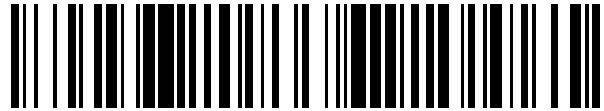


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 758**

51 Int. Cl.:

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2010 E 10191871 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2324859**

54 Título: **Parche y preparación de parche**

30 Prioridad:

20.11.2009 JP 2009265713

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

02.06.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ISHIKURA, JUN;
FUNAYAMA, RAITO;
TACHIKAWA, YU;
SEKIYA, JUNICHI;
KASAHARA, TSUYOSHI;
HASHINO, RYO;
AMEYAMA, SATOSHI y
KURODA, HIDETOSHI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 572 758 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 y preparación de parche

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION1. Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a una preparación de parche que se usa para la protección de la piel, la administración transdérmica de un fármaco y similares.

2. Descripción de la técnica relacionada

15 Se requiere que los parches y preparaciones de parche, cada uno de los cuales se usan pegados a la piel con fines de, por ejemplo, proteger la piel, fijar diversos dispositivos médicos y administrar por vía transdérmica un fármaco, tengan cada uno las siguientes características. Es decir, cada uno de los parches y preparaciones de parche muestra una adhesividad sensible a la presión suficiente tras pegarse a la piel, y puede retirarse y despegarse sin contaminar la superficie de la piel (causando, por ejemplo, un residuo adhesivo o pegajosidad) después de su uso. Además, es deseable que cada uno de los parches y preparaciones de parche sea poco estimulante para la piel

20 La publicación de patente japonesa abierta a inspección pública nº Hei 4-150865 da a conocer un parche que contiene, en su capa adhesiva sensible a la presión, un producto reticulado de un copolímero de: un éster alquílico de ácido (met)acrílico o una mezcla del éster y un éster alcoialquílico del ácido (met)acrílico y un monómero que contiene un grupo carboxilo y/o un grupo hidroxilo. Sin embargo, la reactividad entre el componente activo tal como un fármaco y el grupo carboxilo debe tomarse en consideración, porque la capa adhesiva sensible a la presión en el parche anteriormente mencionado contiene el copolímero que tiene un grupo carboxilo.

30 Además, la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública nº 2003-313122 da a conocer un parche que usa un adhesivo acrílico sensible a la presión obtenido polimerizando: ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico y monómeros copolimerizables con el éster alquílico del ácido (met)acrílico y exentos de grupo carboxilo y grupo sulfo. Adicionalmente, la capa adhesiva sensible a la presión del parche en el documento contiene un componente líquido orgánico y puede estar reticulada. El documento describe que el parche anteriormente mencionado muestra un bajo estímulo de la piel y tiene un tacto suave, mientras que tiene una fuerza cohesiva suficiente tal que no aparezca residuo adhesivo en el momento de su retirada. Sin embargo, se ha deseado una mejora adicional de la propiedad adhesiva del adhesivo sensible a la presión exento de grupo carboxilo y grupo sulfo dado a conocer en la publicación de patente japonesa abierta a la inspección pública nº 2003-313122, porque el parche puede retirarse de la piel cuando el parche está pegado a una superficie cutánea durante un largo periodo de tiempo o pegado a una superficie cutánea que se mueve en gran medida.

40 La publicación de patente europea EP1867347A1 muestra una preparación de parche que comprende un soporte con un adhesivo sensible a la presión que comprende un fármaco. El adhesivo sensible a la presión se obtiene mediante la copolimerización de monómeros de (met)acrilato y puede comprender grupos carboxílicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

45 A la vista de lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación de parche que tenga las siguientes características:

50 (A) incluso cuando se incorpora un fármaco o similar a una capa adhesiva sensible a la presión, puede suprimirse su desnaturalización o similar debido a la reacción con dicho componente;

(B) el parche o preparación de parche tiene suficiente fuerza cohesiva y no causa un residuo adhesivo en el momento de la retirada;

55 (C) el parche o preparación de parche muestra una buena adhesión a la piel, pero muestra un bajo estímulo de la piel y tiene un tacto suave al pegar; y

(D) el parche o preparación de parche es particularmente adecuado con los fines de, por ejemplo, proteger la piel y administrar por vía transdérmica el fármaco.

