

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 819**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2018 PCT/JP2018/046137**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019 WO19124261**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2018 E 18893071 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3730129**

54 Título: **Parche que contiene rotigotina**

30 Prioridad:

19.12.2017 JP 2017242845
31.07.2018 JP 2018143868

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ARAKI HIROYUKI;
TAKAGI YUKA;
FUJIWARA YOKO;
KOBAYASHI HIROAKI y
KUROKAWA TAKAO

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 988 819 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 que contiene rotigotina

[Campo técnico]

5 La presente invención se refiere a un parche que contiene rotigotina y, más particularmente, a un parche que contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[Técnica anterior]

10 La Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2011-504902 (BPT 1) establece que rotigotina es el nombre general internacional del compuesto (-)-5, 6, 7, 8-tetrahidro-6-[propil-[2-(2-tienil)etil]-amino] 1-naftalenol, y tiene polimorfos cristalinos de tipo I y de tipo II. La rotigotina es un agonista de los receptores de dopamina D1/D2/D3 y se usa principalmente para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas.

15 Por ejemplo, como formulación para la administración de rotigotina, el "Parche Neupro (marca registrada)" está disponible en el mercado en Japón y en el extranjero. Además, la Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2002-509878 (BPT 2) describe un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de refuerzo inerte a los componentes de una matriz, una capa de matriz autoadhesiva que contiene rotigotina, en donde la matriz se basa en un polímero adhesivo no acuoso, a base de acrilato o a base de silicona, que tiene una solubilidad del 5 % (p/p) para la rotigotina. Por otra parte, la Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2015-503541 (BPT 3) describe un sistema terapéutico transdérmico que comprende una capa de refuerzo que es impermeable a las sustancias activas y una capa de matriz que incluye un adhesivo sensible a la presión, un fármaco y partículas de polivinilpirrolidona reticulada, en donde el fármaco es rotigotina y el adhesivo sensible a la presión es un polímero de silicona.

25 Además, como formulación para la administración de rotigotina usando un agente adhesivo a base de caucho, la Publicación de solicitud internacional japonesa no examinada N.º 2014-177428 (BPT 4) describe una formulación de parche de tipo absorción transdérmica que comprende un soporte y una capa que contiene fármaco que incluye un agente adhesivo a base de caucho que contiene una resina a base de colofonia y un componente adhesivo a base de caucho, y que incluye rotigotina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y la Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 2013-079220 (BPT 5) describe un parche de tipo absorción transdérmica que comprende un soporte y una capa que contiene fármaco que incluye un agente adhesivo a base de caucho, rotigotina o una sal de la misma, y un inhibidor de la producción de productos de descomposición de rotigotina, por ejemplo.

35 Por otra parte, como formulación para la administración de rotigotina, la Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2006-513195 (BPT 6) y la Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2012-504609 (BPT 7) establecen que la rotigotina está contenida en una forma amorfa, y la Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2013-515041 (BPT 8) proporciona un método para estabilizar la rotigotina, que comprende la etapa de proporcionar una dispersión sólida que contiene polivinilpirrolidona y rotigotina amorfa usando polivinilpirrolidona (no reticulada) en una relación en peso específica con respecto a la rotigotina, por ejemplo.

45 Además, la Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2013-510805 (BPT 9) describe un método para prevenir la cristalización de un producto farmacéutico en una película polimérica, que comprende secar un material de recubrimiento que contiene disolvente aplicado para producir una película polimérica, en ocasiones a una temperatura de al menos 10 °C por encima de la temperatura de fusión del producto farmacéutico presente en el material de recubrimiento. Por otra parte, la Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2017-515871 (BPT 10) describe un método para producir una formulación de absorción transdérmica obtenida mezclando rotigotina y un antioxidante en una relación en peso específica con el fin de prevenir la precipitación de cristales de rotigotina.

50 **[Lista de citas]**

[Bibliografía de Patentes]

- 55 [BPT 1] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2011-504902
- [BPT 2] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2002-509878
- [BPT 3] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2015-503541
- [BPT 4] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 2014-177428
- [BPT 5] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 2013-079220
- 60 [BPT 6] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2006-513195
- [BPT 7] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2012-504609
- [BPT 8] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2013-515041
- [BPT 9] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2013-510805
- [BPT 10] Publicación de fase japonesa de solicitud internacional N.º 2017-515871

El documento WO 2012/084969 se refiere a una composición adhesiva que contiene rotigotina como principio activo. Dicho documento describe además un sistema terapéutico transdérmico para la administración transdérmica de rotigotina que comprende la composición adhesiva.

5

[Sumario de la invención]

[Problema técnico]

10 Sin embargo, en un parche que contiene rotigotina que contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como en las formulaciones descritas en las BPT 6 a 8, considérese el caso en el que la rotigotina está contenida en forma amorfa en presencia de rotigotina sola o en presencia de polivinilpirrolidona. La forma amorfa está en un estado metaestable en términos de energía y, por lo tanto, puede transformarse con el tiempo en una forma cristalina que es más estable en términos de energía, provocando un problema de precipitación de cristales. Por otra parte, existe el problema de que el método de producción que incluye condiciones y etapas específicos como se describe en la BPT 9 es complicado y puede aumentar el coste de producción, no logrando conseguir una permeabilidad cutánea suficiente de la rotigotina incluso en el caso de usar simplemente un antioxidante o similar como se describe en la BPT 10.

20 Además, los presentes inventores realizaron estudios adicionales y han descubierto que, incluso cuando un parche que contiene rotigotina que incluye una capa de refuerzo y una capa de agente adhesivo simplemente usa un agente base adhesivo a base de silicona o un agente adhesivo a base de acrílico que se han utilizado convencional y frecuentemente en combinación con rotigotina, o usa un agente adhesivo a base de caucho tal como poliisobutileno como agente base adhesivo que ha de estar contenido en la capa de agente adhesivo, la rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no se disuelven, o incluso cuando se disuelven temporalmente, los cristales derivados de rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma precipitan con el tiempo, haciendo difícil incorporar rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la capa de agente adhesivo en forma disuelta. Además, los presentes inventores también han descubierto que el mero uso de un solubilizante que se sabe convencionalmente que tiene la función de disolver cristales con el fin de disolver dichos cristales provoca el problema de que se reduce la permeabilidad cutánea de la rotigotina.

25 La presente invención se ha realizado en vista de los problemas descritos anteriormente, y tiene como objetivo proporcionar un parche que contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma disuelta en una capa de agente adhesivo y que tiene una estabilidad en el tiempo y una permeabilidad cutánea de la rotigotina excelentes.

35

[Solución al problema]

40 Los presentes inventores han realizado estudios serios para lograr el objetivo anterior y, como resultado, han descubierto que es posible incorporar rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable en una forma totalmente disuelta en una capa de agente adhesivo si, en un parche que incluye una capa de refuerzo y una capa de agente adhesivo, la capa de agente adhesivo contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en rotigotina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (en lo sucesivo en el presente documento denominada en ocasiones "rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma"), un elastómero termoplástico a base de estireno, al menos uno seleccionado del grupo que consiste en resinas a base de petróleo y resinas a base de terpeno (en lo sucesivo en el presente documento denominadas en ocasiones "una resina a base de petróleo y/o una resina a base de terpeno"), un alcohol alifático y polivinilpirrolidona reticulada, y además, la relación de combinación (relación en masa) de rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y polivinilpirrolidona reticulada está dentro de un intervalo específico.

50

Los presentes inventores también han descubierto que el parche que contiene rotigotina que tiene una constitución de este tipo logra un alto nivel de permeabilidad cutánea de la rotigotina y, además, que incluso cuando ha transcurrido un largo período de tiempo desde la producción, no precipitan cristales de rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de manera que se mantienen las excelentes propiedades de formulación y permeabilidad cutánea descritas anteriormente y se presenta estabilidad en el tiempo. Por lo tanto, se ha completado la presente invención.

55

Específicamente, el parche que contiene rotigotina de la presente invención es un parche que contiene rotigotina que comprende: una capa de refuerzo; y una capa de agente adhesivo, en donde la capa de agente adhesivo contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma disuelta,

60

la capa de agente adhesivo contiene además un elastómero termoplástico a base de estireno, una resina a base de petróleo y/o una resina a base de terpeno, un alcohol alifático y una polivinilpirrolidona reticulada, la resina a base de petróleo es una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, la resina a base de terpeno es un polímero de pineno y en la capa de agente adhesivo, una relación en masa de un contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina y un contenido de la polivinilpirrolidona reticulada

65

(contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina : contenido de la polivinilpirrolidona reticulada) es de 10 : 3 a 1 : 3.

Además, preferentemente, el alcohol alifático tiene de 12 a 23 átomos de carbono.

