

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 290**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)

A61F 13/02 (2006.01)

A61K 8/18 (2006.01)

C09J 7/02 (2006.01)

C09J 133/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2005 E 05730606 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **10.01.2007 EP 1741448**

54 Título: **Adhesivo piezosensible reticulable para la piel**

30 Prioridad:

13.04.2004 JP 2004147022

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

11.02.2013

73 Titular/es:

**NIPRO PATCH CO., LTD. (100.0%)
8-1 MINAMISAKAE-CHO
KASUKABE-SHI, SAITAMA-KEN, JP**

72 Inventor/es:

**KAMIYAMA, FUMIO;
QUAN, YING, SHU;
KAWAMURA, NAOHISA y
SAWADA, HIDENORI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 395 290 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

Adhesivo piezosensible reticulable para la piel

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un adhesivo piezosensible reticulable para la piel, a una lámina adhesiva piezosensible reticulable para la piel que lo emplea, a una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel, y a un procedimiento para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel.

Antecedentes de la técnica

10 Las láminas adhesivas piezosensibles para la piel, en general, deben adherirse de forma segura durante aproximadamente 24 horas después de aplicarse a la piel y también deben adherirse sin que se desprendan durante la transpiración y el lavado. Además, para su retirada, deben desprenderse con una cantidad de fuerza que no provoque dolor, y si la adhesión es más fuerte de la necesaria, esto puede provocar que se arranquen pelos y que se desprenda la capa córnea, así como la aparición de una irritación mecánica de la piel por tirar de ella. Por consiguiente, esto crea un eritema que puede persistir durante varios días incluso después del desprendimiento, y por tanto es necesario minimizar estas molestias. Además, es importante que no quede adhesivo piezosensible sobre la superficie de la piel después de haber retirado la lámina adhesiva piezosensible de la piel.

15 La reticulación de adhesivos piezosensibles acrílicos se ha empleado habitualmente en la técnica anterior en adhesivos piezosensibles para la piel para mejorar la cohesión de los adhesivos piezosensibles. Esta reticulación se logra casi por completo empleando el ácido acrílico en un copolímero acrílico, pero sus inconvenientes incluyen los hechos de que (1) la adhesión es excesivamente fuerte o la actividad química del ácido acrílico provoca una significativa irritación de la piel, (2) en preparaciones de absorción percutánea que contienen fármacos, el ácido acrílico y el fármaco básico interactúan e impiden la migración del fármaco desde el adhesivo piezosensible hacia la piel, reduciendo con ello la absorción percutánea, y (3) el poliisocianato utilizado como agente reticulante es muy activo y a menudo reacciona con los fármacos, disminuyendo con ello la estabilidad del fármaco.

20 El documento WO 02/09676 divulga un adhesivo piezosensible reticulable para la piel que comprende un copolímero en bloque con segmentos duros y blandos. El segmento blando comprende preferiblemente un éster alquílico del ácido (met)acrílico como constituyente principal. Un monómero polar, preferiblemente acrilamida de diacetona, se copolimeriza con el acrilato de alquilo. Los segmentos blandos son reticulados químicamente por un agente reticulante. El material adhesivo puede comprender un copolímero que comprende grupos cetona reticulados por un agente reticulante de poliamina, tal como compuestos de dihidrazina. Los materiales adhesivos reticulados de poliamina poseen buenas permeabilidades al vapor de agua y, además, la falta de cualquier grupo reactivo necesario es útil para la estabilidad del fármaco.

25 En la publicación abierta a consulta por el público de la patente japonesa (Kokai) SHO nº 61-100520 se propone un adhesivo piezosensible prerreticulado sin ácido acrílico que comprende 45% molar de acrilato de 2-etilhexilo, 20-55% molar de vinilpirrolidona y no más del 35% molar de un éster de ácido acrílico con 3-12 átomos de carbono en la porción éster, así como 0,005-0,5% en peso de un monómero polifuncional con respecto al peso del monómero completo. Sin embargo, aunque las preparaciones de absorción percutánea que emplean este tipo de adhesivo piezosensible tienen una estabilidad y una absorción percutánea del fármaco satisfactorias, la fuerza cohesiva es insuficiente cuando se añaden agentes de ablandamiento y plastificantes para mejorar la propiedad de liberación del fármaco, y por tanto permanecen residuos de adhesivo sobre la piel después de retirar la preparación de absorción percutánea. Así, el problema de los residuos de adhesivo debe resolverse para obtener láminas adhesivas piezosensibles para la piel excelentes.

30 Como modificaciones en los adhesivos piezosensibles basados en compuestos acrílicos reticulantes, se han propuesto procedimientos para obtener láminas adhesivas piezosensibles mediante una reticulación después del revestimiento y secado de disoluciones de una composición de copolímero acrílico que contienen grandes cantidades de plastificantes, y de modo específico puede mencionarse la publicación de patente japonesa nº 2700835 y la publicación de patente japonesa nº 3014188. Sin embargo, con estas preparaciones de absorción percutánea es posible aumentar la retención de la forma de la capa adhesiva piezosensible, pero es difícil diseñar una preparación con un equilibrio entre la adhesión sobre la piel y la fuerza cohesiva del adhesivo piezosensible.

35 Por otra parte, la publicación abierta a consulta por el público de la patente japonesa (Kohyo) nº 2002-535475 propone un procedimiento en el que un adhesivo piezosensible basado en compuestos acrílicos que contiene acrilamida de diacetona, y un plastificante, se mezclan con una poliamina, tal como una dihidrazida del ácido adípico o hexandiamina, la mezcla se reviste y después el disolvente se calienta y se seca para la reticulación. Sin embargo, los inconvenientes de este procedimiento son los siguientes:

(1) La mezcla de la poliamina de bajo peso molecular, tal como la dihidrazida del ácido adípico o hexandiamina, con la disolución del adhesivo piezosensible produce una mezcla de revestimiento que gelifica en varias horas y hace que sea imposible utilizar para un revestimiento.

5 (2) Las poliaminas de bajo peso molecular, tales como dihidrazida del ácido adípico y hexandiamina, reticulan el adhesivo piezosensible basado en compuestos acrílicos que contiene acrilamida de diacetona cuando no está presente el fármaco, pero en presencia de un fármaco reaccionan con él o el fármaco a menudo interfiere, evitando con ello la reticulación.

10 (3) La dihidrazida del ácido adípico tiene una baja solubilidad en disolventes orgánicos y por tanto debe utilizarse como una disolución en agua para la adición a la disolución de revestimiento. Por consiguiente, su uso en grandes cantidades estimula la precipitación de polímeros y hace que la manipulación sea incómoda.

(4) Los compuestos de hidrazina, tales como la dihidrazida del ácido adípico, se absorben a través de la piel y están indicados como riesgo de toxicidad, siendo esta la razón de que no sean adecuados como aditivos para adhesivos piezosensibles sobre la piel.