60 Los inventores de la presente invención han realizado extensos estudios para resolver los problemas anteriormente mencionados. Como resultado, los inventores han encontrado que, el uso de un adhesivo sensible a la presión que contiene un copolímero acrílico obtenido copolimerizando los siguientes componentes monoméricos como composición para formar la capa adhesiva sensible a la presión de un parche o similar, proporciona un parche o similar que satisface todas las características (A) a (D) anteriormente mencionadas. Es decir, los componentes monoméricos contienen 1 o 2 o más clases de monómeros de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico y una o más

clases de monómeros de *N*-hidroxialquil(met)acrilamidas, y están sustancialmente exentos de un monómero que tiene un grupo carboxilo.

5 Una preparación de parche según una realización de la presente invención incluye: un soporte y una capa adhesiva sensible a la presión sobre al menos una superficie del soporte, en la que: la capa adhesiva sensible a la presión contiene un fármaco básico que puede administrarse por vía transdérmica y un copolímero acrílico obtenido copolimerizando componentes monoméricos que contienen (a) al menos una clase de monómeros de éster alquílico del ácido (met)acrílico y (b) al menos una clase de monómeros de *N*-hidroxialquil(met)acrilamida; siendo el contenido del monómero de éster alquílico del ácido (met)acrílico (a) con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos de un 50 % en peso a un 90 % en peso y siendo el contenido de monómero de *N*-hidroxialquil(met)acrilamida (b) con respecto a la cantidad total de un 1 % en peso a un 20 % en peso; y los componentes monoméricos están sustancialmente exentos de un monómero que tiene un grupo carboxilo.

15 En una realización preferida de la invención, se obtiene el copolímero acrílico mediante la copolimerización de los componentes monoméricos que contienen adicionalmente (c) un monómero basado en vinilo.

En una realización preferida de la invención, el contenido de monómero basado en vinilo (c) es de 1 % en peso a 40 % en peso con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos.

20 En una realización preferida de la invención, la capa adhesiva sensible a la presión incluye adicionalmente un componente líquido orgánico.

En una realización preferida de la invención, la capa adhesiva sensible a la presión está reticulada.

25 Según la presente invención, se proporciona una preparación de parche. La preparación de parche se obtiene incorporando un fármaco que puede administrarse por vía transdérmica a la capa adhesiva sensible a la presión en el parche según el parche.

30 Cuando se incorpora un componente activo tal como un fármaco a la capa adhesiva sensible a la presión de cada uno de los parches y preparaciones de parche de la presente invención, pueden suprimirse la desnaturalización del componente activo anteriormente mencionado, la inhibición del movimiento del componente activo anteriormente mencionado en la capa adhesiva sensible a la presión y similares causados por la reacción entre el componente activo anteriormente mencionado y un grupo funcional en la capa adhesiva sensible a la presión. Además, cada uno de los parches y preparaciones de parche de la presente invención tiene suficiente fuerza cohesiva, no causa un residuo adhesivo en el momento de la retirada y muestra una buena adhesión a la piel, pero muestra una baja estimulación de la piel y tiene un tacto suave al pegar. Por lo tanto, el parche y la preparación de parche son particularmente adecuados como parche para uso, por ejemplo, en la protección de la piel y en una preparación de parche para uso en la administración transdérmica del fármaco, respectivamente.

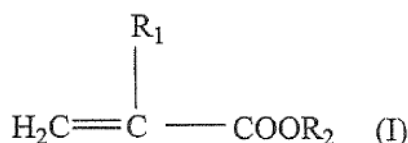
40 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es una gráfica que ilustra la permeabilidad cutánea del pramipexol para cada una de las preparaciones de parche del Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 4 de la presente invención.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

50 Un parche de la presente invención incluye una capa adhesiva sensible a la presión sobre al menos una superficie de un soporte, en que la capa adhesiva sensible a la presión incluye un adhesivo sensible a la presión que contiene un copolímero acrílico obtenido copolimerizando componentes monoméricos que contienen (a) una o dos o más clases de monómeros de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico y (b) una o dos o más clases de monómeros de *N*-hidroxialquil(met)acrilamidas.

Los ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico anteriormente mencionados (monómeros (a)) se representan típicamente por la siguiente fórmula (I).



