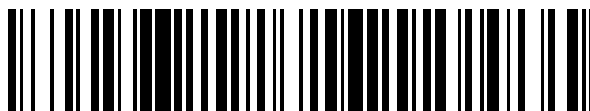


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 146**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61P 11/02	(2006.01)
A61P 17/04	(2006.01)
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: **12.04.2012 PCT/JP2012/059982**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12144405**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2012 E 12774629 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 2700401**

54 Título: **Método para producir un parche adhesivo y parche adhesivo**

30 Prioridad:

18.04.2011 JP 2011092477
07.11.2011 JP 2011243189

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HASHIMOTO EIJI;
HAGIWARA ISAO;
NAKA YUKIHISA y
CHONO HIDEHARU

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 776 146 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

Método para producir un parche adhesivo y parche adhesivo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para producir un parche y al parche.

Técnica anterior

10 Durante muchos años, se han desarrollado diversos parches con el fin de mejorar la permeabilidad cutánea de los fármacos contenidos en los parches. Entre dichos parches, se conoce un parche que contiene un fármaco, así como un ácido orgánico y/o una sal de ácido orgánico.

15 Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 11-302161 (PTL 1) describe un parche que contiene una sal de fármaco básico y una sal de ácido orgánico y describe que la sal de ácido orgánico es acetato sódico. La publicación internacional No. WO01/07018 (PTL 2) describe un parche que contiene una sal de adición de ácido de un fármaco básico, un ácido orgánico y una sal de ácido orgánico, y describe que el ácido orgánico incluye ácido acético y ácido láctico y la sal de ácido orgánico incluye acetato sódico. Asimismo, la
20 publicación internacional No. WO00/61120 (PTL 3) describe un parche que contiene un fármaco básico o una sal del mismo y un ácido orgánico o una sal del mismo, y describe que el ácido orgánico incluye ácido acético y ácido propiónico y la sal del ácido orgánico incluye acetato sódico.

25 La publicación internacional No. WO2005/115355 (PTL 4) describe un parche que contiene un fármaco básico, una sal del mismo y un ácido orgánico volátil, en el que se incluye además una sal de ácido orgánico o similar con el fin de promover la absorción transdérmica del fármaco, y describe que el ácido orgánico volátil incluye ácido acético y ácido propiónico y la sal de ácido orgánico incluye acetato sódico. Asimismo, la publicación internacional No. WO02/069942 (PTL 5) describe que un ácido orgánico se incluye en una capa adhesiva de un parche y se utilizan como ácido orgánico ácido acético, acetato sódico, y similares. La publicación de solicitud internacional en fase japonesa No. 2004-500360 (PTL 6) describe un método para incluir un agente de liberación de hidróxido como acetato sódico y acetato potásico en presencia de un fluido acuoso en una formulación local que contiene un fármaco y un hidróxido inorgánico. Además, la publicación internacional No. WO2009/110351 (PTL 7) describe una
30 preparación transdérmica que contiene un fármaco y un complejo de un ácido orgánico y una sal de ácido orgánico, y describe que el ácido orgánico incluye ácido acético y ácido carboxílico de bajo peso molecular y la sal de ácido orgánico incluye acetato sódico.

35 En los documentos de PTL (literatura de patente) 1 a 7 descrita, el ácido acético y/o el acetato sódico, y similares se describen como el ácido orgánico y/o la sal del ácido orgánico. Sin embargo, los acetatos de metales alcalinos, como acetato sódico, generalmente, están en forma de partículas que tienen alta dureza y son insolubles en una base no acuosa. Por consiguiente, la formación de una capa adhesiva hecha de una base no acuosa que utiliza dichos acetatos de metales alcalinos tiene tales problemas que las partículas residuales en la capa adhesiva producen irregularidades en la superficie de la capa adhesiva o disminuyen la adhesividad de la capa adhesiva; se requiere un proceso para pulverizar un acetato de metal alcalino, lo cual complica un proceso de producción; y no se puede conseguir con dicho parche un efecto suficiente de mejorar la permeabilidad cutánea ya que es difícil
40 dispersar uniformemente el acetato de metal alcalino en la capa adhesiva.

45 Asimismo, la formación de la capa adhesiva utilizando ácido acético presenta el problema de que es difícil obtener un parche que contenga una cantidad suficiente de ácido acético para producir un efecto diana de mejorar la permeabilidad del fármaco en la piel ya que la volatilidad del ácido acético es alta o el contenido de ácido acético disminuye durante el uso o el almacenamiento del parche y, en consecuencia, disminuye el efecto de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco.

50 Además, también se conoce convencionalmente un parche en el que se intenta aumentar la permeabilidad cutánea de un fármaco convirtiendo el fármaco en una forma libre (tipo libre) en lugar de una forma de sal.

55 Por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente japonesa no examinadas Nos. Hei 3-83924 (PTL 8), Hei 7-33665 (PTL 9), y Hei 8-193030 (PTL 10) describen parches utilizando un fármaco de tipo libre (emedastina). Asimismo, como métodos para fabricar fármacos básicos contenidos en parches en un tipo libre, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 2-255612 (PTL 11) describe un método para ajustar el pH de una capa adhesiva que contiene un medicamento básico a 7 o más, y la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 3-197420 (PTL 12) describe un método para incluir un ácido suplementario, como el ácido acético, en la sal de un fármaco. Sin embargo, los fármacos de tipo libre como se describe en la PTL 8 a 12 tienen problemas de una estabilidad de almacenamiento deficiente en comparación con los fármacos en forma de sal y de coloración de la capa adhesiva durante el almacenamiento del parche.

60 El documento US 2008/0226697 A describe una composición de adhesivo sensible a la presión para absorción

transdérmica que comprende un fármaco, un promotor de la absorción transdérmica para el fármaco y polivinil pirrolidona para estabilizar el promotor de absorción transdérmico.

5 El documento US 2009/0004255 A describe un parche que contiene un ácido orgánico volátil y un fármaco básico que forma un par iónico con un componente anión.

El documento US 2006/0110434 A divulga un parche que contiene un fármaco básico, un agente de reducción del punto de fusión, como ácido acético y/o acetato sódico, y una base adhesiva.

10 Lista de citas

Literatura de patentes

- 15 [PTL 1] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 11-302161
 [PTL 2] Publicación internacional No. WO01/07018
 [PTL 3] Publicación internacional No. WO00/61120
 [PTL 4] Publicación internacional No. WO2005/115355
 [PTL 5] Publicación internacional No. WO02/069942
 20 [PTL 6] Solicitud internacional Publicación en fase japonesa No. 2004-500360
 [PTL 7] Publicación internacional No. WO2009/110351
 [PTL 8] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 3-83924
 [PTL 9] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 7-33665
 [PTL 10] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 8-193030
 25 [PTL 11] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 2-255612
 [PTL 12] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada No. Hei 3-197420

Sumario de la invención

30 Problema técnico

La presente invención se ha realizado en consideración de los problemas descritos anteriormente en las técnicas convencionales. Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir un parche, que puede proporcionar fácilmente un parche excelente en cuanto a la permeabilidad cutánea del fármaco y puede reducir la variación en la permeabilidad cutánea del fármaco para cada preparación farmacéutica, y el parche obtenido a través del método de producción.

Solución al problema

40 Los autores de la presente invención han estudiado exhaustivamente para conseguir el objeto mencionado anteriormente. Como resultado, los autores de la presente invención han descubierto que, en un método para producir un parche que incluye una capa de soporte y una capa adhesiva, la formación de la capa adhesiva utilizando una composición de capa adhesiva obtenida mezclando un fármaco y una base adhesiva no acuosa con un diacetato de metal alcalino en una proporción específica permite que el diacetato de metal alcalino mejore significativamente la permeabilidad cutánea del fármaco en el parche obtenido. Los autores de la presente invención han completado la presente invención al observar que dicho método para producir un parche permite una fácil producción del parche ya que no es necesario un proceso especial, como pueda ser la pulverización de partículas, y además se puede reducir la variación en permeabilidad cutánea del fármaco para cada preparación farmacéutica obtenida.

50 El método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que incluye una capa de soporte y una capa adhesiva, que comprende la etapa de formar la capa adhesiva con el uso de una composición de capa adhesiva obtenida mezclando un diacetato de metal alcalino, un fármaco y una base adhesiva no acuosa de tal manera que la relación molar entre el fármaco y el diacetato de metal alcalino (el número de moles del fármaco: el número de moles del diacetato de metal alcalino) es de 1: 0,5 a 1:15, donde

55 el fármaco es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sales de adición de ácido fumárico de un fármaco básico, sales de adición de ácido maleico de un fármaco básico, sales de adición de ácido cítrico de un fármaco básico y sales de adición de ácido clorhídrico de un fármaco básico.,

60 el ácido básico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en emedastina, setiptilina y oxibutinina , y

la base adhesiva no acuosa es al menos una seleccionada del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un (co)polímero de (met)acrilato, poliisobutileno y un polímero de silicona.

65 En el método para producir un parche de la presente invención, el diacetato de metal alcalino es preferentemente diacetato sódico.

En el método para producir un parche de la presente invención, el fármaco es preferentemente una sal de adición de ácido de un fármaco básico, más preferentemente una sal de adición de ácido polibásico o una sal de adición de ácido clorhídrico de un fármaco básico, y aún más preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que
 5 consiste en sales de adición de ácido fumárico de un fármaco básico, sales de adición de ácido maleico de un fármaco básico, sales de adición de ácido cítrico de un fármaco básico y sales de adición de ácido clorhídrico de un fármaco básico. Por otra parte, el fármaco básico es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en emedastina, setiptilina y oxibutinina.