15 [Documento de patente 1] Publicación abierta a consulta por el público de la patente japonesa (Kokai) SHO nº 61-100520

[Documento de patente 2] Publicación de patente japonesa nº 2700835

[Documento de patente 3] Publicación de patente japonesa nº 3014088

[Documento de patente 4] Publicación abierta a consulta por el público de la patente japonesa (Kohyo) nº 2002-535475

20 **Descripción de la invención**

Problemas a resolver por la invención

25 A la luz de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un adhesivo piezosensible reticulable para la piel que tenga propiedades adhesivas y de desprendimiento satisfactorias para la piel humana y baja irritación para la piel, así como un adhesivo piezosensible reticulable para la piel que sea adecuado para un uso médico o cosmético, y otro objeto de la invención es proporcionar una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel con excelente caducidad, que sea adecuado para la producción del adhesivo piezosensible reticulable para la piel mencionado anteriormente.

Medios para resolver los problemas

30 El adhesivo piezosensible reticulable para la piel de la invención está formado por 100 partes en peso de un copolímero acrílico (copolímero A), que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y 3-45% en peso de acrilamida de diacetona como componente constituyente fundamental, y que no contiene grupos carboxilo libres, y 0,1-30 partes en peso de un copolímero acrílico (copolímero B), que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y un grupo amino primario y/o grupo carboxihidrazida sobre una cadena lateral, y que no contiene grupos carboxilo libres. El grupo amino primario y/o carboxihidrazida sobre la cadena lateral del copolímero B participa en la reacción de reticulación con el grupo carbonilo de la acrilamida de diacetona en el copolímero A, y por tanto actúa como agente reticulante así como componente constituyente del adhesivo piezosensible. Por tanto, es una característica importante del adhesivo piezosensible reticulable para la piel que la reticulación sea posible sin utilizar un agente reticulante de bajo peso molecular.

40 Un primer ejemplo de copolímero B es un copolímero acrílico obtenido copolimerizando un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal, con un monómero (met)acrílico que tiene un grupo amino primario sobre una cadena lateral.

45 Un segundo ejemplo de copolímero B es un copolímero acrílico obtenido copolimerizando un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal, con ácido (met)acrílico, y después hacer reaccionar el grupo carboxilo libre en el copolímero obtenido con una imina, una diamina y/o una dihidrazida de un ácido dicarboxílico.

Un tercer ejemplo de copolímero B es un copolímero acrílico obtenido copolimerizando un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal, con acrilamida de diacetona, y después hacer reaccionar el grupo carbonilo en el copolímero obtenido con una diamina y/o una dihidrazida de un ácido dicarboxílico.

50 El adhesivo piezosensible reticulable para la piel de la invención que se forma sobre un soporte de tipo lámina se

utiliza como parche médico. La lámina adhesiva piezosensible reticulable para la piel puede fabricarse disolviendo 100 parte en peso del copolímero A y 0,1-30 partes en peso del copolímero B en un disolvente, y después evaporando con calor el disolvente según un procedimiento conocido públicamente. En este procedimiento, también pueden añadirse 25-200 partes en peso de un plastificante con respecto a 100 partes en peso del copolímero A, o un ingrediente cosmético y/o componente médico de absorción percutánea, un acelerante de la absorción percutánea, un compuesto aromático o similares.

El adhesivo piezosensible reticulable para la piel de la invención se produce disolviendo en primer lugar el copolímero A y el copolímero B en un disolvente, y evaporando con calor el disolvente según un procedimiento conocido públicamente. Debido a que el copolímero A y el copolímero B sufren una reacción de reticulación suave en el disolvente, la disolución no puede almacenarse durante periodos de tiempo largos. Sin embargo, mediante la adición de una cetona volátil, tal como acetona o butanona, a la disolución al 5,0% en peso con respecto al disolvente total, es posible evitar la reacción de reticulación durante el almacenamiento y así permitir el almacenamiento durante periodos de tiempo prolongados. Por tanto, la presente invención proporciona una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel capaz de un almacenamiento a largo plazo, que comprende el copolímero A y el copolímero B disueltos en un disolvente que comprende una cetona volátil, tal como acetona o butanona.

Efecto de la invención

Según la invención, se proporciona un adhesivo piezosensible reticulable para la piel que tiene propiedades de adhesión y de desprendimiento satisfactorias para la piel, y una baja irritación de la piel sin utilizar agentes reticulantes de bajo peso molecular, y una lámina adhesiva piezosensible para la piel adecuada para un uso médico o cosmético. También se proporciona una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel que es estable incluso tras un almacenamiento prolongado. El adhesivo piezosensible reticulable para la piel de la invención tiene las siguientes características: (1) puesto que el copolímero A no contiene ácido acrílico, no tiene la cohesión excesivamente fuerte de los adhesivos piezosensibles basados en ácido acrílico y no produce irritación de la piel inducida por los ácidos carboxílicos, es por tanto adecuado para la adhesión a la piel; (2) cuando se emplea un fármaco, el fármaco básico habitualmente interacciona con el ácido acrílico en el adhesivo piezosensible que contiene ácido acrílico, dando como resultado una menor estabilidad o una menor propiedad de absorción percutánea, pero puesto que el adhesivo piezosensible de la invención no contiene ácido acrílico, esta desventaja no se produce; (3) debido a que no se utiliza una gran cantidad de agente reticulante basado en isocianato como agente reticulante, no se produce pérdida de estabilidad debida a la reacción con el fármaco.

Breve explicación de los dibujos

La figura 1 es una gráfica que muestra los resultados de evaluar la absorción percutánea de la oxibutinina utilizando piel de rata. La figura 2 es una gráfica que muestra los resultados de evaluar la absorción percutánea del tulobuterol utilizando piel de rata.

Mejor modo de realizar la invención

Como ejemplos del éster alquílico del ácido (met)acrílico del copolímero acrílico (copolímero A) que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y 3-45% en peso de acrilamida de diacetona como componente constituyente fundamental, y que no contiene grupos carboxilo libres, pueden mencionarse el (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de isobutilo, acrilato de hexilo, acrilato de octilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de isooctilo, y (met)acrilato de decilo, cualquiera de los cuales puede utilizarse por sí solo o en combinaciones.

El contenido en acrilamida de diacetona como componente constituyente fundamental del copolímero A es del 3-45% en peso, preferiblemente del 8-40% en peso, y más preferiblemente del 10-30% en peso. Por debajo de este límite inferior es posible que no se produzca la reticulación hasta un grado suficiente, dando como resultado una mala cohesión, y por encima de este límite superior la cohesión será demasiado fuerte y se disminuye la adhesión.

El copolímero A también puede copolimerizarse con 1,0-20% en peso de un monómero polar (por ejemplo, 2-vinilpirrolidona, acetato de vinilo, acrilamida o similares) para aumentar la solubilidad del componente médico o ingrediente cosmético en el adhesivo piezosensible.

El copolímero A puede prepararse habitualmente mediante una polimerización en disolución de los componentes constituyentes requeridos en presencia de un iniciador de la polimerización. Sin embargo, esta forma de polimerización no es limitante. Las condiciones de la reacción de polimerización pueden seleccionarse de modo apropiado principalmente dependiendo del tipo de componentes constituyentes. Para la polimerización en disolución, por ejemplo, se añade acetato de etilo u otro disolvente de polimerización habitual a una cantidad prescrita de los componentes constituyentes requeridos, y la reacción se realiza en una atmósfera de nitrógeno a

70-90 °C durante 8-40 horas en un reactor equipado con un agitador y un aparato de reflujo de enfriamiento, en presencia de un iniciador de la polimerización, tal como un compuesto bisazoico o un peróxido. Los componentes constituyentes y el disolvente pueden introducirse en el acto o en porciones apropiadas. El iniciador de la polimerización se introduce preferiblemente en porciones apropiadas, dependiendo del avance de la reacción.

