

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 666**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 31/48** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2002 E 02702809 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 1366762**

54 Título: **Parche adhesivo**

30 Prioridad:

**07.03.2001 JP 2001063767**

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

**15.02.2016**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.**

**(100.0%)**

**408, TASHIRODAIKAN-MACHI**

**TOSU-SHI, SAGA 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**TATEISHI, TETSURO;**

**TERAHARA, TAKAAKI y**

**HIGO, NARUHITO**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 559 666 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Parche adhesivo

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente de parche y, más particularmente, a un agente de parche que usa un polímero acrílico y un polímero a base de caucho como base de adhesivo.

**Técnica anterior**

10 Los métodos de administración de fármacos conocidos convencionalmente incluyen métodos de administración oral usando comprimidos, cápsulas, jarabe, etc., y se han hecho intentos en los últimos años de administrar los fármacos a través de la piel mediante el uso de agentes de parche. Puesto que el método de administración usando los agentes de parche tiene las ventajas de una disminución en el número de veces de administración, una mejora en el cumplimiento, facilidad de administración e interrupción de la misma, etc., además de solucionar problemas en los métodos de administración oral, se espera por tanto que sea un método administración de fármacos útil, particularmente, en tratamientos de pacientes ancianos y pediátricos.

15 Por otro lado, el estrato córneo de la piel normal tiene una función de barrera para prevenir que entre materia extraña en el cuerpo, y por tanto a menudo esto es por lo que la base usada en los agentes de parche habituales no puede lograr una absorción transdérmica satisfactoria de un componente farmacéutico combinado en la misma. Además, el estrato córneo es altamente soluble en grasa, y por tanto los fármacos muestran una permeabilidad extremadamente baja en general. Por este motivo, se hace necesario mejorar la capacidad de absorción transdérmica del fármaco a través del estrato córneo de la piel, para administrar el fármaco a través de la piel mediante el uso del agente de parche.

20 Por tanto, hasta la fecha se ha llevado a cabo investigación para implementar la optimización de la composición de un promotor de la absorción que incluye diversos agentes que promueven la absorción transdérmica, y un componente de adhesivo. Particularmente, con respecto a la base de adhesivo del agente de parche, es importante diseñar la base de adhesivo de modo que combine diversos polímeros (adhesivos) y dotarla de propiedades de preparación satisfactorias y solubilidad del fármaco óptima, y desde este punto de vista, se usan generalmente materiales de polímero tales como polímeros acrílicos, polímeros a base de caucho, polímeros a base de silicona, o similares como bases de adhesivo sensible a la presión.

25 Estos materiales de polímero muestran diferentes características en cuanto a la capacidad de absorción transdérmica del fármaco. Por ejemplo, los polímeros a base de caucho con relativamente baja solubilidad del fármaco tienen una alta capacidad de absorción transdérmica del fármaco pero tienen una limitación en las cantidades del fármaco que pueden incluirse; por tanto, es probable que las velocidades de absorción del fármaco disminuyan durante la aplicación del agente de parche, de modo que el nivel del fármaco en la sangre disminuye, de modo que no puede lograrse un efecto continuo (Journal of New Remedies & Clinics, 48, 1015-1-24, 1993). Los polímeros a base de caucho tienen una baja solubilidad del fármaco y provocan fácilmente la cristalización del fármaco en la preparación con un lapso de tiempo, de modo que no puede lograrse una estabilidad satisfactoria, en determinados casos.

30 Los polímeros acrílicos muestran solubilidad superior del fármaco pero absorción inferior del fármaco que los polímeros a base de caucho. Por este motivo, es necesario aumentar la concentración del fármaco con el fin de lograr la absorción necesaria del fármaco en los agentes de parche usando los polímeros acrílicos, y esto puede provocar que no puedan lograrse propiedades de preparación satisfactorias en la formulación, o un aumento del coste.

35 Con el fin de evitar los fenómenos que se producen en los casos que usan los polímeros anteriores, se hicieron por tanto propuestas sobre métodos que usan la base de adhesivo que contiene una combinación de polímeros.

40 Por ejemplo, la publicación nacional de la versión traducida de la solicitud PCT con n.º de publicación H04-502719 da a conocer composiciones dérmicas de adhesivo sensible a la presión que contienen una combinación de una mezcla de polímeros de un copolímero de acetato de vinilo/etileno y un polímero acrílico, un caucho natural o sintético, y un agente de pegajosidad. Además, la publicación nacional de la versión traducida de la solicitud PCT con n.º de publicación H09-511987 da a conocer composiciones de adhesivo sensible a la presión que contienen un poliacrilato, un caucho, un fármaco y una polivinilpirrolidona soluble.

45 Los documentos US-A-5656286, US-A-6024976 y JP-A1-340456 también dan a conocer parches

**Divulgación de la invención**

Incluso cuando las composiciones de adhesivo sensible a la presión convencionales anteriores se aplicaban a la base de adhesivo del agente de parche, la permeabilidad cutánea del fármaco no siempre era satisfactoria, y era muy difícil que el fármaco lograra un efecto de tratamiento suficiente. En el caso de usar la polivinilpirrolidona

soluble, era improbable que se produjese una propiedad adhesiva satisfactoria y las propiedades de preparación eran insuficientes, incluyendo la complejidad del procedimiento de producción de la misma.

5 La presente invención se ha conseguido en vista de los problemas en la técnica anterior tal como se comentó anteriormente, y un objeto de la invención es proporcionar un agente de parche que puede lograr propiedades de preparación y permeabilidad cutánea suficientemente alta del fármaco y que presenta el efecto de administración del fármaco a un nivel suficientemente alto y en una base estable en la administración del fármaco a través de la piel.