10 En el método para producir un parche de la presente invención, la base adhesiva no acuosa es preferentemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un (co)polímero de (met)acrilato, poliisobutileno y un polímero de silicona

15 El parche de la presente invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa adhesiva, en el que la capa adhesiva se forma con el uso de una composición de capa adhesiva obtenida mezclando un diacetato de metal alcalino, un fármaco y una base adhesiva no acuosa de manera que la relación molar entre el fármaco y el diacetato de metal alcalino (el número de moles del medicamento: el número de moles del diacetato de metal alcalino) es de 1: 0,5 a 1:15.

20 La razón por la que se consigue el objeto mencionado no siempre es clara, si bien los autores de la presente invención suponen que la razón es la siguiente. Es decir, en el método de producción de la presente invención, el diacetato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención puede estar contenido en la capa adhesiva del parche como un potenciador de la permeabilidad cutánea para el fármaco cuando se prepara la capa adhesiva, sobre la base del hallazgo de los autores de la presente invención de que incluso sin utilizar ácido acético ni/o una
 25 sal de ácido acético de metal alcalino, utilizados convencionalmente, el uso del diacetato de metal alcalino en una relación específica en combinación con el fármaco sorprendentemente proporciona un excelente efecto de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco en comparación con el caso en el que se utiliza el ácido acético y/o la sal de metal alcalino del ácido acético. Las partículas de polvo del diacetato de metal alcalino tienen una dureza menor que las partículas de polvo del acetato de metal alcalino y se pueden dispersar uniformemente en la capa adhesiva sin
 30 requerir un proceso especial, como la pulverización de las partículas, incluso si se utiliza junto con la base adhesiva no acuosa. El método de producción de la presente invención proporciona fácilmente el parche en el que el diacetato de metal alcalino presenta suficientemente el efecto de mejorar la permeabilidad del fármaco en la piel. Asimismo, los autores de la presente invención suponen que es posible obtener el parche que tiene un buen aspecto, sin irregularidades en la superficie de la capa adhesiva y en el que se elimina la menor adhesividad.

35 Dado que el diacetato de metal alcalino no tiene volatilidad, a diferencia del ácido acético, el método de producción de la presente invención puede proporcionar el parche que siempre contiene una cierta cantidad de diacetato de metal alcalino y puede presentar cierto nivel del efecto de mejorar la permeabilidad cutánea. Por consiguiente, los autores de la presente invención suponen que puede reducirse la variación en la permeabilidad cutánea del fármaco para cada preparación farmacéutica. Asimismo, dado que la menor cantidad de diacetato de metal alcalino es más
 40 reducida que la del ácido acético durante el uso o el almacenamiento del parche obtenido, los autores de la presente invención suponen que se puede suprimir la disminución del efecto de mejorar la permeabilidad del fármaco en la piel. Cuando se utiliza un solvente en la producción del parche, el uso de un compuesto que tiene una gran polaridad, como el ácido acético con el solvente, tiende a causar la separación de fases y el solvente que se utilice está limitado. Sin embargo, no existe tal limitación en el diacetato de metal alcalino de acuerdo con la presente
 45 invención y los autores de la presente invención suponen que se facilita la producción del parche.

50 Asimismo, dado que el parche obtenido por el método de producción de la presente invención alcanza un efecto suficiente de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco incluso sin depender de un método en el que se utiliza un fármaco de tipo libre, tal como se lleva a cabo convencionalmente con el fin de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco contenido en un parche, los autores de la presente invención suponen que se puede emplear un fármaco más estable en forma de sal, lo cual hace posible mejorar aún más la estabilidad en almacenamiento.

55 **Efectos ventajosos de la invención**

La presente invención puede proporcionar el método para producir un parche, que puede proporcionar fácilmente un parche excelente en la permeabilidad cutánea del fármaco y puede reducir la variación en la permeabilidad cutánea del fármaco para cada preparación farmacéutica, así como el parche obtenido a través del método de producción.

60 **Breve descripción de los dibujos**

[Fig. 1] La Fig. 1 es un gráfico en el que se muestra un espectro de diacetato sódico en un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$.

[Fig. 2] La Fig. 2 es un gráfico que muestra un espectro de acetato sódico en un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$.

[Fig. 3] La Fig. 3 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de permeabilidad cutánea para los

parches obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1.

[Fig. 4] La Fig. 4 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de permeabilidad cutánea para los parches obtenidos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo comparativo 2.

[Fig. 5] La Fig. 5 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de permeabilidad cutánea para los parches obtenidos en el Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3.

[Fig. 6] La Fig. 6 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de permeabilidad cutánea para los parches obtenidos en el Ejemplo 5 y el Ejemplo comparativo 5.

[Fig. 7] La Fig. 7 es un gráfico que muestra un espectro del parche obtenido en el Ejemplo 3 a un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$.

[Fig. 8] La Fig. 8 es un gráfico que muestra un espectro del parche obtenido en el Ejemplo comparativo 3 a un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$.

[Fig. 9] La Fig. 9 es un gráfico que muestra un espectro del parche obtenido en el Ejemplo 4 a un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$.

[Fig. 10] La Fig. 10 es un gráfico que muestra un espectro del parche obtenido en el Ejemplo comparativo 4 a un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$.

[Fig. 11] La Fig. 11 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de evaluación de estabilidad de almacenamiento para los parches obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1.

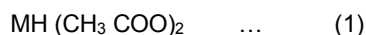
Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá a continuación en detalle haciendo referencia a sus realizaciones preferentes.

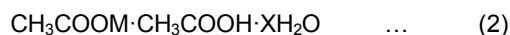
El método para producir un parche de la presente invención es un método para producir un parche que incluye una capa de soporte y una capa adhesiva, caracterizado por comprender la etapa de formación de la capa adhesiva con el uso de una composición de capa adhesiva obtenida mezclando un diacetato de metal alcalino, un fármaco y una base adhesiva no acuosa.

(Diacetato de metal alcalino)

El diacetato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención es un compuesto complejo en el que dos moléculas de ácido acético y un átomo de metal alcalino forman una sal, expresada por la siguiente fórmula general (1):



donde, M representa un átomo de metal alcalino. Cuando se tiene agua de cristalización, el compuesto complejo se expresa mediante la siguiente fórmula general (2):



donde, M representa un metal alcalino y X representa un número entero. El diacetato de metal alcalino de acuerdo la presente invención es preferentemente un anhídrido.

El diacetato de metal alcalino está preferentemente en forma de partículas de polvo y el tamaño de partícula de la partícula de polvo es preferentemente de $150 \mu m$ o menos y, más preferentemente, de 3 a $10 \mu m$. Cuando el tamaño de partícula es inferior al límite inferior, el polvo del diacetato de metal alcalino tiende a absorber la humedad, de modo que la capa adhesiva contiene agua; cuando está por encima del límite superior, sin embargo, el efecto de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco tiende a disminuir.

Los átomos de metal alcalino incluyen litio (Li), sodio (Na), potasio (K), rubidio (Rb), cesio (Cs) y francio (Fr). Como diacetato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención, se puede utilizar un diacetato de metal alcalino solo, o se pueden utilizar dos o más diacetatos de metal alcalino en combinación, si bien es preferente el diacetato sódico ($NaH(CH_3COO)_2$) a la vista de su fácil disponibilidad.

El diacetato sódico se describirá a continuación como un ejemplo del diacetato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención. El diacetato sódico está en forma de partículas de polvo cristalino que tienen un punto de fusión de $323^\circ C$ a $329^\circ C$, y se puede obtener, por ejemplo, mezclando ácido acético y acetato sódico en agua en una relación molar (el número de moles de ácido acético: el número de moles de acetato sódico) de $1:1$ y eliminar después el agua para la cristalización. Dado que el ácido acético y el acetato sódico son solubles en agua, mezclarlos en agua de este modo puede proporcionar el diacetato sódico de acuerdo con la presente invención. Aunque el ácido acético es soluble en sistemas no acuosos, como puedan ser disolventes orgánicos y la base adhesiva no acuosa descrita a continuación, el acetato sódico tiene una solubilidad extremadamente baja. Por consiguiente, resulta difícil obtener una cantidad suficiente de diacetato sódico incluso cuando se mezcla simplemente el ácido acético y acetato sódico en una relación molar (el número de moles de ácido acético : el número de moles de acetato sódico) de $1:1$, y tienden a permanecer cantidades grandes de ácido acético y acetato sódico sin reaccionar.

En el método de producción de la presente invención, la formación de la capa adhesiva utilizando la composición de la capa adhesiva obtenida mezclando el diacetato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención con el fármaco y la base adhesiva no acuosa descrita a continuación puede mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco en el parche obtenido. Por consiguiente, el diacetato de metal alcalino de acuerdo con la presente invención puede utilizarse como un potenciador de la permeabilidad cutánea para el fármaco.

