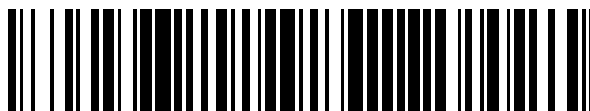


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 499 067**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/465 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2006** **E 06255234 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 1774964**

54 Título: **Preparación transdérmica de nicotina y método de producción de la misma**

30 Prioridad:

13.10.2005 JP 2005299203

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

26.09.2014

73 Titular/es:

NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-2, Shimohozumi 1-chome Ibaraki-shi
Osaka 567-8680, JP

72 Inventor/es:

SATODA, SHIRO;
NINOMIYA, KAZUHISA;
SAITO, JUNICHI;
MATSUOKA, KENSUKE y
KIKUCHI, SHUNETSU

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 499 067 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

Preparación transdérmica de nicotina y método de producción de la misma

La presente invención se refiere a preparaciones transdérmicas de nicotina que se aplicarán a la superficie de la piel para permitir la absorción transdérmica de nicotina por el cuerpo y a los métodos de producción de la misma.

- 5 Es bien conocido que la nicotina contenida en los cigarrillos está profundamente involucrada en el hábito de fumar. Como un método para ir dejando de fumar, se ha propuesto la administración de nicotina a un organismo vivo en una forma distinta de fumar para suprimir el hábito de fumar, y se han propuesto varios métodos de administrar nicotina con la creciente tendencia antitabaco en el mundo. Estos métodos se llaman lo que se denomina una terapia suplementaria de la nicotina, la cual incluye los métodos siguientes.
- 10 Uno de ellos es un método de administrar nicotina contenida en una goma de mascar o gragea con el fármaco al cuerpo a través de la cavidad bucal. Según este método de administración, de hecho, una gran cantidad de nicotina se ingiere con la saliva, por lo que la nicotina es en su mayor parte metabolizada y retirada a través de la sangre durante el paso a través del hígado como en el caso de la administración oral de fármacos en general, y no puede esperarse un gran resultado. Además, ya que este método es un método de administración temporal, es necesaria una aplicación frecuente y, como la nicotina toca directamente la pared interna de la boca y del esófago, se originan efectos secundarios incómodos tales como mal sabor, acidez gástrica, náusea, hipo y similares.
- 15

- Hay otro método en donde una solución que contiene nicotina es situada en un recipiente de plástico de un sólo uso o en un recipiente de múltiples usos, que se inserta después en una fosa nasal para la administración directa de la solución de nicotina en el recipiente a través de la membrana mucosa nasal. Sin embargo, este método no es preferible desde un punto de vista higiénico, ya que el recipiente contacta directamente con la membrana mucosa nasal. Además, la manipulación y gestión son difíciles. Además, como sólo se espera un efecto temporal como en el método anterior, es necesaria una administración frecuente. En particular, este método es fuente de problemas ya que incluye la inserción del recipiente en la fosa nasal, lo que hace que la administración ante otras personas se vuelva embarazoso, y otras cosas por el estilo.
- 20

- 25 En contraste con los dos métodos de administración anteriormente mencionados, varias preparaciones transdérmicas se han desarrollado recientemente, que tienen como objetivo administrar nicotina transdérmicamente. Se han presentado muchas solicitudes de patentes referidas a los preparaciones transdérmicos, algunas de las cuales se han puesto ya en práctica como preparaciones.

- Mientras las ventajas en general de la preparación transdérmica son ya ampliamente conocidas, cuando se aplica a la administración de nicotina, en particular, la preparación puede resolver casi todas las limitaciones de los dos métodos de administración anteriormente mencionados. Se considera que el mayor mérito de la preparación reside en el hecho de que la concentración en sangre puede mantenerse a un nivel constante durante un largo tiempo después de la adhesión de la preparación, lo cual disminuye la molestia de la administración.
- 30

Sin embargo, las preparaciones transdérmicas de nicotina existentes tienen los siguientes problemas.

- 35 Para usar estas preparaciones transdérmicas de nicotina, se ha establecido un programa de dejar de fumar para dejar de fumar, y el programa generalmente requiere la adhesión una vez al día durante varias semanas. Los efectos secundarios importantes de este método de administración incluyen efectos secundarios tópicos tales como picor, eritema y similares. Para evitar la irritación de la piel, por tanto, los prospectos de las preparaciones contienen una instrucción escrita para cambiar el sitio de adhesión en cada momento de la aplicación. Además, no puede ignorarse la irritación de la piel originada por el despegado de la preparación, ya que la preparación necesita ser cambiada cada día. En consecuencia, se ha deseado el desarrollo de una preparación que cause menos irritación.
- 40

- Como adhesivo actualmente usado en las preparaciones transdérmicas de nicotina pueden mencionarse los adhesivos de caucho representados por poliisobutileno (PIB) y copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (SIS), y pueden mencionarse adhesivos acrílicos producidos por un copolímero de monómeros acrílicos. De estos, para un adhesivo de PIB, se dispone de una técnica que incluye mezclar un componente de elevado peso molecular y un componente de bajo peso molecular para comunicar buena adhesión a la piel humana y cohesión (por ej., JP-B-3035346). Sin embargo, para lograr la buena adhesión de la piel, la cohesión necesita ser sacrificada algo y, cuando la adhesividad se considera de forma preferente, aparece un problema ya que un adhesivo se sale por el borde de una preparación durante la conservación debido a la reducida cohesión, causando así el flujo en frío (flujo a baja temperatura). El flujo en frío provoca el problema de llevar la preparación desde el material del embalaje debido al pegado del adhesivo al material del embalaje. Particularmente, como la nicotina tiene una fuerte acción plastificante sobre el adhesivo, el fenómeno de flujo en frío anteriormente mencionado se expresa notablemente en una preparación transdérmica de nicotina. Mientras los adhesivos normales de caucho se adhieren bien a la piel seca, como los adhesivos tienen baja capacidad hidrófila, el sudor se acumula en la interfaz entre la piel y la superficie de adhesión durante la aplicación, lo que podría levantar el adhesivo y causar deslaminación, dando como resultado así la caída durante el uso. Además, el sudor da lugar a taponamiento por causar irritación fácilmente, y la sensación durante la adhesión no es necesariamente buena.
- 45
- 50
- 55

Por otra parte, una preparación transdérmica de nicotina que contiene un adhesivo acrílico está asociada con un problema de irritación de la piel causado por despegado en el cambio de la preparación. Además, como la preparación contiene un tejido no tejido o papel insertado en su capa adhesiva como un material auxiliar para aplicar nicotina líquida a la capa adhesiva durante la producción, la preparación completa es gruesa, la irritación física aparece fácilmente durante la aplicación debido a la sensación áspera de la preparación, y la sensación durante la adhesión no es necesariamente buena.

La nicotina es un fármaco muy volátil y muy tóxico, donde volatilización de nicotina tiene el peligro de aumentar el riesgo para la seguridad y la carga sobre el medio ambiente. En consecuencia, se han conocido varios métodos de producción de preparaciones transdérmicas de nicotina con respecto a este punto.

JP-A-2002-531488 describe un método de producción de un parche transdérmico, que comprende usar un disolvente hexano que tiene una baja temperatura de ebullición para preparar una solución de revestimiento para un adhesivo de silicona, y aplicar la solución a una baja temperatura para disminuir la descomposición o pérdida de un fármaco líquido de nicotina y similar. Mientras este método emplea el revestimiento a baja temperatura, no puede eliminarse completamente la posibilidad de pérdida de nicotina, y puede requerirse la carga de una cantidad incrementada y similar para lograr la cantidad deseada de nicotina. Además, como los adhesivos de silicona son caros, este método es desventajoso desde el aspecto económico.

JP-A-11-502840 describe un método de producción en continuo de un material laminar sensible a la presión que se adhiere a la piel que contiene un líquido, que comprende combinar un medio de revestimiento que contiene el líquido y una capa base de polímero, en donde la nicotina se ejemplifica como el fármaco líquido que va a ser contenido. La aplicación de líquido en este caso se caracteriza porque un componente polímero está contenido en el medio de revestimiento, donde se describe que se intentó la aplicación directa y uniforme del líquido de nicotina sin el procesado, es decir, un contenido de 0% de polímero, pero falló. La descripción sugiere un problema en la aplicación de la nicotina tal cual a una capa adhesiva incluso para los que tienen experiencia habitual en la técnica.

JP-B-2708391 describe un método de producción de una herramienta para administrar permeabilidad a la piel que comprende un material de absorción tal como un tejido no tejido impregnado con nicotina muy volátil, y capas adhesivas emparedando la sustancia. Se describe que la principal capa de tejido no tejido que se usará permite la impresión de nicotina, y no funciona como un depósito de fármaco. Según este método, la preparación llega ser gruesa debido al tejido no tejido emparedado en el esparadráp, que puede comunicar una sensación suave de la preparación e influir en la adhesión de la preparación. La preparación es económicamente desventajosa porque eleva los costes de producción.

JP-B-2763773 describe un método de producción de un producto de tratamiento, mediante la introducción de un depósito que contiene una sustancia activa tal como nicotina y similares en una matriz depósito de un adhesivo y similares. En el ejemplo de esta referencia, el depósito que contiene la nicotina contiene EUDRAGIT E 100. El depósito se añade a un tejido no tejido para dar un esparadráp, donde el tejido no tejido como sustancia auxiliar inactiva ayuda a la dispersión uniforme de la nicotina. Esta referencia no describe una técnica para aplicar la nicotina sin usar una sustancia auxiliar inactiva.

Aunque se conocen varias publicaciones en relación con las preparaciones transdérmicas de nicotina como las anteriormente mencionadas, no contienen una descripción relacionada con la característica adhesiva y la característica de manipulación.

La presente invención proporciona un método de producción de una preparación de nicotina transdérmica, que es capaz de producir una preparación transdérmica de nicotina de forma continua, conveniente y económica, manteniendo mientras tanto uniformidad muy precisa del contenido, y el método de producción de una preparación transdérmica de nicotina capaz de producir una preparación que logre simultáneamente la fijación y una buena sensación (una sensación suave) durante la adhesión, asociada con una reducida irritación de la piel al despegar y una superior propiedad adhesiva. Además, la presente invención pretende proporcionar una preparación transdérmica de nicotina superior en uniformidad del contenido, que logre simultáneamente la fijación y una buena sensación (una sensación suave) durante la adhesión, y muestre superiores propiedades adhesivas y una reducida irritación de la piel al despegar.

Los autores de la presente invención han llevado a cabo profundos estudios en un intento por resolver los problemas anteriormente mencionados y encontraron que el objetivo anteriormente mencionado puede lograrse ajustando el ángulo de contacto de la nicotina a una capa adhesiva a 20-60° antes de que contenga la nicotina (es decir, antes de la aplicación de nicotina), lo que dio como resultado la terminación de la presente invención.