10 Los inventores han llevado a cabo una investigación elaborada con el fin de lograr el objeto anterior y hallaron que la mayoría de los polímeros acrílicos incluidos en las composiciones de adhesivo sensible a la presión convencionales anteriores tenían carboxilos (-COOH) e hidroxilos (-OH) en las moléculas de los mismos como sitios reactivos para la reticulación, era muy difícil lograr tanto una permeabilidad cutánea del fármaco satisfactoria como propiedades de preparación satisfactorias en el agente de parche usando tales polímeros acrílicos, y se solucionaron los problemas anteriores mediante el uso de la base de adhesivo que contiene un polímero acrílico que no tiene sustancialmente ni carboxilo ni hidroxilo en las moléculas, y un polímero a base de caucho, completando por tanto la presente invención.

15 Concretamente, un agente de parche de la presente invención comprende un soporte, y una capa de adhesivo dispuesta sobre el soporte y que contiene una base de adhesivo y un fármaco, en el que la base de adhesivo contiene un polímero acrílico que no tiene ni carboxilo ni hidroxilo en las moléculas del mismo, y un polímero a base de caucho.

20 En el agente de parche de la presente invención, la permeabilidad cutánea del fármaco y las propiedades de preparación pueden mejorarse ambas suficientemente mediante el uso de la base de adhesivo que contiene el polímero acrílico que no tiene sustancialmente ni carboxilo (-COOH) ni hidroxilo (-OH) en las moléculas del mismo, y el polímero a base de caucho, mediante lo cual se hace viable presentar el efecto de administración del fármaco a un nivel suficientemente alto y en una base estable en la administración del fármaco a través de la piel.

25 En la presente invención, el polímero acrílico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en: un copolímero de bloque de un poli(metacrilato de metilo) y un poli(acrilato) que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilamida de diacetona o dimetacrilato de tetraetilenglicol; un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol; y un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo; y

30 preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo.

35 En la presente invención, el polímero a base de caucho es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un poliisobutileno, un caucho de isopreno, un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, un caucho de estireno-butadieno y un caucho de silicona; y más preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y un poliisobutileno.

En la presente invención, de manera particularmente preferible, el polímero acrílico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo, y el polímero a base de caucho es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

40 Además, en la presente invención, el fármaco es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en fármacos básicos y sales farmacológicamente aceptables de los mismos; y más preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en pergolida, sales farmacológicamente aceptables de pergolida, oxibutinina y sales farmacológicamente aceptables de oxibutinina.

#### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

45 Se describirán en detalle a continuación realizaciones preferidas de la presente invención.

El agente de parche de la presente invención es un agente de parche que comprende un soporte; y una capa de adhesivo dispuesta sobre el soporte y que contiene una base de adhesivo y un fármaco, en el que la base de adhesivo contiene un polímero acrílico que no tiene sustancialmente ni carboxilo y ni hidroxilo en las moléculas del mismo, y un polímero a base de caucho.

50 No hay restricciones específicas en el soporte usado en el agente de parche de la presente invención siempre que pueda soportar la capa de adhesivo; puede ser cualquier soporte estirable o no estirable. El soporte es, específicamente, material textil, material textil no tejido, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), una lámina de aluminio o un material compuesto de dos o más seleccionados de estos, o similares.

No hay restricciones específicas en el grosor del soporte según la presente invención, aunque el grosor se determina preferiblemente en el intervalo de 5 a 1000  $\mu\text{m}$ . Si el grosor del soporte es menor del límite inferior aumentará la dificultad de la tarea de aplicación del agente de parche; por otro lado, si el grosor del soporte supera el límite superior, disminuirá la productividad en la tarea de cortar el soporte o el agente de parche en el procedimiento de producción del agente de parche.

En el agente de parche de la presente invención, la capa de adhesivo que contiene la base de adhesivo y el fármaco se dispone sobre el soporte anterior. En este caso, la base de adhesivo según la presente invención es una que contiene el polímero acrílico que no tiene sustancialmente ni carboxilo ni hidroxilo en las moléculas del mismo, y el polímero a base de caucho.

El polímero acrílico que no contiene sustancialmente ni carboxilo (grupo carboxilo,  $-\text{COOH}$ ) ni hidroxilo ( $-\text{OH}$ ) en sus moléculas según la presente invención se refiere a un polímero acrílico que excluye carboxilos e hidroxilos que pueden actuar como sitios reactivos en la reticulación de las moléculas del mismo. Los ejemplos del polímero acrílico incluyen un copolímero de bloque de un poli(metacrilato de metilo) y un poli(acrilato) que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilamida de diacetona o dimetacrilato de tetraetilenglicol; un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol; y un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo. Los ejemplos de productos comerciales del polímero acrílico que no contiene ni carboxilo ni hidroxilo en las moléculas del mismo incluyen DURO-TAK87-2097, DURO-TAK87-4098, etc. disponibles de National Starch & Chemical Co. Entre estos, el polímero acrílico es más preferiblemente el copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y/o el copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo, porque el uso de los mismos tiende a mejorar más tanto la permeabilidad cutánea del fármaco como las propiedades de preparación. Uno de estos polímeros acrílicos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

En el procedimiento de producción del polímero acrílico anterior, si los monómeros fuente contienen una pequeña cantidad de monómeros que tienen carboxilos y/o hidroxilos como impurezas, o si tiene lugar una reacción secundaria tal como deterioro por calor durante la polimerización, pueden introducirse carboxilos y/o hidroxilos que se originan en las impurezas en el polímero acrílico resultante; se contempla que tales polímeros acrílicos se engloban dentro del polímero acrílico que no tiene sustancialmente ni carboxilo ni hidroxilo en las moléculas del mismo, siempre que no degraden la permeabilidad cutánea suficientemente alta del fármaco y las propiedades de preparación suficientemente altas que tiene el agente de parche de la presente invención.

Sin embargo, los carboxilos e hidroxilos en el polímero acrílico según la presente invención tienen preferiblemente el menor número posible, incluso si se derivan del mezclado de impurezas y la reacción secundaria tal como deterioro por calor en el procedimiento de producción del mismo.