55 En la fórmula, R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R_2 representa un grupo alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 4 a 18 átomos de carbono. Para poder obtener una buena adhesión (pegajosidad) suficiente para uso en un parche o similar, debe obtenerse un adhesivo sensible a la presión que tenga una baja temperatura de transición vítrea. Cuando el grupo alquilo tiene de 4 a 18 átomos de carbono, se obtiene fácilmente un adhesivo sensible a la presión que tiene una temperatura de transición vítrea suficientemente baja.

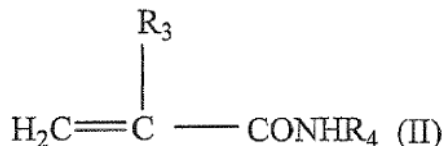
Los ejemplos de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico anteriormente mencionados incluyen aquellos que tienen: un grupo alquilo de cadena lineal tal como n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo o n-tridecilo; un grupo alquilo de cadena ramificada tal como isobutilo, isopentilo, isohexilo, isooctilo o 2-etilhexilo; o un grupo alquilo cíclico tal como ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Pueden usarse solos o en combinación.

De los ésteres anteriormente mencionados, se usa preferiblemente un componente monomérico que reduce la temperatura de transición vítrea para poder conferir una adhesividad sensible a la presión a temperatura normal. Es más preferido un éster alquílico del ácido (met)acrílico en que el grupo alquilo representado por R₂ en la fórmula (I) tiene de 4 a 12 átomos de carbono. Para ser específicos, se prefieren acrilato de butilo, metacrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de ciclohexilo, metacrilato de ciclohexilo o similares, y el acrilato de 2-etilhexilo es el más preferido. Esto es debido a las siguientes razones. Es decir, se obtiene un polímero que tiene una temperatura de transición vítrea suficientemente baja (-70 °C) cuando se polimeriza el éster. Además, el éster está fácilmente disponible.

Los monómeros (a) anteriormente mencionados usados en el presente invención se seleccionan preferiblemente de modo que un homopolímero compuesto por los monómeros pueda tener una temperatura de transición vítrea de preferiblemente -80 a -40 °C, y con particular preferencia de -70 a 50 °C.

El contenido de los monómeros (a) anteriormente mencionados es de un 50 % en peso o más con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos. Cuando el contenido de los monómeros (a) es de un 50 % en peso o más, la adhesión (pegajosidad) tras el uso como adhesivo sensible a la presión es buena. Además, el contenido de los monómeros (a) es preferiblemente de un 60 % en peso o más para poder obtener adicionalmente una buena pegajosidad. Por otro lado, cuando el contenido de los monómeros (a) en los componentes monoméricos anteriormente mencionados es excesivamente alto, las propiedades del copolímero resultante son cercanas a las del homopolímero de los monómeros (a) descrito anteriormente, y por ello tienden a obtenerse difícilmente las propiedades apropiadas para un adhesivo sensible a la temperatura. Por lo tanto, el contenido de los monómeros (a) es de un 90 % en peso o menos, preferiblemente un 80 % en peso o menos y más preferiblemente un 75 % en peso o menos con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos.

Las *N*-hidroxialquil(met)acrilamidas (monómeros (b)) se representan típicamente por la siguiente fórmula (II).



En la fórmula, R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R₄ representa un grupo hidroxialquilo.

Como grupo hidroxialquilo anteriormente mencionado en la fórmula (II), se prefiere un grupo hidroxialquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo en el grupo hidroxialquilo anteriormente mencionado puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de *N*-hidroxialquil(met)acrilamida representados por la fórmula (II) incluyen *N*-(2-hidroxietil)acrilamida, *N*-(2-hidroxietil)metacrilamida, *N*-(2-hidroxipropil)acrilamida, *N*-(2-hidroxipropil)metacrilamida, *N*-(1-hidroxipropil)acrilamida, *N*-(1-hidroxipropil)metacrilamida, *N*-(3-hidroxipropil)acrilamida, *N*-(3-hidroxipropil)metacrilamida, *N*-(2-hidroxibutil)acrilamida, *N*-(2-hidroxibutil)metacrilamida, *N*-(3-hidroxibutil)acrilamida, *N*-(3-hidroxibutil)metacrilamida, *N*-(4-hidroxibutil)acrilamida y *N*-(4-hidroxibutil)metacrilamida. Pueden usarse solos o en combinación. Los ejemplos preferidos de monómeros (b) en la presente invención incluyen *N*-(2-hidroxietil)acrilamida y *N*-(2-hidroxietil)metacrilamida. Es un ejemplo particularmente preferido de monómeros (b) la *N*-(2-hidroxietil)acrilamida (HEAA). Esto es debido a que es posible formar una capa adhesiva sensible a la presión que tenga un buen equilibrio hidrófilo-hidrófobo y que tenga un excelente equilibrio de adhesividad sensible a la presión. Por ejemplo, la HEAA da cuenta de preferiblemente un 50 % en peso o más, más preferiblemente un 70 % en peso o más, aún más preferiblemente de sustancialmente todos los monómeros (b).