Según la presente invención se ha proporcionado una preparación transdérmica de nicotina que comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre él, comprendiendo la capa adhesiva nicotina y un ingrediente líquido compatible con el adhesivo,

en donde el ángulo de contacto de nicotina con la capa adhesiva antes de que contenga la nicotina es 20-60°,

la capa adhesiva es una capa adhesiva de tipo acrílico que comprende un componente principal que es éster

alquilico del ácido (met)acrílico y que comprende un monómero secundario y un monómero terciario ambos copolimerizados con dicho componente principal, siendo dicho monómero secundario un monómero capaz de ser involucrado en una reacción de reticulación, comprendiendo dicho monómero terciario uno o más tipos de componentes monómeros seleccionados del grupo constituido por monómeros que contienen ésteres vinílicos, éteres vinílicos, amidas vinílicas y grupos hidroxilo, monómeros que contienen grupos amido, monómeros que contienen grupos alcoxi, y monómeros vinílicos, y

que dicho ingrediente líquido es palmitato de isopropilo contenido en una proporción de 30-60 % en peso respecto al peso total de la capa adhesiva antes de que contenga nicotina, en donde la capa adhesiva tiene hasta un espesor de 80-120 μm .

La Fig. 1A es una presentación esquemática de una realización preferida en donde la nicotina está aplicada a una capa adhesiva.

La Fig. 1B es una presentación esquemática de una realización preferida en donde la nicotina está aplicada a una capa adhesiva.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados de las medidas (tiempo-cambio en la trayectoria) del ángulo de contacto de nicotina con las capas adhesivas de los Ejemplos 1-11 y de los Ejemplos Comparativos 1-3, en el Ejemplo Experimental.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de permeabilidad de la piel (Caudal) de los Ejemplos 1, 3 y 6 y del control para comparación (Nicotinell TTS10), en el Ejemplo Experimental.

En las Figuras, 1 es un depósito de suministro de nicotina, 2 es una bomba dosificadora, 3 es una boquilla, 4 es un rodillo soporte, 5 es una capa adhesiva y 6 es una línea de suministro de nicotina.

Según el método de producción de la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención, mediante el ajuste del ángulo de contacto de la nicotina con una capa adhesiva antes de la aplicación de nicotina para caer dentro del intervalo de 20-60°, la nicotina no es repelida en la superficie adhesiva, la nicotina puede ser aplicada directa y uniformemente a la capa adhesiva, y las preparaciones transdérmicas de nicotina pueden ser producidas de forma continua manteniendo mientras tanto uniformidad muy precisa del contenido. Además, el método de la presente invención es conveniente ya que no requiere una etapa complicada tal como la inserción de tejido no tejido convencional y similar. Además, como el método de la presente invención no requiere necesariamente un material caro tal como un adhesivo de silicona convencional, es económicamente ventajoso. Además, la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención así obtenida muestra una uniformidad superior del contenido, superior propiedad adhesiva para permitir una buena sensación (una sensación suave) durante la adhesión y una reducida irritación de la piel después del despegado, si se compara con las preparaciones convencionales.

La preparación transdérmica de nicotina de la presente invención comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre él, que contiene la nicotina y un ingrediente líquido compatible con el adhesivo, en donde el ángulo de contacto cuando una gota de nicotina se pone en contacto con la capa adhesiva antes de que contenga la nicotina es 20-60°.

En la presente memoria, el "ángulo de contacto" quiere decir un ángulo de contacto cuando una gota de nicotina en una cantidad de gota de 1,1 μl se pone en contacto con una superficie adhesiva y el ángulo de contacto se mide un segundo después bajo las condiciones de temperatura ambiente $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa $60 \pm 10\%$ de la HR, a menos que se especifique lo contrario.

Como se usa en la presente memoria, el ángulo de contacto de nicotina con una capa adhesiva se mide específicamente como sigue.

Una muestra se fija sobre un portaobjetos de vidrio con una superficie adhesiva de su capa adhesiva encarado hacia arriba, y el portaobjetos está situado sobre el aparato. Una gota de nicotina (1,1 μl) se pone en contacto con la superficie adhesiva, y el ángulo de contacto después de un segundo se mide en las condiciones antes mencionadas. Se midieron los cambios en el ángulo de contacto respecto al tiempo cada 9 segundos durante 3 minutos.

De forma conveniente, el ángulo de contacto antes mencionado se mide usando un equipo medidor de ángulos de contacto DropMaster 700 fabricado por Kyowa Interface Science Co., Ltd.

Como más adelante se menciona, la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención se elabora formando una capa adhesiva que contiene un ingrediente líquido compatible con el adhesivo sobre un soporte o protector antiadherente y aplicando la nicotina a la superficie adhesiva de la capa adhesiva. Como resultado de la absorción de la nicotina aplicada en la capa adhesiva, sobre el soporte o protector antiadherente se forma una capa adhesiva que contiene nicotina y un ingrediente líquido compatible con el adhesivo. La "capa adhesiva antes de que contenga nicotina" quiere decir una capa adhesiva antes de la aplicación de nicotina en la etapa de producción de la preparación; en otras palabras, una capa adhesiva que contiene un ingrediente líquido compatible con el adhesivo y un aditivo farmacéuticamente aceptable donde se desee.

Como se ha mencionado anteriormente, la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención muestra de forma característica un ángulo de contacto de 20-60° cuando una gota de nicotina se lleva en contacto con una capa adhesiva antes de que contenga nicotina.

Cuando el ángulo de contacto es mayor que 60°, la nicotina aplicada es repelida en la superficie adhesiva, incapaz de proporcionar una aplicación uniforme. Como resultado, la preparación no logra una buena uniformidad del contenido. Cuando el ángulo de contacto es menor que 20°, la proporción del componente líquido necesita ser aumentada de forma notable. Como resultado, propiedades adhesivas tal como fuerza adhesiva, coagulación, pegado y similares llegan a desequilibrarse, dando lugar posiblemente a descamación y a restos de adhesivo. Más preferiblemente, el ángulo de contacto está dentro del intervalo de 25-55°, de forma particularmente preferible dentro del intervalo de 25-50°, y de forma aún más preferible dentro del intervalo de 40-55°.

Para una producción estable de la preparación transdérmica de nicotina mediante la aplicación uniforme de nicotina a una capa adhesiva, la nicotina aplicada es, preferiblemente, absorbida de forma rápida en la capa adhesiva. Como la nicotina añadida gota a gota a una superficie adhesiva se absorbe en el adhesivo, el ángulo de contacto cambia (disminuye) con el tiempo. Un mayor tiempo-disminución de la trayectoria (cambio) en el ángulo de contacto es generalmente más preferible para una aplicación uniforme de nicotina.

En la presente invención, el cambio en el ángulo de contacto de la nicotina con una capa adhesiva antes de que contenga la nicotina desde un segundo después de la adición gota a gota de nicotina hasta 3 minutos después de la adición gota a gota de la nicotina es preferiblemente no menor que 15%, más preferiblemente no menor que 20%. El cambio en el ángulo de contacto desde un segundo después de la adición gota a gota de nicotina hasta 3 minutos después de la adición gota a gota de nicotina está definido por la siguiente fórmula.

$$\text{Cambio (\%)} \text{ en el ángulo de contacto} = \{(\text{Cambio (°)} \text{ en el ángulo de contacto}) / (\text{ángulo de contacto después de 1 segundo})\} \times 100$$

en donde Cambio (°) en el ángulo de contacto = (ángulo de contacto después de 1 segundo) - (ángulo de contacto después de 3 minutos)

Cuando el cambio (%) en el ángulo de contacto no llega al 15%, una aplicación uniforme de nicotina a una capa adhesiva puede llegar a ser difícil durante la producción de preparaciones transdérmicas de nicotina, lo que impide a su vez posiblemente la buena uniformidad del contenido de la preparación.

Para que la nicotina sea absorbida por una capa adhesiva puede ser necesaria una cierta cantidad de tiempo. En este caso, es deseable durante la operación en la etapa de producción que la nicotina no se salga de la superficie de la capa adhesiva inmediatamente después de la aplicación, sino que se quede en la superficie de la capa adhesiva durante 3 minutos después del comienzo de la aplicación de nicotina. La presente invención toma nota de tales ángulos de contacto de nicotina con la capa adhesiva, que cae dentro del intervalo antes mencionado en cualquier punto en el tiempo desde un segundo hasta 180 segundos desde el principio del contacto. Es preferible que los ángulos de contacto caigan dentro del intervalo antes mencionado en cualquier punto en tiempo desde un segundo hasta 180 segundos desde el principio del contacto. Esto permite una aplicación sensiblemente fácil de nicotina a la superficie de una capa adhesiva.

Una preparación transdérmica de nicotina en donde el ángulo de contacto de nicotina con una capa adhesiva antes de que contenga la nicotina es de 20-60°, particularmente, una preparación transdérmica de nicotina en donde el ángulo de contacto es 20-60°, y el ángulo de contacto cambia en no menos que 15% entre un segundo después de la adición gota a gota de nicotina y 3 minutos después de la adición gota a gota de nicotina, puede ser permitido por la presencia de un ingrediente líquido compatible con el adhesivo en la capa adhesiva.

Ya que la nicotina muestra el mismo nivel de viscosidad que el agua a temperatura ambiente, es repelida por capas adhesivas en general y el ángulo de contacto se vuelve grande. En la presente invención, el intervalo de ángulo de contacto preferible anteriormente mencionado puede lograrse por la presencia de un componente líquido en una capa adhesiva.

La nicotina que se usará en la presente invención es deseablemente líquida a temperatura ambiente, y preferiblemente una nicotina base libre, desde el aspecto de la capacidad de absorción transdérmica y de la aplicación directa.

Aunque la cantidad de nicotina que va a ser contenida en una capa adhesiva puede ser determinada de forma apropiada según el objetivo de la administración, de forma generalmente preferible es de aproximadamente 10-40 % en peso, más preferiblemente aproximadamente 15-30 % en peso, respecto a la capa adhesiva. Cuando el contenido es menor que 10 % en peso, la liberación de nicotina en una cantidad necesaria para lograr un resultado suficiente del tratamiento puede que no sea posiblemente lo esperado, y cuando supera el 40 % en peso, el resultado del tratamiento es limitado, se produce una desventaja económica, y puede manifestarse posiblemente la irritación de la piel debido a la nicotina.

En la presente invención, además, fármacos distintos de la nicotina pueden estar contenidos en una capa adhesiva,

mientras no se ejerza una influencia desfavorable sobre el uso deseado y la práctica de la presente invención. Como fármacos de este tipo pueden mencionarse, por ejemplo, Mecamilamina, pempidina y similares como antagonistas de la nicotina.