5 Como ejemplos de iniciadores de la polimerización basados en compuestos bisazoicos pueden mencionarse el 2,2'-azobis-isobutironitrilo, 1,1'-azobis(ciclohexan-1-carbonitrilo) y 2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitrilo), y como ejemplos de iniciadores de la polimerización basados en peróxidos pueden mencionarse el peróxido de lauroilo, peróxido de benzoilo y peróxido de di(terc-butilo).

10 El copolímero acrílico (copolímero B) que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y un grupo amino primario y/o un grupo carboxihidrazida sobre una cadena lateral, y que no contiene grupos carboxilo libres, se reticula con el copolímero A mediante una reacción con los grupos cetona de la acrilamida de diacetona del copolímero A, y también actúa como componente constituyente del adhesivo piezosensible reticulable para la piel. El copolímero B puede prepararse mediante un procedimiento conocido. Pueden mencionarse los siguientes procedimientos como ejemplos.

15 El primer ejemplo de un procedimiento de preparación implica la utilización de un éster alquílico del ácido (met)acrílico, tal como (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo o similares, como componente constituyente principal, y copolimerizarlo con un monómero que tenga un grupo amino primario sobre una cadena lateral, tal como (met)acrilato de aminoetilo, mediante un procedimiento convencional. El copolímero obtenido de esta manera tiene un grupo amino primario libre sobre una cadena lateral.

20 El segundo ejemplo de un procedimiento de preparación implica la utilización de un éster alquílico del ácido (met)acrílico, tal como (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo o similares, como componente constituyente principal, y copolimerizarlo con el ácido (met)acrílico mediante un procedimiento convencional, y después modificar los grupos carboxilo del copolímero obtenido utilizando una imina, una diamina y/o una dihidrazida de un ácido dicarboxílico. El aparato, el disolvente, el iniciador y las condiciones de reacción utilizados para la polimerización del copolímero pueden ser los mismos que para el copolímero A. Como ejemplos de iminas para la modificación del copolímero obtenido pueden mencionarse las alquileniminas, tales como etilenimina y propilenimina, siendo la etilenimina particularmente preferida. Como diaminas pueden mencionarse las alquiliendiaminas de cadena lineal, tales como etilendiamina, propilendiamina, butilendiamina, pentandiamina y hexandiamina, y las cicloalquiliendiaminas, tales como ciclohexildiamina, siendo la hexandiamina particularmente preferida. Como dihidrazidas de ácidos dicarboxílicos pueden mencionarse la dihidrazida del ácido glutárico, la dihidrazida del ácido adípico y la dihidrazida del ácido pimélico, siendo la dihidrazida del ácido adípico particularmente preferida. Estas iminas, diaminas y dihidrazidas de ácidos dicarboxílicos pueden utilizarse por sí solas, o pueden utilizarse dos o más componentes en una mezcla. En el caso de una modificación con una alquilenimina, se forman enlaces éster con los grupos carboxilo en el copolímero, produciendo grupos amino primario libres sobre las cadenas laterales. En el caso de una modificación con una diamina y/o con una dihidrazida de un ácido dicarboxílico, los grupos carboxilo en el copolímero forman enlaces amida de ácido con uno de los aminos de los grupos diamina y/o hidrazida del ácido dicarboxílico y/o dihidrazida del ácido carboxílico, produciendo grupos amino primario y/o grupos carboxihidrazida sobre las cadenas laterales.

40 El tercer ejemplo de un procedimiento de preparación es un procedimiento para copolimerizar un éster alquílico de un ácido (met)acrílico con acrilamida de diacetona, y después hacer reaccionar los grupos carbonilo en el copolímero obtenido con una diamina y/o una dihidrazida de un ácido dicarboxílico. La diamina y la dihidrazida del ácido dicarboxílico utilizadas en el procedimiento pueden ser las mismas que las descritas en el segundo ejemplo de procedimiento de preparación. Estas pueden utilizarse por sí solas, o pueden utilizarse dos o más componentes en una mezcla. El grupo carbonilo de la acrilamida de diacetona en el copolímero se une covalentemente con uno de los grupos amino y/o grupo hidrazida de ácido carboxílico de la diamina y/o dihidrazida del ácido dicarboxílico, produciendo grupos amino primario libres y/o grupos hidrazida de ácido carboxílico sobre las cadenas laterales.

45 Estos procedimientos para la producción del copolímero B son sólo ilustrativos y no pretenden ser restrictivos. Puede emplearse cualquier procedimiento para producir el copolímero acrílico que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal, y un grupo amino primario y/o un grupo carboxihidrazida sobre una cadena lateral, y que no contiene grupos carboxilo libres. El copolímero B obtenido de esta manera puede purificarse si es necesario para eliminar la imina, diamina y dihidrazida del ácido dicarboxílico que no hayan reaccionado, antes de su uso.

55 Puesto que es importante que el copolímero B se disuelva en el mismo disolvente que el copolímero A y que tenga una alta compatibilidad con este, aquel debe comprender un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal. El peso molecular es preferiblemente 2000 o mayor para mostrar propiedades como agente reticulante de polímeros. Si el peso molecular es menor que 2000, la diferencia en la actuación comparado con poliaminas de bajo peso molecular será mínima, y el efecto de la invención no se mostrará. El

grupos amino primario y/o el grupo carboxihidrazida en el copolímero B debe estar presente a una densidad de al menos 2, y preferiblemente 3 por cadena molecular del copolímero B para mostrar una propiedad reticulante apropiada con el copolímero A. El grupo amino primario y/o el grupo carboxihidrazida en el copolímero B también están incluidos preferiblemente a una densidad de uno por 5-100 cadenas moleculares del comonomero de éster del ácido (met)acrílico. Si la proporción de adición del copolímero B con respecto al copolímero A es demasiado baja, el efecto de refuerzo sobre la adhesión proporcionado por la adición no se mostrará con facilidad, y si es demasiado alta, la adhesión se reducirá y, por tanto, el copolímero B se añade a 0,1-30 partes en peso y preferiblemente a 0,3-20 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del copolímero A. La reticulación del copolímero A por el copolímero B según la invención se produce a medida que los grupos carbonilo de la acrilamida de diacetona en el copolímero A forman enlaces covalentes, mediante una reacción de deshidratación, con los grupos amino primario libres y/o los grupos hidrazida de ácido carboxílico sobre las cadenas laterales del copolímero B.

La lámina adhesiva piezosensible para la piel según la invención se construye laminando una capa adhesiva piezosensible fabricada con un adhesivo piezosensible reticulable para la piel, sobre al menos un lado de un soporte de tipo lámina, y puede utilizarse de modo adecuado como lámina adhesiva piezosensible para la piel, para esparadrapo adhesivo, vendas y similares. También pueden añadirse ingredientes médicos y/o cosméticos para producir preparaciones de absorción percutánea, parches cosméticos y similares.