No hay restricciones específicas en el contenido del polímero acrílico según la presente invención, aunque el contenido se determina preferiblemente en el intervalo del 0,2 al 60% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 50% en peso, y todavía más preferiblemente en el intervalo del 1 al 40% en peso basándose en el peso total de la base de adhesivo. Si el contenido del polímero acrílico según la presente invención es menor que el límite inferior, la permeabilidad cutánea del fármaco tenderá a ser insuficiente; si el contenido supera el límite superior, por otro lado, el agente de parche tenderá a tener una cohesión insuficiente.

El polímero a base de caucho según la presente invención es un polímero natural o sintético, elastomérico. Los ejemplos favorables del polímero a base de caucho incluyen un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un poliisobutileno, un caucho de isopreno, un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, un caucho de estireno-butadieno, un caucho de silicona, etc. Entre estos, el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno o poliisobutileno se usa más preferiblemente, porque la permeabilidad cutánea del fármaco y las propiedades de preparación tienden ambas a ser superiores con el mismo. Uno de estos polímeros a base de caucho puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

No hay restricciones específicas en el contenido del polímero a base de caucho según la presente invención, aunque el contenido se determina preferiblemente en el intervalo del 0,2 al 60% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 50% en peso, y todavía más preferiblemente en el intervalo del 1 al 40% en peso basándose en el peso total de la base de adhesivo. Si el contenido del polímero a base de caucho es menor que el límite inferior, la permeabilidad cutánea del fármaco tenderá a ser insuficiente; si el contenido supera el límite superior, por otro lado, la adhesión del agente de parche tenderá a ser insuficiente.

Las combinaciones favorables del polímero acrílico y el polímero a base de caucho según la presente invención incluyen las siguientes combinaciones (1) a (4):

(1) una combinación del copolímero de bloque del poli(metacrilato de metilo) y el poli(acrilato) que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilamida de diacetona o dimetacrilato de tetraetilenglicol, con el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno;

(2) una combinación del copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol con el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno;

(3) una combinación del copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo con el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno;

Entre estos, (1) la combinación del copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo con el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, y (2) la combinación del copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol con el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno se prefieren particularmente, porque pueden lograr ambas la permeabilidad cutánea del fármaco y las propiedades de preparación a un nivel superior.

En la capa de adhesivo según la presente invención, el fármaco se combina en la base de adhesivo anterior. No hay restricciones específicas en el fármaco usado en la presente invención, y los ejemplos específicos del fármaco incluyen hipnóticos-sedantes (clorhidrato de flurazepam, clorhidrato de rilmazafona, fenobarbital, amobarbital, etc.), analgésicos antiflogísticos antipiréticos (tartrato de butorfanol, citrato de perisoxal, paracetamol, ácido mefenámico, diclofenaco sódico, aspirina, alclofenaco, ketoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, pentazocina, indometacina, salicilato de glicol, aminopirina, loxoprofeno, etc.), antiflogísticos esteroides (hidrocortisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, etc.), estimulantes-antihipnóticos (clorhidrato de metanfetamina, clorhidrato de metilfenidato, etc.), fármacos para trastornos psiconeuróticos (clorhidrato de imipramina, diazepam, clorhidrato de sertralina, maleato de fluvoxamina, clorhidrato de paroxetina, bromhidrato de citalopram, clorhidrato de fluoxetina, alprazolam, haloperidol, clomipramina, amitriptilina, desipramina, amoxapina, maprotilina, mianserina, setiptilina, trazadona, lofepramina, milnaciprán, duloxetina, venlafaxina, clorhidrato de clorpromazina, tiordazina, diazepam, meprobamato, etizolam, etc.), hormonas (estradiol, estriol, progesterona, acetato de noretisterona, acetato de metenolona, testosterona, etc.), anestésicos locales (clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de propitocaína, etc.), fármacos para órganos urinarios (clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de tamsulosina, clorhidrato de propiverina, etc.), relajantes del músculo esquelético (clorhidrato de tizanidina, clorhidrato de eperisona, mesilato de pridinol, cloruro de suxametonio, etc.), fármacos para órganos genitales (clorhidrato de ritodrina y tartrato de meladrina), antiépilépticos (valproato de sodio, clonazepam, carbamazepina, etc.), fármacos para nervios autónomos (cloruro de carpronio, bromuro de neostigmina, cloruro de betanecol, etc.), fármacos antiparkinsonianos (mesilato de pergolida, mesilato de bromocriptina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de ropinirol, clorhidrato de talipexol, cabergolina, droxidopa, biperideno, clorhidrato de selegilina, etc.), diuréticos (hidroflumetiazida, furosemida, etc.), estimulantes respiratorios (clorhidrato de lobelina, dimorfolamina, clorhidrato de naloxona, etc.), fármacos antimigrañosos (mesilato de dihidroergotamina, sumatriptán, tartrato de ergotamina, clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de ciproheptadina, etc.), antihistamínicos (fumarato de clemastina, tanato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de difenilpiralina, prometazina, etc.), broncodilatadores (clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, sulfato de salbutamol, clorhidrato de clenbuterol, bromhidrato de fenoterol, sulfato de terbutalina, sulfato de isoprenalina, fumarato de formoterol, etc.), fármacos cardíacos (clorhidrato de isoprenalina, clorhidrato de dopamina, etc.), vasodilatadores coronarios (clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, nitrato de isosorbida, nitroglicerina, nicorandil, etc.), vasodilatadores periféricos (citrato de nicametato, clorhidrato de tolazolina, etc.), agentes antitabaquismo (nicotina y otros), fármacos cardiovasculares (clorhidrato de flunarizina, clorhidrato de nicardipina, nitrendipina, nisoldipina, felodipina, besilato de amlodipina, nifedipina, nilvadipina, clorhidrato de manidipina, clorhidrato de benidipina, maleato de enalapril, clorhidrato de temocapril, alacepril, clorhidrato de imidapril, cilazapril, lisinopril, captopril, trandolapril, perindopril erbumina, atenolol, fumarato de bisoprolol, tartrato de metoprolol, clorhidrato de betaxolol, clorhidrato de arotinolol, clorhidrato de celiprolol, carvedilol, clorhidrato de carteolol, clorhidrato de bevantolol, valsartán, candesartán cilexetilo, losartán potásico, clorhidrato de clonidina, etc.), antiarrítmicos (clorhidrato de propranolol, clorhidrato de alprenolol, clorhidrato de procainamida, clorhidrato de mexiletina, nadolol, disopiramida, etc.), fármacos para úlceras malignas (ciclofosfamida, fluorouracilo, degafur, clorhidrato de procarbazona, ranimustina, clorhidrato de irinotecán, fluridina, etc.), agentes antilipémicos (pravastatina, simvastatina, bezafibrato, probucol, etc.), fármacos para reducir el nivel de azúcar en sangre (glibenclamida, clorpropamida, tolbutamida, glibamida, glibuzol, clorhidrato de buformina), fármacos para úlceras pépticas (proglumida, clorhidrato de cetraxato, espizofurona, cimetidina, bromuro de glicopirronio), colagogos (ácido ursodesoxicólico, osalmida, etc.), agentes gastrointestinales (domperidona, cisaprida, etc.), fármacos para trastornos hepáticos (tiopronina y otros), agentes antialérgicos (fumarato de ketotifeno, clorhidrato de azelastina, etc.), agentes antivirales (aciclovir y otros), antidídnicos (mesilato de betahistina, clorhidrato de difenidol, etc.), antibióticos (cefaloridina, cefdinir, cefpodoxima proxetilo, cefaclor, claritromicina, eritromicina, metileritromicina, sulfato de kanamicina, cicloserina; tetraciclina, bencilpenicilina potásica, propicilina potásica, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, clorhidrato de bacampicilina, carbenicilina sódica, cloranfenicol, etc.), fármacos para adicciones habituales (cianamida y otros), anorécticos (mazindol y otros), fármacos quimioterápicos (isoniazida, etionamida, pirazinamida, etc.), acelerantes de la coagulación sanguínea (clorhidrato de ticlopidina y warfarina potásica), fármacos para la enfermedad de Alzheimer (fisostigmina, clorhidrato de donepezilo, tacrina, arecolina, xanomelina, etc.), antieméticos antagonistas de receptores de serotonina (clorhidrato de ondansetrón, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ramosetrón, clorhidrato de azasetron, etc.), antipodágricos (colchicina, probenecid, sulfinpirazona, etc.), analgésicos narcóticos (citrato de fentanilo, sulfato de morfina, clorhidrato de morfina, fosfato de codeína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina, etc.), y otros fármacos, o sales orgánicas o inorgánicas farmacológicamente aceptables de los mismos. Entre estos fármacos, el fármaco usado se selecciona preferiblemente de los fármacos básicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos y más preferiblemente de pergolida, sales farmacológicamente aceptables de pergolida, oxibutinina y sales