5 El adhesivo que va a usarse en la presente invención pueden ser los generalmente usados en el ámbito de la preparación transdérmica, tal como los adhesivos de caucho, los adhesivos de vinilo, los adhesivos acrílicos y similares. Se prefiere un adhesivo que permita un tratamiento de reticulación.

10 Como adhesivo de caucho pueden mencionarse, por ejemplo, adhesivos que contienen caucho de silicona, caucho de poliisopreno, caucho de poliisobutileno, caucho de estireno-butadieno, caucho de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, caucho de copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno y similares como componente principal.

Como adhesivo de vinilo pueden mencionarse, por ejemplo, adhesivos que contienen poli(alcohol vinílico), poli(éter alquilvinílico), poli(acetato de vinilo) y similares como componente principal.

15 Aunque el adhesivo acrílico no está particularmente limitado, ya que el tratamiento de reticulación es fácil, como componente principal se usa preferiblemente un copolímero en donde se ha copolimerizado el éster alquílico del ácido (met)acrílico. Como éster alquílico del ácido (met)acrílico, se prefieren aquellos en donde el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene 4 a 18 átomos de carbono (por ej., butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, 2-etilhexilo, ciclohexilo, etc.). Los ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico puede ser usados en una combinación de uno o más tipos de los mismos. De éstos, se prefieren los monómeros que disminuyen la temperatura de transición vítrea por permitir adhesividad a temperatura ambiente, y los más preferibles son los ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico en donde el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada o cíclico que tiene 4 a 8 átomos de carbono (por ej., butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, ciclohexilo, etc., preferiblemente butilo, 2-etilhexilo, ciclohexilo, de forma particularmente preferible 2-etilhexilo). Como ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico en donde el grupo alquilo tiene 4-8 átomos de carbono, se prefieren acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de ciclohexilo y metacrilato de ciclohexilo, y el más preferible es acrilato de 2-etilhexilo.

20 Como segundo componente que va a ser copolimerizado con el monómero anterior, puede usarse un monómero que tiene un grupo funcional capaz de estar involucrado en una reacción de reticulación. En la presente solicitud se usa preferiblemente un monómero vinílico que tiene un grupo hidroxilo o un grupo carboxi como grupo funcional. Como monómero del segundo componente, concretamente, pueden mencionarse (met)acrilato de hidroxietilo (por ej., acrilato de 2-hidroxietilo), (met)acrilato de hidroxipropilo, ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, ácido metacónico, ácido citracónico, ácido glutacónico y similares. Estos segundos componentes monómeros pueden ser usados en combinación con uno o más tipos de los mismos.

35 El componente principal es además copolimerizado con un componente monómero terciario distinto del segundo componente monómero. Pueden ser usados para ajustar la cohesión de la capa adhesiva, y ajustar la solubilidad o la capacidad de liberación de la nicotina o del fármaco combinado. Como componente monómero terciario pueden mencionarse, por ejemplo, ésteres vinílicos tales como acetato de vinilo, propionato de vinilo y similares; éteres vinílicos tales como éter metilvinílico, éter etilvinílico y similares; amidas vinílicas tales como N-vinil-2-pirrolidona, N-vinil-caprolactama y similares; monómeros que contienen grupo hidroxilo tal como éster alquílico del ácido (met)acrílico, (met)acrilato de hidroxipropilo, acrilato de α -hidroximetilo y similares; monómeros que contienen grupos amido tales como (met)acrilamida, dimetil(met)acrilamida y similares; monómeros que contienen grupos alcoxi tales como éster metoxietílico del ácido (met)acrílico, éster etoxietílico del ácido (met)acrílico y similares; monómeros vinílicos tales como estireno, vinilpiridina, vinilimidazol, vinilmorfolina y similares; y similares. Estos componentes monómeros terciarios pueden ser usados en combinación con uno o más tipos de los mismos.

45 Puede usarse un copolímero que contiene éster alquílico del ácido (met)acrílico:monómero secundario:monómero terciario=aproximadamente 40-99,9:0,1-10:0-50 (proporción en peso), sin ninguna limitación particular.

Los copolímeros de este tipo pueden ser obtenidos mediante un método de polimerización conocido de por sí. Por ejemplo, pueden ser obtenidos añadiendo un iniciador de polimerización (por ej., peróxido de benzoilo, 2,2'-azobisisobutironitrilo, etc.) al monómero anteriormente mencionado y haciendo reaccionar la mezcla en un disolvente (por ej., acetato de etilo, etc.) a 50-70°C durante 5-48 horas.

50 Como adhesivo, se prefieren cauchos de silicona y adhesivos acrílicos, ya que puede llevarse a cabo fácilmente un tratamiento de reticulación usando un agente reticulante.

En la presente invención, como adhesivo se usa preferiblemente un adhesivo acrílico reticulado.

55 En la presente invención, un ingrediente líquido compatible con el adhesivo está contenido en una capa adhesiva. El ingrediente líquido comunica una sensación suave por la plastificación de un adhesivo, y reduce el dolor causado por la adhesión a la piel durante el despegado de la preparación transdérmica de nicotina de la piel y la irritación de la piel. Además, ajusta la mojabilidad de la nicotina respecto a un adhesivo, y disminuye el ángulo de contacto para permitir la aplicación directa de nicotina a la capa adhesiva. El componente líquido muestra una acción plastificada y

disminuye el ángulo de contacto de la nicotina con un adhesivo.

El ingrediente líquido es palmitato de isopropilo.

La proporción del contenido del componente líquido es 30-60 % en peso respecto a la capa adhesiva completa antes de que contenga nicotina.

- 5 Particularmente, cuando la proporción del contenido del ingrediente líquido cae por debajo del intervalo preferible anteriormente mencionado, puede obtenerse una preparación transdérmica de nicotina en donde el ángulo de contacto anteriormente mencionado de la nicotina con una capa adhesiva antes de que contenga la nicotina caiga dentro del intervalo antes mencionado en cualquier punto en el tiempo desde un segundo hasta 180 segundos desde el principio del contacto. Cuando la proporción del contenido del componente líquido cae dentro del intervalo preferible anteriormente mencionado puede obtenerse, además, una preparación transdérmica de nicotina en donde las propiedades adhesivas de fuerza adhesiva, coagulación, pegado y similares están equilibradas, o una preparación transdérmica de la nicotina mostrando una adhesión a la piel muy superior y menos dolor en el despegado.

- 15 Los autores de la presente invención han encontrado también que, cuando el mismo ingrediente líquido que el que va a añadirse al adhesivo se mezcla con la nicotina y se aplica, el ángulo de contacto de la nicotina con el adhesivo disminuye. Una mayor cantidad del ingrediente líquido que va a ser añadido puede disminuir el ángulo de contacto, donde una cantidad extremadamente grande no requiere preferiblemente una gran cantidad del líquido que se aplicará para asegurar que se aplica una cantidad determinada de nicotina. Cuando la cantidad de componente líquido que va a ser añadido es extremadamente pequeña, el resultado de disminuir el ángulo de contacto llega a ser escaso. En consecuencia, cuando el ingrediente líquido va a ser añadido a la nicotina, la proporción del ingrediente líquido es preferiblemente 1-50 % en peso, más preferiblemente 5-30 % en peso, de forma aún más preferible 10-20 % en peso, respecto a la mezcla completa de nicotina y componente líquido.

El espesor de la capa adhesiva es 80-120 μm que es el preferido desde los aspectos de adhesión a la piel y capacidad de absorción transdérmica de nicotina.

- 25 En la presente invención, la capa adhesiva está preferiblemente reticulada para proporcionar una cohesión adecuada cuando se aplica a la piel humana y similar y para retener fácilmente un ingrediente líquido en la capa adhesiva. Como tratamiento reticulante puede mencionarse, por ejemplo, un tratamiento químico de reticulación usando un agente reticulante, tal como un compuesto isocianato (por ej., CORONATE HL (nombre comercial, fabricado por Nippon Polyurethane Industry Co., Ltd.) y similar), un compuesto quelato metálico (por ej., compuesto quelato metálico fabricado de titanio, zirconio, zinc o aluminio, concretamente acetatoacetato•diisopropilato de etilaluminio (por ej., ALCH, nombre comercial, fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.) y similar, peróxido orgánico, un compuesto epoxi, una resina de melamina, y similar, y un tratamiento de reticulación usando UV, rayos γ y haz electrónico y similar. De éstos, se prefiere un tratamiento químico de reticulación que usa un agente reticulante, tal como un compuesto isocianato, o un alcoholato metálico o compuesto quelato metálico constituido por titanio, zirconio, zinc, aluminio y similar desde los aspectos de reactividad y de la característica de manipulación. Estos agentes reticulantes están exentos de un fenómeno de espesamiento de la solución hasta la aplicación y secado, y son extremadamente superiores en trabajabilidad.

- La cantidad de agente reticulante es de aproximadamente 0,01-5 partes en peso, para 100 partes en peso del adhesivo. Cuando la cantidad de agente reticulante es demasiado pequeña, la deseada coagulación no puede comunicarse a una capa adhesiva porque el número de puntos de reticulación es demasiado pequeña, y aparecen un resto de adhesivo debido a fallo cohesivo y fuerte irritación de la piel durante el despegado. Por otra parte, cuando la cantidad de agente reticulante es demasiado alta, la coagulación crece pero no se puede aportar suficiente adhesión a la piel y puede quedar iniciador sin reaccionar, que a su vez puede causar irritación de la piel y descomposición de nicotina y del fármaco concomitante.

- 45 Aunque el soporte no se limita particularmente y puede usarse cualquier soporte conocido, la nicotina contenida en la capa adhesiva no se pierde preferiblemente desde el soporte a través del soporte para dar lugar a un bajo contenido. En consecuencia, el soporte se fabrica preferiblemente de un material impermeable a la nicotina. Cuando un fármaco distinto de la nicotina va a estar contenido en la capa adhesiva, es preferible que el soporte esté fabricado de un material impermeable también al fármaco. Concretamente, puede usarse una sola película de poliéster, nilón, saran, polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, hoja delgada de metal, poli(tereftalato de etileno) y similares, una película estratificada en donde uno o más tipos de la misma están estratificados y similares. Para mejorar la adhesión (característica de anclaje) entre el soporte y la capa adhesiva, el soporte es, de entre éstos, preferiblemente una lámina estratificada de una lámina no porosa fabricada del material anteriormente mencionado y la siguiente lámina porosa, y la capa adhesiva se forma preferiblemente sobre el lado de la lámina porosa. La lámina porosa no está particularmente limitada mientras que la característica de anclaje entre el soporte y la capa adhesiva puede mejorarse y, por ejemplo, pueden mencionarse papel, tejido tejida, tejido no tejido (por ej., tejido no tejido de poliéster, tejido no tejido de poli(tereftalato de etileno) y similares), una lámina obtenida mediante un tratamiento de perforación mecánica de la película anteriormente mencionada y similares. Particularmente, se prefieren el papel, el

tejido tejido y el tejido no tejido. El espesor del soporte está generalmente dentro del intervalo de 10-500 μm , teniendo en cuenta la mejora de la característica de anclaje y flexibilidad de la preparación completa.