Por otra parte, en el parche que contiene rotigotina de la presente invención, el contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la capa de agente adhesivo en términos de forma libre de rotigotina es preferentemente del 5 al 15 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, un contenido de la resina a base de petróleo y/o la resina a base de terpeno en la capa de agente adhesivo es preferentemente del 5 al 80 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, y un contenido del alcohol alifático en la capa de agente adhesivo es preferentemente del 1 al 15 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

Además, en el parche que contiene rotigotina de la presente invención, preferentemente, la capa de agente adhesivo contiene además un estabilizante.

Cabe señalar que, en la presente invención, la "forma disuelta" de un fármaco significa que el fármaco difunde molecularmente en la capa de agente adhesivo a temperatura ambiente (25 °C). La forma disuelta de un fármaco puede confirmarse mediante la ausencia de un pico de punto de fusión endotérmico derivado de los cristales y un desplazamiento del valor basal debido a una transición vítrea derivada de una sustancia amorfa en calorimetría diferencial de barrido (Differential Scanning Calorimetry, DSC). Cuando el fármaco es una forma libre de rotigotina, el pico de punto de fusión endotérmico (punto de fusión) puede determinarse a partir de un pico observado en un termograma obtenido calentando cristales de un fármaco de 10 °C a 120 °C a una velocidad de aumento de temperatura de 10 °C/min y realizando una medición de DSC usando un calorímetro diferencial de barrido. Por ejemplo, como se muestra en las Fig. 1 y 2, se observa un pico de punto de fusión endotérmico a aproximadamente 78 °C (Fig. 1) cuando los cristales en forma libre de rotigotina son de tipo I, y a aproximadamente 97 °C (Fig. 2) cuando los cristales en forma libre de rotigotina son de tipo II. Por otra parte, el desplazamiento de valor basal debido a una transición vítrea puede determinarse a partir de un desplazamiento de valor basal observado en un termograma obtenido calentando un fármaco amorfo de 10 °C a 120 °C a una velocidad de aumento de temperatura de 10 °C/min y realizando una medición de DSC usando un calorímetro diferencial de barrido. Además, por ejemplo, cuando el fármaco es clorhidrato de rotigotina, el pico de punto de fusión endotérmico y el desplazamiento de valor basal debido a una transición vítrea pueden determinarse a partir de un pico observado en un termograma obtenido realizando una medición de DSC de la misma manera que se ha descrito anteriormente, excepto por que la temperatura de calentamiento es de 10 °C a 190 °C.

[Efectos ventajosos de la invención]

La presente invención hace posible proporcionar un parche que contiene rotigotina que contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma disuelta en una capa de agente adhesivo y que tiene una estabilidad en el tiempo y una permeabilidad cutánea de la rotigotina excelentes.

[Breve descripción de los dibujos]

[Fig. 1] La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de realizar una medición de DSC de cristales de tipo I de forma libre de rotigotina.

[Fig. 2] La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de realizar una medición de DSC de cristales de tipo II de forma libre de rotigotina.

[Fig. 3] La Fig. 3 es un gráfico que muestra los resultados de realizar una medición de DSC en la capa de agente adhesivo del parche obtenido en el Ejemplo 3 después de 6 meses desde la producción.

[Descripción de las realizaciones]

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe en detalle con referencia a realizaciones preferidas. El parche que contiene rotigotina de la presente invención es un parche que comprende: una capa de refuerzo; y una capa de agente adhesivo, en donde la capa de agente adhesivo contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma disuelta, la capa de agente adhesivo contiene además un elastómero termoplástico a base de estireno, una resina a base de petróleo y/o una resina a base de terpeno, un alcohol alifático y una polivinilpirrolidona reticulada, la resina a base de petróleo es una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, la resina a base de terpeno es un polímero de pineno y en la capa de agente adhesivo, una relación en masa de un contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina y un contenido de la polivinilpirrolidona reticulada (contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina : contenido de la polivinilpirrolidona reticulada) es de 10 : 3 a 1 : 3.

El parche que contiene rotigotina de la presente invención incluye una capa de refuerzo y una capa de agente adhesivo. La capa de refuerzo puede soportar la capa de agente adhesivo que se ha de describir más adelante, y puede emplearse apropiadamente una capa de refuerzo conocida para un parche. Los ejemplos del material de la capa de refuerzo de acuerdo con la presente invención incluyen poliolefinas tales como polietileno y polipropileno; copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-cloruro de vinilo y cloruro de polivinilo; poliamidas tales como nailon; poliésteres, tales como tereftalato de polietileno (PET), tereftalato de polibutileno y naftalato de polietileno; derivados de celulosa; y resinas sintéticas tales como poliuretano y metales tales como aluminio. Entre estos, los poliésteres y el tereftalato de polietileno se prefieren desde el punto de vista de la no adsorbabilidad y la no permeabilidad de los fármacos. Los ejemplos de la forma de la capa de refuerzo incluyen películas; objetos con forma de lámina tales como láminas, cuerpos porosos con forma de lámina y espumas con forma de lámina; tejidos tales como textiles tejidos, tejidos de punto y tejidos no tejidos; hojas; y laminados de los mismos. Además, el espesor de la capa de refuerzo está preferentemente en el intervalo de 5 a 1000 µm desde el punto de vista de la trabajabilidad y facilidad de producción cuando se aplica el parche.

El parche que contiene rotigotina de la presente invención puede incluir además un revestimiento antiadherente en la superficie de la capa de agente adhesivo opuesta a la capa de refuerzo. Los ejemplos de dicho revestimiento antiadherente incluyen poliolefinas tales como polietileno y polipropileno; copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-cloruro de vinilo y cloruro de polivinilo; poliamidas tales como nailon; poliésteres tales como tereftalato de polietileno; derivados de celulosa; y películas y láminas hechas de materiales tales como resinas sintéticas, incluyendo poliuretano, aluminio y papel, y laminados de los mismos. Preferentemente, estos revestimientos antiadherentes se han sometido a un tratamiento antiadherente usando una capa de compuesto que contiene silicón o una capa de compuesto que contiene flúor sobre la superficie en contacto con la capa de agente adhesivo para permitir fácilmente la liberación de la capa de agente adhesivo.

<Rotigotina y sal farmacéuticamente aceptable de la misma>

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en rotigotina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma como fármaco. En la presente invención, la forma de rotigotina contenida en la capa de agente adhesivo puede ser una forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede ser una sal farmacéuticamente aceptable de rotigotina que se ha desalado a una forma libre en la formulación durante la producción y/o después de la producción, o puede ser una de estas o una mezcla de dos o más de las mismas. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable de rotigotina incluyen sales de adición de ácido, y los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido bromhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico, sulfato de laurilo, ácido linolénico y ácido fumárico. Entre estos, la capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención contiene preferentemente rotigotina en forma libre.

En la presente invención, el contenido de rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma contenido en la capa de agente adhesivo (el contenido de rotigotina, el contenido de una sal farmacéuticamente aceptable de rotigotina, o el contenido total de las mismas si ambas están contenidas, en lo sucesivo en el presente documento son lo mismo) es, en términos de forma libre de rotigotina, preferentemente del 5 al 15 % en masa, más preferentemente del 7 al 12 % en masa, y aún más preferentemente del 8 al 10 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Cuando el contenido de rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es inferior al límite inferior, la permeabilidad cutánea de la rotigotina tiende a disminuir. Al mismo tiempo, cuando se supera el límite superior, existe una tendencia a que precipiten cristales de rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se forme un tipo amorfo y la fuerza adhesiva de la capa de agente adhesivo se reduzca fácilmente.

<Elastómero termoplástico a base de estireno>

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención contiene un elastómero termoplástico a base de estireno como agente base adhesivo. En particular cuando la capa de agente adhesivo en la constitución de la presente invención contiene un elastómero termoplástico a base de estireno, es posible incorporar rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de forma más estable en la capa de agente adhesivo en forma disuelta.

El elastómero termoplástico a base de estireno de acuerdo con la presente invención es un elastómero a base de estireno que presenta termoplasticidad y que presenta fluidez al ablandarse cuando se calienta, y que vuelve a un cuerpo elástico similar al caucho cuando se enfría. Entre estos, se prefiere un copolímero de bloque a base de estireno desde el punto de vista de una suficiente transmisión de pegajosidad y estabilidad en el tiempo.

Los ejemplos específicos del copolímero de bloque a base de estireno incluyen copolímero de bloque de estireno-butadieno, copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de bloque de estireno-isopreno, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero de bloque de estireno-etileno/butileno, copolímero de bloque de estireno-etileno/butileno-estireno, copolímero de bloque de estireno-etileno/propileno, copolímero de bloque de estireno-etileno/propileno-estireno, copolímero de bloque de estireno-isobutileno y copolímero de bloque de estireno-isobutileno-estireno, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más

en combinación. Cabe señalar que, en lo anterior, "etileno/butileno" indica un bloque de copolímero de etileno y butileno, y "etileno/propileno" indica un bloque de copolímero de etileno y propileno. Entre estos, el elastómero termoplástico a base de estireno de acuerdo con la presente invención es más preferentemente un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

5 El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno tiene un peso molecular promedio de viscosidad de preferentemente 30.000 a 2.500.000, y más preferentemente de 100.000 a 1.700.000. Cuando el peso molecular promedio de viscosidad es inferior al límite inferior, las propiedades de formulación del parche (particularmente la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo) tienden a disminuir. Al mismo tiempo, cuando se supera el límite superior, existe una tendencia a que se reduzca la compatibilidad con otros componentes contenidos en la capa de agente adhesivo, lo que dificulta la producción de un parche.