El soporte para la lámina adhesiva piezosensible para la piel es preferiblemente blando e impermeable o sólo semipermeable a fármacos y, por ejemplo, pueden mencionarse las películas de resina, tales como polietileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo-monóxido de carbono, copolímero de etileno-acrilato de butilo-monóxido de carbono, nailon, poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno), así como láminas de aluminio, que pueden utilizarse como láminas laminadas o como laminados con tejidos planos o tejidos no tejidos. Para aumentar la adhesión con la capa adhesiva piezosensible, el soporte puede someterse a un tratamiento de su superficie, tal como un tratamiento de corona o un tratamiento de descarga de plasma, o a un tratamiento de revestimiento de anclaje con un agente de anclaje.

El adhesivo piezosensible reticulable para la piel de la invención también puede incluir un plastificante. La adición de un plastificante puede reducir aún más la irritación de la piel por el adhesivo piezosensible reticulable para la piel, y puede mejorar la absorción percutánea de un fármaco impregnado en él. El plastificante preferiblemente se añade a 25-200 partes en peso por 100 partes en peso del copolímero A. Si la cantidad es menor que 25 partes en peso, el efecto previsto no se logrará con facilidad, y si es mayor que 200 partes en peso, el adhesivo piezosensible tenderá a perder cohesión incluso con la reticulación, tal como se describe a continuación.

Como ejemplos de plastificantes pueden mencionarse los ésteres de ácidos grasos de alcoholes monohidroxílicos, tales como octanoato de cetilo, laurato de hexilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo y lactato de miristilo; ésteres de ácidos dibásicos, tales como adipato de dioctilo, sebacato de dietilo, sebacato de dioctilo y succinato de dioctilo; y ésteres de ácidos grasos de alcoholes polihidroxílicos, tales como dicaproato de propilenglicol, trioctanoato de glicerilo, tri(octanoato/decanoato) de glicerilo, triglicéridos de ácidos grasos de cadena de longitud media y similares, entre los cuales se prefieren particularmente los ésteres de ácidos grasos, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, sebacato de dietilo, y triglicéridos de ácidos grasos de cadena de longitud media.

Los componentes médicos que se van a incluir en el adhesivo piezosensible reticulable para la piel no están particularmente restringidos, con la condición de que puedan permear las membranas biológicas en la piel, y como ejemplos pueden mencionarse los anestésicos generales, hipnóticos/analgésicos, agentes antiepilépticos, agentes antipiréticos analgésicos antiinflamatorios, fármacos antiinflamatorios esteroideos, estimulantes/analépticos, agentes anti-cinetosis, fármacos psiconeuróticos, anestésicos locales, relajantes del músculo esquelético, agentes de nervios autónomos, fármacos antiespasmódicos, fármacos anti-Parkinson, antihistaminas, estimulantes cardíacos, fármacos anti-arritmia, diuréticos, agentes antihipertensivos, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes antiarterioscleróticos, estimulantes respiratorios, expectorantes antitusivos, agentes de tratamiento de la úlcera péptica, colagogos, agentes de hormonas, fármacos urogenitales y anales, fármacos antiasmáticos, fármacos para enfermedades parasitarias de la piel, emolientes, vitaminas, preparaciones inorgánicas, fármacos hemostáticos, anticoagulantes, fármacos para enfermedades hepáticas, agentes de adicción a fármacos, agentes anti-gota, agentes anti-diabetes, agentes anti-tumores malignos, medicinas radiactivas, preparaciones de hierbas chinas, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, agentes vermífugos/antiprotozoarios, narcóticos y similares.

Como ejemplos de agentes antipiréticos analgésicos antiinflamatorios pueden mencionarse el ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, cetoprofeno y amfenac sodio, y como ejemplos de fármacos antiinflamatorios esteroideos pueden mencionarse la hidrocortisona, triamcinolona, dexametasona, betametasona y prednisolona.

Como ejemplos de vasodilatadores pueden mencionarse el hidrocloruro de diltiazem, tetranitrato de pentaeritrol y nitrato de isosorbida. Como ejemplos de fármacos anti-arritmia pueden mencionarse el hidrocloruro de

procainamida, disopiramida e hidroclicloro de mexiletina. Como ejemplos de agentes antihipertensivos pueden mencionarse el hidroclicloro de clonidina, hidroclicloro de bunitrolol y captopril.

Como ejemplos de anestésicos locales pueden mencionarse el aminobenzoato de etilo, hidroclicloro de tetracaína, hidroclicloro de procaína, hidroclicloro de dibucaína, hidroclicloro de oxibuprocaína e hidroclicloro de propitocaína.

5 Como ejemplos de agentes de hormonas pueden mencionarse el estradiol, estriol y progesterona. Como ejemplo de un fármaco urinario puede mencionarse la oxibutinina, como ejemplo de un fármaco antiasmático puede mencionarse el tulobuterol, y como ejemplos de antihistaminas pueden mencionarse el hidroclicloro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, prometazina, hidroclicloro de ciproheptadina e hidroclicloro de difenilpiralina. Como ejemplos de anticoagulantes pueden mencionarse la warfarina potasio e hidroclicloro de ticlopidina.

10 Como ejemplos de anestésicos generales pueden mencionarse el tiopental sodio y pentobarbital sodio. Como ejemplos de hipnóticos/analgésicos pueden mencionarse la bromvalerilurea, amobarbital y fenobarbital. Como ejemplo de un agente antiepiléptico puede mencionarse la fenitoína sodio. Como ejemplo de un estimulante/analéptico puede mencionarse el hidroclicloro de metanfetamina. Como ejemplos de agentes anticinetosis pueden mencionarse el hidroclicloro de difenidol y mesilato de betahistamina.

15 Como ejemplos de fármacos piscioneuróticos pueden mencionarse el hidroclicloro de clorpromazina, tioridazina, meprobamato, hidroclicloro de imipramina, clordiazepóxido y diazepam. Como ejemplos de relajantes del músculo esquelético pueden mencionarse el hidroclicloro de suxametonio e hidroclicloro de eperisona. Como ejemplos de agentes de nervios autónomos pueden mencionarse el bromuro de neostigmina e hidroclicloro de betancol. Como ejemplo de un fármaco anti-Parkinson puede mencionarse el hidroclicloro de amantadina. Como ejemplos de diuréticos pueden mencionarse la hidroflumetiazida, isosorbida y furosemida.

20 Como ejemplo de un vasoconstrictor puede mencionarse el hidroclicloro de fenilefrina. Como ejemplos de estimulantes respiratorios pueden mencionarse el hidroclicloro de lobelina, dimorfolamina e hidroclicloro de naloxona. Como ejemplos de narcóticos pueden mencionarse el hidroclicloro de morfina, fosfato de codeína, hidroclicloro de cocaína e hidroclicloro de fetidina.