Los monómeros (b) pueden contribuir a una mejora de la cohesividad de un adhesivo sensible a la presión en virtud de la interacción entre sus moléculas. En la presente invención, el contenido de los monómeros (b) es de 1 a 20 % en peso con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos. Cuando el contenido de los monómeros (b) es de 1 % en peso o más, puede conferirse una fuerza cohesiva suficiente al adhesivo sensible a la presión, y por ello pueden evitarse los siguientes riesgos. Es decir, un adhesivo se despegas de la cara frontal de un parche hacia el exterior a causa del movimiento de la piel, causando la contaminación de una prenda o similar, o aparece un residuo adhesivo sobre la piel en el momento de la retirada del parche. Por otro lado, cuando el contenido de los monómeros (b) supera un 20 % en peso, puede reducirse la pegajosidad causando, por ejemplo, el desplazamiento o retirada de un extremo del parche en el caso de un adherente que tenga una superficie rugosa y la propiedad de estiramiento, tal como la piel.

En una realización preferida de la presente invención, el contenido de los monómeros (b) es de 2 a 20 % en peso, más preferiblemente de 3 a 15 % en peso, aún más preferiblemente de 3 a 12 % en peso con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos. Con un adhesivo sensible a la presión que contiene un copolímero acrílico obtenido copolimerizando los componentes monoméricos que contienen los monómeros (b) a dicha relación, incluso, por ejemplo, en el caso de que los componentes monoméricos sujetos a copolimerización estén sustancialmente exentos de un monómero que tenga un heteroátomo distinto de oxígeno (tal como nitrógeno o azufre) excepto los monómeros (b), puede mejorarse adicionalmente la fuerza cohesiva y la fuerza adhesiva cuando se une la composición a una superficie cutánea. La frase "sustancialmente exento de un monómero que tiene un heteroátomo" como se usa en la memoria descriptiva comprende no solo el caso en que el contenido de monómero que tiene un heteroátomo es cero, sino también el caso en que el contenido es de 0,1 % en peso o menos con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos.

La relación en peso (a:b) entre los monómeros (a) y (b) en los componentes monoméricos es, por ejemplo, de 99,9:0,1 a 71:29, preferiblemente de 99:1 a 75:25, más preferiblemente de 98:2 a 80:20, aún más preferiblemente de 97:3 a 85:15. Siempre que la relación en peso (a:b) entre dentro de dicho intervalo, puede obtenerse un parche o similar que tiene una fuerza cohesiva adicionalmente buena y una fuerza adhesiva adicionalmente buena cuando se une a una superficie cutánea incluso, por ejemplo, en el caso en que los componentes monoméricos sujetos a copolimerización sean de una composición tal que esté sustancialmente exenta de monómero que tiene un heteroátomo distinto de oxígeno (tal como nitrógeno o azufre) excepto los monómeros (b) (p.ej. los componentes monoméricos están sustancialmente compuestos por los monómeros (a) y (b)).

El contenido total de los monómeros (a) y (b) es preferiblemente de aproximadamente un 60 % en peso o más, más preferiblemente de aproximadamente un 80 % en peso o más, aún más preferiblemente de aproximadamente un 90 % en peso o más, con particular preferencia de aproximadamente un 95 % en peso o más con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos. En una realización preferida de la presente invención, el adhesivo sensible a la presión para formar la capa adhesiva sensible a la presión incluye el copolímero acrílico obtenido copolimerizando sustancialmente solo los monómeros (a) y (b) (es decir, el contenido total de los monómeros (a) y (b) da cuenta sustancialmente del 100 % en peso de todos los componentes monoméricos). Con dicho adhesivo sensible a la presión, puede obtenerse un parche que tiene una buena fuerza cohesiva y una buena fuerza adhesiva cuando se une a una superficie cutánea, aunque el adhesivo sensible a la presión esté compuesto por la composición sencilla.