farmacológicamente aceptables de oxibutinina. Uno de estos fármacos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

5 El contenido del fármaco según la presente invención se selecciona apropiadamente dependiendo del tipo del fármaco y otros factores, pero es preferiblemente del 0,1-50% en peso basándose en el peso total de los compuestos incluidos en la capa de adhesivo. Si el contenido del fármaco es menor que el límite inferior, la permeabilidad cutánea del fármaco tenderá a ser insuficiente; si supera el límite superior, por otro lado, la irritación cutánea tenderá a aumentar.

10 La capa de adhesivo según la presente invención contiene además preferiblemente un ácido orgánico, además de la base de adhesivo y el fármaco establecidos anteriormente. Los ejemplos del ácido orgánico incluyen ácidos (mono, di, o tri) carboxílicos alifáticos (ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido isobutírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maleico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, etc.), ácidos carboxílicos aromáticos (ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido acetilsalicílico, etc.), ácidos alquilsulfónicos (ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propilsulfónico, ácido butanosulfónico, ácido polioxietilén alquil éter sulfónico, etc.), derivados de ácido alquilsulfónico (ácido N-2-hidroxiethylpiperidin-N'-2-etanosulfónico, derivados de ácido cólico (ácido deshidrocólico y otros), o sales de los mismos, etc. Entre estos ácidos orgánicos, el ácido orgánico se selecciona preferiblemente de ácidos monocarboxílicos o ácidos alquilsulfónicos, y es, de manera particularmente preferible, ácido acético. Uno de estos ácidos orgánicos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

20 No hay restricciones específicas en el contenido del ácido orgánico según la presente invención, aunque el contenido se determina preferiblemente en el intervalo del 0,01 al 20% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 15% en peso y todavía más preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 10% en peso basándose en el peso total de los compuestos incluidos en la capa de adhesivo. Si el contenido del ácido orgánico es menor que el límite inferior, el efecto será insuficiente en la mejora de la permeabilidad cutánea del fármaco mediante la combinación del ácido orgánico; si el contenido supera el límite superior, por otro lado, la irritación cutánea tenderá a aumentar.

25 La capa de adhesivo del agente de parche de la presente invención también puede contener un promotor de la absorción, además de la base de adhesivo establecida anteriormente y el fármaco y el ácido orgánico se combinan según se necesite. El promotor de la absorción según la presente invención puede ser cualquier compuesto bien conocido cuya acción de promoción de la absorción en la piel se reconozca, y los ejemplos específicos de tales compuestos incluyen ácidos grasos C6-C20, alcoholes grasos, ésteres, amidas o éteres de ácidos grasos; ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres o éteres de ácidos orgánicos aromáticos, etc. Estos compuestos pueden ser compuestos saturados o insaturados y pueden ser compuestos lineales, ramificados o cíclicos. Además, el promotor de la absorción según la presente invención puede seleccionarse de lactatos, acetatos, compuestos de base de monoterpeno, compuestos de base de sesquiterpeno, Azone, derivados de Azone, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano (familia Span), compuestos de base de polisorbato (familia Tween), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, compuestos de aceite de ricino endurecidos con polioxietileno (familia HCO), alquil éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, aceites vegetales, etc. Entre estos promotores de la absorción, el promotor de la absorción según la presente invención se selecciona preferiblemente de ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, dietanolamida de ácido láurico, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, lauril éter de polioxietileno, HCO-60, pirotiodecano, y aceite de oliva y más preferiblemente de alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol isoestearílico, dietanolamida de ácido láurico, monocaprilato de glicerol, monocaprato de glicerol, monooleato de glicerol, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilenglicol, lauril éter de polioxietileno y pirotiodecano. Uno de estos promotores de la absorción puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