Cuando un tejido tejido o un tejido no tejido se usa como una lámina porosa, la cantidad del peso del tejido es preferiblemente 5-50 g/m^2 , más preferiblemente 8-40 g/m^2 , por la mejora de la característica de anclaje.

- 5 En la presente invención, la capa adhesiva puede formarse sobre un protector antiadherente. En este caso, puede formarse una capa adhesiva sobre un protector antiadherente, la capa adhesiva es impregnada con nicotina, y un soporte puede adherirse a la superficie de la capa adhesiva, que está opuesta al protector antiadherente.

La preparación transdérmica de nicotina de la presente invención puede ser producida por el método de producción de la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención descrita en detalle a continuación.

- 10 El método de la presente invención es un método de producción de una preparación transdérmica de nicotina que comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre él, cuya capa comprende nicotina y un ingrediente líquido compatible con el adhesivo, que comprende

(1) proporcionar la capa adhesiva en donde el ángulo de contacto de nicotina con una capa adhesiva antes de que contenga la nicotina es 20-60° (en lo sucesivo va a denominarse como etapa (1)), y

- 15 aplicar nicotina a la capa adhesiva para permitir la absorción de nicotina por la capa adhesiva (en lo sucesivo va a denominarse etapa (2)).

Etapa (1)

- 20 La "capa adhesiva que contiene un ingrediente líquido compatible con el adhesivo" puede obtenerse, por ejemplo, agitando a fondo una solución mixta de un adhesivo y un componente líquido y, si es necesario, un agente reticulante, aplicando la solución sobre un soporte o protector antiadherente y secando el mismo. Después, si es necesario, se aplica un tratamiento de reticulación tal como calentamiento y similar. Usando unos anteriormente mencionados preferibles para "un adhesivo" y "un ingrediente líquido compatible con el adhesivo", puede obtenerse una capa adhesiva en donde el ángulo de contacto de la nicotina con una capa adhesiva antes de que contenga la nicotina es 20-60°.

- 25 Etapa (2)

La nicotina se aplica con un revestidor de boquilla a una superficie adhesiva de la capa adhesiva. Después, la nicotina es absorbida rápidamente en la capa adhesiva.

- 30 Como la nicotina muestra el mismo nivel de viscosidad que el agua a temperatura ambiente, la nicotina puede ser aplicada apropiadamente a una capa adhesiva mediante una técnica convencional de aplicación de líquido. En consecuencia, en la presente invención, una preparación transdérmica de nicotina puede ser producida preparando, por adelantado, una capa adhesiva exenta de nicotina, y aplicando directamente la nicotina a la capa adhesiva o impregnando la capa adhesiva con la nicotina mediante una técnica de impresión conocida y similar, sin calentar la nicotina que es muy volátil.

- 35 Según el método de la presente invención, como la nicotina es rápidamente absorbida en una capa adhesiva después de aplicar la nicotina a la capa adhesiva, el contenido de nicotina no varía mucho en cualquier parte de la preparación a granel de la presente invención que va a fabricarse. Como resultado, la producción continua de la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención puede considerarse superior en uniformidad del contenido.

- 40 Como una realización preferible del método de producción de la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención, pueden mencionarse los siguientes métodos. Una solución mixta de un adhesivo y un ingrediente líquido, y, si es necesario, un agente reticulante es agitado a fondo, la solución se aplica a un soporte o protector antiadherente, y se seca. Después, el protector antiadherente o el soporte se adhiere, y si es necesario, se aplica un tratamiento de reticulación tal como el calentamiento y similar. Después, el protector antiadherente es despegado, la nicotina se aplica directamente sobre la capa adhesiva, y un diferente protector antiadherente es adherido allí en la forma apropiada. Cuando se adhiere el diferente protector antiadherente, también es posible formar una capa adhesiva diferente y estratificar la capa sobre la capa adhesiva que contiene nicotina. La capa adhesiva diferente que va a ser estratificada puede tener la misma composición que la capa adhesiva que contiene nicotina, o tener una composición diferente.

Como procedimiento para aplicar directamente la nicotina al adhesivo se utiliza un revestidor de boquilla.

- 50 La nicotina (particularmente la base libre de nicotina) es un fármaco muy volátil, para la que el secado por calentamiento es difícil de aplicar. Sin embargo, según el método de la presente invención, como la nicotina o una mezcla de nicotina y un ingrediente líquido es rápidamente absorbida después de aplicar a una capa adhesiva, no es necesario secar por calentamiento después de aplicar y, por tanto, no hay problema acerca de la volatilización de la nicotina.

- Estos métodos pueden ser adaptados a un revestimiento de película delgada que en general requiere mucha precisión, y cuando se requiere uniformidad del contenido de un fármaco como en la presente invención, un método de revestimiento de este tipo se emplea ventajosamente. Además, como la nicotina se usa tal cual como una solución de revestimiento en este momento en la presente invención, es preferible un método de revestimiento, en donde incluso una solución de revestimiento que tenga una baja viscosidad puede permitir un revestimiento de gran precisión. Además, como la nicotina es extremadamente tóxica, para un fabricante es deseable un método de revestimiento muy seguro y, por tanto, es deseable un método de revestimiento cerrado. Desde ese aspecto, se prefiere particularmente un procedimiento que usa un revestidor de boquilla, debido a la superior precisión del revestimiento y facilidad de fabricación de un sistema cerrado.
- Las Fig. 1A y Fig. 1B muestran vistas esquemáticas de una realización de revestidor de boquilla utilizable en la presente invención.
- La nicotina se suministra por la boquilla 3 desde un depósito de suministro de nicotina 1 usando una bomba medidora 2. Una capa adhesiva 5 que contiene un ingrediente líquido, que está soportado por una capa soporte o un protector antiadherente, pasa a través de un hueco entre un rodillo soporte 4 y la boquilla 3, y la nicotina se aplica uniformemente a la capa adhesiva 5 desde la boquilla 3.
- Como boquilla pueden mencionarse, por ejemplo, una boquilla de cortina, una ultraboquilla, una boquilla de labio, una boquilla de ranura, y similares, dando preferencia a una boquilla de ranura ya que permite un revestimiento de gran precisión con una solución de baja viscosidad.
- Como bomba medidora pueden mencionarse, por ejemplo, una bomba de jeringa, una bomba de engranajes, un bomba Mohno, una bomba de diafragma y similares. En vista de la gran precisión y otras características similares, la bomba de jeringa es la preferida, y también se prefiere la bomba de engranajes.
- La precisión de la medida de una bomba es un factor importante que influye en la uniformidad de la aplicación de nicotina.
- Sin mencionar el tipo de bomba medidora también es importante el motor que acciona la bomba, y preferiblemente se usa un motor de tipo servo menos susceptible a variación en la velocidad de rotación debida a una perturbación.
- Además, la precisión de la velocidad de línea de la capa adhesiva 5 durante la aplicación de nicotina es también importante. La cantidad de aplicación de nicotina y la precisión de la aplicación pueden determinarse más o menos tomando como base la relación de la velocidad de rotación y precisión de la rotación de la bomba medidora y la velocidad de la línea sola. Según el método de producción de la presente invención, como la velocidad de absorción de la nicotina es suficientemente rápida, la precisión de la relación de la velocidad de rotación de la bomba medidora y velocidad de línea puede corresponder directamente a la precisión de la aplicación.
- Como otros factores que influyen en la uniformidad de la aplicación de nicotina pueden mencionarse la variación de presión dentro del conducto de suministro de nicotina y la caracterización reológica de nicotina dentro de la boquilla. La variación de presión en la línea de suministro de nicotina puede ser causada por invasión de burbujas de aire dentro de la línea de suministro, aparte de la precisión de la bomba medidora. Por eso, es deseable eliminar las burbujas de aire dentro de la línea de suministro de nicotina. Cuando un rodillo soporte 4 es instalado para mantener el eje de rotación horizontal de manera que las burbujas de aire se puedan eliminar fácilmente, la nicotina es deseablemente suministrada desde la intersección del plano horizontal que pasa por el eje de rotación del rodillo soporte 4 y la circunferencia externa del rodillo de soporte 4 o desde aguas abajo en la dirección de rotación del rodillo soporte 4 (véanse las Fig. 1A y Fig. 1B), y una trampa para burbujas de aire (no mostrada) es deseablemente proporcionada por la línea. La tubería de una línea de suministro de nicotina 6 es deseablemente delgada para facilitar la eliminación de la burbuja de aire. Mientras el diseño del diámetro de la tubería varía dependiendo de la cantidad de suministro de nicotina, cuando la cantidad de suministro de nicotina es de aproximadamente 3 ml/min, el diámetro interno de la tubería es deseablemente 2-4 mm. Mientras el material de la tubería puede ser cualquiera mientras no sea corroído por la nicotina, es deseable inoxidable ya que la nicotina es venenosa. Incluso cuando el material de la tubería puede ser corroído por la nicotina, un revestimiento resistente a la corrosión por la nicotina puede ser aplicado en el interior de la tubería. Es preferible usar una tubería de Teflón (marca registrada) para la confirmación de burbujas de aire dentro de la tubería.
- Una solución de revestimiento que tiene baja viscosidad tal como la nicotina se considera que apenas va a ser influenciada por partes cóncavas o convexas en una superficie adhesiva y una ligera variación de rodillo soporte. En consecuencia, la superficie del lado que se aplicará puede tener partes cóncavas y convexas de al menos aproximadamente $\pm 5 \mu\text{m}$.
- En la presente invención, como la nicotina es directamente usada como una solución de revestimiento sin disolver en solubilizantes convencionales tal como un disolvente y similar (por ej., Eudragit E-100 (copolímero E de amino-metacrilato de alquilo), fabricado por Rohm), la solución de revestimiento tiene una baja viscosidad y la velocidad de la línea de revestimiento puede aumentarse. En consecuencia, la presente invención es muy ventajosa para mejorar la capacidad de producción y la precisión del revestimiento.

En la presente invención, la nicotina no se disuelve en una sustancia auxiliar tal como un disolvente y similar sino que se usa directamente como una solución de revestimiento. Como resultado, la solución de revestimiento tiene baja viscosidad, y puede elevarse la velocidad de la línea de aplicación. En consecuencia, la presente invención es extremadamente ventajosa para mejorar la capacidad de producción y la precisión de la aplicación.

- 5 La característica reológica de la solución de revestimiento en una boquilla es también importante para una aplicación uniforme. Particularmente, como la uniformidad en la dirección de la anchura de una boquilla ancha depende de la estructura dentro de la boquilla, preferiblemente se usa una boquilla suficientemente diseñada para la aplicación de nicotina, que es del nivel para uso general de baja viscosidad.