En la presente invención, los componentes monoméricos anteriormente mencionados sometidos a copolimerización se caracterizan por estar sustancialmente exentos de monómero que tiene un grupo carboxilo. El término "monómero que tiene un grupo carboxilo" como se usa en la presente memoria hace referencia típicamente, por ejemplo, a un monómero etilénicamente insaturado que tiene al menos un grupo carboxilo en su molécula (el grupo carboxilo puede estar en forma de un anhídrido) (típicamente un monómero basado en vinilo). Los ejemplos de dicho monómero que tiene un grupo carboxilo incluyen: ácidos monocarboxílicos etilénicamente insaturados tales como ácido (met)acrílico y ácido crotónico; ácidos dicarboxílicos etilénicamente insaturados tales como ácido maleico, ácido itacónico y ácido citracónico y anhídridos de ácidos dicarboxílicos etilénicamente insaturados tales como anhídrido maleico y anhídrido itacónico. Debe indicarse que la frase "los componentes monoméricos están sustancialmente exentos de monómero que tiene un grupo carboxilo" como se usa en la memoria descriptiva comprende no solo el caso en que los componentes monoméricos sometidos a copolimerización estén completamente exentos de monómero que tiene un grupo carboxilo, sino también el caso en que el contenido del monómero sea de 0,1 % en peso o menos con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos.

Adicionalmente, en la presente invención se prefiere que los componentes monoméricos anteriormente mencionados sometidos a copolimerización no estén solo sustancialmente exentos de monómero que tiene un grupo carboxilo, sino también sustancialmente exentos de monómero que tiene un grupo ácido distinto de un grupo carboxilo (tal como un grupo sulfuro o un grupo fosfato). Es decir, se prefiere que los componentes monoméricos anteriormente mencionados estén completamente exentos de monómero que tiene un grupo carboxilo y que el monómero tenga cualquier otro grupo ácido o contenga estos monómeros a un contenido de 0,1 % en peso o menos con respecto a su contenido total. La incorporación de un componente activo médico tal como un fármaco a una capa adhesiva sensible a la presión formada usando un adhesivo sensible a la presión que contiene un copolímero obtenido copolimerizando los monómeros anteriormente mencionados puede impedir, por ejemplo, la desnaturalización del componente activo anteriormente mencionado y la inhibición del movimiento del componente activo en la capa adhesiva sensible a la presión debido a una reacción con el grupo carboxilo anteriormente mencionado o similar.

En la presente invención, puede incorporarse un monómero basado en vinilo (c) copolimerizable con los monómeros (a) y (b) anteriormente mencionados, así como estos monómeros, a los componentes monoméricos anteriormente mencionados para componer el copolímero acrílico. La adición del monómero (c) puede ajustar: la fuerza adhesiva sensible a la presión y la fuerza cohesiva de cada uno del parche y preparación de parche y la solubilidad y propiedad de descarga de un fármaco.

Cuando se incorpora el monómero (c) a los componentes monoméricos sujetos a copolimerización en la presente

invención, su contenido es preferiblemente de un 40 % en peso o menos, más preferiblemente de 1 a 40 % en peso, aún más preferiblemente de 1 a 35 % en peso, con particular preferencia de 5 a 30 % en peso con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos. Cuando el contenido del monómero (c) es de 1 % en peso o más, se ejerce suficientemente el efecto de la incorporación del monómero (c). Además, cuando el contenido del monómero (c) supera el 40 % en peso, puede reducirse la pegajosidad o fuerza adhesiva sensible a la presión de cada uno del parche y preparación de parche resultantes.

Pueden usarse como monómero basado en vinilo (c) viniléteres tales como metilviniléter y etilviniléter y monómeros basados en vinilo que tienen cada uno un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno, tal como *N*-vinil-2-pirrolidona, 1-vinilcaprolactama, 2-vinil-2-piperidona y 1-vinilimidazol. Pueden usarse solos o en combinación. Debe indicarse que se usa preferiblemente un monómero basado en vinilo que tiene un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno entre los monómeros basados en vinilo anteriormente mencionados.