25 Como ejemplos de ingredientes cosméticos que van a ser incluidos en los adhesivos piezosensibles reticulables para la piel, pueden mencionarse ingredientes blanqueantes, tales como palmitato de ascorbilo, ácido kójico, lucinol, ácido tranexámico y extracto de regaliz soluble en aceite, preventores de arrugas, tales como retinol, ácido retinoico, acetato de retinol y palmitato de retinol, ingredientes que mejoran la circulación, tales como vitamina E, acetato de tocoferol, capsaicina y nonilato de vanillilamida, ingredientes antimicrobianos, tales como isopropilmetilfenol, elementos fotosensibles y óxido de cinc, y vitaminas, tales como vitamina D₂, vitamina D₃ y vitamina K.

30 El contenido en un ingrediente médico o cosmético en el adhesivo piezosensible reticulable para la piel puede determinarse de forma apropiada según el tipo y el propósito de uso, pero en cantidades demasiado pequeñas la eficacia se reducirá, mientras que en cantidades demasiado grandes se reducirá la propiedad adhesiva, y por tanto se añaden preferiblemente al 0,01-50% en peso en la capa adhesiva piezosensible. No aparece ningún problema concreto si el ingrediente médico o cosmético está en un estado superinsaturado o en un estado cristalino precipitado en la capa adhesiva piezosensible. Los ingredientes médicos y cosméticos también pueden encapsularse junto con acelerantes de la absorción, o puede proporcionarse una capa de retención para los ingredientes médicos o cosméticos.

35 Una preparación de absorción percutánea o un parche cosmético obtenido utilizando un adhesivo piezosensible para la piel según la invención también puede contener acelerantes de la absorción percutánea, adyuvantes o evitadores de la disolución del fármaco, agentes aromáticos y similares añadidos. El espesor de la capa adhesiva piezosensible para la piel de la invención no está particularmente restringido. Sin embargo, si es demasiado delgada debe aumentarse el contenido en fármaco o ingrediente cosmético y la adhesión se reducirá. Si es demasiado espesa, el ingrediente médico o cosmético en el adhesivo piezosensible cerca del soporte no se difundirá con facilidad hacia la superficie de la capa adhesiva piezosensible, disminuyendo con ello la propiedad de liberación del fármaco. En la mayoría de los casos, el espesor es preferiblemente de 10-200 µm

40 Una preparación de absorción percutánea o parche cosmético de la invención puede producirse mediante un procedimiento de producción de cinta adhesiva piezosensible conocido en la técnica anterior. En un procedimiento de revestimiento en disolución, por ejemplo, cantidades prescritas de un plastificante, un ingrediente médico o cosmético y similares se mezclan con una disolución que contiene el copolímero A y el copolímero B, si es necesario con dilución utilizando un disolvente orgánico, y la disolución obtenida se emplea para el revestimiento y el secado sobre un soporte, o se reviste y se seca sobre una lámina de liberación y después se traslada a un soporte.

55

La composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según la invención se obtiene disolviendo el copolímero A y el copolímero B en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente utilizado para la polimerización de copolímeros y, por ejemplo, puede utilizarse acetato de etilo o similares, sin modificación. El disolvente puede ser un disolvente sencillo o un disolvente mixto.

5 Cuando el copolímero A y el copolímero B se mezclan y se disuelven en un disolvente común (por ejemplo, acetato de etilo o tolueno), el copolímero A es reticulado gradualmente por el copolímero B en la disolución, dando como resultado la gelificación de la disolución, y por tanto es necesaria la preparación antes del uso, antes del revestimiento. Esto es parecido al caso en que se emplea un agente reticulante normal de bajo peso molecular. Según la invención, se proporciona una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel obtenida mediante la adición posterior de una cetona, tal como acetona o butanona, a una disolución que comprende 100 partes en peso del copolímero A, 0,1-30 partes en peso del copolímero B y una cantidad prescrita de disolvente (por ejemplo, el disolvente de polimerización acetato de etilo). Esto se basa en el nuevo descubrimiento de que la acetona, la butanona y similares evitan la reacción de reticulación del copolímero A por el copolímero B, permitiendo con ello que la composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel sea almacenada durante periodos prolongados. La cetona utilizada en este caso es preferiblemente una cetona que se evapore con facilidad cuando se evapora la disolución de copolímero A y el copolímero B con calor para producir el adhesivo piezosensible para la piel, y para este objetivo son adecuadas la acetona, la butanona y sus mezclas. Mediante la disolución del copolímero A y el copolímero B con un plastificante e ingredientes médicos o cosméticos según sean necesarios, en un disolvente tal como acetato de etilo o tolueno, y la adición de acetona y/o butanona antes del almacenamiento de la disolución, ya no resulta necesaria la preparación de la disolución antes del uso y se mejora significativamente la eficacia de trabajo.

20 Cuando se añade acetona y/o butanona al disolvente que disuelve el copolímero A y el copolímero B, la acetona y/o la butanona inhibe la reacción de reticulación entre los grupos cetona en la acrilamida de diacetona del copolímero A y los grupos amino primario o grupos carboxihidrazida sobre las cadenas laterales del copolímero B. Como resultado, la composición puede almacenarse durante periodos prolongados sin gelificación. El contenido en acetona y/o butanona es preferiblemente al menos 5% en peso con respecto al peso total del disolvente mixto. Si el contenido es demasiado bajo, se reducirá la propiedad de almacenamiento de la composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel.

Ejemplos

30 A continuación se explicarán en detalle ejemplos de la presente invención. En los ejemplos, los valores de los porcentajes y las partes se basan en el peso.

Ejemplo de producción 1 del copolímero A

35 Una mezcla que comprende 200 partes de acrilato de 2-etilhexilo, 100 partes de acrilato de butilo y 50 partes de acrilamida de diacetona como monómeros, y 300 partes de acetato de etilo como disolvente se suministró a un matraz separable equipado con un agitador y un condensador de reflujo, y la temperatura aumentó hasta 70 °C con agitación y sustitución de nitrógeno. Una disolución de 2 partes de peróxido de benzoílo en 20 partes de acetato de etilo se dividió en 5 porciones, y una se añadió al matraz separable para iniciar la polimerización. Las cuatro porciones restantes se añadieron una a una cada hora comenzando en la segunda hora después del inicio de la reacción, y tras completar la adición la reacción continuó durante 2 horas. Para el ajuste de la viscosidad se añadieron 50 partes de acetato de etilo cuatro veces, cada dos horas después del inicio de la reacción. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo para obtener una disolución del copolímero A que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 110×10^4 cps según se mide mediante una cromatografía de permeación en gel (GPC).

Ejemplo de producción 2 del copolímero A

45 Una composición de monómeros que comprende 150 partes de acrilato de 2-etilhexilo, 100 partes de acrilato de butilo, 50 partes de acrilamida de diacetona y 50 partes de acetato de vinilo se utilizó de la misma manera que en el ejemplo de producción 1 del copolímero A para obtener una disolución del copolímero A que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 95×10^4 cps según se mide mediante GPC.

Ejemplo de producción 3 del copolímero A

Una composición de monómeros que comprende 150 partes de acrilato de 2-etilhexilo, 150 partes de acrilato de butilo y 100 partes de acrilamida de diacetona, con peróxido de lauroílo como iniciador de la polimerización, se utilizó de la misma manera que en el ejemplo de producción 1 del copolímero A para obtener una disolución del copolímero A que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado

basado en estireno de 95×10^4 cps según se mide mediante GPC.