15 En la presente invención, el contenido del elastómero termoplástico a base de estireno contenido en la capa de agente adhesivo es preferentemente del 5 al 50 % en masa, más preferentemente del 10 al 40 % en masa, y aún más preferentemente del 10 al 30 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Cuando el contenido del elastómero termoplástico a base de estireno es inferior al límite inferior, la fuerza cohesiva y la capacidad de retención de la forma de la capa de agente adhesivo tienden a disminuir. Al mismo tiempo, cuando se supera el límite superior, existe una tendencia a que la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo aumente excesivamente, de manera que la fuerza adhesiva de la capa de agente adhesivo disminuye o disminuye la compatibilidad.

20 <Resina a base de petróleo · Resina a base de terpeno>

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención contiene además al menos uno seleccionado del grupo que consiste en resinas a base de petróleo y resinas a base de terpeno, en donde la resina a base de petróleo es una resina de hidrocarburo saturado alicíclico y la resina a base de terpeno es un polímero de pineno. En la presente invención, cuando la resina a base de petróleo y/o la resina a base de terpeno está contenida, se consigue un alto nivel de permeabilidad cutánea y, por otra parte, se suprime adicionalmente la producción de sustancias análogas a la rotigotina y la estabilidad en el tiempo mejora adicionalmente.

30 (Resina a base de petróleo)

Los ejemplos de la resina a base de petróleo de acuerdo con la presente invención incluyen resinas de petróleo sintéticas a base de C5 (tales como copolímero de al menos dos de isopreno, ciclopentadieno, 1,3-pentadieno y 1-penteno; copolímero de al menos dos de 2-penteno y dicitopentadieno; y resina a base de 1,3-pentadieno), Resinas de petróleo sintéticas a base de C9 (tales como copolímeros de al menos dos de indeno, estireno, metilindeno y α -metilestireno) y resina de petróleo sintética a base de dicitopentadieno (copolímero con isopreno y/o 1,3-pentadieno compuesto principalmente por dicitopentadieno). Además, los ejemplos incluyen Arkon P-70, Arkon P-85, Arkon P-90, Arkon P-100, Arkon P-115, Arkon P-125 (estos son nombres comerciales, fabricados por Arakawa Chemical Industries, Ltd.), y Escorez 8000 (nombre comercial, fabricado por Esso). Como resina a base de petróleo de acuerdo con la presente invención, puede usarse una de estas sola, o pueden usarse dos o más en combinación. Cuando hay presente una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, se obtiene fácilmente una adhesión adecuada a la piel, la sensación de uso es buena debido al poco olor y se suprime adicionalmente la producción de sustancias análogas a la rotigotina.

45 En la presente invención, la resina de hidrocarburo saturado alicíclico se refiere a una resina que es un homopolímero o copolímero de monómeros de hidrocarburo saturado alicíclico. La resina de hidrocarburo saturado alicíclico tiene un peso molecular promedio en peso de preferentemente 1.000 a 1.500, y más preferentemente 1.200 a 1.400.

50 (Resina a base de terpeno)

Como la resina a base de terpeno de acuerdo con la presente invención se usan polímeros de pineno (tales como polímeros de α -pineno y polímeros de β -pineno). Los ejemplos más específicos incluyen YS RESIN (tal como YS RESIN PXN (1150N, 300N), YS RESIN PX1000, YS RESIN TO125 y YS RESIN TO105), CLEARON P105, CLEARON M115, CLEARON K100 (estos son nombres comerciales, fabricados por YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.) y Tamanol 901 (nombre comercial, fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.), y puede usarse una de estas sola, o pueden usarse dos o más en combinación. Cuando la resina a base de terpeno de acuerdo con la presente invención es un polímero de pineno, se obtiene fácilmente una adhesión adecuada a la piel y la sensación de uso es buena debido al poco olor.

60 En la presente invención, el contenido de la resina a base de petróleo y/o la resina a base de terpeno contenida en la capa de agente adhesivo (el contenido de la resina a base de petróleo o la resina a base de terpeno, o el contenido total de las mismas si ambas están contenidas, en lo sucesivo en el presente documento son lo mismo) es preferentemente del 5 al 80 % en masa, más preferentemente del 10 al 70 % en masa, más preferentemente del 10 al 60 % en masa, y en particular preferentemente del 20 al 60 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Cuando el contenido de la resina a base de petróleo y/o la resina a base de terpeno es inferior al límite inferior, existe una tendencia a que la fuerza adhesiva de la capa de agente adhesivo y la adhesión a la piel

disminuyan, y el efecto de supresión de la producción de sustancias análogas a la rotigotina no se presenta de forma insuficiente. Al mismo tiempo, cuando se supera el límite superior, la capacidad de absorción transdérmica del fármaco y la capacidad de retención de la forma de la capa de agente adhesivo tienden a disminuir.

5 <Alcohol alifático>

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención contiene además un alcohol alifático. En la presente invención, el alcohol alifático se refiere a un alcohol alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado, monohídrico o dihidrico o superior.

10 El alcohol alifático de acuerdo con la presente invención es preferentemente monohídrico. Además, el número de átomos de carbono del alcohol alifático de acuerdo con la presente invención es preferentemente de 3 a 23 átomos de carbono y más preferentemente de 12 a 23 átomos de carbono, más preferentemente de 17 a 23 y en particular preferentemente de 19 a 21 desde el punto de vista de la estabilidad en el tiempo, y en particular preferentemente de 15 12 a 20 desde el punto de vista de la permeabilidad cutánea. Cuando el número de átomos de carbono del alcohol alifático es inferior al límite inferior, el punto de ebullición es bajo y, por lo tanto, es difícil mantener un contenido constante en la formulación, de manera que la estabilidad en el tiempo tiende a disminuir. Al mismo tiempo, cuando se supera el límite superior, la compatibilidad con el agente base adhesivo y otros componentes tiende a disminuir.

20 Los ejemplos del alcohol alifático de acuerdo con la presente invención incluyen isopropanol, alcohol hexílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, octildodecanol, alcohol oleílico, alcohol linolenílico y hexildecanol, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. Entre estos, el alcohol alifático de acuerdo con la presente invención es en particular preferentemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en octildodecanol y alcohol laurílico desde el punto de vista de que la permeabilidad cutánea de la rotigotina tiende a mejorar particularmente, además de los puntos de vista de estabilidad en el tiempo y compatibilidad descritos anteriormente.

30 En la presente invención, el contenido del alcohol alifático contenido en la capa de agente adhesivo es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 1 al 15 % en masa, más preferentemente del 1 al 10 % en masa, más preferentemente del 2 al 7 % en masa, y en particular preferentemente del 3 al 7 % en masa en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Cuando el contenido del alcohol alifático es inferior al límite inferior, la permeabilidad cutánea de la rotigotina tiende a disminuir. Al mismo tiempo, cuando se supera el límite superior, la compatibilidad con el agente base adhesivo y otros componentes tiende a disminuir.

35 <Polivinilpirrolidona reticulada>

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención contiene además polivinilpirrolidona reticulada (también denominada "PVP reticulada" o "crosprovidona").

40 Los ejemplos de la polivinilpirrolidona reticulada de acuerdo con la presente invención incluyen un polímero de N-vinilpirrolidona reticulada. El polímero de N-vinilpirrolidona puede ser un homopolímero o un copolímero, y los ejemplos del mismo incluyen un homopolímero de N-vinilpirrolidona y un copolímero de N-vinilpirrolidona y un monómero polifuncional. Entre estos, la polivinilpirrolidona reticulada de acuerdo con la presente invención es preferentemente un homopolímero reticulado de 1-vinil-2-pirrolidona (también denominada "crosprovidona"). Como crosprovidona, 45 pueden usarse las disponibles en el mercado, tales como Kollidon CL y Kollidon CL-M (fabricadas por BASF Japón); y Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10 y Polyplasdone INF-10 (fabricadas por ISP Japón).

50 En la presente invención, el contenido de polivinilpirrolidona reticulada contenida en la capa de agente adhesivo debe ser de 10 : 3 a 1 : 3 en una relación en masa con el contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma (contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina : contenido de la polivinilpirrolidona reticulada). Cuando el contenido de la polivinilpirrolidona reticulada con respecto a la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es inferior al límite inferior, precipitan cristales de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Al mismo tiempo, cuando se supera el límite superior, resulta difícil conseguir una permeabilidad cutánea de la rotigotina excelente. La relación de masa 55 (contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina : contenido de la polivinilpirrolidona reticulada) es preferentemente de 10 : 3 a 1 : 2,5, y más preferentemente de 10 : 3 a 1 : 2 desde el punto de vista de que la estabilidad en el tiempo y la permeabilidad cutánea de la rotigotina tienden a ser superiores.