En la presente invención, el procedimiento de polimerización para obtener el copolímero acrílico a partir de los componentes monoméricos anteriormente mencionados no está particularmente limitado, y puede adoptarse cualquier procedimiento de polimerización apropiado. Por ejemplo, puede adoptarse un procedimiento de polimerización que implica el uso de un iniciador de la polimerización térmica (un procedimiento de polimerización térmica tal como el procedimiento de polimerización en solución, el procedimiento de polimerización en emulsión o el procedimiento de polimerización en volumen), o un procedimiento de polimerización que implica aplicar un rayo de energía activa (al que se hace referencia también como "rayo de alta energía") tal como luz o radiación.

De los procedimientos de polimerización anteriormente mencionados, puede adoptarse preferiblemente el procedimiento de polimerización en solución debido a que el procedimiento es excelente para, por ejemplo, la procesabilidad y estabilidad de la calidad. El modo de la polimerización en solución no está particularmente limitado, y puede adoptarse cualquier modo apropiado. Para ser específicos, puede adoptarse cualquier procedimiento de suministro de monómero, condiciones de polimerización (tales como temperatura de polimerización, tiempo de polimerización y presión de polimerización) y materiales para usar (tales como iniciador de la polimerización y tensoactivo) apropiados. Puede adoptarse uno cualquiera de, por ejemplo, un sistema de carga por lotes que implica suministrar la cantidad total de componentes monoméricos a un recipiente de reacción de una vez, un sistema de suministro continuo (por goteo) y un sistema de suministro fraccionado (por goteo) como procedimiento de suministro de monómero anteriormente mencionado. Es un modo preferido, por ejemplo, un modo tal que se suministre una solución preparada disolviendo la cantidad total de componentes monoméricos e iniciador en un disolvente al recipiente de reacción y se polimericen colectivamente entonces los componentes monoméricos (polimerización en lotes). Dicha polimerización en lotes es preferida debido a que la operación de polimerización y control de proceso son sencillos. Es otro modo preferido, por ejemplo, un modo tal que se prepare un iniciador (típicamente una solución preparada disolviendo el iniciador en un disolvente) en un recipiente de reacción y se polimerice entonces la solución preparada disolviendo los componentes poliméricos en un disolvente mientras se añade por goteo al recipiente de reacción (polimerización por goteo o polimerización continua). Parte de los componentes monoméricos (parte de los componentes y/o parte de la cantidad) puede cargarse al recipiente de reacción típicamente junto con un disolvente, y los componentes monoméricos restantes pueden añadirse por goteo al recipiente de reacción. Cuando se polimerizan componentes monoméricos que contienen los monómeros (b) a un contenido de un 15 % en peso o más, se emplea más preferiblemente la polimerización por goteo desde el punto de vista de la facilidad con que avanza uniformemente la reacción de polimerización.

Los ejemplos de iniciador de la polimerización térmica anteriormente mencionados incluyen: compuestos azoicos (iniciadores azoicos) tales como 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis-2-metilbutironitrilo, dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato), ácido 4,4'-azobis-4-cianovalérico, azobisisovaleronitrilo, diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-amidinopropano), diclorhidrato de 2,2'-azobis[2-(5-metil-2-imidazolil-2-il)propano], disulfato de 2,2'-azobis(2-metilpropionamidina), diclorhidrato de 2,2'-azobis(*N,N'*-dimetilenisobutilamidina) e hidrato de 2,2'-azobis[*N*-(2-carboxietil)-2-metilpropionamidina]; persulfatos tales como persulfato de potasio y persulfato de amonio; peróxidos (iniciadores basados en peróxido) tales como peróxido de dibenzoilo; permaleato de *tert*-butilo, hidropéroxido de *tert*-butilo y peróxido de hidrógeno; iniciadores basados en etano sustituido tales como etano sustituido con fenilo e iniciadores de tipo rédox tales como un agente mezcla de persulfato e hidrogenosulfito de sodio y un agente mezcla de peróxido y ascorbato de sodio. Cuando los componentes monoméricos se polimerización mediante un procedimiento de termopolimerización, la temperatura de polimerización es preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 °C, más preferiblemente de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 °C.