(Fármaco)

Para el fármaco de acuerdo con la presente invención, no existe una limitación en particular sobre el efecto del fármaco, y un fármaco se puede utilizar en solitario, o se pueden utilizar dos o más fármacos en combinación. El fármaco es preferentemente un fármaco (fármaco básico) que tiene un grupo funcional básico, como por ejemplo un grupo amino en vista de su excelente permeabilidad cutánea. Los fármacos básicos incluyen hipnóticos y sedantes (flurazepam, rilmafona, medetomidina, dexmedetomidina), estimulantes y psicoestimulantes (metanfetamina, metilfenidato), agentes psiconeuróticos (imipramina, diazepam, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, fluoxetina, alprazolam, haloperidol, clomipramina, amitriptilina, desipramina, amoxapina, maprotilina, mirtazapina, setiptilina, duloxetina, diazepam, etizolam), anestésicos locales (lidocina, procaína, cetracaina, dibucaína), agentes para órganos urinarios (oxibutinina, tamsulosina, propiverina, imidafenacina, solifenacina, darifenacina, tolterodina), relajantes esqueleto musculares (tizanidina, eperisona, pridinol, suxametonio), agentes para órganos genitales (ritodrina, meluadrina), agentes para el sistema nervioso autónomo (carpronio, neostigmina, betanecol), agentes contra la enfermedad de Parkinson (pergolida, bromocriptina, trihexifenidil, amantadina, ropinitrol, talipexol, pramipexol, rotigotina, cabergolina, selegilina, rasagilina), agentes antimigrañas (dihidroergotamina, sumatriptano, ergotamina, flunarizina, ciprohetadina), antihistaminas (clemastina, difenhidramina, clorfeniramina, difenilpiralina), broncodilatadores (tulobuterol, procaterol, salbutamol, clenbuterol, fenoterol, terbutalina, isoprenalina), un cardiotónico (isoprenalina), vasodilatadores periféricos (nicametato, tolazolina), adyuvantes contra el hábito del tabaco (nicotina, vareniclina), agentes para los órganos de circulación (atenolol, bisoprolol, metoprolol, carvedilol, carteolol, valsartán, clonidina), agentes antiarrítmicos (propranolol, alprenolol, procainamida, mexiletina), agentes antiulcerosos (proglumida, cetraxato, espizofurona, cimetidina) agentes procinéticos (domperidona, cisaprida), agentes antialérgicos (cetotifeno, azelastina, emedastina), un antivirótico (aciclovir), agentes anti-Alzheimer (donepezil, tacrina, arecolina, galantamina, rivastigmina), antieméticos antagonistas del receptor de serotonina (ondansetron, granisetron, ramosetron, azasetron), analgésicos (morfina, codeína, fentanilo, oxiconona) y agentes antifúngicos (terbinafina, butenafina, amorolfina, neticonazol, miconazol, luliconazol, itraconazol). Se puede utilizar uno de los enumerados en solitario o se pueden utilizar dos o más de ellos en combinación. El fármaco básico es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en emedastina, setiptilina y oxibutilina con vistas a una permeabilidad cutánea excelente.

El fármaco de acuerdo con la presente invención es más preferentemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del fármaco básico con vistas a obtener una excelente estabilidad en almacenamiento del fármaco y suprimir la decoloración de la capa adhesiva debida a la descomposición del fármaco y con vistas a suprimir la irritación de la piel. El parche de la presente invención adquiere una excelente permeabilidad de la piel incluso si dicho fármaco en forma de sal se utiliza como fármaco. Entre los ácidos se incluyen ácidos monobásicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido metanosulfónico; y ácidos polibásicos, como ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico y ácido tartárico. Entre ellos, son preferentes los ácidos polibásicos como ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico y ácido tartárico, o ácido clorhídrico, con vistas a una excelente permeabilidad cutánea del fármaco.

Entre los ejemplos de sales de adición de ácido fumárico del fármaco básico se incluyen fumarato de emedastina, fumarato de clemastina, fumarato de formoterol y fumarato de quetiapina. Además, entre los ejemplos de sales de adición de ácido maleico del fármaco básico se incluyen maleato de setiptilina, maleato de clorfeniramina, elanaprilmaleato, maleato de metilergometrina, maleato de trimebutina, maleato de irsogladina, maleato de timolol, maleato de carpipramina, maleato de fluvoxamina, trifluoperazina maleato, maleato de levomepromazina, maleato de enalapril y maleato de flufenazina.

Entre los ejemplos de sales de adición de ácido cítrico del fármaco básico se incluyen citrato de fentanilo, citrato de pentoxiverina, citrato de tamoxifeno, citrato de clomifeno, citrato de dietilcarbamazina, citrato de tandospirona, citrato de toremifeno y citrato de sildenafil. Los ejemplos de sales de adición de ácido tartárico del fármaco básico se incluyen tartrato de ifenprodilo, tartrato de metoprolol, tartrato de alimemazina, tartrato de butorfanol, tartrato de vareniclina, tartrato de tolterodina y tartrato de zolpidem.

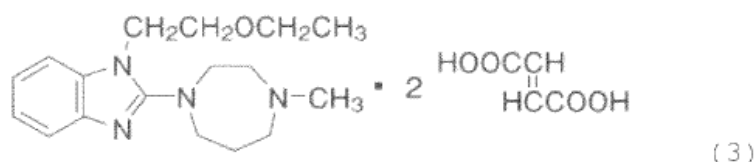
Entre los ejemplos de sales de adición de ácido clorhídrico de la fármaco básico se incluyen clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de lofepramina, clorhidrato de maprotilina, clorhidrato de perospirona hidrato, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de biperideno, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de imipramina, clorhidrato de baclofeno, clorhidrato de difenilpiralina, clorhidrato de cloperastina, clorhidrato de epinastina, clorhidrato de ciclobenzaprina, clorhidrato de talipexol, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de mianserina, clorhidrato de pilocarpina, clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de cevimehina hidrato, clorhidrato de lomerizina, clorhidrato de verapamilo, clorhidrato de guanfacina, clorhidrato de triprolidina, clorhidrato de loperamida,

clorhidrato de benazepril, clorhidrato de prazosina, clorhidrato de isoprenalina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de diciclomina, clorhidrato de dexmedetomidina, clorhidrato de ramosetron, clorhidrato de alosetron, clorhidrato de mianserina, clorhidrato de perospirona, clorhidrato de carteolol y clorhidrato de tulobuterol.

5 El fármaco de acuerdo con la presente invención es más preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en las sales de adición de ácido fumárico del fármaco básico, las sales de adición de ácido maleico del fármaco básico, las sales de adición de ácido cítrico del fármaco básico y las sales de adición de ácido clorhídrico del fármaco básico, y aún más preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en las sales de adición de ácido fumárico del fármaco básico, las sales de adición de ácido maleico del fármaco básico y las sales de adición de ácido clorhídrico del fármaco básico, con vistas a obtener el parche excelente en estabilidad de almacenamiento y permeabilidad cutánea del medicamento. Asimismo, el fármaco de acuerdo la presente invención es particularmente preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fumarato de emedastina, maleato de setiptilina y clorhidrato de oxibutinina con vistas a obtener el parche excelente en cuanto a su estabilidad en almacenamiento y permeabilidad cutánea del fármaco.

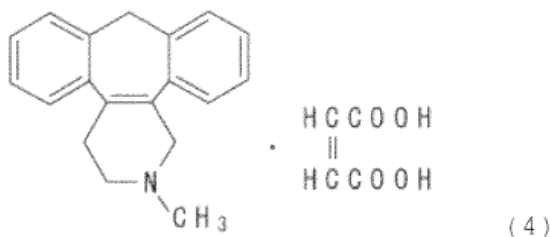
15 Como ejemplos del fármaco de acuerdo con la presente invención, se describirán a continuación fumarato de emedastina, maleato de setiptilina y clorhidrato de oxibutinina.

20 El fumarato de emedastina es un fármaco que se expresa mediante la siguiente fórmula (3).



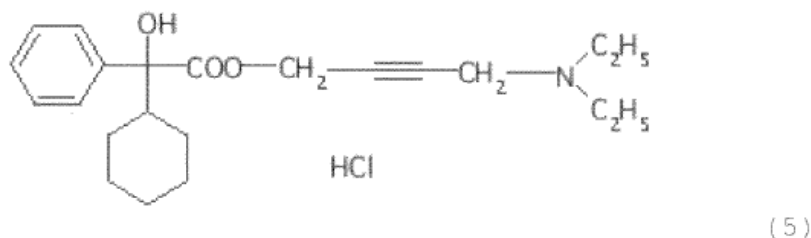
25 El fumarato de emedastina (difumarato de 1-(2-etoxtiel)-2-(hexahidro-4-metil-1H-1,4-diazepin-1-il) bencimidazol) es un derivado de bencimidazol que se encuentra mediante el tamizaje dirigido a la acción antialérgica. Se confirma que este fumarato de emedastina tiene una acción antialérgica, una acción antihistamínica, una acción inhibitoria sobre la liberación de histamina y similares. Como preparaciones farmacéuticas en las que se utiliza dicho fumarato de emedastina, por ejemplo, se conocen cápsulas eficaces contra la rinitis alérgica, la urticaria y similares. En la presente invención, dicho fumarato de emedastina se utiliza preferentemente en vista de que existe una tendencia a obtener el parche excelente en estabilidad de almacenamiento del fármaco y evitar que el parche se colorea con el tiempo.

El maleato de setiptilina es un fármaco que se expresa mediante la siguiente fórmula (4).



35 El maleato de setiptilina (maleato de 2,3,4,9-tetrahidro-2-metil-1H-dibenzo[3,4,6,7]ciclohepta[1,2-c]piridina) es un antidepresivo tetracíclico que mejora la neurotransmisión en el cerebro. En la presente invención, dicho maleato de setiptilina se utiliza preferentemente en vista de que existe una tendencia a obtener el parche excelente en cuanto a la estabilidad de almacenamiento del fármaco y evitar que el parche se colorea con el tiempo.

40 El clorhidrato de oxibutinina es un fármaco que se expresa mediante la siguiente fórmula (5).



El clorhidrato de oxibutinina (clorhidrato de 4-dietilamino-2-butiril- α -ciclohexil- α -fenilglicol) es un fármaco anticolinérgico que aumenta la capacidad de la vejiga al suprimir la contracción de la vejiga. En la presente

invención, el clorhidrato de oxibutinina se utiliza preferentemente en vista de que existe una tendencia a obtener el parche excelente en cuanto a la estabilidad de almacenamiento del fármaco y evitar que el parche se coloree con el

(Base adhesiva no acuosa)

5 La base adhesiva no acuosa de acuerdo con la presente invención es una base que presenta principalmente una adhesión sensible a la presión en la capa adhesiva del parche, y está sustancialmente desprovista de agua. La expresión "sustancialmente desprovista de agua" significa en el presente documento que no se mezcla intencionalmente agua y que el contenido de agua obtenido por medición con el método de Karl Fischer basado en
10 la farmacopea japonesa es inferior al 10 % en la capa adhesiva.