55 No hay restricciones específicas en el contenido del promotor de la absorción según la presente invención, aunque el contenido se determina preferiblemente en el intervalo del 0,01 al 20% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 0,05 al 10% en peso y todavía más preferiblemente en el intervalo del 0,1 al 5% en peso basándose en el peso total de los compuestos incluidos en la capa de adhesivo. Si el contenido del promotor de la absorción es menor que el límite inferior, el efecto tenderá a ser insuficiente en la mejora de la permeabilidad cutánea del fármaco mediante la combinación del promotor de la absorción; si el contenido supera el límite superior, por otro lado, la irritación de la piel tal como edema o similar tenderá a aumentar.

60 La capa de adhesivo según la presente invención puede contener además un plastificante. El plastificante usado en la presente invención se selecciona, específicamente, de aceites de petróleo (aceites de proceso parafínicos, aceites de proceso nafténicos, aceites de proceso aromáticos, etc.), escuarano, escualeno, aceites vegetales (aceite de

oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de sebo, aceite de cacahuete), aceite de silicona, ésteres de ácidos dibásicos (ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo, etc.), cauchos líquidos (caucho de polibuteno e isopreno líquido), ésteres de ácidos grasos líquidos (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, etc.), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón, etc. Entre estos plastificantes, el plastificante según la presente invención se selecciona, de manera particularmente preferible, de parafina líquida, polibuteno líquido, crotamitón, sebacato de dietilo y laurato de hexilo. Uno de estos plastificantes puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

No hay restricciones específicas en el contenido del plastificante según la presente invención, aunque el contenido se determina preferiblemente en el intervalo del 5 al 70% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 10 al 60% en peso, y todavía más preferiblemente en el intervalo del 10 al 50% en peso basándose en el peso total de los compuestos incluidos en la capa de adhesivo. Si el contenido del plastificante es menor que el límite inferior, el efecto tenderá a ser insuficiente en la mejora de la cohesión del agente de parche mediante la combinación del plastificante; si el contenido supera el límite superior, por otro lado, la permeabilidad cutánea del fármaco tenderá a ser insuficiente.

La capa de adhesivo según la presente invención puede contener una resina de agente de pegajosidad. Los ejemplos específicos de la resina de agente de pegajosidad usada en la presente invención incluyen derivados de colofonia (colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia, etc.), resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas (ARKON P100 (disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) y otros), resinas hidrocarbonadas alifáticas (Quintone B-170 (disponible de ZEON CORPORATION) y otros), resinas de terpeno (CLEARON P-125 (disponible de YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.) y otros), resinas de ácido maleico, etc.; entre éstas, la resina de agente de pegajosidad se selecciona preferiblemente de éster de glicerina de colofonia hidrogenada, las resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas, las resinas hidrocarbonadas alifáticas y las resinas de terpeno.

No hay restricciones específicas en el contenido de la resina de agente de pegajosidad según la presente invención, aunque el contenido se determina preferiblemente en el intervalo del 5 al 70% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 5 al 60% en peso y todavía más preferiblemente en el intervalo del 10 al 50% en peso basándose en el peso total de los compuestos incluidos en la capa de adhesivo. Si el contenido de la resina de agente de pegajosidad es menor que el límite inferior, el efecto tenderá a ser insuficiente en la mejora de la adhesión del agente de parche mediante la combinación de la resina de agente de pegajosidad; si el contenido supera el límite superior, por otro lado, la irritación de la piel tenderá a aumentar tras la liberación del agente de parche.

Además, la presente invención permite que se combinen un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un antiséptico, un absorbente de ultravioleta y/o el otro aditivo en la capa de adhesivo según demande la ocasión. El antioxidante según la presente invención se selecciona preferiblemente de tocoferol y derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico, ésteres de ácido ascórbico y ácido esteárico, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol;

la carga se selecciona preferiblemente de carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (por ejemplo, silicato de aluminio, silicato de magnesio, etc.), ácido sílico, sulfato de bario, sulfato de calcio, cincato de calcio, óxido de cinc y óxido de titanio;

el agente de reticulación se selecciona de manera deseable de resinas termoendurecibles tales como resinas de amino, resinas fenólicas, resinas epoxidicas, resinas alquídicas, poliésteres insaturados, y similares, compuestos de isocianato, compuestos de isocianato de bloque, agentes de reticulación orgánicos y agentes de reticulación inorgánicos tales como metales, compuestos metálicos, o similares. El antiséptico se selecciona preferiblemente de parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo;

el absorbente de ultravioleta se selecciona preferiblemente de derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de base de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.

No hay restricciones específicas en el contenido de cada uno del antioxidante, carga, agente de reticulación, antiséptico y absorbente de ultravioleta anteriores, pero la cantidad total del antioxidante, carga, agente de reticulación, antiséptico y absorbente de ultravioleta se determina preferiblemente en el intervalo del 0 al 10% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 0 al 5% en peso y todavía más preferiblemente en el intervalo del 0 al 2% en peso basándose en el peso total de los compuestos incluidos en la capa de adhesivo.

