente después de la fabricación de los parches (antes del almacenamiento) y después de un almacenamiento de 2 semanas a 60 °C (después del almacenamiento).

25

Se midió la fuerza necesaria para el desprendimiento con el tiempo y se realizaron unas gráficas (curvas de la fuerza de adhesión) con la fuerza necesaria para el desprendimiento (unidad: gf) en ordenadas, y la distancia desde el punto de partida del desprendimiento (distancia de desprendimiento) en abscisas. Los máximos de la fuerza necesaria para el desprendimiento se describieron como la fuerza de adhesión (unidad: gf) en la Tabla 3.

30

[Tabla 3]

	Ejemplo comparativo	Ejemplo 1	Ejemplo 2
Antes del almacenamiento (gf)	690	550	550
Después del almacenamiento (gf)	580	550	550
Índice de cambio (%)	84	101	99
	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Antes del almacenamiento (gf)	520	530	660
Después del almacenamiento (gf)	530	550	640
Índice de cambio (%)	102	104	98

Aunque la fuerza de adhesión del parche del Ejemplo comparativo 1 disminuyó significativamente después de un almacenamiento de 2 semanas a 60 °C, la fuerza de adhesión de los parches de los Ejemplos 1 a 5 combinados con aminas orgánicas disminuyó menos. Específicamente, en los parches de los Ejemplos 1, 2 y 4, cuando se usaron las áreas bajo la curva de las curvas de la fuerza de adhesión obtenidas como la energía de la adhesión (unidad: gf·mm) para el cálculo, los valores obtenidos dividiendo los resultados de las mediciones en los parches después del almacenamiento por los resultados de las mediciones en los parches antes del almacenamiento (índice de cambio (unidad: %)) se mantuvieron al 90 % o más.

Ejemplo de prueba 2: un parche que contiene un agente adhesivo de silicona

El parche del Ejemplo 6 se preparó según la descripción de la Tabla 4. Específicamente, se aplicó la solución obtenida mediante la disolución de los componentes descritos en la Tabla 4 en un disolvente orgánico sobre un revestimiento desprendible de poliéster, y después el disolvente se eliminó mediante un secado para obtener una capa del agente adhesivo. Después se laminó una película de poliéster (un soporte) sobre la capa del agente adhesivo, y después se cortó la lámina obtenida según fuera apropiado para obtener el parche. Se usó BTO-PSA 7-4302 (de Dow Corning) como el agente adhesivo de silicona, y los valores numéricos de la Tabla 4 se refieren a la masa de contenido sólido. Los valores numéricos de la Tabla 4 se refieren a los valores en % en masa, salvo que se especifique de otro modo.

[Tabla 4]

	Ejemplo 6
Clorhidrato de ropinirol	5
Agente adhesivo de silicona	92,49
Trietanolamina	2,51
Total	100

Evaluación (Fuerza de adhesión)

La evaluación se llevó a cabo igual que en el Ejemplo de prueba 1. El resultado se muestra en la Tabla 5.

[Tabla 5]

	Ejemplo 6
Antes del almacenamiento (gf)	190
Después del almacenamiento (gf)	350
Índice de cambio (%)	180

Se observó una tendencia preferible, que la fuerza de adhesión del parche del Ejemplo 6 después del almacenamiento no disminuyó, sino que más bien mejoró en comparación con la fuerza de adhesión antes del almacenamiento.

Ejemplo de prueba 3: un parche que contiene un agente adhesivo acrílico

El parche del Ejemplo 7 se preparó según la descripción de la Tabla 6. Específicamente, se aplicó la solución obtenida mediante la disolución de los componentes descritos en la Tabla 6 en un disolvente orgánico, sobre un revestimiento desprendible de poliéster, y después el disolvente se eliminó mediante un secado para obtener una capa del agente adhesivo. Después se laminó una película de poliéster (un soporte) sobre la capa del agente

adhesivo, y después se cortó la lámina obtenida según fuera apropiado para obtener el parche. Se usó DURO-TAK 87-4098 (de Henkel) como el agente adhesivo acrílico, y los valores numéricos de la Tabla 6 se refieren a la masa de contenido sólido. Los valores numéricos de la Tabla 6 se refieren a los valores en % en masa, salvo que se especifique de otro modo.

5

[Tabla 6]

	Ejemplo 7
Clorhidrato de ropinirol	5
Agente adhesivo acrílico	92,49
Trietanolamina	2,51
Total	100

Evaluación (Fuerza de adhesión)

10

La evaluación se llevó a cabo igual que en el Ejemplo de prueba 1. El resultado se muestra en la Tabla 7.

[Tabla 7]

	Ejemplo 7
Antes del almacenamiento (gf)	240
Después del almacenamiento (gf)	400
Índice de cambio (%)	169

15

Se observó una tendencia preferida, que la fuerza de adhesión del parche del Ejemplo 7 después del almacenamiento no disminuyó, sino que más bien mejoró en comparación con la fuerza de adhesión antes del almacenamiento.

20

REIVINDICACIONES

1. Un parche que comprende:
un soporte; y
5 una capa del agente adhesivo laminada sobre el soporte,
en el que la capa del agente adhesivo comprende ropinirol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una
amina orgánica o una sal de adición ácida de la misma, y un agente adhesivo.
- 10 2. El parche según la reivindicación 1, en el que la amina orgánica es al menos una amina orgánica seleccionada
entre el grupo que consiste en monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina,
diisopropanolamina y etilendiamina.
- 15 3. El parche según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente adhesivo comprende al menos un agente adhesivo
seleccionado entre el grupo que consiste en un agente adhesivo de caucho, un agente adhesivo acrílico y un agente
adhesivo de silicona.
4. El parche según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente adhesivo comprende un copolímero en bloque de
estireno-isopreno-estireno.

20