Ejemplo de producción 1 del copolímero B

5 Una mezcla que comprende 200 partes de acrilato de 2-etilhexilo, 100 partes de acrilato de butilo y 30 partes de metacrilato de aminoetilo como monómeros, y 300 partes de acetato de isopropilo como disolvente se suministró a un matraz separable equipado con un agitador y un condensador de reflujo, y la temperatura aumentó hasta 80 °C con agitación y sustitución de nitrógeno. Una disolución de 2 partes de peróxido de benzoilo en 30 partes de acetato de etilo se dividió en 5 porciones, y una se añadió al matraz separable para iniciar la polimerización. Las cuatro porciones restantes se añadieron una a una cada hora comenzando en la segunda hora después del inicio de la reacción, y tras completar la adición la reacción continuó durante 2 horas. Para el ajuste de la viscosidad se añadieron 50 partes de acetato de isopropilo cuatro veces, cada dos horas después del inicio de la reacción. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo para obtener una disolución del copolímero B que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 12×10^4 cps según se mide mediante GPC.

Ejemplo de producción 2 del copolímero B

15 Una composición de monómeros que comprende 200 partes de acrilato de 2-etilhexilo, 100 partes de acrilato de butilo y 10 partes de ácido acrílico, con la adición de 20 partes de dodecilmercaptano como ajustador del peso molecular, se utilizó de la misma manera que en el ejemplo de producción 1 del copolímero B para obtener una disolución del copolímero B que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 9×10^3 cps según se mide mediante GPC. Después de añadir 10 partes de etilenimina y 5 partes de ácido clorhídrico concentrado a la disolución, la reacción se desarrolló a 80 °C durante 5 horas. Tras completar la reacción la mezcla se enfrió y se lavó tres veces con agua purificada, y después se añadió acetato de etilo para obtener una disolución del copolímero B con una concentración de sólidos del 30% en peso.

Ejemplo de producción 3 del copolímero B

25 Una mezcla que comprende 660 partes de acrilato de etilo y 70 partes de acrilamida de diacetona como composición de monómeros, con la adición de 40 partes de dodecilmercaptano como ajustador del peso molecular y 400 partes de acetato de etilo como disolvente, se suministró a un matraz separable equipado con un agitador y un condensador de reflujo, y la temperatura aumentó hasta 70 °C con agitación y sustitución de nitrógeno. Una disolución de 5 partes de azobisisobutironitrilo en 100 partes de acetato de etilo se dividió en 5 porciones, y una se añadió al matraz separable para iniciar la polimerización. Las cuatro porciones restantes se añadieron una a una cada hora comenzando en la segunda hora después del inicio de la reacción, y tras completar la adición la reacción continuó durante 2 horas. Para el ajuste de la viscosidad se añadieron 50 partes de acetato de etilo cuatro veces, cada dos horas después del inicio de la reacción. Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió y se añadió una disolución de 40 partes de dihidrazida del ácido adípico disueltas en una mezcla de 40 partes de agua purificada, 1600 partes de metanol y 260 partes de acetato de etilo a un matraz separable, después se añadieron 5 partes de ácido clorhídrico concentrado, y la temperatura aumentó hasta 70 °C.

35 Tras completar la reacción, la mezcla se enfrió y se lavó tres veces con agua purificada, y después el producto se disolvió en un disolvente mixto de 700 partes de acetato de etilo, 1400 partes de acetona y 400 partes de metanol, para obtener una disolución del copolímero B que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 12×10^4 cps según se mide mediante GPC.

Ejemplo de producción 1 comparativo

40 Una composición de monómeros que comprende 150 partes de acrilato de 2-etilhexilo, 100 partes de acrilato de butilo y 15 partes de ácido acrílico se utilizó de la misma manera que en el ejemplo de producción 1 del copolímero A para obtener una disolución de un copolímero que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 125×10^4 cps según se mide mediante GPC.

Ejemplo de producción 2 comparativo

45 Una composición de monómeros que comprende 100 partes de acrilato de 2-etilhexilo, 100 partes de acrilato de butilo, 50 partes de acetato de vinilo y 10 partes de ácido acrílico se utilizó de la misma manera que en el ejemplo de producción 1 del copolímero A para obtener una disolución de un copolímero que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 95×10^4 cps según se mide mediante GPC.

Ejemplo de producción 3 comparativo

50 Excepto por la utilización de 5 partes de acrilamida de diacetona, el procedimiento se realizó de la misma manera

que en el ejemplo de producción 1 del copolímero A para obtener una disolución de un copolímero que tiene una concentración de sólidos del 30% en peso, y un peso molecular medio ponderado basado en estireno de 85×10^4 cps según se mide mediante GPC.

Ejemplo 1

5 Después de añadir 5 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero B a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero A, las dos disoluciones se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se enfrió sobre una película de PET (poli(tereftalato de etileno)) tratada con silicona con un espesor de 35 μm hasta un espesor de la capa adhesiva piezosensible después del secado de 100 μm y se secó, y después la capa adhesiva piezosensible se laminó sobre la capa de PET de una película laminada de PET/EVA (copolímero de etileno-acetato de vinilo) con un espesor de 35 μm para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo 2

15 Después de añadir 4 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero B y 20 partes de miristato de isopropilo como plastificante, a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo 3

20 Después de añadir 4 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero B y 30 partes de palmitato de isopropilo como plastificante, a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo 4

25 Después de añadir 2 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero B y 15 partes de oxibutinina como fármaco, a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel que contiene fármaco.

Ejemplo 5

30 Después de añadir 3 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero B y 10 partes de tulobuterol como fármaco, a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel que contiene fármaco.

Ejemplo 6

35 Después de añadir 3 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero B y 10 partes de acetona (aproximadamente al 12% en peso del disolvente total), a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla se colocó en una botella de vidrio sellada y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 meses. La mezcla no mostró tendencia a aumentar la viscosidad ni señales de gelificación de la disolución incluso después de 3 meses.

Ejemplo 7

45 Después de añadir 3 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero B y 30 partes de butanona (aproximadamente al 30% en peso del disolvente total), a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla se colocó en una botella de vidrio sellada y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 meses. La mezcla no mostró tendencia a aumentar la viscosidad ni señales de gelificación de la disolución incluso después de 3 meses.

50

Ejemplo 8

Después de añadir 4 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero B, 20 partes de trioctanoato de glicerilo como plastificante y 10 partes de cetoprofeno como fármaco, a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel que contiene fármaco.

Ejemplo 9

Después de añadir 10 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero B a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero A, las dos disoluciones se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo 10

Después de añadir 3 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero B y 15 partes de miristato de isopropilo como plastificante, a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo 11

Después de añadir 10 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero B, 20 partes de miristato de isopropilo como plastificante y 10 partes de cetoprofeno como fármaco, a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel que contiene fármaco.

Ejemplo 12

Después de añadir 5 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero B y 2 partes de acetona (aproximadamente al 5% en peso del disolvente total), a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla se colocó en una botella de vidrio sellada y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 meses. La mezcla no mostró tendencia a aumentar la viscosidad ni señales de gelificación de la disolución incluso después de 3 meses.