Se efectúa típicamente un procedimiento de polimerización que implica aplicar luz (típicamente luz UV) usando un iniciador de fotopolimerización. El iniciador de fotopolimerización no está particularmente limitado y puede usarse, por ejemplo, un iniciador de fotopolimerización basado en cetol, un iniciador de fotopolimerización basado en acetofenona, un iniciador de fotopolimerización basado en éter de benzoína, un iniciador de fotopolimerización basado en óxido de acilfosfina, un iniciador de fotopolimerización basado en α -cetol, un iniciador de fotopolimerización basado en cloruro de sulfonilo aromático, un iniciador de fotopolimerización basado en oxima ópticamente activa, un iniciador de fotopolimerización basado en benzoína, un iniciador de fotopolimerización basado en bencilo, un iniciador de fotopolimerización basado en benzofenona o un iniciador de fotopolimerización basado en tioxantona. Dichos iniciadores de fotopolimerización pueden usarse solos o en combinación.

Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en cetal incluyen 2,2-dimetoxi-1,2-difeniletan-1-ona [tal como aquel con el nombre comercial "Irgacure 651" (fabricado por Ciba Japan KK)]. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en acetofenona incluyen 1-hidroxiciclohexilfenilcetona [tal como aquella con el nombre comercial "Irgacure 184" (fabricado por Ciba Japan KK)], 2,2-dietoxiacetofenona, 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenona, 4-fenoxidicloroacetofenona y 4-(*terc*-butil)dicloroacetofenona. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en éter de benzoína incluyen metiléter de benzoína, etiléter de benzoína, propiléter de benzoína, isopropiléter de benzoína e isobutiléter de benzoína. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en óxido de acilfosfina incluyen aquel con el nombre comercial "Lucirin TPO" (fabricado por BASF). Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en α -cetol incluyen 2-metil-2-hidroxiopropiofenona y 1-[4-(2-hidroxietil)fenil]-2-metilpropan-1-ona. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en cloruro de sulfonilo aromático incluyen cloruro de 2-naftalenosulfonilo. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en oxima ópticamente activa incluyen 1-fenil-1,1-propanodion-2-(*o*-etoxicarbonil)oxima. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en benzoína incluyen benzoína. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en bencilo incluyen bencilo. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basado en benzofenona incluyen benzofenona, ácido benzoilbenzoico, 3,3'-dimetil-4-metoxibenzofenona, polivinilbenzofenona y α -hidroxiciclohexilfenilcetona. Los ejemplos de iniciador de fotopolimerización basados en tioxantona incluyen tioxantona, 2-clorotioxantona, 2-metiltioxantona, 2,4-dimetiltioxantona, isopropiltioxantona, 2,4-diisopropiltioxantona y dodeciltioxantona.

La utilización del iniciador de polimerización anteriormente mencionado no está particularmente limitado. Por ejemplo, la utilización del iniciador de polimerización es preferiblemente de aproximadamente 0,01 partes en peso a aproximadamente 2 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 partes en peso a aproximadamente 1 parte en peso con respecto a 100 partes en peso de la cantidad total de componentes monoméricos.

En la presente invención, se produce el parche como se describe a continuación. Es decir, se forma la composición que contiene el copolímero acrílico anteriormente mencionado (al que puede hacerse referencia de aquí en adelante como "composición para formar una capa adhesiva sensible a la presión" o "adhesivo sensible a la presión") en la capa adhesiva sensible a la presión sobre al menos una superficie del soporte.

En la presente invención, la composición para formar la capa adhesiva sensible a la presión que contiene el copolímero acrílico descrita anteriormente puede someterse a un tratamiento de reticulación física basado, por ejemplo, en la aplicación de radiación tal como la aplicación de luz UV o la aplicación de un rayo de electrones, o a un tratamiento de reticulación química con uno cualquiera de diversos agentes reticulantes como se desee. Puede seleccionarse cualquier agente reticulante apropiado como uno de los agentes reticulantes anteriormente mencionados. Por ejemplo, pueden usarse un compuesto basado en isocianato (agente reticulante basado en isocianato), un agente reticulante basado en epóxido, un agente reticulante basado en aziridina, un agente reticulante basado en melamina, un agente reticulante basado en peróxido, un agente reticulante basado en oxazolina, un agente reticulante basado en urea, un agente reticulante basado en amino, un agente reticulante basado en carbodiimida o un agente reticulante basado en un agente de acoplamiento (tal como un agente de acoplamiento de silano). Pueden usarse solos o en combinación. El uso de cualquiera de dichos agentes reticulantes para reticular (curar) la capa adhesiva sensible a la presión puede no solo conferir una fuerza cohesiva moderada y una fuerza adhesiva sensible a la presión moderada a la capa adhesiva sensible a la presión, sino reducir también el residuo adhesivo en el momento de retirada de la capa adhesiva sensible a la presión de la piel.