- 10 El huelgo (calzo) de la boquilla para la aplicación de nicotina puede ajustarse con una película de metal o una película de plástico inactivo con la nicotina. Como película de metal inactivo con la nicotina pueden mencionarse una película inoxidable, una película de hoja delgada de cinc, una película de hoja delgada de titanio y similares. Como película de plástico inactivo con la nicotina pueden mencionarse una película de poli(tereftalato de etileno), una película de Teflon (marca registrada), una película de acetato de celulosa, una película de poli(cloruro de vinilo), una película de polietileno, una película de polipropileno, una película de policarbonato, una película de poliamida y similares. Los materiales más preferibles de calzo incluyen una película de poli(tereftalato de etileno) y una película inoxidable. Aunque el espesor del calzo varía dependiendo del espesor de la aplicación y de la velocidad de la línea de aplicación, cuando el espesor de la aplicación es 15-20 μm , es preferiblemente 20 μm - 100 μm .

- 15 Ejemplos concretos del sistema de boquilla incluyen sistemas de boquilla de ranura fabricados por LIBERTY, US y CLOEREN, US. Sin embargo, el sistema de boquilla utilizable en la presente invención no se limita a estos. Además, también pueden usarse de forma preferible los sistemas de boquilla de ranura fabricados por Chugai Ro Co., Ltd. y TORAY Engineering Co., Ltd., que incluyen bombas medidoras, y similares.

- 20 Como se ha mencionado anteriormente, ya que la precisión de la aplicación se determina basado únicamente en la proporción de la velocidad de rotación de la bomba medidora y de la velocidad de la línea en la aplicación de nicotina de la presente invención, puede ponerse un dispositivo para controlar las señales eléctricas entre la bomba medidora y la velocidad de línea, y realimentar la velocidad de rotación, que esté preferiblemente diseñada para aumentar automáticamente la velocidad de rotación de la bomba en una proporción constante a como aumenta la velocidad de línea.

- 25 Además, como la solución de revestimiento es venenosa, es deseable instalar un mecanismo que lave, automáticamente, el cabezal, el interior, la tubería y el depósito de la boquilla. Además, puede ponerse una tapa de seguridad sobre la parte expuesta de la nicotina, o puede ponerse un dispositivo de ventilación en un taller para estar preparado frente a la aparición de evaporación de la superficie expuesta de la nicotina.

- 30 En la presente invención, la nicotina se aplica generalmente a temperatura ambiente. Considerando que el cambio de temperatura en interiores da como resultado la variación del peso específico de la nicotina, que a su vez conduce a la variación en la cantidad de aplicación, la temperatura de la nicotina que se aplicará se mantiene, preferiblemente, a un nivel constante. Para mantener una temperatura constante de la nicotina, puede equiparse un dispositivo que mantenga las temperaturas de boquilla, tubería y depósito a niveles constantes. Cuando la nicotina se aplica a una temperatura elevada, la velocidad de infiltración de la nicotina en una capa adhesiva llega a ser alta, aunque la volatilización de la nicotina ponga en peligro a los trabajadores. En consecuencia, para seguridad de los trabajadores, es preferible la aplicación de nicotina a una baja temperatura, y la temperatura de nicotina se mantiene a 0-40°C, preferiblemente 5-30°C, más preferiblemente 10-25°C. El cambio de temperatura está preferiblemente dentro de $\pm 2^\circ\text{C}$.

- 35 Como la nicotina es higroscópica, debe evitarse preferiblemente la conservación a largo plazo en un lugar muy húmedo en donde no se controle la humedad. Sin embargo, una humedad extremadamente baja puede llevar a inflamación y explosión de la nicotina por electricidad estática. Por tanto, la nicotina se aplica deseablemente en un lugar con humedad acondicionada a una humedad constante (humedad relativa 40-60%).

- 40 La forma y el tamaño de la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención no se limitan particularmente, y puede emplearse cualquier forma y tamaño según el lugar de la adhesión y otras características similares. La forma incluye, por ejemplo, cinta, lámina y similares. El tamaño de la preparación es, por ejemplo, 5-30 cm^2 .

- 45 La preparación transdérmica de nicotina de la presente invención puede ser usada para una terapia suplementaria de nicotina y otras circunstancias similares de fumadores (particularmente aquellos que desean dejar de fumar), según un programa para dejar de fumar practicado convencionalmente o que será practicado en el futuro, que ayuda a suprimir el hábito de fumar.

- 50 Aunque la dosis de nicotina mediante la preparación transdérmica de nicotina de la presente invención varía dependiendo de la edad y peso corporal de los pacientes, gravedad de la enfermedad y otras circunstancias similares, una preparación transdérmica que contiene 5-120 mg de nicotina es la que generalmente se adhiere a la piel (5-30 cm^2) de un adulto una vez o más o menos cada 0,5 a 2 días.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación con relación a los Ejemplos, que no deben entenderse como limitantes. A menos que se especifique lo contrario, a continuación, partes y % quieren decir partes en peso y % en peso, respectivamente.

5 Ejemplo de Referencia 1

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se hicieron reaccionar acrilato de 2-etilhexilo (95 partes), ácido acrílico (5 partes), acetato de etilo (100 partes) y peróxido de benzoilo (0,2 partes) en un matraz separable equipado con un condensador a reflujo, un agitador, un termómetro, un embudo de decantación y un tubo para la admisión de nitrógeno a 60 °C durante 15 horas para dar una solución adhesiva (que será abreviada como Acryl 1).

10 La solución adhesiva obtenida se dosificó en una cantidad correspondiente a contenido sólido de adhesivo de 59,92 partes y se colocó en un recipiente de reacción. Al recipiente de reacción se añadió miristato de isopropilo en 40 partes respecto al contenido sólido de adhesivo, CORONATE HL (fabricado por Nippon Polyurethane Industry Co., Ltd.) se añadió como un agente reticulante en una proporción de 0,08 partes (0,14 % del adhesivo), y la mezcla se agitó a fondo.

15 La solución obtenida se aplicó a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de película de poli(tereftalato de etileno) que tiene la superficie exfoliada en un lado hasta un espesor después de secar de 240 µm, y se secó a 60 °C durante 3 min, 80 °C durante 3 min y 95 °C durante 3 min para dar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhirió a la superficie en un lado de tejido no tejido de un soporte preparado por estratificación de una película de 2 µm de espesor de poli(tereftalato de etileno) sobre el tejido no tejido de poliéster (cantidad en peso de tejido 12 g/m²) por conformado por extrusión para dar un estratificado. El estratificado se selló herméticamente, se dejó reposar a 60 °C durante 48 horas para formar una capa adhesiva reticulada.

20 Más tarde, la nicotina base libre se aplicó a la superficie adhesiva de la capa adhesiva con un revestidor de boquilla, mientras se despegaba el protector antiadherente del estratificado para exponer la superficie adhesiva. Después, se adhirió un protector antiadherente de poli(tereftalato de etileno) a la superficie revestida de nicotina para dar una preparación transdérmica de nicotina a granel (anchura 100 mm, longitud 15 m)

Ejemplos 2-4

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en un matraz se cargaron acrilato de 2-etilhexilo (72 partes), N-vinil-2-pirrolidona (25 partes) y ácido acrílico (3 partes), se añadió azobisisobutironitrilo (0,3 partes) como iniciador de polimerización, y empezó la polimerización. Ajustando la velocidad de agitación y la temperatura exterior del baño, y adición gota a gota de acetato de etilo, la temperatura interna del baño se controló a 58-62°C, y se llevó a cabo una reacción de polimerización para dar una solución adhesiva (que será abreviada como Acryl 2).

30 En los Ejemplos 2, 3 y 4, como se muestra en la Tabla 1, la solución adhesiva anteriormente mencionada se dosificó en una cantidad correspondiente a un contenido sólido de adhesivo de 69,79, 59,82 ó 49,85 partes y se colocaron en un recipiente de reacción. Se añadió palmitato de isopropilo al recipiente de reacción en una proporción de 30, 40 ó 50 partes respecto al contenido en sólidos del adhesivo, igualmente se añadió 0,3% de ALCH (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd. acetoacetato•diisopropilato de etilaluminio) como agente reticulante del adhesivo y la mezcla se agitó a fondo. La solución obtenida se aplicó a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de película de poli(tereftalato de etileno) que tiene la superficie exfoliada sobre un lado hasta un espesor después de secar de 120 µm, y se secó a 70 °C durante 2 min y 90 °C durante 2 min para dar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhirió a la superficie en un lado de un tejido no tejido de un soporte preparado por estratificación de una película de 2 µm de espesor de poli(tereftalato de etileno) sobre el tejido no tejido de poliéster (cantidad en peso de tejido de 12 g/m²) mediante conformado por extrusión para dar un estratificado. El estratificado se selló herméticamente, se dejó reposar a 60 °C durante 48 horas para formar una capa adhesiva reticulada, por medio de la cual se prepararon las capas adhesivas reticuladas de los Ejemplos 2-4.

45 Después, la nicotina base libre se aplicó a la superficie adhesiva de la capa adhesiva con un revestidor de boquilla, mientras se despegaba el protector antiadherente del estratificado para exponer la superficie adhesiva. Entonces, se adhirió un protector antiadherente de poli(tereftalato de etileno) a la superficie revestida de nicotina para dar una preparación transdérmica de nicotina a granel (anchura 100 mm, longitud 15 m) .

Ejemplos de Referencia 5-8

50 DURO-TAK2196 (fabricado por National Starch & Chemical Company, que será abreviado como Acryl 3) se dosificó en una cantidad correspondiente al contenido sólido del adhesivo de 79,68, 69,72, 59,76 ó 49,80 partes y se colocó en un recipiente de reacción. Al recipiente de reacción se añadió Coconad MT (fabricado por Kao Corporation, triglicérido caprílico • cáprico) en una proporción de 20, 30, 40 ó 50 partes respecto al contenido sólido del adhesivo, se añadió 0,4% de ALCH (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd. acetoacetato•diisopropilato de etilaluminio) como agente reticulante al adhesivo y la mezcla se agitó a fondo.

La solución obtenida se aplicó a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de película de poli(tereftalato de etileno) que tiene la superficie exfoliada en un lado hasta un espesor después de secar de 80 μm , y se secó a 70 °C durante 2 min y 90 °C durante 2 min para dar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhirió a la superficie en un lado de tejido no tejido de un soporte preparado por estratificación de una película de 2 μm de espesor de poli(tereftalato de etileno) sobre un tejido no tejido de poliéster (cantidad en peso de tejido de 12 g/m²) conformado por extrusión para dar un estratificado. El estratificado se selló herméticamente, se dejó reposar a 60 °C durante 48 horas para formar una capa adhesiva reticulada, por medio de la cual se prepararon las capas adhesivas reticuladas de los Ejemplos 5-8.