60 Además, el contenido de la polivinilpirrolidona reticulada contenida en la capa de agente adhesivo es preferentemente del 3 al 25 % en masa, más preferentemente del 3 al 20 % en masa, y aún más preferentemente del 3 al 15 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Cuando el contenido de la polivinilpirrolidona reticulada es inferior al límite inferior, tienden a precipitar fácilmente cristales de rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Al mismo tiempo, si se supera el límite superior, existe una tendencia a 65 que disminuya la compatibilidad de la composición de capa de agente adhesivo en el momento de la producción, dificultando la producción.

<Componentes adicionales>

5 Siempre que los efectos de la presente invención no se vean afectados, la capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención puede contener además aditivos tales como fármacos adicionales distintos de la rotigotina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; agentes base adhesivos adicionales distintos del elastómero termoplástico a base de estireno; agentes de pegajosidad; potenciadores de la absorción; adsorbentes, agentes de desalado, plastificantes, solubilizantes, cargas, estabilizantes y conservantes.

10 (Fármacos adicionales)

Los ejemplos de los fármacos adicionales distintos de la rotigotina y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma incluyen analgésicos antiinflamatorios no esteroides (tales como diclofenaco, indometacina, ketoprofeno, felbinaco, loxoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, tiaprofeno, acetmetacina, sulindaco, etodolaco, tolmetina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, naproxeno, azapropazona, salicilato de metilo, salicilato de glicol, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib y amfenaco), analgésicos antipiréticos (tales como acetaminofeno), antihistamínicos (tales como difenhidramina, clorfeniramina, mequitazina y homoclorciclizina), antihipertensivos (tales como diltiazem, nicardipino, nilvadipino, metoprolol, bisoprolol y trandolapril), fármacos antiparkinsonianos (tales como pergolida, ropinirol, bromocriptina y selegilina), broncodilatadores (tales como tulobuterol, isoproterenol y salbutamol), agentes antialérgicos (tales como ketotifeno, loratadina, azelastina, terfenadina, cetirizina y acitazanolast), anestésicos locales (tales como lidocaína y dibucaína), medicamentos para el dolor neuropático (tales como pregabalina), analgésicos no narcóticos (buprenorfina, tramadol, pentazocina), analgésicos anestésicos (tales como morfina, oxicodona y fentanilo), agentes para los órganos urinarios (tales como oxibutinina y tamsulosina), agentes psicotrópicos (tales como promazina y clorpromazina), hormonas esteroideas (tales como estradiol, progesterona, noretisterona, cortisona e hidrocortisona), antidepresivos (tales como sertralina, fluoxetina, paroxetina y citalopram), fármacos contra la demencia (tales como donepezilo, rivastigmina y galantamina), antipsicóticos (tales como risperidona y olanzapina), estimulantes del sistema nervioso central (tales como metilfenidato), medicamentos para la osteoporosis (tales como raloxifeno y alendronato), fármacos para la prevención del cáncer de mama (tales como tamoxifeno), fármacos contra la obesidad (tales como mazindol y sibutramina), fármacos que mejoran el insomnio (tales como melatonina) y fármacos antirreumáticos (tales como actarit), y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación.

En la presente invención, considérese el caso en el que estos fármacos adicionales estén contenidos adicionalmente en la capa de agente adhesivo. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 10 % en masa o menos en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

35 (Agente base adhesivo adicional)

Los ejemplos de agentes base adhesivos adicionales distintos del elastómero termoplástico a base de estireno incluyen agentes base adhesivos a base de caucho distintos del elastómero termoplástico a base de estireno, agentes base adhesivos a base de acrílico y agentes base adhesivos a base de silicona, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación.

Los ejemplos de agentes base adhesivos a base de caucho distintos del elastómero termoplástico a base de estireno incluyen caucho de isopreno, poliisobutileno (PIB) y polibuteno, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. Entre estos, se prefiere usar poliisobutileno desde el punto de vista de que la pegajosidad y la fuerza cohesiva de la capa de agente adhesivo tienden a mejorar adicionalmente. En ese caso, se prefiere más que la relación en masa del elastómero termoplástico a base de estireno (más preferentemente copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno) con respecto al poliisobutileno (masa del elastómero termoplástico a base de estireno : masa de PIB) sea de 1 : 2 a 30 : 1 (además preferentemente dentro del intervalo de 1 : 1 a 10 : 1).

Los ejemplos de agentes base adhesivos de base acrílica se enumeran en el "Directorio de excipientes farmacéuticos japoneses 2016 (editado por el Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos de Japón)" como agentes adhesivos, tales como copolímero de ácido acrílico-éster de acrilato de octilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, copolímero de éster de acrilato-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, resina de copolímero de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acrilato de metilo-ácido acrílico-metacrilato de glicidilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-acrilato de hidroxietilo-metacrilato de glicidilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acrilamida de diacetona-metacrilato de acetoacetoxietilo-metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, polímero de base acrílica contenido en una solución de alcanolamina de resina acrílica, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación.

Los ejemplos de los agentes base adhesivos a base de silicona incluyen poldimetilsiloxano (tal como el polímero representado por MQ en la representación de la norma ASTM D-1418), polimetilvinilsiloxano (tal como el polímero representado por VMQ en la representación de la norma ASTM D-1418) y polimetilfenilsiloxano (tal como el polímero representado por PVMQ en la representación de la norma ASTM D-1418), y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación.

En la presente invención, considérese el caso en el que estos agentes base adhesivos adicionales estén contenidos adicionalmente. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 10 % en masa o menos en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

5 (Agente de pegajosidad)

El agente de pegajosidad se combina principalmente con el fin de aumentar la pegajosidad del agente base adhesivo. Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas de pegajosidad distintas de la resina a base de petróleo y la resina a base de terpeno, tales como resinas a base de colofonia, resinas a base de fenol y resinas a base de xileno, y una de éstas puede usarse sola, o pueden usarse dos o más en combinación. En la presente invención, considérese el caso en el que estos agentes de pegajosidad estén contenidos adicionalmente. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 10 % en masa o menos en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

15 (Potenciador de la absorción (potenciador de la absorción transdérmica))

Los ejemplos de los potenciadores de la absorción incluyen aquellos que tienen el efecto de promover la absorción transdérmica de fármacos distintos del alcohol alifático, tales como ácidos grasos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos o éteres de alcoholes alifáticos; ácidos orgánicos aromáticos; alcoholes aromáticos; ésteres o éteres de ácidos orgánicos aromáticos; aceites de ricino hidrogenados POE; lecitinas; fosfolípidos; derivados del aceite de soja; y triacetina, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. En la presente invención, considérese el caso en el que estos potenciadores de la absorción estén contenidos adicionalmente. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 10 % en masa o menos en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

(Aditivo)

[Adsorbente]

Los ejemplos de los adsorbentes incluyen sustancias higroscópicas inorgánicas y/u orgánicas, y ejemplos más específicos de los mismos incluyen minerales tales como talco, caolín y bentonita; compuestos de silicio tales como sílice pirógena (tal como AEROSIL (marca registrada)) y sílice hidratada; compuestos metálicos tales como óxido de cinc y gel de hidróxido de aluminio seco; ácidos débiles tales como ácido láctico y ácido acético; azúcares tales como dextrina; y polímeros tales como polivinilpirrolidona (PVP no reticulada), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, polímero de carboxivinilo y copolímero de metacrilato de butilo-metacrilato de metilo, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. En la presente invención, considérese el caso en el que estos adsorbentes estén contenidos adicionalmente en la capa de agente adhesivo. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 10 % en masa o menos en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

[Agente de desalado]

El agente de desalado se mezcla principalmente con el fin de convertir todo o parte del fármaco básico en una forma libre. Un agente de desalado de este tipo es preferentemente, por ejemplo, una sustancia básica, y más preferentemente un agente de desalado que contiene iones metálicos o un agente de desalado que contiene átomos de nitrógeno básico en el caso de combinar una sal de adición de ácido de un fármaco como el fármaco para obtener una formulación que contiene un fármaco en forma libre. Los ejemplos del agente de desalado que contiene iones metálicos incluyen acetato de sodio (incluyendo acetato de sodio anhidro), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, citrato de sodio y lactato de sodio, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. Cabe señalar que la capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención puede contener además un compuesto derivado del fármaco básico y el agente de desalado (por ejemplo, cuando se combinan clorhidrato de rotigotina y acetato de sodio, clorhidrato de sodio). En la presente invención, considérese el caso en el que estos agentes de desalado y compuestos derivados de fármacos básicos y agentes de desalado estén contenidos adicionalmente en la capa de agente adhesivo. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 10 % en masa o menos en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

[Plastificante]

El plastificante se combina principalmente con el fin de ajustar las propiedades adhesivas de la capa de agente adhesivo, las características de flujo en la producción de la capa de agente adhesivo y las características de absorción transdérmica del fármaco. Los ejemplos de un plastificante de este tipo incluyen aceites de silicona; aceites a base de petróleo tales como aceites de proceso paraafínicos, aceites de proceso de nafteno y aceites de proceso aromáticos; escualano, escualeno; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de resina y aceite de cacahuete; ésteres de ácidos dibásicos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos

tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; y dietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. Entre estos, como plastificantes se prefieren el aceite de silicona, la parafina líquida y el polibuteno líquido. En la presente invención, considérese el caso en el que los plastificantes estén contenidos adicionalmente en la capa de agente adhesivo. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 5 al 30 % en masa, y más preferentemente del 10 al 20 % en masa en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, desde el punto de vista de mejorar la fuerza adhesiva de la capa de agente adhesivo y/o aliviar la irritación local durante la liberación.