Entre los ejemplos de bases adhesivas no acuosas de acuerdo con la presente invención se incluyen un (co)polímero de (met)acrilato, un adhesivo a base de caucho, un polímero de silicona y un adhesivo a base de poliuretano. Se puede utilizar en solitario uno de ellos o se pueden utilizar dos o más de ellos en combinación.

15 El (co)polímero (met)acrilato es un (co)polímero en el que se polimerizan el acrilato y/o el metacrilato como unidades monoméricas principales, o se copolimerizan con cualquier submonómero si es necesario. Entre los ejemplos de las principales unidades de monómero se incluyen (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato heptilo, (met)acrilato de octilo y (met)acrilato 2-etilhexilo. Aunque puede
20 utilizarse uno de ellos en solitario o pueden utilizarse dos o más de ellos en combinación, preferentemente se utiliza (met)acrilato de 2-etilhexilo con vistas a obtener el parche excelente en cuanto a la adhesión. Entre los ejemplos del submonómero se incluyen, pero sin una limitación en particular, N-vinil-2-pirrolidona, metil vinil pirrolidona, ácido (met)acrílico, (met)acrilato 2-etilhexilo y acetato de vinilo.

25 Entre los ejemplos del adhesivo a base de caucho se incluyen caucho natural, poliisobutileno, éter de polivinilo, poliisopreno, polibutadieno, un copolímero de estireno-butadieno, un copolímero de estireno-isopreno y un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno. Se puede utilizar uno de ellos en solitario o utilizar dos o más de ellos en combinación.

30 La base adhesiva no acuosa de acuerdo con la presente invención es preferentemente al menos una seleccionada del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un (co)polímero de (met)acrilato, poliisobutileno y un polímero de silicona con vistas a obtener el parche excelente en cuanto a la permeabilidad cutánea del fármaco y la adhesión.

35 (Composición de la capa adhesiva)

En el método de producción de la presente invención, se mezclan el diacetato de metal alcalino, el fármaco y la base adhesiva no acuosa para obtener una composición de capa adhesiva.

40 En la composición de la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención, la relación molar entre el fármaco y el diacetato de metal alcalino (el número de moles del fármaco: el número de moles del diacetato de metal alcalino) debe ser de 1: 0,5 a 1:15. En la presente invención, la permeabilidad cutánea del fármaco en el parche puede aumentarse relativamente a medida que aumenta el número de moles del diacetato de metal alcalino con respecto al número de moles del fármaco. Cuando la relación molar del diacetato de metal alcalino al fármaco es inferior al
45 límite inferior, el efecto de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco no se exhibe suficientemente; cuando está por encima del límite superior, sin embargo, es difícil mezclar uniformemente el diacetato de metal alcalino en la capa adhesiva, lo cual disminuye la cohesión de la capa adhesiva.

50 El contenido del diacetato de metal alcalino es preferentemente del 1 % al 18 % en masa y, más preferentemente, del 3 % al 12 % en masa en la capa adhesiva obtenida. Cuando el contenido del diacetato de metal alcalino es inferior al límite inferior, el efecto de mejorar la permeabilidad cutánea del fármaco tiende a disminuir; cuando está por encima del límite superior, sin embargo, hay una tendencia a que la adhesión del parche disminuya o resulta difícil ajustar el espesor de la capa adhesiva para que sea uniforme.

55 Aunque el contenido del fármaco puede ajustarse adecuadamente de acuerdo con el fármaco empleado y el efecto del fármaco pretendido en la composición de la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención, generalmente es preferente que el contenido del fármaco en la capa adhesiva obtenida sea de 1 % a 50 % en masa. Por ejemplo, cuando el fármaco de acuerdo con la presente invención es fumarato de emedastina y/o maleato de setiptilina, con respecto al contenido de éstos, el contenido en la capa adhesiva obtenida es preferentemente de 1 % a 15 % en
60 masa. Cuando el fármaco de acuerdo con la presente invención es clorhidrato de oxibutinina, con respecto al contenido del mismo, el contenido en la capa adhesiva obtenida es preferentemente de 1 % a 15 % en masa. Cuando el contenido del fármaco es inferior al límite inferior, el efecto como fármaco tiende a no exhibirse suficientemente en el parche; cuando el contenido del fármaco está por encima del límite superior, sin embargo, tiende a disminuir la adhesión del parche.

65 En la composición de capa adhesiva de acuerdo con la presente invención, el contenido de la base adhesiva no

acuosa no está particularmente limitado y puede ajustarse de acuerdo con el contenido del diacetato de metal alcalino y el fármaco.

5 La composición de la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención puede contener además un componente distinto al diacetato de metal alcalino, el fármaco y la base adhesiva no acuosa si es necesario sin inhibir los efectos de la presente invención. Entre los ejemplos del componente se incluyen resinas adherentes, plastificantes, agentes promotores de la absorción transdérmica, solubilizantes, estabilizadores y cargas. Cuando dicho componente está contenido, el contenido del mismo es preferentemente del 85 % en masa o menos en la capa adhesiva obtenida.

10 Dado que la pulverización de las partículas de polvo del diacetato de metal alcalino no es necesaria para la composición de la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención, un método para mezclar la composición de la capa adhesiva no está particularmente limitado pero, preferentemente, es un método con el que se pueda mezclar uniformemente la composición de la capa adhesiva. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen métodos de mezcla con una mezcladora de hélice, una mezcladora de paletas, una mezcladora de ancla, una mezcladora planetaria y una máquina rectificadora.

(Formación de capa adhesiva)

20 El método de producción de la presente invención se caracteriza por comprender la etapa de formación de la capa adhesiva utilizando la composición de capa adhesiva. La capa adhesiva se forma preferentemente en una superficie de la capa de soporte.

25 La capa de soporte de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitada y se pueden emplear apropiadamente las conocidas como capa de soporte del parche. Entre los ejemplos de materiales para dicha capa de soporte se incluyen resinas sintéticas como polietileno, polipropileno, polibutadieno, un copolímero de etilenoacetato de vinilo, un copolímero de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliamida, poliéster, nilón, derivados de celulosa y poliuretano. Las formas de la capa de soporte incluyen una película; una hoja; un cuerpo poroso en forma de lámina; una espuma de tipo lámina; textiles como una tela tejida, una tela tejida, una tela de punto y una tela no tejida; y un laminado de ellas. El espesor de la capa de soporte no está particularmente limitado, pero generalmente es preferente que el espesor sea de aproximadamente 2 a 3000 μm .

35 El método para formar la capa adhesiva no está limitado particularmente, excepto que no se mezcla agua y se puede emplear apropiadamente un método conocido para formar una capa adhesiva. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen un método con disolvente y un método de fundido en caliente.

40 En el método con solvente, se reviste primero sobre una superficie de la capa de soporte con el espesor deseado con la composición de la capa adhesiva disuelta y/o dispersada en un solvente y, a continuación, se calienta la capa que se ha revestido con la composición de la capa adhesiva para eliminar el solvente, formando así la capa adhesiva según la presente invención. El espesor del revestimiento no está particularmente limitado, pero generalmente es preferente que el espesor de la capa adhesiva obtenida sea de aproximadamente 10 a 300 μm . Las condiciones para el calentamiento se pueden seleccionar apropiadamente de acuerdo con el disolvente, pero es preferente que las condiciones de temperatura sean habitualmente de 60 °C a 120 °C y es preferente que las condiciones de calentamiento sean habitualmente de 2 a 30 minutos.

45 El disolvente es preferentemente un disolvente orgánico no acuoso. El solvente orgánico no acuoso puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con los tipos de diacetato de metal alcalino, el fármaco, la base adhesiva no acuosa, y similares para su uso. Entre los ejemplos de los mismos se 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. Cuando se disuelve y/o dispersa la composición de la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención en el disolvente, la concentración del contenido no volátil de la composición de la capa adhesiva es preferentemente de 10 % a 70 % en masa. Cuando la concentración es menor que el límite inferior, la eficiencia energética asociada con el secado del solvente en una instalación de producción tiende a disminuir; cuando la concentración está por encima del límite superior, sin embargo, existe la tendencia a que la composición de la capa adhesiva apenas revista la capa de soporte o una lámina protectora cuando se forma la capa adhesiva.

60 En el método de fundido en caliente, primero se funde térmicamente la composición de la capa adhesiva, al mismo tiempo que se mezcla, se reviste con el espesor deseado una superficie de la capa de soporte y, a continuación, se enfría a temperatura ambiente para formar la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención. El espesor del revestimiento es como se describe en el método con solvente. Las condiciones del fundido térmico se pueden seleccionar apropiadamente de acuerdo con la composición de la composición de la capa adhesiva, si bien es preferente que las condiciones sean habitualmente de 70 °C a 200 °C. En el método de producción de la presente invención, se corta apropiadamente la lámina de parche así obtenida que incluye la capa de soporte y la capa adhesiva para proporcionar el parche de acuerdo con la presente invención.

65 El método de producción de la presente invención comprende preferentemente la etapa de estratificar

adicionalmente una lámina protectora sobre la superficie de la capa adhesiva opuesta a la capa de soporte. La lámina protectora no está particularmente limitada y pueden emplearse apropiadamente las conocidas como láminas de protección para parche. Entre los ejemplos de dicha lámina de protección se incluyen poliéster, polipropileno, polietileno, papel o una película hecha de un laminado de los mismos, y los procesados con un tratamiento de desmoldeo como pueda ser un revestimiento de silicona son preferentes para poderlos desprender fácilmente. El espesor de la lámina protectora no está particularmente limitado, pero es preferente que el espesor sea habitualmente de aproximadamente 2 a 3000 µm. Cuando se estratifica la lámina protectora en el método de producción de la presente invención, se puede revestir primero una superficie de la lámina protectora con la composición de la capa adhesiva para formar una capa adhesiva en la etapa de formación de la capa adhesiva y se puede estratificar la capa de soporte sobre la superficie de la capa adhesiva opuesta a la lámina protectora.