Ejemplo 13

Después de añadir 10 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero B y 6 partes de acetona (aproximadamente al 10% en peso del disolvente total), a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla se colocó en una botella de vidrio sellada y se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 meses. La mezcla no mostró tendencia a aumentar la viscosidad ni señales de gelificación de la disolución incluso después de 3 meses.

Ejemplo comparativo 1

Después de añadir 0,5 partes de un poliisocianato trifuncional (Coronate HL, Nippon Polyurethane Industry Co., Ltd.) como agente reticulante, a 100 partes de la disolución de copolímeros obtenida en el ejemplo de producción 1 comparativo, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo comparativo 2

Después de disolver 0,5 partes de acetilacetato de aluminio como agente reticulante en acetilacetona, y añadir la disolución a 100 partes de la disolución de copolímeros obtenida en el ejemplo de producción 2 comparativo, las dos disoluciones se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo comparativo 3

Después de añadir 15 partes de oxibutinina como fármaco a 100 partes de la mezcla obtenida en el ejemplo comparativo 1, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel que contiene fármaco.

5 **Ejemplo comparativo 4**

Después de añadir 10 partes de tulobuterol como fármaco a 100 partes de la mezcla obtenida en el ejemplo comparativo 2, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel que contiene fármaco.

10 **Ejemplo comparativo 5**

La mezcla obtenida en el ejemplo comparativo 1 se colocó en una botella de vidrio sellada y se mantuvo a temperatura ambiente, y después de 2 días la disolución gelificó y perdió fluidez, haciendo que fuera imposible utilizarla como revestimiento para obtener una lámina.

Ejemplo comparativo 6

15 Después de añadir 3 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero B y 30 partes de palmitato de isopropilo como plastificante, a 100 partes de la disolución de copolímero obtenida en el ejemplo de producción 3 comparativo, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

20 **Ejemplo comparativo 7**

Después de añadir 0,05 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero B y 30 partes de palmitato de isopropilo como plastificante, a 100 partes de la disolución de copolímero obtenida en el ejemplo de producción 2 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla obtenida se utilizó para el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 para obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel.

Ejemplo comparativo 8

Después de añadir 3 partes de una disolución acuosa al 1% de dihidrazida del ácido adípico como agente reticulante, a 100 partes de la disolución de copolímero obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero A, se añadieron 30 partes de palmitato de isopropilo a la mezcla obtenida como plastificante y los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. El procedimiento después se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1 para intentar obtener una lámina adhesiva piezosensible para la piel, pero la disolución se separó y no pudo revestirse de modo satisfactorio, y por tanto se terminó el procedimiento.

Ejemplo comparativo 9

35 Se obtuvo una lámina adhesiva piezosensible que contiene fármaco de la misma manera que en el ejemplo 8, excepto que se añadieron 0,5 partes de hexandiamina en lugar del copolímero B obtenido en el ejemplo de producción 2 del copolímero B.

Ejemplo comparativo 10

40 Después de añadir 3 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero B y 1 parte de acetona (aproximadamente al 1,4% en peso del disolvente total), a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 1 del copolímero A, los componentes se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla se colocó en una botella de vidrio sellada y se mantuvo a temperatura ambiente. Después de una semana la mezcla mostró un aumento en la viscosidad y gelificó. Este resultado demuestra que no puede lograrse un almacenamiento prolongado si la cantidad de acetona añadida es demasiado pequeña.

Ejemplo comparativo 11

50 Después de añadir 3 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero B a 100 partes de la disolución obtenida en el ejemplo de producción 3 del copolímero A, las dos disoluciones se agitaron de modo uniforme con un agitador de disolución para obtener una mezcla. La mezcla se colocó en una botella de vidrio sellada y se mantuvo a temperatura ambiente. Después de un día la mezcla mostró un aumento en la viscosidad y

gelificó. Este resultado demuestra que no puede lograrse un almacenamiento prolongado si no se añade acetona o similares.

5 El parche médico para la piel y la preparación para la absorción percutánea obtenidos se sometieron a un ensayo de irritación de la piel, a un ensayo de residuos adhesivos y a un ensayo de desprendimiento de la manera descrita a continuación, produciendo los resultados que se muestran en la tabla 1.

Ensayo de irritación de la piel

10 Un trozo de ensayo (con un área de 10 cm²) de la lámina adhesiva piezosensible (preparación de cinta) se fijó a la espalda afeitada de cuatro conejos blancos japoneses, y después de 24 horas se desprendió y se observó de modo visual el eritema de la piel inmediatamente y una hora después del desprendimiento. No se observó formación de edema ni de costras en este ensayo. El grado de eritema se evaluó según la siguiente escala de 5 niveles (0-4).

0: no hay eritema; 1: eritema muy suave, ligeramente discernible; 2: eritema aparente; 3: eritema moderado; 4: eritema profundo. Se registró la media determinada dividiendo la puntuación total entre el número de conejos (cuatro), como índice de irritación de la piel para cada preparación de cinta.

Ensayo de residuos adhesivos

15 La presencia de residuos adhesivos sobre la piel inmediatamente después del desprendimiento se observó de modo visual durante el ensayo de irritación de la piel descrito anteriormente. La escala de evaluación utilizada fue la siguiente: 0, no hay residuos adhesivos; 1, muy pocos residuos adhesivos; 2, muchos residuos adhesivos.

Se registró la media determinada dividiendo la puntuación total entre el número de conejos (cuatro), como índice de residuos adhesivos para cada preparación de cinta.

20 **Ensayo de desprendimiento**

La condición de desprendimiento de la preparación de cinta de ensayo desde la piel inmediatamente antes del desprendimiento se observó de modo visual durante el ensayo de irritación de la piel descrito anteriormente. "No desprendido" se define como la adhesión completa de la preparación decinta de ensayo a la piel del conejo. La escala de evaluación utilizada fue la siguiente:

25 0: no desprendido; 1: desprendimiento muy ligero; 2: muy desprendido. Se registró la media determinada dividiendo la puntuación total entre el número de conejos (cuatro), como índice de desprendimiento para cada preparación de cinta.

En los ejemplos comparativos 6, 7 y 9, se encontraron residuos adhesivos sobre toda la superficie, y no se midió la irritación de la piel. Esto es así porque casi no se produjo reacción de reticulación en estas muestras.