[Solubilizante · Carga]

Los ejemplos de los solubilizantes incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético y tensioactivos, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. Además, la carga se combina principalmente con el fin de ajustar la fuerza adhesiva de la capa de agente adhesivo, y los ejemplos de la carga incluyen hidróxido de aluminio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio; silicatos tales como silicato de aluminio y silicato de magnesio; y ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, cincato de calcio, óxido de cinc y óxido de titanio, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación.

[Estabilizante]

Los ejemplos de los estabilizantes incluyen ácido ascórbico, sales metálicas o ésteres de los mismos (preferentemente sales de sodio y ésteres de palmitato), ácido isoascórbico o sales metálicas del mismo (preferentemente sales de sodio), ácido etilendiaminotetraacético o sales metálicas del mismo (preferentemente sales cálcicas disódicas y sales tetrasódicas), cisteína, acetilcisteína, 2-mercaptobencimidazol, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, galato de propilo, pentaeritritil-tetraquis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)propionato], 3-mercapto-1,2-propanodiol, acetato de tocoferol, timol, lecitina de soja, rutina, ácido dihidroxibenzoico, dicloroisocianurato de potasio, quercetina, hidroquinona, sales metálicas de ácido hidroximetanosulfínico (preferentemente sales de sodio), metabisulfitos metálicos (tales como sales de sodio), sulfitos metálicos (preferentemente sales de sodio) y tiosulfatos metálicos (preferentemente sal de sodio), y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación. En lo anterior, los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio y sales de magnesio. Además, los ejemplos de ésteres incluyen ésteres de palmitato, ésteres de estearato y ésteres de miristato.

En la presente invención, preferentemente, la capa de agente adhesivo contiene además el estabilizante desde el punto de vista de que la estabilidad con el tiempo tiende a mejorar adicionalmente. En este caso, el contenido del estabilizante es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 0,001 al 5 % en masa, más preferentemente del 0,005 al 3 % en masa, y aún más preferentemente del 0,01 al 2 % en masa en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Cuando el contenido del estabilizante supera el límite superior, pueden reducirse las propiedades de la capa de agente adhesivo, tales como la adhesividad. Al mismo tiempo, cuando no se alcanza el límite inferior, el efecto estabilizante del estabilizante tiende a ser insuficiente.

[Conservante]

Los ejemplos de conservantes incluyen derivados del ácido paraoxibenzoico, alcohol bencílico, fenol y cresol, y puede usarse uno de estos solo, o pueden usarse dos o más en combinación.

Considérese el caso en el que los aditivos anteriores estén contenidos adicionalmente en la capa de agente adhesivo. El contenido de los mismos es, en el caso de dos o más clases, preferentemente del 40 % en masa o menos, y más preferentemente del 30 % en masa o menos en total con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

La capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención tiene una masa por unidad de área (área de la superficie adhesiva) de preferentemente 20 a 200 g/m², más preferentemente de 30 a 100 g/m² y aún más preferentemente de 30 a 70 g/m². Además, el área de la superficie adhesiva de la capa de agente adhesivo de acuerdo con la presente invención puede ajustarse apropiadamente dependiendo del propósito del tratamiento y el objetivo de la aplicación, y por lo general está en el intervalo de 0,5 a 200 cm².

El parche que contiene rotigotina de la presente invención puede producirse empleando apropiadamente un método de producción de parches conocido. Por ejemplo, en primer lugar, se amasan rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el elastómero termoplástico a base de estireno, la resina a base de petróleo y/o la resina a base de terpeno, el alcohol alifático, la polivinilpirrolidona reticulada y opcionalmente un disolvente y los componentes adicionales de manera habitual para obtener una composición de capa de agente adhesivo uniforme. En el caso de usar una forma libre de rotigotina como la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden usarse cristales de tipo I, cristales de tipo II, o una forma amorfa de los mismos, o puede usarse una mezcla de al menos dos o más de los cristales de tipo I, cristales de tipo II y forma amorfa. Además, como la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, pueden usarse aquellas disueltas en el disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen etanol anhidro, tolueno, heptano, metanol, acetato de etilo, hexano y una mezcla de al menos dos o más de estos.

A continuación, esta composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre la superficie (por lo general sobre una superficie) de la capa de refuerzo hasta una masa deseada por unidad de área, y después el disolvente se seca y se elimina calentando según sea necesario para formar una capa de agente adhesivo, que después se corta en la forma deseada según sea necesario. De este modo, es posible obtener el parche de la presente invención.

5 Además, el método para producir un parche que contiene rotigotina de la presente invención puede incluir además una etapa de unir el revestimiento antiadherente a la superficie de la capa de agente adhesivo opuesta a la capa de refuerzo, incluyendo la etapa primero aplicar la composición de capa de agente adhesivo sobre una superficie del revestimiento antiadherente hasta una masa deseada por unidad de área para formar una capa de agente adhesivo, después unir la capa de refuerzo a la superficie de la capa de agente adhesivo opuesta al revestimiento antiadherente y cortar la unidad en una forma deseada según sea necesario, obteniendo de este modo el parche de la presente invención. Por otra parte, el parche obtenido puede encerrarse en un recipiente de acondicionamiento de conservación (tal como una bolsa laminada de aluminio) según sea necesario para formar un envase.

15 [Ejemplos]

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe más específicamente basándose en Ejemplos y Ejemplos comparativos. Cabe señalar que, en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, la prueba de permeación cutánea, la evaluación de la precipitación de cristales y la calorimetría diferencial de barrido se realizaron mediante los siguientes métodos.

<Prueba de penetración cutánea (Prueba de penetración cutánea en ratones sin pelo *in vitro*)>

25 En primer lugar, al lado del estrato córneo de un trozo de piel sin grasa obtenida pelando la piel del cuerpo del ratón sin pelo para eliminar la grasa, se le unió un parche cortado en un cuadrado de 1,0 cm² con el revestimiento antiadherente quitado. De esta manera, se preparó una muestra de prueba. Esto se colocó en una celda de difusión de tipo de flujo continuo de manera que el lado de la dermis estuviera en contacto con la solución receptora, y la celda se llenó con una solución receptora (solución salina tamponada con fosfato). A continuación, la solución receptora se envió a un caudal de aproximadamente 5 ml/h mientras se hacía circular agua tibia alrededor de la periferia exterior de manera que la solución receptora se mantuviera a 32 °C, y la solución receptora se recogió cada dos horas hasta 30 24 horas. La concentración de rotigotina en la solución receptora recogida se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y se usó la siguiente fórmula:

35 cantidad de permeación cutánea de rotigotina (µg/cm²) = {concentración de rotigotina en la solución receptora (µg/ml) x caudal (ml)}/área del parche (cm²)

para calcular la tasa de permeación cutánea de la rotigotina por unidad de área de la capa de agente adhesivo, obteniendo de este modo la tasa de permeación cutánea por hora (tasa de permeación cutánea (µg/cm²/h)). Cada medición se realizó en dos muestras de prueba, y el promedio de los valores máximos de tasa de permeación cutánea en 24 horas se definió como la tasa máxima de permeación cutánea (J_{máx}).

<Evaluación de la precipitación de cristales>

45 El parche obtenido en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se encerró en una bolsa laminada de aluminio para preparar una muestra de prueba, que se almacenó a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 3 días o 6 meses, y la superficie de la capa de agente adhesivo después del almacenamiento se observó visualmente y con un microscopio óptico. La condición de precipitación de cristales y la presencia o ausencia de partículas amorfas en la superficie de cada capa de agente adhesivo se evaluaron basándose en los siguientes criterios:

- A: no se observan visualmente ni con un microscopio óptico partículas cristalinas ni amorfas, y
- B: se observan visualmente o con un microscopio óptico partículas cristalinas y/o amorfas.