El método de producción de la presente invención puede proporcionar el parche que comprende la capa de soporte y la capa adhesiva de manera fácil y reproducible, caracterizado por que la capa adhesiva contiene la base adhesiva no acuosa, el fármaco y el diacetato de metal alcalino, y la relación molar entre el fármaco y el diacetato de metal alcalino (el número de moles del fármaco: el número de moles del diacetato de metal alcalino) es de 1: 0,5 a 1:15 en la capa adhesiva. Dicho parche tiene una excelente permeabilidad cutánea del fármaco y una pequeña variación en la permeabilidad cutánea del fármaco para cada preparación farmacéutica.

[Ejemplos]

Si bien, a continuación se describe la presente invención con más detalle sobre la base de los ejemplos y los ejemplos comparativos, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. En cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos, se realizaron las pruebas de permeabilidad cutánea, la medición del ángulo de difracción de rayos X y la prueba de evaluación de la estabilidad de almacenamiento a través de los siguientes procedimientos.

(Prueba de permeabilidad cutánea)

En primer lugar, se separó con cuidado la grasa en el lado de la dermis de la piel extirpada de la parte posterior de cerdos miniatura Clawn de 6 a 8 meses de vida y se instaló la piel en una celda de flujo de tal manera que el lado de la dermis estuviera en el lado del tanque receptor. A continuación, se fijó un parche obtenido cortándolo en un tamaño de 3 cm² y separando la lámina protectora sobre el lado del córneo de esta piel. Se hizo circular agua a 32 °C en la periferia del tanque receptor de la celda de flujo continuo, y se introdujo solución salina fisiológica (32 °C) en el tanque receptor a un caudal de aproximadamente 3 ml por hora. Se tomó una muestra de líquido del tanque receptor cada 6 horas durante 24 horas, y se cuantificó la concentración del fármaco en el tanque receptor según un método de cromatografía de líquidos de alto rendimiento para cada muestra de líquido tomada. Se calculó la cantidad acumulada del fármaco impregnado [Q] a través de la siguiente ecuación:

$$\text{Cantidad acumulada de fármaco impregnado [Q] } (\mu\text{g/cm}^2) = [\text{Concentración de fármaco } (\mu\text{g/ml}) \times \text{caudal (ml)}] / \text{Área de parche adhesivo (cm}^2\text{)}.$$

Las preparaciones farmacéuticas que tienen una gran cantidad acumulativa del fármaco impregnado se reconocen como excelentes en cuanto a la permeabilidad cutánea.

(Medición del ángulo de difracción de rayos X)

En primer lugar, se midieron los ángulos de difracción de rayos X del diacetato sódico y el acetato sódico como muestras de referencia. Se llenaron las depresiones en una placa de vidrio para la medición con diacetato sódico o acetato sódico para hacer una superficie de medición uniforme y, a continuación, se midieron los ángulos de difracción de rayos X con el siguiente instrumento en las siguientes condiciones de medición:

Instrumento: X 'Pert-PRO MPD (producido por PANalytical BV)

Rayos X: CuK α
 Ángulo de exploración: 5 ° a 50 °
 Tamaño de paso: 0,0167 °
 Período de tiempo por etapa: 10,160 segundos.

En la Fig. 1 se muestra el espectro de diacetato sódico en un ángulo de difracción de rayos X de 2 θ ° se muestra en Figura 1. En el resultado que se muestra en la Figura 1, se observó un pico de diacetato sódico cerca de 22,4 °. En la Fig. 2 se muestra el espectro de acetato sódico en un ángulo de difracción de rayos X de 2 θ °. En el resultado que se muestra en la Fig. 2, se observó un pico de acetato sódico cerca de 8,7 °.

A continuación, se midieron los ángulos de difracción de rayos X de los parches obtenidos en los correspondientes Ejemplos y Ejemplos comparativos. Se realizó una muestra de medición fijando el lado de la capa de soporte del parche a una placa no reflectante con una cinta adhesiva de doble cara y retirando la lámina protectora para exponer la capa adhesiva, y se midió con el instrumento anterior en las condiciones de medición anteriores.

(Prueba de evaluación de estabilidad en almacenamiento)

- 5 Se envasó el parche en un material de envasado plástico laminado de aluminio y se selló herméticamente con un sellador térmico. Se dejó en reposo y se almacenó a 80 °C durante una semana. Se extrajeron los fármacos de la capa adhesiva del parche antes del almacenamiento y después de una semana de almacenamiento, respectivamente, para preparar líquidos de muestra. Se cuantificó la concentración del fármaco en la capa adhesiva a través de un método de cromatografía de líquidos de alto rendimiento para cada muestra de líquido tomada. Se calculó el porcentaje residual (%) del fármaco sobre la base de la concentración del fármaco (% en masa) antes del almacenamiento. Se observó a simple vista el aspecto del parche antes del almacenamiento y después de una semana de almacenamiento, respectivamente.

(Ejemplo 1)

- 15 En primer lugar, se mezclaron 10,0 partes en masa de diacetato sódico, 5,0 partes en masa de fumarato de emedastina, 18,0 partes en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), 5,0 partes en masa de un copolímero de metacrilato (nombre comercial: EUDRAGIT, producido por Rohm Pharma GmbH), 8,0 partes en masa de poliisobutileno (PIB), 39,0 partes en masa de una resina adhesiva a base de petróleo (nombre comercial: Alcon, producido por Arakawa Chemical Industries, Ltd.), 5,0 partes en masa de éster de ácido graso de sacarosa, 5,0 partes en masa de trioleato de sorbitano y 5,0 partes en masa de diisopropanolamina en tolueno y se agitaron con una mezcladora de hélice para obtener una composición de capa adhesiva uniforme (concentración de contenido no volátil: 50 % en masa). A continuación, se revistió con esta composición de capa adhesiva una superficie de una capa de lámina protectora de molde de 75 µm de espesor hecha de poli(tereftalato de etileno) de manera que el espesor después del secado fuera de 100 µm. Esto se secó a 60 °C durante 20 minutos para formar una capa adhesiva. A continuación, se laminó una película de poli(tereftalato de etileno) de 30 µm de espesor como capa de soporte en la superficie de la capa adhesiva opuesta a la capa de la lámina de protección para proporcionar un parche. La composición (excepto el tolueno) de la composición de la capa adhesiva se muestra en la Tabla 1. En la capa adhesiva del parche obtenido, la relación molar entre el fumarato de emedastina y el diacetato sódico (el número de moles de fumarato de emedastina: el número de moles de diacetato sódico) fue 1: 7,5.

(Ejemplos 2 a 4)

- 35 Se obtuvieron parches de la misma manera que en el Ejemplo 1, a excepción de que la composición de una composición de capa adhesiva fue la que se muestra en la Tabla 1.

- 40 En una capa adhesiva del parche obtenido, las relaciones molares de fumarato de emedastina a diacetato sódico (el número de moles de fumarato de emedastina: el número de moles de diacetato sódico) fue 1: 7,5 en el Ejemplo 2 y 1: 6 en el Ejemplo 3. La relación molar entre maleato de setiptilina y diacetato sódico (el número de moles de maleato de setiptilina: el número de moles de diacetato sódico) en el Ejemplo 4 fue 1: 10,5.

(Ejemplos comparativos 1 a 4)

Se obtuvo cada uno de los parches de la misma manera que en el Ejemplo 1 con la excepción de que la composición de la composición de capa adhesiva fue la que se muestra en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Composición (partes en peso)	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 4
Diacetato sódico	10,0	10,0	8,0	-	-	-	9,9	-
Acetato sódico	-	-	-	-	-	4,6	-	5,7
Acido acético	-	-	-	-	-	3,4	-	4,2
Sebacato de dietilo	-	10,0	10,0	-	10,0	10,0	5,0	5,0
Glicerol	-	-	1,5	-	-	1,5	-	-
Ácido oleico	-	-	-	-	10,0	-	-	-
Bálsamo de Perú	-	5,0	-	-	5,0	-	-	-
Éster de ácido graso de sacarosa	5,0	-	-	5,0	-	-	-	-
Trioleato de sorbitano	5,0	-	-	5,0	-	-	-	-
Diisopropanolamina	5,0	-	-	5,0	-	-	-	-
Parafina líquida	-	-	5,0	-	-	5,0	9,9	9,9
CMC (carboximetilcelulosa) -Na	-	5,0	-	-	5,0	-	-	-
Copolímero de metacrilato	5,0	5,0	-	5,0	5,0	-	--	-
Resina de pegamento a base de petróleo	39,0	36,0	42,3	43,0	36,0	42,3	31,6	31,6
SIS	18,0	16,8	19,7	22,0	16,8	19,7	26,4	26,4
PIB	8,0	7,2	8,5	10,0	7,2	8,5	12,3	12,3
Dibutilhidroxitolueno (BHT)	-	-	-	-	-	-	2,5	2,5
Fumarato de emedastina	5,0	5,0	5,0	-	5,0	5,0	-	-
Emedastina (tipo libre)	-	-	-	5,0	-	-	-	-
Maleato de setipitilina	-	-	-	-	-	-	2,5	2,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,1	100,1

(Ejemplo 5, Ejemplo comparativo 5)

Se obtuvo cada uno de los parches de la misma manera que en el Ejemplo 1, a excepción de que la composición de la composición de capa adhesiva fue la que se muestra en la siguiente Tabla 2. En la capa adhesiva del parche obtenido en el Ejemplo 5, la relación molar entre clorhidrato de oxibutinina y sodio diacetato (el número de moles de clorhidrato de oxibutinina: el número de moles de diacetato sódico) fue 1: 5.