Después, la nicotina base libre se aplicó a la superficie adhesiva de la capa adhesiva con un revestidor de boquilla, mientras se despegaba el protector antiadherente del estratificado para exponer la superficie adhesiva. Después, un protector antiadherente de poli(tereftalato de etileno) se adhirió a la superficie revestida de nicotina para dar una preparación transdérmica de nicotina (anchura 100 mm, longitud 14 m).

Ejemplo de Referencia 9

En la misma forma que en el Ejemplo 2 excepto que se usó miristato de isopropilo (30 partes respecto al contenido sólido de adhesivo) en lugar de palmitato de isopropilo (30 partes respecto al contenido sólido del adhesivo), se obtuvo una preparación transdérmica de nicotina.

Ejemplos de Referencia 10 y 11

Bajo una atmósfera de nitrógeno, en un matraz se cargaron acrilato de 2-etilhexilo (72 partes), N-vinil-2-pirrolidona (25 partes) y ácido acrílico (3 partes), se añadió azobisisobutironitrilo (0,3 partes) como un iniciador de polimerización, y empezó la polimerización. Ajustando la velocidad de agitación y la temperatura externa del baño, y adición gota a gota de acetato de etilo, la temperatura interna del baño se controló a 58-62 °C, y se llevó a cabo una reacción de polimerización para dar una solución adhesiva (Acryl 2).

En los Ejemplos 10 y 11, como se muestra en la Tabla 1, la solución adhesiva anteriormente mencionada se dosificó en un cantidad correspondiente a un contenido sólido del adhesivo de 39,88 ó 29,91 partes y se colocó en un recipiente de reacción, se añadió miristato de isopropilo al recipiente de reacción en una proporción de 60 ó 70 partes respecto al contenido sólido del adhesivo, se añadió 0,3 % de ALCH (fabricado por Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd., acetoacetato diisopropilato de etilaluminio) como un agente reticulante del adhesivo y la mezcla se agitó a fondo. La solución obtenida se aplicó a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de película de poli(tereftalato de etileno) que tiene la superficie exfoliada en un lado hasta un espesor después de secar de 70 μm , y se secó a 70 °C durante 2 min y 90 °C durante 2 min para dar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhirió a la superficie en un lado de tejido no tejido de un soporte preparado por estratificación de una película de 2 μm de espesor de poli(tereftalato de etileno) en el tejido no tejido de poliéster (cantidad en peso de tejido de 12 g/m²) conformado por extrusión para dar un estratificado. El estratificado se selló herméticamente, se dejó reposar 60 °C durante 48 horas para formar una capa adhesiva reticulada, por medio de la cual se prepararon las capas adhesivas reticuladas de los Ejemplos 10 y 11.

Después, el protector antiadherente se despegó para exponer una superficie adhesiva, un rodillo de grabado (cantidad aplicada: Calculada 30 mg/cm²) se puso sobre un revestidor de flexoimpresión (fabricado por RK Print Coat Instruments Ltd, nombre comercial: K-Rocks Proofer), y una nicotina base libre (fabricada por Sigma) se aplicó directamente a una superficie adhesiva de la capa adhesiva para dar una preparación transdérmica conteniendo nicotina. La velocidad de revestimiento era constantemente 0,1 m/min.

Ejemplo Comparativo 1

La solución adhesiva (Acryl 1) obtenida en el Ejemplo 1 se aplicó directamente (es decir, sin ingrediente líquido) a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de película de poli(tereftalato de etileno) que tiene la superficie exfoliada en un lado hasta un espesor después de secar de 240 μm , y se secó a 60 °C durante 3 min, 80 °C durante 3 min y 95 °C durante 3 min para dar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhirió a la superficie en un lado de un tejido no tejido de un soporte preparado por estratificación de una película de 2 μm de espesor de poli(tereftalato de etileno) sobre un tejido no tejido de poliéster (cantidad en peso de tejido de 12 g/m²) conformado por extrusión para dar un estratificado.

Ejemplo Comparativo 2

La solución adhesiva (Acryl 2) obtenida en el Ejemplo 2 se aplicó directamente (es decir, sin ingrediente líquido) a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de película de poli(tereftalato de etileno) que tiene la superficie exfoliada en un lado hasta un espesor después de secar de 120 μm , y se secó a 70 °C durante 2 min y 90 °C durante 2 min para dar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhirió a la superficie en un lado de tejido no tejido de un soporte preparado por estratificación de una película de 2 μm de espesor de poli(tereftalato de etileno) en un tejido no tejido de poliéster (cantidad en peso de tejido de 12 g/m²) conformado por extrusión para dar un estratificado.

Después, la nicotina base libre se aplicó a la superficie adhesiva de la capa adhesiva con un revestidor de boquilla, mientras se despegaba el protector antiadherente del estratificado. Después, se adhirió un protector antiadherente de poli(tereftalato de etileno) a la superficie revestida de nicotina para dar una preparación transdérmica de nicotina (anchura 100 mm, longitud 11 m) .

5 Ejemplo Comparativo 3

El DURO-TAK 2196 (Acryl 3) usado en el Ejemplo 5 se aplicó directamente (sin un componente líquido) a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de poli(tereftalato de etileno) sometida a un tratamiento de exfoliación de sólo una superficie, de manera que el espesor después de secar llegara a ser de 80 µm, se secó a 70 °C durante 2 minutos, después a 90 °C durante 2 minutos para formar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva formada se adhirió a un lado de tejido no tejido de un soporte preparado por estratificación de una película de 2 µm de espesor de poli(tereftalato de etileno) en un tejido no tejido de poliéster (cantidad en peso de tejido de 12 g/m²) mediante conformado por extrusión, por medio de la cual se preparó una capa adhesiva.

Ejemplo Comparativo 4

Una solución adhesiva (74 partes : 6 partes : 20 partes de copolímero de acrilato de isooctilo : acrilamida : acetato de vinilo, contenido sólido en 91 partes:9 partes de acetato de etilo : metanol al 22 %, viscosidad intrínseca =1,21 dl/g) se aplicó a una superficie exfoliada de un protector antiadherente de poli(tereftalato de etileno) con una boquilla de extrusión . La boquilla tenía un calzo de 20 mil (500 µm). El protector antiadherente revestido se secó en una estufa a 150 °F (65 °C) durante 1 min, 275 °F (135 °C) durante 1 min., después 350 °F(177 °C) durante 1 min, para dar una banda (anchura 7 pulgadas (17,8 cm), 4.000 yardas lineales (3.640 metros lineales).

El uso de revestimiento de grabado directo [parámetro del rodillo de grabado: modelo - de triple hélice; 45 líneas por pulgada (18 líneas por cm); factor de volumen- $3,0 \times 10^{-3} \text{ in}^3/\text{in}^2$ ($7,6 \times 10^{-3} \text{ cm}^3/\text{cm}^2$), la nicotina se aplicó uniformemente tal cual (es decir, 0 % de contenido de polímero) pero falló.

Tabla 1

	composición de la capa adhesiva					
	adhesivo		agente reticulante		ingrediente líquido	
	tipo	proporción del contenido (% en peso)	tipo	proporción del contenido (% en peso)	tipo	proporción del contenido (% en peso)
Ej. de Ref. 1	Acryl 1	59,92	CORONATE HL	0,08	IPM	40
Ej. 2	Acryl 2	69,79	ALCH	0,21	IPP	30
Ej. 3	Acryl 2	59,82	ALCH	0,18	IPP	40
Ej. 4	Acryl 2	49,85	ALCH	0,15	IPP	50
Ej. de Ref. 5	Acryl 3	79,68	ALCH	0,32	MT	20
Ej. de Ref. 6	Acryl 3	69,72	ALCH	0,28	MT	30
Ej. de Ref. 7	Acryl 3	59,76	ALCH	0,24	MT	40
Ej. de Ref. 8	Acryl 3	49,80	ALCH	0,20	MT	50
Ej. de Ref. 9	Acryl 2	69,79	ALCH	0,21	IPM	30
Ej. de Ref. 10	Acryl 2	39,88	ALCH	0,12	IPM	60

	composición de la capa adhesiva					
	adhesivo		agente reticulante		ingrediente líquido	
	tipo	proporción del contenido (% en peso)	tipo	proporción del contenido (% en peso)	tipo	proporción del contenido (% en peso)
Ej. de Ref. 11	Acryl 2	29,91	ALCH	0,09	IPM	70
Ej. Comp. 1	Acryl 1	100	-	0	-	0
Ej. Comp. 2	Acryl 2	100	-	0	-	0
Ej. Comp. 3	Acryl 3	100	-	0	-	0

IMP: miristato de isopropilo

IPP: palmitato de isopropilo

MT: Coconad MT (triglicérido caprílico • cáprico)

Ejemplo Experimental

- 5 Las muestras de la preparación transdérmica de nicotina obtenidas en los Ejemplos y en los Ejemplos Comparativos se sometieron a la siguiente evaluación.

Medida del ángulo de contacto de la nicotina

- 10 El ángulo de contacto de la nicotina con las capas adhesivas preparadas en los Ejemplos y en los Ejemplos Comparativos (capa adhesiva reticulada antes de la aplicación de nicotina para los Ejemplos 1-11, una capa adhesiva antes de la aplicación de nicotina para el Ejemplo Comparativo 2, capa adhesiva de las preparaciones obtenida para los Ejemplos Comparativos 1 y 3) se midió con el equipo de medición del ángulo de contacto DropMaster 700 (fabricado por Kyowa Interface Science Co., LTD).

Método de medida: ángulo de contacto (método de la gota)

Intervalo de medida: ángulo de contacto: 0-180°

- 15 Precisión de la medida: ángulo de contacto: $\pm 1^\circ$

Resolución indicada: ángulo de contacto: 0,1°

Determinación de la posición de la medida: se selecciona en la pantalla del PC

Preparación de la gota de cuantificación: automática

Control de aterrizaje de líquido/reconocimiento de aterrizaje de líquido: automático

- 20 Análisis del ángulo de contacto: automático

- 25 Las capas adhesivas (reticuladas) preparadas en los Ejemplos y en los Ejemplos Comparativos se fijaron en los portaobjetos de vidrio con la superficie del protector antiadherente encarada hacia arriba y puesta en el equipo. Un protector antiadherente se despegó y una gota de nicotina se puso en contacto en una superficie adhesiva de la capa adhesiva expuesta, y 1 segundo después se midió el ángulo de contacto en condiciones de temperatura ambiente $23 \pm 2^\circ\text{C}$, humedad relativa $60 \pm 10\%$ de HR. La cantidad de gota de nicotina se ajustó a 1,1 μl .

Además, los cambios en el ángulo de contacto se midieron con respecto al tiempo a cada aproximadamente 9 segundos durante aproximadamente 3 minutos.