55 Cada evaluación se realizó en dos muestras de prueba, pero no hubo diferencia entre las dos muestras de prueba obtenidas en cada uno de los siguientes Ejemplos y Ejemplos Comparativos, y los resultados de la evaluación fueron como se muestran en las siguientes tablas.

<Calorimetría diferencial de barrido (Medición de DSC)>

60 En primer lugar, los cristales de tipo I y los cristales de tipo II de rotigotina (forma libre) se calentaron a una velocidad de aumento de temperatura de 10 °C/min de 10 °C a 120 °C con un calorímetro diferencial de barrido ("Q-2000", fabricado por TA Instruments), realizando de este modo la medición de DSC. Los picos observados en los termogramas obtenidos se usaron para determinar los picos del punto de fusión endotérmico (puntos de fusión), que fueron de 78,56 °C para el tipo I y 97,40 °C para el tipo II. La Fig. 1 muestra los resultados de la medición de DSC para los cristales de tipo I de forma libre de rotigotina, y la Fig. 2 muestra los resultados de la medición de DSC para los cristales de tipo II de forma libre de rotigotina.

A continuación, se cortó una porción final de cada uno de los parches inmediatamente después de la producción y 6 meses después de la producción (el parche se selló en una bolsa laminada de aluminio y se almacenó a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 6 meses), y se usó una microespátula para despegar de la capa de refuerzo la capa de agente adhesivo, que se selló en un recipiente hermético. Este se sometió a una medición de DSC mientras se calentaba a una velocidad de aumento de temperatura de 10 °C/min de 10 °C a 120 °C con el calorímetro de barrido diferencial anterior. Se observaron los picos del punto de fusión endotérmico a aproximadamente 78,56 °C y 97,4 °C y el desplazamiento del valor basal. Cabe señalar que, en el termograma obtenido mediante medición de dSCDSC, un pico de punto de fusión endotérmico observado indica que el fármaco contenido en la capa de agente adhesivo es cristalino, un desplazamiento de valor basal observado indica que el fármaco contenido en la capa de agente adhesivo es amorfo, y la situación en la que no se observa ninguno de ellos indica que el fármaco contenido en la capa de agente adhesivo está en una forma totalmente disuelta.

(Ejemplo 1)

En primer lugar, a una cantidad adecuada de disolvente (etanol absoluto y tolueno), se le añadieron 9,0 partes en masa de rotigotina (forma libre), 14,5 partes en masa de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, 6,2 partes en masa de poliisobutileno, 45,7 partes en masa de resina de hidrocarburo saturado alicíclico, 16,6 partes en masa de parafina líquida, 5 partes en masa de octildodecanol y 3 partes en masa de polivinilpirrolidona reticulada (PVP reticulada) y se mezclaron para obtener una composición de capa de agente adhesivo. A continuación, la composición de capa de agente adhesivo obtenida se aplicó sobre un revestimiento antiadherente (película de tereftalato de polietileno sometida a tratamiento antiadherente), y el disolvente se eliminó secando hasta una masa por unidad de área de 50 g/m², formando de este modo una capa de agente adhesivo. Se apiló una capa de refuerzo (película de tereftalato de polietileno) sobre la superficie de la capa de agente adhesivo obtenida opuesta al revestimiento antiadherente para obtener un parche formado por un apilamiento de capa de refuerzo/capa de agente adhesivo/revestimiento antiadherente en este orden.

(Ejemplos 2 a 3 y Ejemplos comparativos 1 a 3)

Cada parche se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las composiciones que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Los parches obtenidos en los Ejemplos 1 a 3 y los Ejemplos Comparativos 1 a 3 se sometieron a una prueba de permeación cutánea y una evaluación de precipitación de cristales (3 días después de la producción). La Tabla 1 muestra los resultados junto con las composiciones (excluyendo el disolvente) de las composiciones de capa de agente adhesivo de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

[Tabla 1]

	Ejemplo Comparativo			Ejemplo		
	1	2	3	1	2	3
Composición de capa de agente adhesivo [Partes en masa]						
Rotigotina	9	9	9	9	9	9
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	15,9	15,1	14,9	14,5	14,2	13,1
Poliisobutileno	6,8	6,4	6,3	6,2	6,1	5,7
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	50,1	47,3	46,8	45,7	44,5	42,2
Parafina líquida	18,2	17,2	17,0	16,6	16,2	15,0
Octildodecanol	-	5	5	5	5	5
PVP reticulada	-	-	1	3	5	10
Total	100	100	100	100	100	100
Evaluación						
Tasa máxima de permeación cutánea (J _{máx}) [µg/cm ² /h]	11,7	17,2	18,4	15,6	13,5	12,9
Evaluación de precipitación de cristales (Día 3)	B	B	B	A	A	A

En los parches obtenidos en los Ejemplos 1 a 3, las partículas cristalinas y amorfas no se confirmaron incluso después de 3 días desde la producción. Además, cuando la medición de DSC de la capa de agente adhesivo se realizó en los parches obtenidos en los Ejemplos 1 a 3, no se observó ningún pico de punto de fusión endotérmico derivado de

cristales ni ningún desplazamiento de valor basal debido a la transición vítrea derivada de sustancias amorfas inmediatamente después de la producción y 6 meses después de la producción, pero se confirmó que la rotigotina estaba contenida en forma totalmente disuelta en la capa de agente adhesivo. La Fig. 3 muestra los resultados de realizar una medición de DSC en la capa de agente adhesivo del parche obtenido en el Ejemplo 3 después de 6 meses desde la producción. Por otro lado, en los parches obtenidos en los Ejemplos Comparativos 1 a 3, la precipitación de cristales se confirmó inmediatamente después de la producción. Además, cuando la medición de DSC de la capa de agente adhesivo del parche se realizó en los parches inmediatamente después de la producción obtenida en los Ejemplos Comparativos 1 a 3, se observó un pico de punto de fusión endotérmico derivado de cristales.

10 (Ejemplos comparativos 4 a 11)

Cada parche se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las composiciones que se muestran en la Tabla 2 a continuación. En la Tabla 2, el éster de colofonia hidrogenado utilizado fue "KE-311 (fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.)", el copolímero E de metacrilato de aminoalquilo utilizado fue "EUDRAGIT (fabricado por Evonik)", el copolímero de acetato de vinilovinilpirrolidona utilizado fue "Kollidon VA-64 (fabricado por BASF)", y el copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol utilizado fue "Soluplus (fabricado por BASF)".

20 Los parches obtenidos en los Ejemplos Comparativos 4 a 11 se sometieron a una prueba de permeación cutánea y una evaluación de precipitación de cristales (3 días después de la producción). La Tabla 2 muestra los resultados junto con las composiciones (excluyendo el disolvente) de las composiciones de capa de agente adhesivo de los Ejemplos Comparativos. En la Tabla 2, la tasa máxima de permeación cutánea se indica mediante un valor cuando la tasa máxima de permeación cutánea en el Ejemplo 3 anterior se establece en 100, y la Tabla 2 también muestra, como referencia, la composición de la composición de la capa de agente adhesivo del Ejemplo 3 y los resultados de la prueba de permeación cutánea y la evaluación de la precipitación de cristales.

[Tabla 2]

Composición de capa de agente adhesivo [Partes en masa]	Ejemplo 3	Ejemplo Comparativo									
		4	5	6	7	8	9	10	11		
Rotigolina	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	13,1	13,1	13,1	14,2	14,2	14,2	14,2	13,1	14,2	13,1	13,1
Poliisobutileno	5,7	5,7	5,7	6,1	6,1	6,1	6,1	5,7	6,1	5,7	5,7
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	42,2	-	42,2	44,5	44,5	44,5	44,5	42,2	44,5	42,2	42,2
Éster de colofonia hidrogenado	-	42,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Parafina líquida	15,0	15,0	15,0	16,2	16,2	16,2	16,2	15,0	16,2	15,0	15,0
Octilododecanol	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PVP reticulada	10	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVP no reticulada	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Copolímero E de metacrilato de aminoalquilo	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-
Carboximetilcelulosa	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-
Copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona	-	-	-	-	-	-	5	10	-	-	-
Copolímero de injerto de polivinilcaproactama-Acetato de polivinilo-poli(etienglicol)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	10
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Evaluación											
Tasa máxima de permeación cutánea (J _{máx}) [En comparación con el Ejemplo 3]	100	42,4	65,2	65,1	44,2	72,9	58,1	45,0	27,1		
Evaluación de precipitación de cristales (Día 3)	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

(Ejemplos de referencia 1 a 21)

5 Cada parche se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las composiciones que se muestran en la Tabla 3 a continuación. Como los potenciadores de la absorción que se muestran en la Tabla 3, se usaron los potenciadores de la absorción mostrados en la Tabla 4 a continuación.

10 La Tabla 3 muestra las composiciones (excluyendo el disolvente) de las composiciones de capa de agente adhesivo en los Ejemplos de referencia 1 a 21. Además, la Tabla 4 muestra los resultados de la prueba de permeación cutánea y la evaluación de precipitación de cristales (3 días después de la producción) de los parches obtenidos en los Ejemplos de Referencia 1 a 21 junto con los potenciadores de la absorción utilizados en los Ejemplos de Referencia.