[Tabla 2]

Composición (partes en peso)	Ejemplo 5	Ejemplo comparativo 5
Diacetato sódico	18,0	-
Acetato sódico	-	9,0
Ácido cítrico	-	2,5
Parafina líquida	20,0	10,5
Resina de pegamento a base de petróleo	34,7	32,0
SIS	17,3	18,0
PIB	-	13,0
Clorhidrato de oxibutinina	10,0	15,0
Total	100,0	100,0

Se sometió cada uno de los parches obtenidos en los Ejemplos 1 a 5 y los Ejemplos comparativos 1 a 5 a pruebas de permeabilidad cutánea. En la Fig. 3, se muestran los resultados del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1, en la Fig. 4, se muestran los resultados del ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 2 y en la Fig. 5, se muestran los resultados del ejemplo 3 y el ejemplo comparativo 3, en la Fig. 6, se muestran los resultados del ejemplo 5 y el ejemplo comparativo 5, respectivamente. Los resultados del Ejemplo 4 y el Ejemplo Comparativo 4 no se muestran, pero al cabo de 18 horas y 24 horas, la cantidad acumulada del fármaco impregnado [Q] del parche obtenido en el Ejemplo 4 fue aproximadamente el doble que la cantidad acumulada del fármaco impregnado [Q] del parche obtenido en el ejemplo comparativo 4.

En el Ejemplo 3 y el Ejemplo Comparativo 3, se prepararon tres muestras para cada parche en las mismas condiciones y se calculó la cantidad acumulada del fármaco impregnado [Q] de la misma manera que en el caso anterior para cada parche y la desviación típica de la cantidad acumulada del fármaco impregnado [Q] cuando se obtuvo cada muestra de líquido. Se observó que la permeabilidad cutánea del parche obtenido era más estable con un valor menor de la desviación típica. La desviación típica de la cantidad acumulada del fármaco impregnado [Q] al tomar cada muestra de líquidos se muestra en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Tiempo (hora)	Desviación típica ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	Ejemplo 3 (diacetato sódico)	Ejemplo comparativo 3 (ácido acético + acetato sódico)
0	0	0
6	8,9	11,4
12	19,7	39,7
18	26,5	57,3
24	30,0	65,5

Asimismo, se midieron los ángulos de difracción de rayos X para los parches obtenidos en los ejemplos 3 a 4 y los ejemplos comparativos 3 a 4, respectivamente. Los espectros de los correspondientes parches en un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$ se muestran en las Figuras 7 a 10. Las Figuras 7, 8, 9 y 10 son gráficos en los que se muestran los espectros en un ángulo de difracción de rayos X de $2\theta^\circ$ de los correspondientes parches obtenidos en el Ejemplo 3, el Ejemplo comparativo 3, el Ejemplo 4 y el Ejemplo comparativo 4, respectivamente. Se observó un pico que tenía una alta intensidad del diacetato sódico (cerca de $22,4^\circ$) en los resultados que se muestran en las Figuras 7 y 9, mientras que en las Figuras 8 y 10 se observó el mismo pico que tenía solo una baja intensidad. Por otro lado, se observó un pico que tiene alta intensidad a partir de acetato sódico (cerca de $8,7^\circ$) en los resultados que se muestran en las Figuras 8 y 10, mientras que en los resultados de las Figuras 7 y 9 no se observó el mismo pico.

Además, se realizó la prueba de evaluación de estabilidad en almacenamiento en los parches obtenidos en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1. Los resultados se muestran en la Fig. 11. De acuerdo con la observación a simple vista del aspecto de cada parche, el parche obtenido en el Ejemplo comparativo 1 se había decolorado a pardo al cabo de una semana de almacenamiento, en cambio no se observó que el parche obtenido en el Ejemplo 1 tuviera ningún cambio particular en el tono del color.

Tal como se puede decir de los resultados de la prueba de permeabilidad cutánea anterior, se observó que los parches obtenidos a través del método de producción de la presente invención tenían permeabilidad cutánea significativamente alta del fármaco en comparación con los parches que contienen ácido oleico, ácido acético y

5 acetato sódico conocidos convencionalmente como compuestos para mejorar la permeabilidad cutánea de un fármaco. Tal como se puede deducir de los resultados que se muestran en las Figuras 7 a 10, se observó que los parches obtenidos a través del método de producción de la presente invención contenían una gran cantidad de diacetato sódico y se observó que la permeabilidad cutánea del fármaco en los parches había mejorado con el uso de diacetato sódico de acuerdo con la presente invención.

10 Por otro lado, tal como se puede deducir de los resultados que se muestran en las Figuras 7 a 10, se observó que aunque se formaron algunos complejos similares a diacetato sódico con ácido acético y acetato sódico en los parches (Ejemplos comparativos 3 a 4) obtenidos con el uso ácido acético y acetato sódico, quedó una gran cantidad de acetato sódico y, en consecuencia, permaneció también una gran cantidad de ácido acético que no pudo formar un complejo con acetato sódico. Asimismo, tal como se puede deducir de los resultados que se muestran en la Fig. 3, se observó que el parche (Ejemplo comparativo 3) obtenido con el uso de ácido acético y acetato sódico tenía una variación en la permeabilidad cutánea del fármaco entre las preparaciones farmacéuticas y la variación aumentó con el tiempo, mientras que los parches obtenidos a través del método de producción de la presente invención tenían menor variación entre preparaciones farmacéuticas.

15 Tal como se puede deducir de los resultados que se muestran en las Figuras 3 y 11, se observó que el parche (Ejemplo comparativo 1) en el que se utilizó el fármaco de tipo libre tuvo una permeabilidad cutánea relativamente alta del fármaco pero era inferior en estabilidad de almacenamiento. Por otro lado, se observó que el parche obtenido en el Ejemplo 1 era excelente tanto en la permeabilidad cutánea del fármaco como en la estabilidad al almacenamiento.

Aplicabilidad industrial

25 Tal como se ha descrito, la presente invención puede proporcionar el método para producir el parche, que puede proporcionar fácilmente un parche excelente en cuanto a la permeabilidad cutánea del fármaco y puede reducir la variación en la permeabilidad cutánea del medicamento para cada preparación farmacéutica, y el parche obtenido a través del método de producción.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un parche que incluye una capa de soporte y una capa adhesiva, que comprende la etapa de formación de la capa de adhesivo con el uso de una composición de capa adhesiva obtenida mezclando un diacetato de metal alcalino, un fármaco y una base adhesiva no acuosa, tal que la relación molar entre el fármaco y el diacetato de metal alcalino (el número de moles del fármaco: el número de moles de diacetato de metal alcalino) es de 1: 0,5 a 1: 15,
- 5
- donde
- 10 el fármaco es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sales de adición de ácido fumárico de un fármaco básico, sales de adición de ácido maleico de un fármaco básico, sales de adición de ácido cítrico de un fármaco básico, y sales de adición de ácido clorhídrico de un fármaco básico,
- 15 el fármaco básico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en emedastina, setiptilina y oxibutinina, y la base adhesiva no acuosa es al menos una seleccionada del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un (co)polímero de (met)acrilato, poliisobutileno y polímero de silicona.
- 20 2. El método para producir un parche de acuerdo con la reivindicación 1, donde el diacetato de metal alcalino es diacetato sódico.