- 30 Los resultados se muestran en la Fig. 2 y en la Tabla 2. De estos resultados, se mostraron cambios en el ángulo de contacto de nicotina con las capas adhesivas de los Ejemplos 1-11 siendo considerablemente mayores que los de los Ejemplos Comparativos 1-3.

Tabla 2

	ángulo de contacto (°) después de 1 segundo	ángulo de contacto (°) después de 3 minutos	Cambio (°) en el ángulo de contacto	Cambio (%) en el ángulo de contacto	uniformidad del revestimiento (visual)
Ej. de Ref. 1	44,5	30,5	14,0	31,5	⊙
Ej. 2	52,3	42,2	10,1	19,3	○
Ej. 3	46,2	36,1	10,1	21,9	⊙
Ej. 4	43,2	28,7	14,5	33,6	⊙
Ej. de Ref. 5	55,0	41,3	13,7	24,9	○
Ej. de Ref. 6	49,2	35,7	13,5	27,4	⊙
Ej. de Ref. 7	46,8	30,3	16,5	35,3	⊙
Ej. de Ref. 8	45,6	25,8	19,8	43,4	⊙
Ej. de Ref. 9	52,5	44,2	8,3	15,8	○
Ej. de Ref. 10	31,5	12,1	19,4	61,6	⊙
Ej. de Ref. 11	38,9	18,3	20,6	53,0	⊙
Ej. Comp. 1	66,0	60,4	5,6	8,5	x
Ej. Comp. 2	67,7	66,0	1,7	2,5	x
Ej. Comp. 3	68,3	60,2	8,1	11,9	x

Cambio (°) en el ángulo de contacto = (ángulo de contacto después de 1 segundo) - (ángulo de contacto después de 3 minutos)

5 Cambio (%) en el ángulo de contacto= {(Cambio (°) en el ángulo de contacto) / (ángulo de contacto después de 1 segundo)}*100

⊙: Sin repelencia, la nicotina pudo ser aplicada uniformemente.

○: Se observó un ligero grado de repelencia pero la nicotina pudo ser aplicada uniformemente.

x: Se observó una repelencia muy notable y la nicotina no pudo ser aplicada uniformemente.

Contenido de nicotina

10 A partir de las preparaciones transdérmicas de nicotina obtenidas en los Ejemplos 1, 3 y 6 y en el Ejemplo Comparativo 2, las muestras se obtuvieron en 2 puntos (delante y detrás en las Tablas 3 - 5) a 25 mm de ambos extremos en la dirección de la anchura del área revestida con nicotina como centro, y 18-21 puntos a intervalos de 0,5 m en la dirección del revestimiento. Para la toma de muestras, se utilizó un molde de punzonar cuadrado de 10

15 cm², y las muestras de la preparación transdérmica de nicotina se punzonaron, se extrajeron con agitaciones en metanol a temperatura ambiente durante 120 min de sacudidas (aproximadamente 90 rpm), y se cuantificó el

contenido de nicotina del extracto mediante HPLC.

Los resultados se muestran en las Tablas 3-6. Como queda claro de estos resultados, la variación en el contenido de nicotina de las preparaciones de los Ejemplos 1, 3 y 6 era notablemente menor que la del Ejemplo Comparativo 2, y la preparación de la presente invención es superior en uniformidad del contenido.

5

Tabla 3

Variación en el contenido de nicotina de la preparación del Ejemplo 1

	contenido de nicotina (mg/cm ²)	
revestimiento (m)	delante	detrás
0,0	1,75	1,74
0,5	1,69	1,72
1,0	1,71	1,69
1,5	1,72	1,73
2,0	1,69	1,72
2,5	1,67	1,67
3,0	1,7	1,65
3,5	1,67	1,67
4,0	1,66	1,68
4,5	1,65	1,65
5,0	1,65	1,65
5,5	1,69	1,64
6,0	1,68	1,74
6,5	1,74	1,73
7,0	1,74	1,71
7,5	1,7	1,73
8,0	1,71	1,71
8,5	1,72	1,74
9,0	1,64	1,73
9,5	1,67	1,74
10,0	1,63	1,67
media	1,70	
desviación estándar	0,035	
desviación estándar relativa	2,0	

Tabla 4

Variación en el contenido de nicotina de la preparación del Ejemplo 3

	contenido de nicotina (mg/cm ²)	
revestimiento (m)	delante	detrás
0,0	1,82	1,85
0,5	1,8	1,83
1,0	1,87	1,89
1,5	1,87	1,87
2,0	1,83	1,87
2,5	1,87	1,88
3,0	1,87	1,88
3,5	1,83	1,88
4,0	1,84	1,84
4,5	1,88	1,88
5,0	1,88	1,89
5,5	1,86	1,87
6,0	1,9	1,87
6,5	1,89	1,87
7,0	1,9	1,87
7,5	1,86	1,89
8,0	1,83	1,87
8,5	1,85	1,88
9,0	1,88	1,88
9,5	1,88	1,87
10,0	1,86	1,88
media	1,87	
desviación estándar	0,022	
desviación estándar relativa	1,2	

Tabla 5

Variación en el contenido de nicotina de la preparación del Ejemplo 6

	contenido de nicotina (mg/cm ²)	
revestimiento (m)	delante	detrás
0,0	1,64	1,56
0,5	1,65	1,57
1,0	1,67	1,60
1,5	1,68	1,59
2,0	1,66	1,63
2,5	1,63	1,68
3,0	1,70	1,62
3,5	1,70	1,63
4,0	1,70	1,63
4,5	1,64	1,71
5,0	1,64	1,66
5,5	1,70	1,65
6,0	1,70	1,67
6,5	1,70	1,61
7,0	1,70	1,67
7,5	1,71	1,61
8,0	1,68	1,65
8,5	1,50	1,66
9,0	1,55	1,64
9,5	1,60	1,54
10,0	1,60	1,61
media	1,64	
desviación estándar	0,051	
desviación estándar relativa	3,1	

Tabla 6

Variación en el contenido de nicotina de la preparación del Ejemplo Comparativo 2

revestimiento (m)	contenido de nicotina (mg/cm ²)	
	delante	detrás
0,0	1,70	1,64
0,5	1,59	1,66
1,0	1,56	1,51
1,5	1,74	1,81
2,0	1,54	1,48
2,5	1,60	1,59
3,0	1,62	1,62
3,5	1,66	1,63
4,0	1,73	1,75
4,5	1,54	1,61
5,0	1,47	1,65
5,5	1,46	1,65
6,0	1,42	1,62
6,5	1,45	1,63
7,0	1,45	1,64
7,5	1,39	1,61
8,0	1,36	1,59
8,5	1,41	1,57
media	1,58	
desviación estándar	0,106	
desviación estándar relativa	6,7	

Evaluación de la adhesividad

Adhesión:

- 5 Las preparaciones transdérmicas de nicotina a granel de los Ejemplos de Referencia 1, 6 y 9-11, Ejemplo 3 y Ejemplo Comparativo 2 se cortaron en muestras con una anchura de 24 mm, y la fuerza de adhesión de las muestras se evaluó usando un tablero de baquelita como depósito y un probador de tracción (EZTest, fabricado por Shimadzu Corporation).

Evaluación del dolor en el despegado:

- 10 Las preparaciones a granel transdérmicas de nicotina de los Ejemplos de Referencia 1, 6 y 9-11, Ejemplo 3 y Ejemplo Comparativo 2 se conformaron en muestras de 10 cm² y se adhirieron a la parte superior del brazo de 6 voluntarios sanos durante 24 horas. El dolor en el despegado de las preparaciones se evaluó según los cinco niveles

de puntuación mostrados a continuación.

1: indoloro 2: sólo ligeramente doloroso

3: ligeramente doloroso 4: un poco doloroso

5: muy doloroso

5 Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

	ingrediente líquido		fuerza adhesiva (n=3) N/24 mm	dolor después del despegado	caída de la muestra en 6 voluntarios durante la adhesión durante 24 horas
	nombre	proporción del contenido (% en peso) en la capa adhesiva	media	puntuación media	
Ej. de Ref. 1	miristato de isopropilo	40	1,9	1,1	0/6
Ej. 3	palmitato de isopropilo	40	2,3	1,2	0/6
Ej. de Ref. 6	Coconad MT	30	3,0	1,5	0/6
Ej. de Ref. 9	miristato de isopropilo	30	2,6	1,4	0/6
Ej. de Ref. 10	miristato de isopropilo	60	0,6	1,0	3/6
Ej. de Ref. 11	miristato de isopropilo	70	0,5	1,0	4/6
Ej. Comp. 2	-	0	5,5	4,7	0/6

Evaluación de la permeabilidad de la piel

La permeabilidad del fármaco de las preparaciones transdérmicas de nicotina producidas por los Ejemplos 1, 3 y 6 se evaluó usando la piel retirada de ratón sin pelo y en las siguientes condiciones.

10 equipo de medición de la permeabilidad: equipo automático de cubeta de difusión por circulación (fabricado por Vanguard International)

área de la muestra: 0.2826 cm^2

solución receptora: tampón fosfato (pH=7,4), que contiene 0,02 % de azida sódica

caudal: aproximadamente 10 ml/4 horas/cubeta (rotación de la bomba: 2,0 rpm)

15 puntos de toma de muestra: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 20, 24 horas

muestras: preparaciones transdérmicas de nicotina de los Ejemplos 1-3 y 6 (cada n=3)

Como control de comparación, se utilizó una preparación transdérmica de nicotina comercialmente disponible Nicotinell TTS 10 (fabricado por Novartis).

20 El contenido de nicotina que circulaba a la solución receptora se cuantificó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Fig. 3.

Como se ha mostrado anteriormente, las preparaciones de la presente invención mostraron superior adhesión a la piel. Son las que se prefieren como preparaciones transdérmicas de nicotina cuando deben adherirse cada día, ya que el dolor al despegarla es pequeño y causa muy poca irritación. Con ninguna caída durante su uso, las

preparaciones son muy económicas. Además, las preparaciones de la presente invención mostraron permeabilidad del mismo nivel que o no menor que la de las preparaciones transdérmicas de nicotina existentes, como resultado de la prueba de permeabilidad de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación transdérmica de nicotina que comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre él, cuya capa adhesiva comprende nicotina y un ingrediente líquido compatible con el adhesivo,

en donde un ángulo de contacto de nicotina con la capa adhesiva antes de que contenga la nicotina es 20-60°,

5 la capa adhesiva es una capa adhesiva de tipo acrílico que comprende un componente principal que es éster alquílico del ácido (met)acrílico y que comprende un monómero secundario y un monómero terciario ambos copolimerizados con dicho componente principal, siendo dicho monómero secundario un monómero capaz de estar involucrado en una reacción de reticulación, comprendiendo dicho monómero terciario uno o más tipos de
10 componentes monómeros seleccionados del grupo constituido por ésteres vinílicos, éteres vinílicos, amidas vinílicas, monómeros que contienen grupos hidroxilo, monómeros que contienen grupos amido, monómeros que contienen grupos alcoxi, y monómeros vinílicos, y

siendo dicho ingrediente líquido palmitato de isopropilo contenido en una proporción de 30-60 % en peso respecto al peso total de la capa adhesiva antes de que contenga nicotina, en donde la capa adhesiva tiene un espesor de 80-120 µm.