[Tabla 3]

Composición de capa de agente adhesivo [Partes en masa]	Ejemplos de referencia 1 a 21
Rotigotina	9
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	15,4
Poliisobutileno	6,6
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	48,4
Parafina líquida	17,6
Potenciador de la absorción	3
Total	100

{Tabla 4}

Ejemplo de referencia	Potenciador de la absorción	Tasa máxima de permeación cutánea (Jmáx) [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	Evaluación de precipitación de cristales (Día 3)
1	Isopropanol (C3)	13,6	B
2	Alcohol hexílico (C6)	13,2	B
3	Alcohol laurílico (C12)	18,6	B
4	Alcohol mirístico (C14)	14,2	B
5	Alcohol cetílico (C16)	12,3	B
6	Alcohol estearílico (C18)	12,7	B
7	Alcohol isoestearílico (C18)	12,9	B
8	Octildodecanol (20)	17,6	B
9	Alcohol oleílico (C18, insaturado)	15,1	B
10	Dietanolamina	10,1	B
11	Triisopropanolamina	5,7	B
12	Diisopropanolamina	5,7	B
13	Isopropanolamine	6,8	B
14	Betaina de ácido laurildimetilaminoacético	11,0	B
15	Monoleato de glicerol	11,8	B
16	Laurato de sorbitán	11,0	B
17	Ácido alginico	11,4	B
18	Ácido sórbico	5,7	A
19	Ácido palmítico	7,1	A
20	Ácido láctico	4,5	A
21	Dimetilsulfóxido	10,8	B

Como se muestra en los resultados de la medición de DSC, así como en la Tabla 1 y las Fig. 1 a 3, se confirmó que, en el parche de la presente invención, el fármaco estaba contenido en la capa de agente adhesivo en una forma disuelta inmediatamente después de la producción, la precipitación de cristales se suprimió incluso después del almacenamiento y se logró un nivel alto de permeabilidad cutánea.

5 Por otro lado, cuando no contenía polivinilpirrolidona reticulada o cuando el contenido de la polivinilpirrolidona reticulada estaba fuera del intervalo de acuerdo con la presente invención (Ejemplos comparativos 1 a 3), precipitaron cristales de rotigotina, y cuando se usó un solubilizante convencionalmente conocido por tener una función de disolución de cristales en lugar de polivinilpirrolidona reticulada (Ejemplos comparativos 5 a 11), no se confirmó la precipitación de cristales de rotigotina, pero la permeabilidad cutánea de la rotigotina se redujo significativamente, como se muestra en la Tabla 2. Además, cuando se usó un éster de colofonia hidrogenado como agente de pegajosidad en lugar de la resina de hidrocarburo saturado alicíclico (Ejemplo comparativo 4), la permeabilidad cutánea de la rotigotina se redujo significativamente. Por otra parte, cuando no contenía alcohol alifático (Ejemplo comparativo 1), se confirmó que la permeabilidad cutánea de la rotigotina se redujo significativamente y, además, se sugirió que cuando se usó otro potenciador de la absorción en lugar del alcohol alifático (Ejemplos de referencia 10 a 21), la permeabilidad cutánea de la rotigotina se redujo.

(Ejemplos 4 a 6)

20 Cada parche se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las composiciones que se muestran en la Tabla 5 a continuación. Los parches obtenidos en los Ejemplos 4 a 6 se sometieron a una prueba de permeación cutánea y una evaluación de precipitación de cristales (6 meses después de la producción). La Tabla 5 muestra los resultados junto con las composiciones (excluyendo el disolvente) de las composiciones de capa de agente adhesivo de los Ejemplos.

25 [Tabla 5]

	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Composición de capa de agente adhesivo [Partes en masa]			
Rotigotina	9	9	9
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	13,3	13,2	13,6
Poliisobutileno	5,7	5,6	5,9
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	41,55	41,45	42,70
Parafina líquida	15,2	15,1	15,5
Octildodecanol	5	5	3
PVP reticulada	10	10	10
Estabilizante (2-Mercaptobencimidazol)	0,25	0,65	0,30
Total	100	100	100
Evaluación			
Tasa máxima de permeación cutánea (J _{máx}) [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	13,3	12,7	13,7
Evaluación de precipitación de cristales (Mes 6)	A	A	A

Como se muestra en la Tabla 5, en los parches obtenidos en los Ejemplos 4 a 6, las partículas cristalinas y amorfas no fueron confirmadas incluso después de 6 meses de la producción.

30 (Ejemplos 7 y 8 y Ejemplo Comparativo 12)

35 Cada parche se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las composiciones que se muestran en la Tabla 6 a continuación. En la Tabla 6, la resina a base de terpeno utilizada fue "YS RESIN PX1150N (fabricada por YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.)", y el éster de colofonia hidrogenado utilizado fue "KE-311 (fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd.)".

40 Los parches obtenidos en los Ejemplos 7 y 8 y el Ejemplo Comparativo 12 se sometieron a una prueba de permeación cutánea y una evaluación de precipitación de cristales (después de 6 meses de producción). Además, en la evaluación de la precipitación de cristales, la superficie de la capa de agente adhesivo después del almacenamiento se observó sólo visualmente, y el estado de la superficie de cada capa de agente adhesivo se evaluó basándose en los siguientes criterios:

- 45 A: no se observan visualmente partículas (partículas cristalinas y partículas amorfas), y
 B: se observan visualmente partículas (partículas cristalinas y/o amorfas)

La Tabla 6 muestra los resultados junto con las composiciones (excluyendo el disolvente) de las composiciones de capa de agente adhesivo de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

[Tabla 6]

	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 12
Composición de capa de agente adhesivo [Partes en masa]			
Rotigotina	9	9	9
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	13,3	13,3	13,3
Poliisobutileno	5,7	5,7	5,7
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	41,5	-	-
Resina a base de terpeno	-	41,5	-
Ester de colofonia hidrogenado	-	-	41,5
Parafina líquida	15,2	15,2	15,2
Octildodecanol	5	5	5
PVP reticulada	10	10	10
Estabilizante (2-Mercaptobencimidazol)	0,3	0,3	0,3
Total	100	100	100
Evaluación			
Tasa máxima de permeación cutánea (J _{máx}) [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	15,8	13,6	6,7
Evaluación de precipitación de cristales (Mes 6)	A	A	A

5 Como se muestra en la Tabla 6, en los parches obtenidos en los Ejemplos 7 y 8 usando resinas a base de petróleo y resinas a base de terpeno, se confirmó que la precipitación de cristales se suprimió incluso después del almacenamiento y que se logró un nivel alto de permeabilidad cutánea. Al mismo tiempo, cuando se usó el éster de colofonia hidrogenado (Ejemplo comparativo 12), se confirmó que la permeabilidad cutánea de la rotigotina se redujo significativamente como en el Ejemplo comparativo 4.

(Ejemplos 9 a 12)

15 Cada parche se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las composiciones que se muestran en la Tabla 7 a continuación. Los parches obtenidos en los Ejemplos 9 a 12 se sometieron a una prueba de permeación cutánea y una evaluación de precipitación de cristales (3 días después de la producción). Cabe señalar que la evaluación de precipitación de cristales se realizó de la misma manera que en los Ejemplos 7 a 8 y el Ejemplo Comparativo 12 excepto por que el período de almacenamiento se estableció en 3 días. La Tabla 7 muestra los resultados junto con las composiciones (excluyendo el disolvente) de las composiciones de capa de agente adhesivo de los Ejemplos.

[Tabla 7]

	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Composición de capa de agente adhesivo [Partes en masa]				
Rotigotina	9	9	9	9
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	13,3	13,3	13,3	13,3
Poliisobutileno	5,7	5,7	5,7	5,7
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	41,8	41,8	41,8	41,8
Parafina líquida	15,2	15,2	15,2	15,2
Octildodecanol	5	-	-	-
Alcohol isoestearílico	-	5	-	-
Hexildecanol	-	-	5	-

Alcohol laurílico	-	-	-	5
PVP reticulada	10	10	10	10
Total	100	100	100	100
Evaluación				
Tasa máxima de permeación cutánea (J _{máx}) [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]	12,5	13,6	13,7	13,7
Evaluación de precipitación de cristales (Día 3)	A	A	A	A

Como se muestra en la Tabla 7, en los parches obtenidos en los Ejemplos 9 a 12 usando un alcohol alifático, se confirmó que la precipitación de cristales se suprimió incluso después del almacenamiento y que se logró un nivel alto de permeabilidad cutánea.