Fig. 1

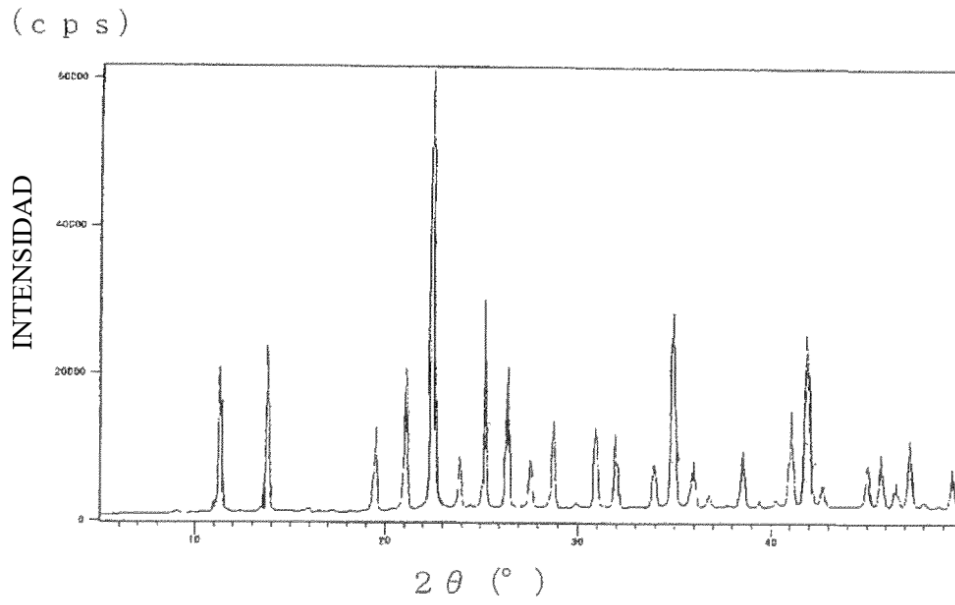


Fig. 2

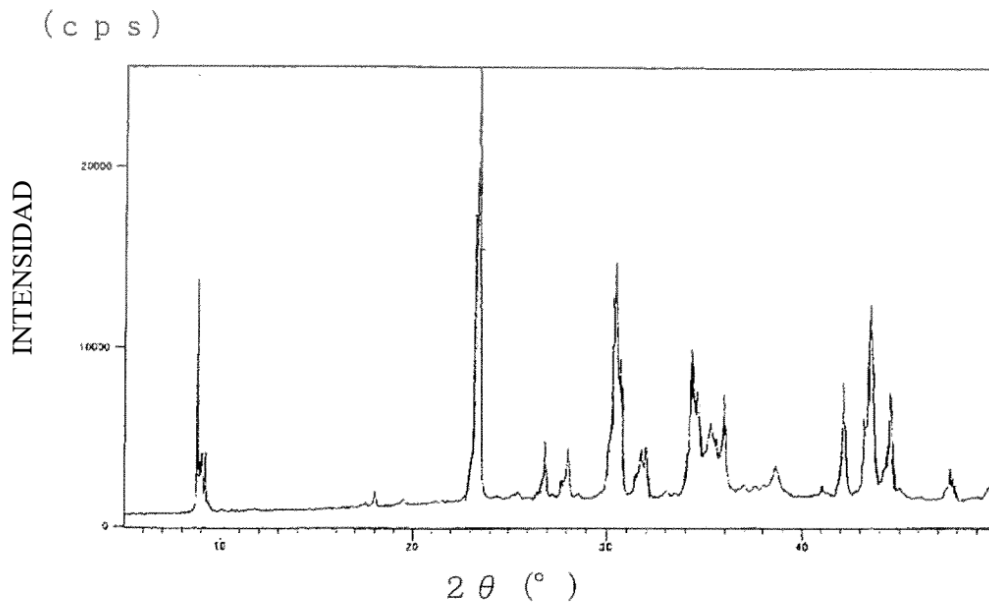


Fig. 3

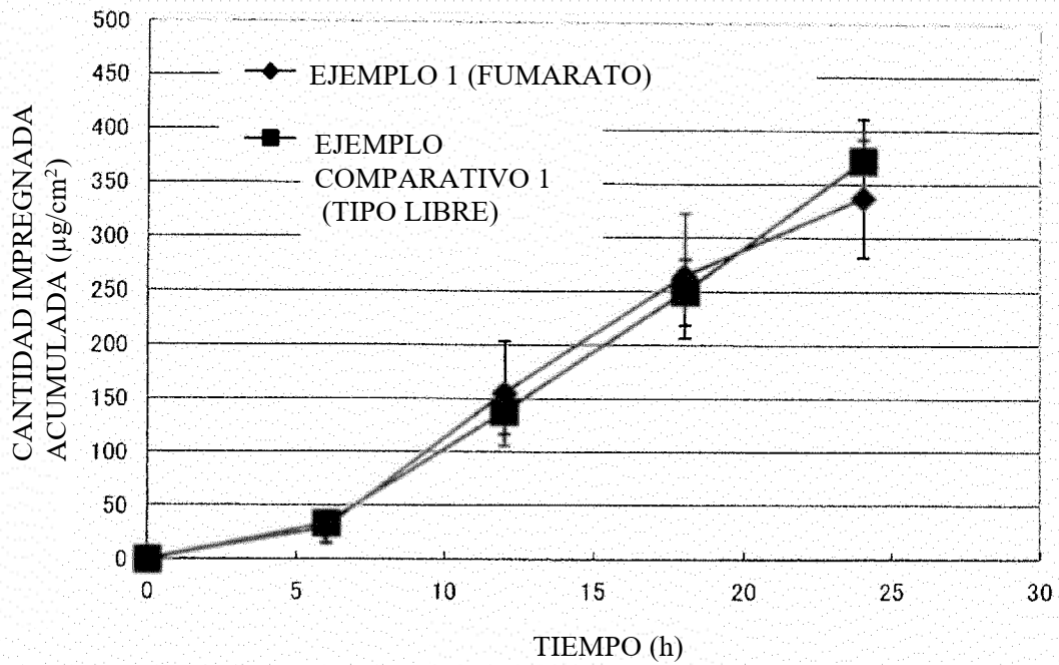


Fig. 4

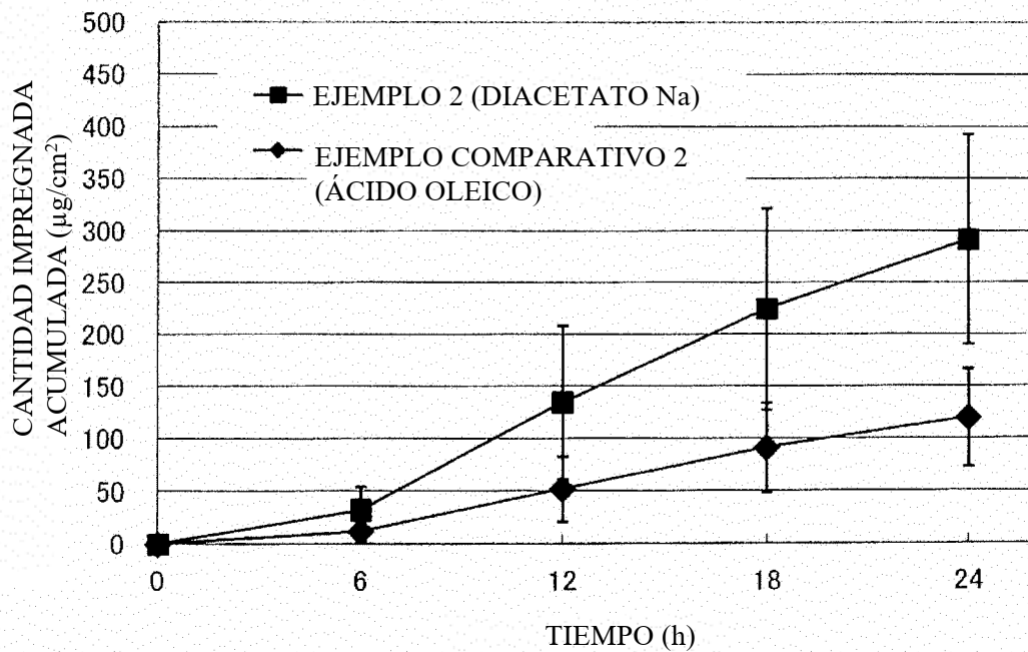


Fig. 5

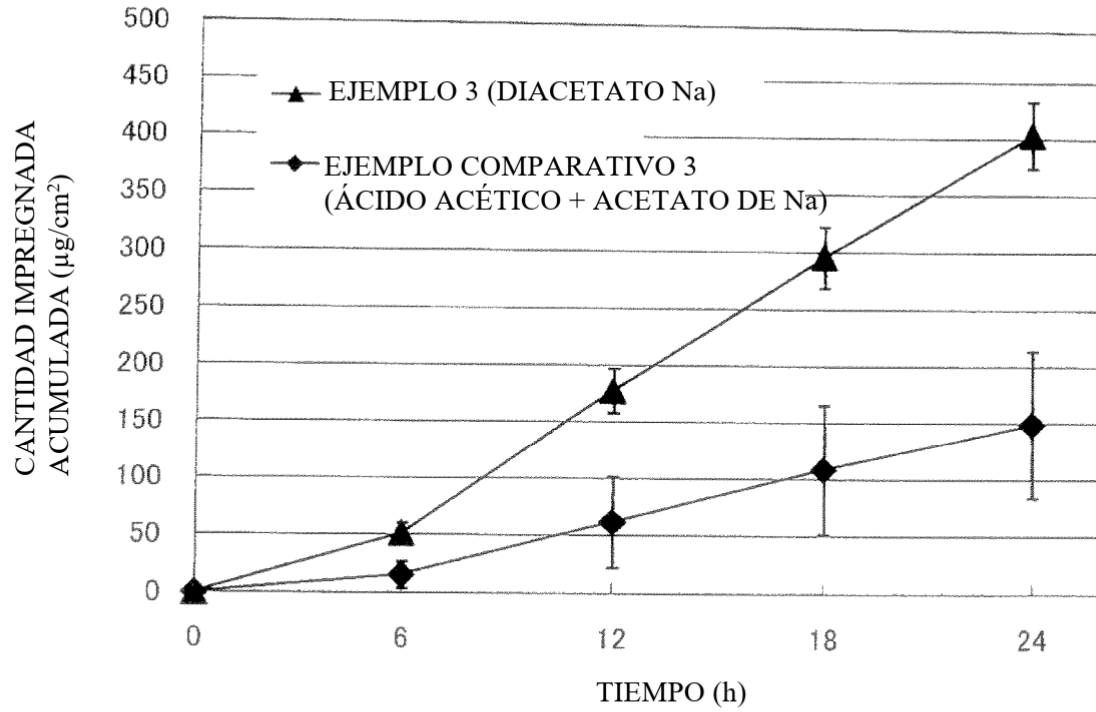


Fig. 6