No hay restricciones específicas sobre cómo colocar la capa de adhesivo de la composición anterior sobre el soporte, pero el agente de parche de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, fundiendo térmicamente la base de adhesivo y el fármaco, y añadiendo una mezcla de los otros componentes anteriores según se necesite y aplicando la mezcla fundida sobre el soporte. En el caso en el que el agente de parche de la presente invención comprende además papel desprendible sobre la capa de adhesivo, el agente de parche de la presente invención puede prepararse aplicando en primer lugar la mezcla fundida anterior sobre el papel desprendible y adhiriendo después de eso el soporte sobre la superficie de recubrimiento, o aplicando la mezcla fundida anterior sobre el

soporte y adhiriendo luego el papel desprendible sobre la superficie de recubrimiento. Además, el agente de parche de la presente invención también puede obtenerse usando una disolución de recubrimiento en la que se funde la mezcla anterior en un disolvente tal como tolueno, hexano, acetato de etilo, o similares, en lugar de la fusión térmica de la mezcla anterior.

- 5 En este caso, el agente de parche de la presente invención puede ser uno que incluye una capa de adhesivo, o puede ser uno que incluye dos o más capas de adhesivo a menos que la permeabilidad cutánea del fármaco se degrade de ese modo.

- 10 No hay restricciones específicas en el grosor de la capa de adhesivo según la presente invención, pero el grosor está preferiblemente en el intervalo de 20 a 200  $\mu\text{m}$ . Si el grosor de la capa de adhesivo es menor que el límite inferior, la permeabilidad cutánea del fármaco tenderá a ser insuficiente; si el grosor supera el límite superior, por otro lado, tenderá a producirse un fenómeno en el que el adhesivo permanece sobre la piel tras aplicarse (restos de adhesivo).

- 15 Además, en el caso en el que el agente de parche de la presente invención comprenda el papel desprendible, el papel desprendible se selecciona, específicamente, de películas de poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno) o similar, poli(cloruro de vinilo) y poli(cloruro de vinilideno), películas laminadas de papel de calidad y poliolefinas, etc. En estos papeles desprendibles, la superficie en contacto con la capa de adhesivo está preferiblemente siliconizada para mejorar la facilidad de desprendimiento del papel desprendible del agente de parche.

### Ejemplos

- 20 La presente invención se describirá a continuación en detalle adicional basándose en ejemplos y ejemplos comparativos, pero se indica que no se pretende que la presente invención se limite de ningún modo a los ejemplos a continuación. En los ejemplos a continuación, “%” significa “% en peso” a menos que se indique lo contrario.

#### Ejemplo 1

(Fabricación de agente de parche)

- 25 Se pusieron sertralina, pirotiodescano y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo), una resina hidrocarbonada saturada alicíclica (ARKON P-100 disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

30	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20,0%
	polímero acrílico	10,0%
	resina hidrocarbonada saturada alicíclica	32,0%
	parafina líquida	30,0%
	pirotiodescano	3,0%
	sertralina	5,0%.

- 35 Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió un soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

(Prueba de permeabilidad cutánea)

- 40 Usando el agente de parche obtenido, se realizó la prueba de permeabilidad cutánea según el siguiente procedimiento.

- 45 En primer lugar, se desprendió la piel del lomo de un ratón sin pelo, y se montó con el lado de la dermis como capa de lado receptor en una célula de flujo continuo con circulación de agua caliente a 37°C en la periferia. Entonces se aplicó el agente de parche del ejemplo 1 o el ejemplo comparativo 1 (teniendo ambos el área de aplicación de preparación de 5  $\text{cm}^2$ ) sobre el lado córneo de la piel, se usó solución salina fisiológica como capa receptora, se tomaron muestras de la disolución receptora a 5 ml/h a intervalos de dos horas a lo largo de veinticuatro horas, se midió la velocidad de flujo de la misma y se midió la concentración del fármaco mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Se calculó la velocidad de permeación del fármaco por hora a partir de los valores medidos obtenidos, y se determinó la velocidad de permeación del fármaco por área unitaria de la piel en un estado estacionario. El resultado obtenido se presenta en la tabla 1.

- 50 (Prueba de propiedades de preparación)



Se sometió el agente de parche obtenido a medición de la adhesión con un medidor de pegajosidad de sonda y un medidor de desprendimiento y a medición de la cohesión con un medidor de fluencia, y se evaluaron las propiedades de preparación del mismo basándose en los siguientes criterios:

A: suficiente tanto en adhesión como en cohesión;

5 B: insuficiente en al menos una de adhesión y cohesión.

En la tabla 1 se presenta el resultado obtenido.

Ejemplo comparativo 1

10 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se usó un polímero acrílico que tenía carboxilos (copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo - metacrilato) en lugar del polímero acrílico usado en el ejemplo 1, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 1

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 1	20,3	A
Ejemplo comparativo 1	8,4	A

Ejemplo 2-1

15 Se pusieron clorhidrato de sertralina, pirotiodecano, acetato de sodio, ácido acético y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un poliisobutileno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo), un éster de colofonia hidrogenada (ESTER GUM H disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

- poliisobutileno 20,0%
- 20 polímero acrílico 10,0%
- éster de colofonia hidrogenada 28,0%
- parafina líquida 28,0%
- pirotiodecano 3,0%
- acetato de sodio 3,0%
- 25 ácido acético 3,0%
- clorhidrato de sertralina 5,0%.

Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

30 Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 2 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo 2-2

Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 2-1 excepto porque se usó un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno en lugar del poliisobutileno en el ejemplo 2-1.

35 Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 2 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo comparativo 2

40 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 2-1 excepto porque no se usó el poliisobutileno, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 2 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 2

## ES 2 559 666 T3

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 2-1	15,4	A
Ejemplo 2-2	18,8	A
Ejemplo comparativo 2	5,0	b

### Ejemplo 3

Se pusieron mesilato de pergolida, monocaprilato de glicerol, acetato de sodio, ácido acético y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (DURO-TAK87-4098 disponible de National Starch and Chemical Company), una resina hidrocarbonada alifática (Quintone B170 disponible de ZEON CORPORATION), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno 10,0%

polímero acrílico 25,0%

10 resina hidrocarbonada saturada alicíclica 33,0%

parafina líquida 18,0%

monocaprilato de glicerol 5,0%

acetato de sodio 3,0%

ácido acético 3,0%

15 mesilato de pergolida 3,0%.

Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

20 Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos.

### Ejemplo comparativo 3

25 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 3 excepto porque se usó un polímero acrílico que tenía hidroxilos (DURO-TAK87-2287 disponible de National Starch and Chemical Company) en lugar del polímero acrílico usado en el ejemplo 3, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos.

**TABLA 3**

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 3	3,7	A
Ejemplo comparativo 3	0,3	A

### Ejemplo 4-1

30 Se pusieron mesilato de pergolida, pirotiodecano, acetato de sodio y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un poliisobutileno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol), una resina hidrocarbonada saturada alicíclica (ARKON P-100 disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno 12,0%

35 poliisobutileno 15,0%

polímero acrílico 27,0%

resina hidrocarbonada saturada alicíclica 20,0%

parafina líquida 18,0%

pirotiodecano 2,0%

acetato de sodio 3,0%  
 mesilato de pergolida 3,0%.

5 Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 4 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo 4-2

10 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 4-1 excepto porque no se usó el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 4 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo comparativo 4

15 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 4 excepto porque no se usaron el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ni poliisobutileno, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 4 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 4

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 4-1	1,7	A
Ejemplo 4-2	2,2	A
Ejemplo comparativo 4	0,4	A

Ejemplo 5

20 Se pusieron procatérol, pirotidecano, acetato de sodio, ácido acético y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo), una resina de terpeno (CLEARON P-125 disponible de YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

25 copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno 20,0%

polímero acrílico 18,0%  
 resina de terpeno 21,0%  
 parafina líquida 27,0%  
 pirotidecano 3,0%

30 acetato de sodio 2,0%  
 ácido acético 4,0%  
 procatérol 5,0%.

35 Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 5 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo comparativo 5

40 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 5 excepto porque no se usó el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 5 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 5

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 5	3,0	A
Ejemplo comparativo 5	0,8	B

Ejemplo 6

5 Se pusieron clorhidrato de procaterol, alcohol laurílico, acetato de sodio y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol), un éster de colofonia hidrogenada (KE-311 disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	22,0%
10	polímero acrílico	18,0%
	éster de colofonia hidrogenada	25,0%
	parafina líquida	24,0%
	alcohol laurílico	3,0%
	acetato de sodio	3,0%
15	clorhidrato de procaterol	5,0%.

Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

20 Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 6 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo comparativo 6

Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 6 excepto porque no se usó el polímero acrílico, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 6 se presentan los resultados obtenidos.

25 TABLA 6

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 6	1,9	A
Ejemplo comparativo 6	0,9	B

Ejemplo 7

30 Se pusieron clorhidrato de oxibutinina, lauril éter de polioxietileno, acetato de sodio y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (DURO-TAK87-4098 disponible de National Starch and Chemical Company), una resina de terpeno (CLEARON P-125 disponible de YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	19,0%
	polímero acrílico	12,0%
35	resina de terpeno	29,0%
	parafina líquida	25,0%
	lauril éter de polioxietileno	3,0%
	acetato de sodio	2,0%
	clorhidrato de oxibutinina	10,0%.

Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

5 Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 7 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo comparativo 7

10 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 7 excepto porque se usó un polímero acrílico que tenía carboxilos (DURO-TAK87-2852 disponible de National Starch and Chemical Company) en lugar del polímero acrílico usado en el ejemplo 7, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 7 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 7

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 7	17,6	A
Ejemplo comparativo 7	6,8	A

Ejemplo 8

15 Se pusieron clorhidrato de oxibutinina, acetato de sodio y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo), una resina hidrocarbonada saturada alicíclica (ARKON P-100 disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

- 20 copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno 20,0%
- polímero acrílico 3,0%
- resina hidrocarbonada saturada alicíclica 39,0%
- parafina líquida 25,0%
- acetato de sodio 3,0%
- clorhidrato de oxibutinina 10,0%.

25 Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 8 se presentan los resultados obtenidos.

30 Ejemplo comparativo 8

35 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 8 excepto porque se usó un polímero acrílico que tenía hidroxilos (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo - éster hidroxílico del ácido metacrílico) en lugar del polímero acrílico usado en el ejemplo 8, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 8 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 8

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 8	20,0	A
Ejemplo comparativo 8	7,4	A

Ejemplo 9

40 Se pusieron clorhidrato de ondansetrón, monolaurato de sorbitano, acetato de sodio y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un poliisobutileno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo), una resina de terpeno (CLEARON P-125 disponible de YASUHARA CHEMICAL CO., LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que

tenía la siguiente composición:

	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	18,0%
	poliisobutileno	8%
	polímero acrílico	14,0%
5	resina de terpeno	25,0%
	parafina líquida	25,0%
	monolaurato de sorbitano	3,0%
	acetato de sodio	2,0%
	clorhidrato de ondansetrón	5,0%.

10 Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos.

15 Ejemplo comparativo 9

Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 9 excepto porque no se usó el polímero acrílico, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 9 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 9

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 9	38,5	A
Ejemplo comparativo 9	21,1	B

20 Ejemplo 10

Se pusieron ondansetrón, ácido láctico y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol), una resina hidrocarbonada saturada alicíclica-(ARKON P-100 disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

	copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	22,0%
	polímero acrílico	20,0%
	resina hidrocarbonada saturada alicíclica	31,0%
30	parafina líquida	19,0%
	ácido láctico	3,0%
	ondansetrón	5,0%.

35 Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 10 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo comparativo 10

40 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 10 excepto porque no se usó el polímero acrílico, y se sometió el agente de parche a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación. En la tabla 10 se presentan los resultados obtenidos.