30 Tabla 1

	Adhesivo piezosensible	Resultados de la evaluación		
		Índice de irritación de la piel	Índice de residuos adhesivos	Índice de desprendimiento
Ejemplos	Ejemplo 1	1,5	0	0
	Ejemplo 2	0,75	0	0
	Ejemplo 3	0,5	0	0
	Ejemplo 4	0,75	0	0
	Ejemplo 5	1,0	0	0
	Ejemplo 6	1,25	0	0
	Ejemplo 7	1,5	0	0
	Ejemplo 8	1,0	0	0
	Ejemplo 9	1,0	0	0

	Ejemplo 10	0	0	0
	Ejemplo 11	0	0	0
Ejemplos comparativos	Ej. comp. 1	2,0	0	1,0
	Ej. comp. 2	2,25	0	1,25
	Ej. comp. 3	2,5	0	1,0
	Ej. comp. 4	2,0	0	0,75
	Ej. comp. 6	-	2	0
	Ej. comp. 7	-	2	0
	Ej. comp. 9	-	2	0

Ensayo de absorción percutánea *in vitro*

5 Las muestras producidas en los ejemplos 4 y 5 y en los ejemplos comparativos 3 y 4 se utilizaron para un ensayo de permeabilidad de la piel de rata. Para el ensayo se utilizó un célula de difusión de Franz con un área trasversal de difusión de 3,14 cm². La membrana de permeación utilizada fue la piel abdominal afeitada de rata macho Wistar, y la disolución receptora utilizada fue disolución de cloruro de sodio isotónica + polietilenglicol 600 (proporción de volumen = 80:20). Se pegó una muestra sobre el lado córneo de la piel de la rata, después se tomaron 100 µl de la disolución receptora en momentos fijados, y se midió la concentración de fármaco que difunde a través de la piel de la rata y migra hacia la disolución receptora mediante una cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

10 Condiciones de medición de la HPLC

Columna: columna de reparto de fase inversa ODS

Fase móvil de oxibutinina: tampón fosfato (pH 2,0) + acetonitrilo (proporción de volumen = 58:42)

Fase móvil de tulobuterol: tampón fosfato (pH 2,0) + acetonitrilo (proporción de volumen = 82:18)

Detección de oxibutinina: luz ultravioleta a 240 nm

15 Detección de tulobuterol: luz ultravioleta a 210 nm

Resultados del ensayo de absorción percutánea *in vitro*

20 Los resultados obtenidos se muestran en la figura 1 (oxibutinina) y la figura 2 (tulobuterol). Se observó un claro aumento en el nivel de permeación del fármaco en los ejemplos frente a los ejemplos comparativos. Se cree que en los ejemplos comparativos, el ácido acrílico y el fármaco interaccionan e interfieren con la liberación del fármaco desde el adhesivo piezosensible.

Aplicabilidad industrial

25 Se proporciona un adhesivo piezosensible reticulable para la piel que muestra una adhesión y un desprendimiento satisfactorios para la piel humana y una baja irritación de la piel, y una lámina adhesiva piezosensible reticulable para la piel que es adecuada para un uso médico y cosmético. También se proporciona una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel que tiene mejores propiedades de almacenamiento y es adecuado para la preparación del adhesivo piezosensible reticulable para la piel mencionado anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un adhesivo piezosensible reticulable para la piel, formado por 100 partes en peso de un copolímero acrílico (copolímero A), que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y 3-45% en peso de acrilamida de diacetona como componente constituyente fundamental, y que no contiene grupos carboxilo libres, y 0,1-30 partes en peso de un copolímero acrílico (copolímero B), que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y un grupo amino primario y/o grupo carboxihidrazida sobre una cadena lateral, y que no contiene grupos carboxilo libres.
- 10 2.- Un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** el copolímero B es un copolímero acrílico obtenido copolimerizando un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal, con un monómero (met)acrílico que tiene un grupo amino primario sobre una cadena lateral.
- 15 3.- Un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** el copolímero B es un copolímero acrílico obtenido copolimerizando un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal, con ácido (met)acrílico, y después haciendo reaccionar los grupos carboxilo libres en el copolímero obtenido con una imina, una diamina y/o una dihidrazida de un ácido dicarboxílico.
- 20 4.- Un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** el copolímero B es un copolímero acrílico obtenido copolimerizando un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal, con acrilamida de diacetona, y después haciendo reaccionar los grupos carbonilo en el copolímero obtenido con una diamina y/o una dihidrazida de un ácido dicarboxílico.
- 25 5.- Un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **que se caracteriza porque** la reticulación es posible sin utilizar un agente de reticulación de bajo peso molecular.
- 6.- Una lámina adhesiva piezosensible reticulable para la piel que comprende un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 formado sobre un soporte de tipo lámina.
- 30 7.- Una lámina adhesiva piezosensible reticulable para la piel según la reivindicación 6, que comprende 25-200 partes en peso de un plastificante con respecto a 100 partes en peso del copolímero A.
- 8.- Una lámina adhesiva piezosensible reticulable según la reivindicación 6 o 7, que comprende un componente transdérmico médico o cosmético.
- 35 9.- Una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel, obtenida disolviendo en un disolvente 100 partes en peso de un copolímero acrílico (copolímero A), que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y 3-45% en peso de acrilamida de diacetona como componente constituyente fundamental, y que no contiene grupos carboxilo libres, y 0,1-30 partes en peso de un copolímero acrílico (copolímero B), que comprende un éster alquílico del ácido (met)acrílico como componente constituyente principal y un grupo amino primario y/o grupo carboxihidrazida sobre una cadena lateral, y que no contiene grupos carboxilo libres.
- 40 10.- Una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según la reivindicación 9, que se prepara mediante la disolución en un disolvente que contiene al menos al 5,0% en peso de acetona y/o butanona con respecto a la cantidad total de disolvente.
- 11.- Un procedimiento para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel, **que se caracteriza porque** se evapora con calor el disolvente de una composición para la producción de un adhesivo piezosensible reticulable para la piel según la reivindicación 9 o 10.

Fig. 1

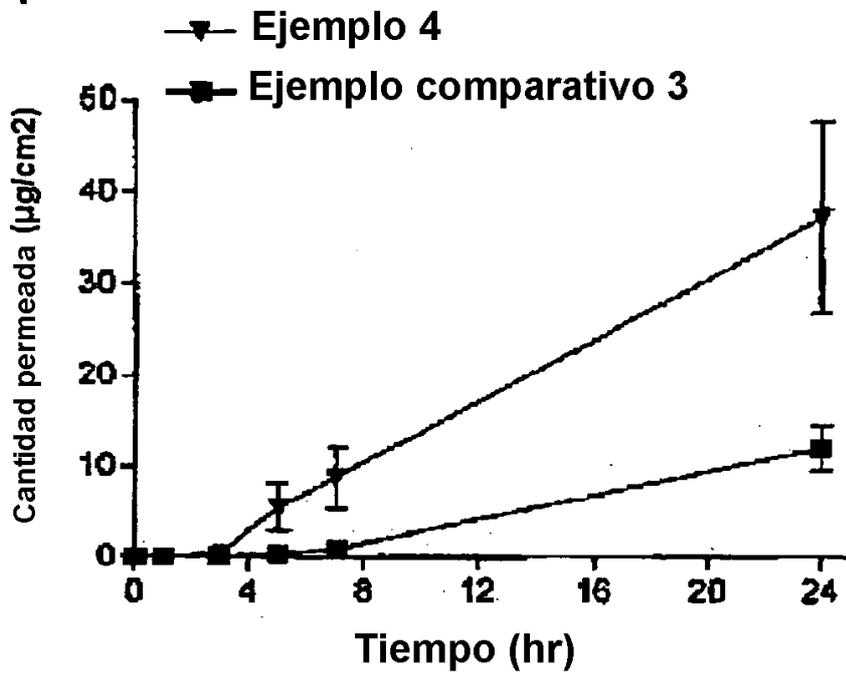


Fig. 2