15 2. La preparación de la reivindicación 1, en donde la capa adhesiva está reticulada.

3. La preparación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en donde el ángulo de contacto de nicotina con la capa adhesiva antes de que contenga la nicotina cambia en no menos que 15 % entre un segundo después de la adición gota a gota de nicotina y 3 minutos después de la adición gota a gota de nicotina.

20 4. Un método de producción de una preparación transdérmica de nicotina que comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre él, comprendiendo la capa adhesiva nicotina y un ingrediente líquido compatible con el adhesivo, que comprende

proporcionar la capa adhesiva en donde un ángulo de contacto de nicotina con una capa adhesiva que comprende un ingrediente líquido compatible con el adhesivo, que antes de que contenga nicotina, es de 20-60°, y

25 aplicar la nicotina a la capa adhesiva con un revestidor de boquilla que permita la absorción de nicotina en la capa adhesiva, en donde la capa adhesiva es una capa adhesiva de tipo acrílico que comprende un componente principal que es éster acrílico del ácido (met)acrílico y que comprende un monómero secundario y un monómero terciario ambos copolimerizados con dicho componente principal, siendo dicho monómero secundario un monómero capaz de estar involucrado en una reacción de reticulación, comprendiendo dicho monómero terciario uno o más tipos de
30 componentes monómeros seleccionados del grupo constituido por ésteres vinílicos, éteres vinílicos, amidas vinílicas, monómeros que contienen grupos hidroxilo, monómeros que contienen grupos amido, monómeros que contienen grupos alcoxi, y monómeros vinílicos, y

siendo dicho ingrediente líquido palmitato de isopropilo contenido en una proporción de 30-60 % en peso respecto al peso total de la capa adhesiva antes de que contenga nicotina, en donde la capa adhesiva tiene hasta un espesor de 80-120 µm

35

FIG. 1-A

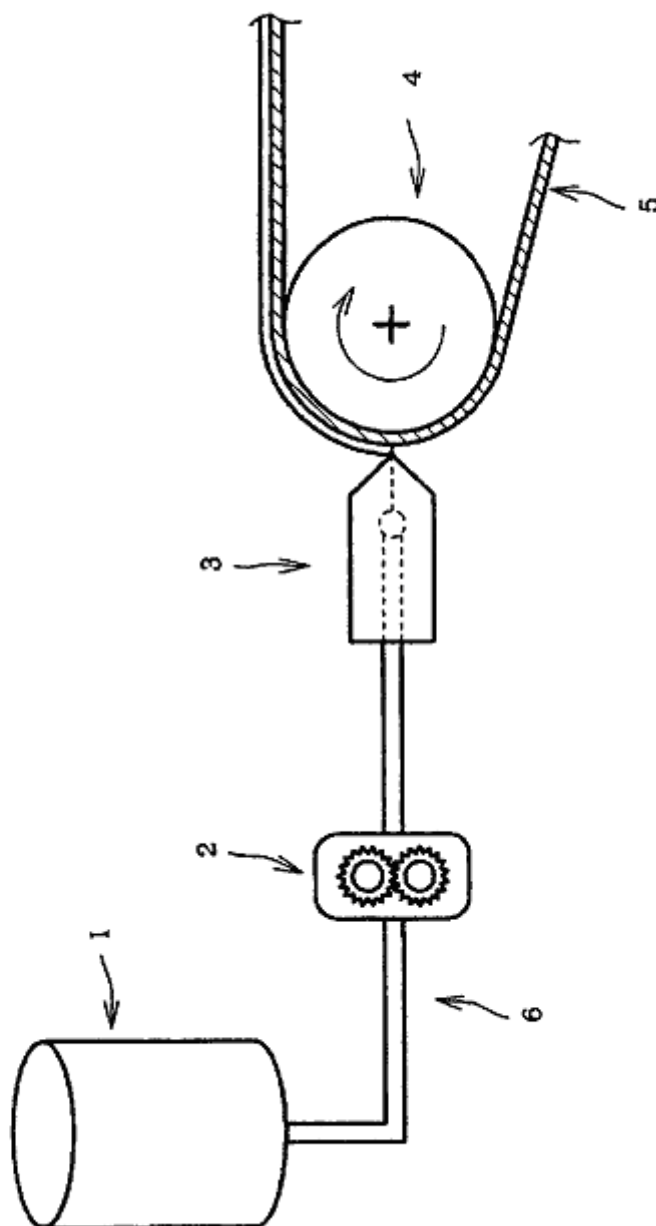


FIG. 1-B

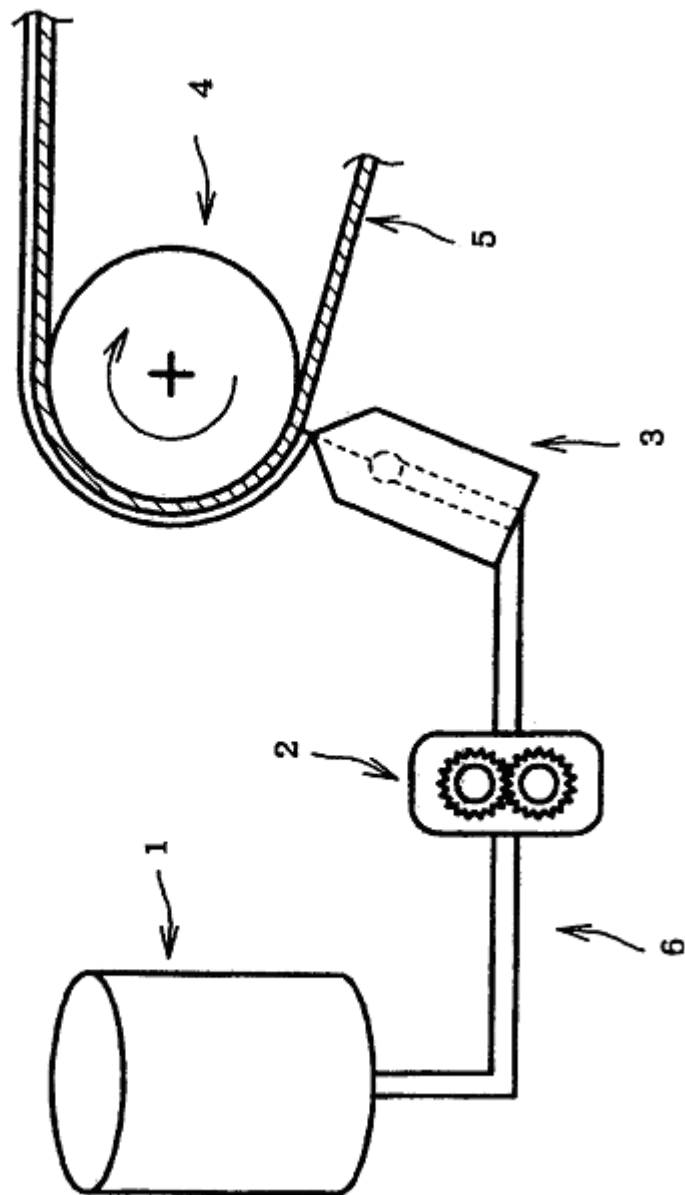


FIG. 2

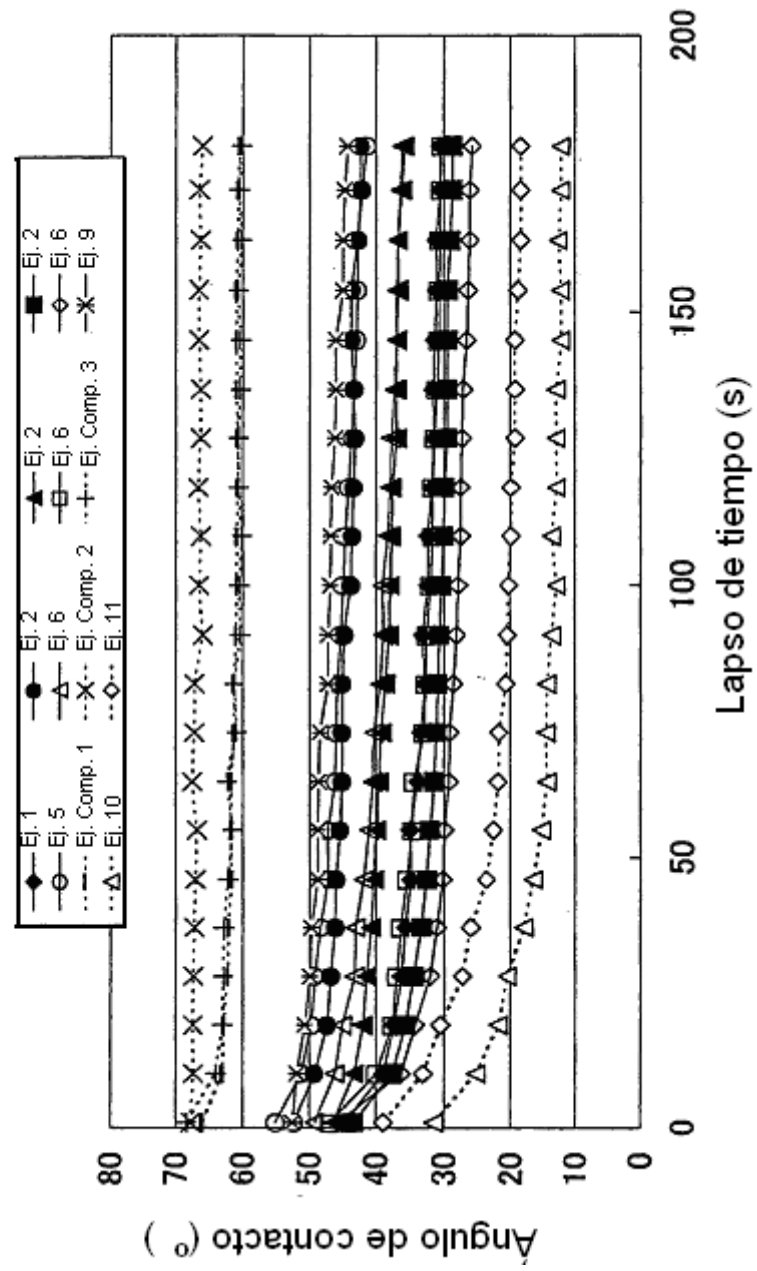


FIG. 3