TABLA 10

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 10	25,1	A
Ejemplo comparativo 10	19,8	B

Ejemplo de referencia 11-1

Se pusieron clorhidrato de oxibutinina, ácido cítrico, acetato de sodio y parafina líquida en un mortero y se mezclaron bien. Se añadió esta mezcla a una disolución mixta que consistía en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un polímero acrílico que no tenía ni carboxilo ni hidroxilo (un copolímero de metacrilato de aminoalquilo E), una resina hidrocarbonada saturada alifática (ARKON P-100 disponible de ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), acetato de etilo y tolueno para preparar una disolución de recubrimiento que tenía la siguiente composición:

- 5 copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno 19,5%
- polímero acrílico 4,0%
- 10 resina hidrocarbonada saturada alicíclica 24,0%
- parafina líquida 35,0%
- ácido cítrico 1,5%
- acetato de sodio 6,0%
- clorhidrato de oxibutinina 10,0%

15 Entonces se aplicó la disolución de recubrimiento resultante sobre papel desprendible de poli(tereftalato de etileno), y se secó para eliminar el disolvente para formar la capa de adhesivo, y se unió el soporte de poli(tereftalato de etileno) a la capa de adhesivo para obtener el agente de parche objetivo.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos.

20 Ejemplo de referencia 11-2

Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 11-1 excepto porque la disolución de recubrimiento usada fue una que tenía la composición a continuación:

- copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno 15,5%
- poliisobutileno 4,0%
- 25 polímero acrílico 4,0%
- resina hidrocarbonada saturada alicíclica 24,0%
- parafina líquida 35,0%
- ácido cítrico 1,5%
- acetato de sodio 6,0%
- 30 clorhidrato de oxibutinina 10,0%

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo 11-3

35 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 11-1 excepto porque el polímero acrílico usado fue un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol en lugar del copolímero de metacrilato de aminoalquilo E.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos.

Ejemplo 11-4

40 Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 11-1 excepto porque el polímero acrílico

usado fue un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo en lugar del copolímero de metacrilato de aminoalquilo E.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos.

5 Ejemplo comparativo 11

Se preparó un agente de parche de la misma manera que en el ejemplo 11-1 excepto porque no se usó el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

Se sometió el agente de parche obtenido a la prueba de permeabilidad cutánea y la prueba de propiedades de preparación de la misma manera que en el ejemplo 1. En la tabla 11 se presentan los resultados obtenidos.

10 TABLA 11

	Velocidad de permeación [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ]	Propiedades de preparación
Ejemplo 11-1	11,3	A
Ejemplo 11-2	17,7	A
Ejemplo 11-3	22,5	A
Ejemplo 11-4	24,2	A
Ejemplo comparativo 10	4,9	B

Tal como resulta evidente a partir de las tablas 1-11, se confirmó que todos los agentes de parche de los ejemplos 1 a 11-4 demostraron propiedades de preparación y de permeación cutánea suficientemente altas.

**Aplicabilidad industrial**

15 Tal como se describió anteriormente, los agentes de parche de la presente invención demostraron propiedades de preparación y permeación cutánea del fármaco suficientemente altas y presentaron el efecto de administración del fármaco a un nivel suficientemente alto y en una base estable en la administración del fármaco a través de la piel.



**REIVINDICACIONES**

1. Agente de parche que comprende un soporte, y una capa de adhesivo dispuesta sobre el soporte y que contiene una base de adhesivo y un fármaco,
- 5 en el que dicha base de adhesivo contiene un polímero acrílico que no tiene ni grupo carboxilo ni grupo hidroxilo en las moléculas del mismo, y un polímero a base de caucho;
- en el que dicho polímero acrílico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en:
- un copolímero de bloque de un poli(metacrilato de metilo) y un poliacrilato que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilamida de diacetona y dimetacrilato de tetraetilenglicol;
- 10 un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol; y
- un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo;
- y en el que el polímero a base de caucho es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un caucho de isopreno, un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno y un caucho de estireno-butadieno;
- 15 con la condición de que se excluye un agente de parche que consiste en:
- |  |                 |
|--|-----------------|
| EIE  | 10,0% en peso;  |
| polímero de acrilato (Duro-Tak87-2097, National Starch & Chemical Company)     | 23,0% en peso;  |
| éster de colofonia hidrogenada (Ester gum H, Arakawa Chemical Industries Ltd.) | 25,0% en peso;  |
| parafina líquida   | 15,0% en peso;  |
| 20 polivinil acetal dietilamino acetato (AEA, Sankyo Co., Ud.)                 | 20,0% en peso;  |
| ácido propiónico   | 3,0% en peso;   |
| clorhidrato de tizanidina  | 1,0% en peso; y |
| laurato de dietanolamida   | 3,0% en peso,   |
- 25 que se prepara colocando clorhidrato de tizanidina, ácido propiónico, laurato de dietanolamida y parafina líquida en un mortero y mezclando concienzudamente, y posteriormente mezclando con los componentes restantes disueltos en acetato de etilo, aplicando la mezcla sobre papel desprendible, secando/eliminando el disolvente, y fijando a un soporte.
2. Agente de parche según la reivindicación 1, en el que dicho polímero acrílico es una combinación de dos o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en
- 30 un copolímero de bloque de un poli(metacrilato de metilo) y un poliacrilato que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de butilo, acrilamida de diacetona y dimetacrilato de tetraetilenglicol;
- un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol;
- un copolímero de metacrilato de aminoalquilo E; y
- 35 un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo.
3. Agente de parche según la reivindicación 1, en el que dicho polímero acrílico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo.
4. Agente de parche según la reivindicación 1, en el que dicho polímero a base de caucho es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
- 40 5. Agente de parche según la reivindicación 1, en el que dicho polímero acrílico es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - N-vinil-2-pirrolidona - dimetacrilato de 1,6-hexanoglicol y un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo - acetato de vinilo, y en donde dicho polímero a base de caucho es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.
- 45 6. Agente de parche según la reivindicación 1, en el que dicho fármaco es al menos uno seleccionado del

grupo que consiste en fármacos básicos y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

7. Agente de parche según la reivindicación 1, en el que dicho fármaco es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en pergolida, sales farmacológicamente aceptables de pergolida, oxibutinina, y sales farmacológicamente aceptables de oxibutinina.