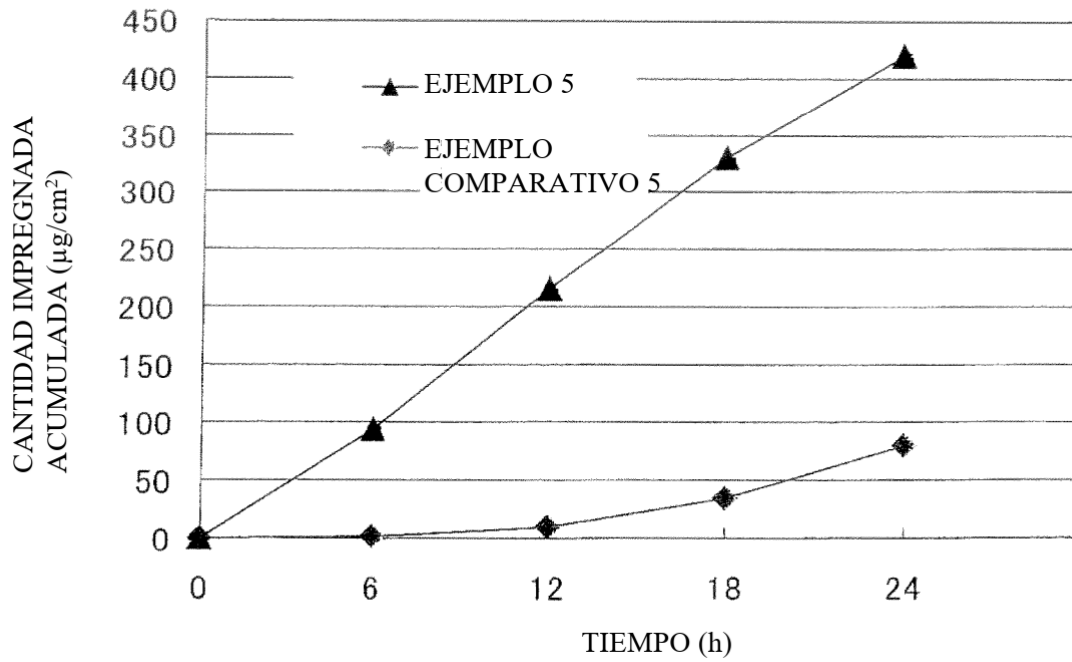


Fig. 7

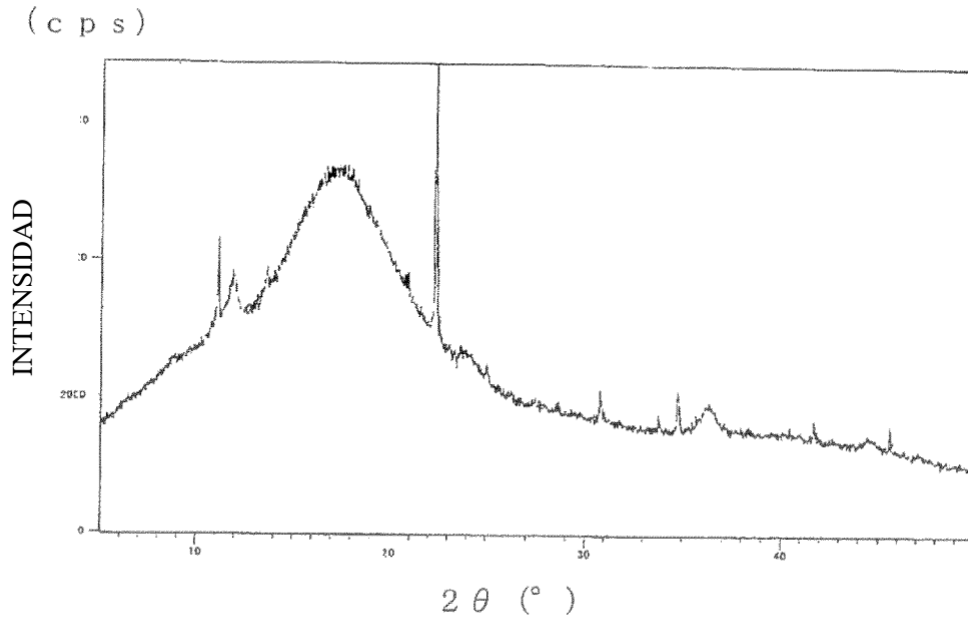


Fig. 8

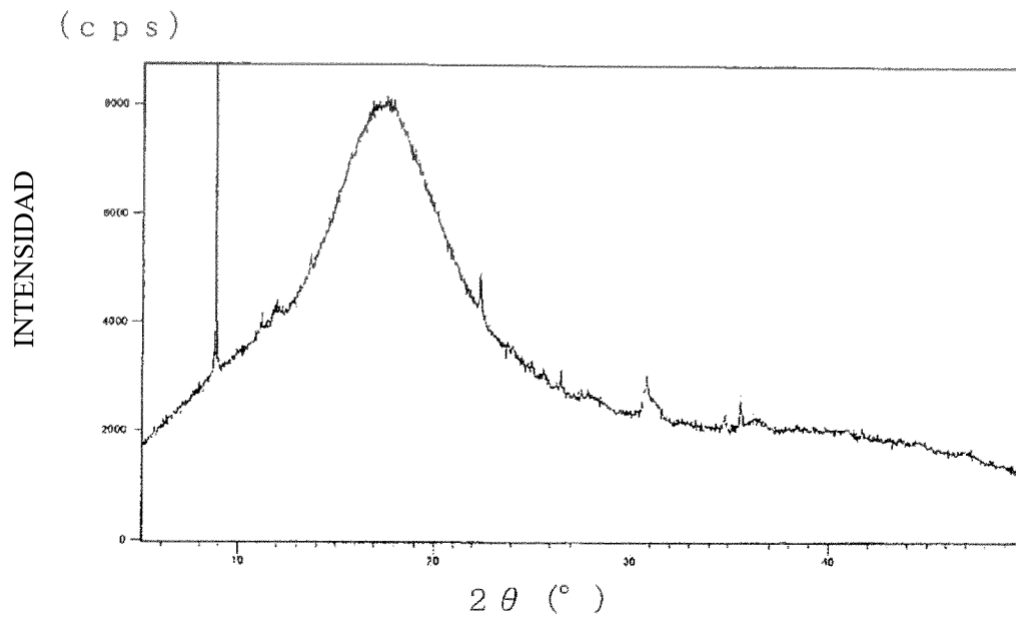


Fig. 9

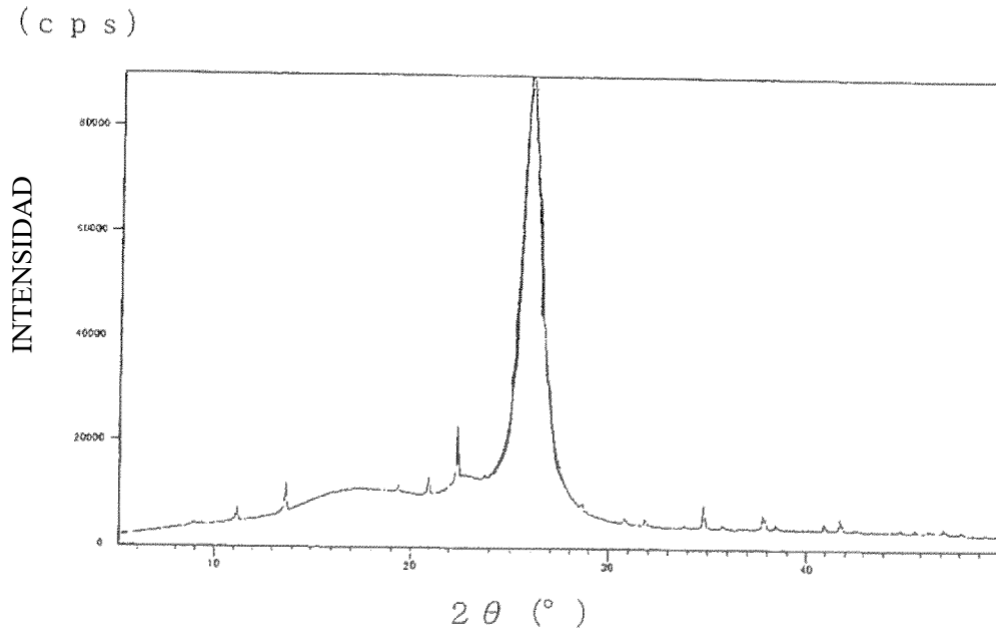


Fig. 10

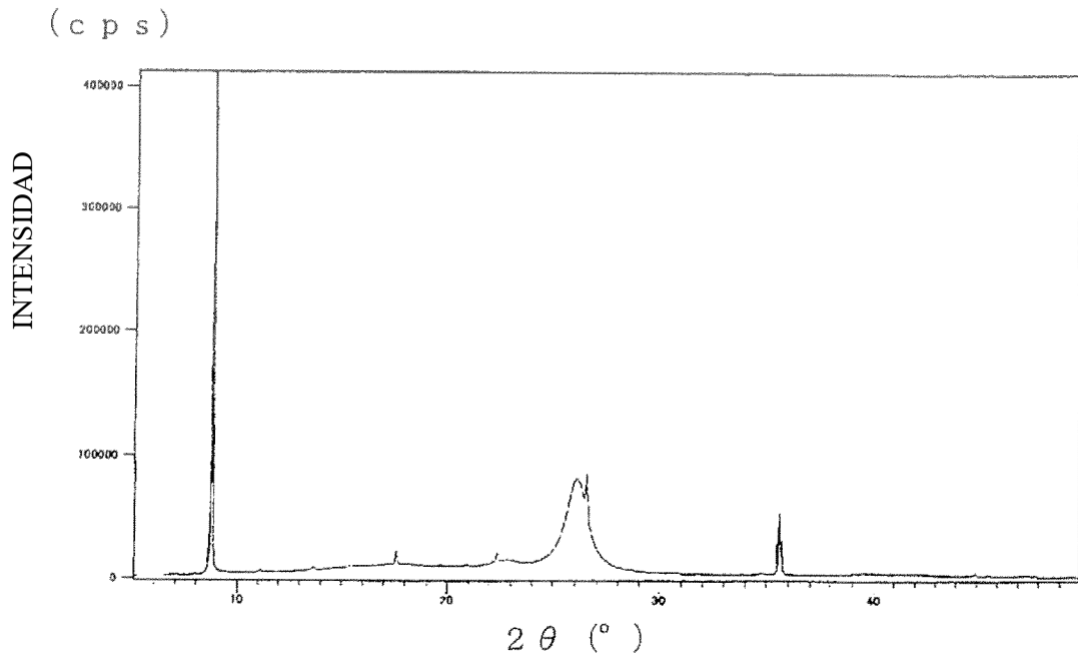


Fig. 11