5

(Ejemplos 13 y 14)

Cada parche se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que la composición de la capa de agente adhesivo se cambió a las composiciones que se muestran en la Tabla 8 a continuación. Los parches obtenidos en los Ejemplos 13 y 14 y los parches obtenidos en el Ejemplo 6 anterior se sometieron a una prueba de permeación cutánea y una evaluación de precipitación de cristales (3 días después de la producción). Cabe señalar que, en la prueba de permeación cutánea, se descongeló un trozo de piel humana congelada a temperatura ambiente en lugar del trozo de piel sin grasa del cuerpo de un ratón sin pelo para eliminar la grasa subcutánea, y después se usó un trozo de piel sin grasa cortado a un espesor de aproximadamente 500 μm con un dermatoma. Además, la evaluación de precipitación de cristales se realizó de la misma manera que en los Ejemplos 7 a 8 y el Ejemplo Comparativo 12 excepto por que el período de almacenamiento se estableció en 3 días. La Tabla 8 muestra los resultados junto con las composiciones (excluyendo el disolvente) de las composiciones de capa de agente adhesivo de los Ejemplos. En la Tabla 8, la tasa máxima de permeación cutánea se indica mediante un valor cuando la tasa máxima de permeación cutánea en el Ejemplo 6 se establece en 100, y la Tabla 8 también muestra, como referencia, la composición de la composición de capa de agente adhesivo del mismo Ejemplo 6.

20

[Tabla 8]

	Ejemplo 6	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Composición de capa de agente adhesivo [Partes en masa]			
Rotigotina	9	9	9
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	13,6	13,2	12,9
Poliisobutileno	5,9	5,7	5,5
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	42,7	41,7	40,6
Parafina líquida	15,5	15,1	14,7
Octildodecanol	3	5	7
PVP reticulada	10	10	10
Estabilizante (2-Mercaptobencimidazol)	0,3	0,3	0,3
Total	100	100	100
Evaluación			
Tasa máxima de permeación cutánea (Humana, J _{máx}) [En comparación con el Ejemplo 6]	100	93,6	92,6
Evaluación de precipitación de cristales (Día 3)	A	A	A

Como se muestra en la Tabla 8, en los parches obtenidos en los Ejemplos 13 y 14, se confirmó que la precipitación de cristales se suprimió incluso después del almacenamiento y que se logró un nivel alto de permeabilidad cutánea, como en el parche obtenido en el Ejemplo 6.

25

[Aplicabilidad industrial]

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención hace posible proporcionar un parche que contiene rotigotina que contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma disuelta en una capa de agente adhesivo y que tiene una estabilidad en el tiempo y una permeabilidad cutánea de la rotigotina excelentes.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche que contiene rotigotina que comprende: una capa de refuerzo; y una capa de agente adhesivo, en donde la capa de agente adhesivo contiene rotigotina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en forma disuelta, la capa de agente adhesivo contiene además un elastómero termoplástico a base de estireno, una resina a base de petróleo y/o una resina a base de terpeno, un alcohol alifático y una polivinilpirrolidona reticulada, la resina a base de petróleo es una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, la resina a base de terpeno es un polímero de pineno y
- 10 en la capa de agente adhesivo, una relación en masa de un contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina y un contenido de la polivinilpirrolidona reticulada (contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en términos de forma libre de rotigotina : contenido de la polivinilpirrolidona reticulada) es de 10 : 3 a 1 : 3.
- 15 2. El parche que contiene rotigotina de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcohol alifático tiene de 12 a 23 átomos de carbono.
- 20 3. El parche que contiene rotigotina de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el contenido de la rotigotina y/o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la capa de agente adhesivo en términos de forma libre de rotigotina es del 5 al 15 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.
- 25 4. El parche que contiene rotigotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde un contenido de la resina a base de petróleo y/o la resina a base de terpeno en la capa de agente adhesivo es del 5 al 80 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.
- 30 5. El parche que contiene rotigotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde un contenido del alcohol alifático en la capa de agente adhesivo es del 1 al 15 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.
6. El parche que contiene rotigotina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la capa de agente adhesivo contiene además un estabilizante.

Fig. 1

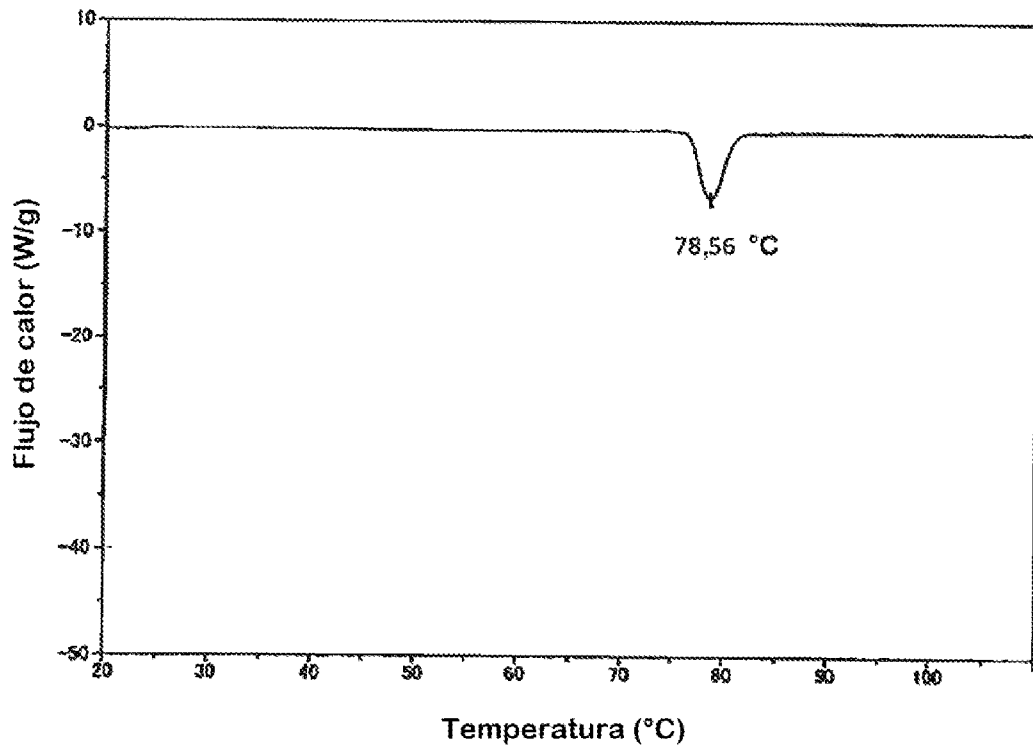


Fig. 2

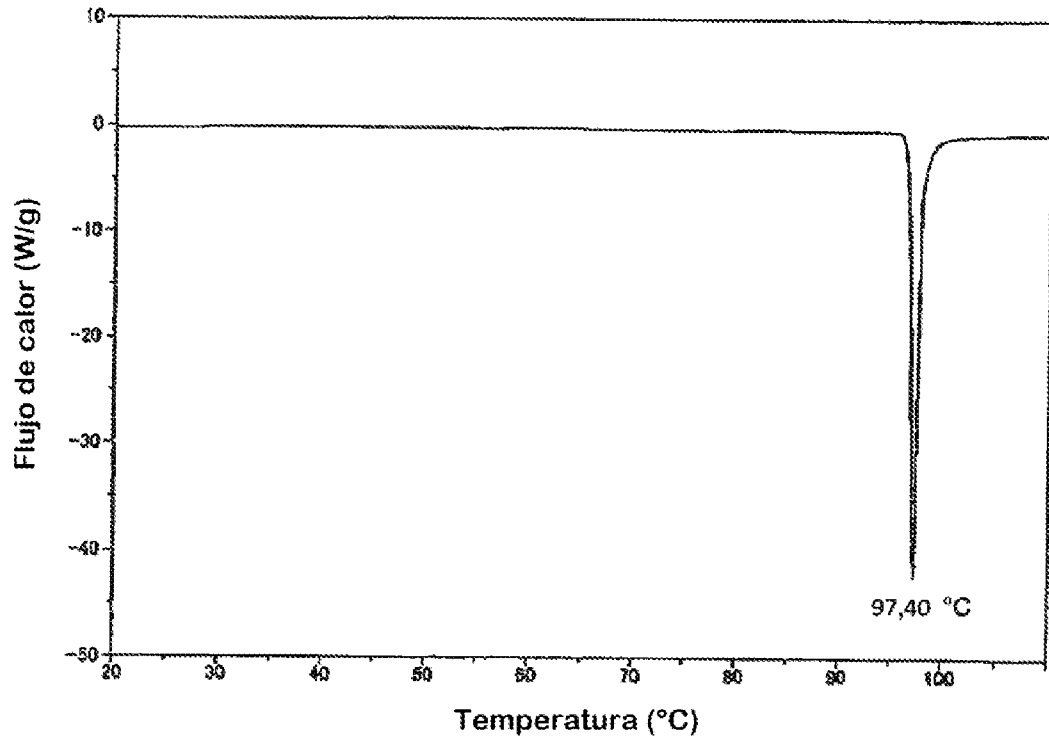


Fig. 3