En la presente invención, el agente reticulante usado para reticular la capa adhesiva sensible a la presión se añade a un contenido de preferiblemente aproximadamente 0,01 partes en peso a aproximadamente 5 partes en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 partes en peso a aproximadamente 2 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del copolímero acrílico.

La capa adhesiva sensible a la presión reticulada con el agente reticulante anteriormente mencionado tiene una fracción de gel de preferiblemente 50 a 95 % en peso, más preferiblemente de 60 a 92 % en peso. Cuando la fracción de gel de la capa adhesiva sensible a la presión es de 50 a 95 % en peso, se confiere una fuerza cohesiva suficiente a la capa adhesiva sensible a la presión, y no existe la posibilidad de que surja un residuo adhesivo o un fuerte estímulo cutáneo resultantes de un fallo cohesivo en el momento de retirada del parche. Debe indicarse que, cuando la fracción de gel de la capa sensible a la presión supera el 95 % en peso, aumenta la fuerza cohesiva de la capa adhesiva sensible a la presión, pero no puede obtenerse una fuerza adhesiva sensible a la presión suficiente con la piel.

Debe indicarse que el término "fracción de gel" anteriormente mencionado hace referencia a la relación en peso de material insoluble obtenido cuando se sumerge la capa adhesiva sensible a la presión en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo a peso total de los componentes implicados en la reticulación de la capa adhesiva sensible a la presión. La fracción de gel puede determinarse a partir del peso de material insoluble obtenido sumergiendo la capa adhesiva sensible a la presión en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo a temperatura normal (23 °C) durante un periodo de tiempo predeterminado usando la siguiente ecuación:

$$\text{Fracción de gel (\% en peso)} = (W_2 \times 100) / (W_1 \times A/B)$$

en que A representa el peso de polímero y agente reticulante, B representa el peso total de los componentes constituyentes de la capa adhesiva sensible a la presión, W_1 representa el peso de la capa adhesiva sensible a la presión como muestra y W_2 representa el peso del material insoluble obtenido sumergiendo la capa adhesiva sensible a la presión como muestra en el disolvente orgánico.

La composición para formar la capa adhesiva sensible a la presión en el parche de la presente invención puede contener adicionalmente un componente líquido orgánico que tenga compatibilidad con el copolímero acrílico anteriormente mencionado. El componente líquido orgánico puede plastificar la capa adhesiva sensible a la presión, proporcionando un tacto suave. Como resultado, cuando se usa un adhesivo sensible a la presión que contiene el copolímero anteriormente mencionado como capa adhesiva sensible a la presión, puede reducirse el dolor o irritación cutánea resultantes de la fuerza adhesiva a la piel tras la retirada de la piel del parche o preparación de parche tal como cinta adhesiva sensible a la presión o preparación absorbible por vía transdérmica.

Por lo tanto, puede usarse cualquier componente como componente líquido orgánico sin ninguna limitación particular, a condición de que el componente tenga acción plastificante. Debe indicarse que se usa preferiblemente un componente que tiene acción promotora de la absorción para mejorar la propiedad de absorción transdérmica cuando se incorpora un fármaco a la capa adhesiva sensible a la presión.

Los ejemplos de componente líquido orgánico anteriormente mencionado incluyen: grasas y aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de palma; grasas y aceites vegetales tales como lanolina; disolventes orgánicos tales como dimetildeclilsulfóxido, metiloctilsulfóxido, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetil-laurilamida, metilpirrolidona y dodecilpirrolidona; tensioactivos líquidos tales como éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, éster de ácido graso de sorbitán y éster de ácido graso de polioxietileno; plastificantes tales como adipato de diisopropilo, un ftalato y sebacato de dietilo; hidrocarburos tales como escualano y parafina líquida; ésteres alquílicos de ácido graso tales como oleato de etilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, miristato de isopropilo, miristato de isotridecilo y laurato de etilo; ésteres de ácido graso de alcoholes polihidroxílicos tales como éster de ácido graso de glicerina y éster de ácido graso de propilenglicol; alcohol estearílico etoxilado y éster de ácido graso del ácido pirrolidoncarboxílico. Pueden usarse solos o en combinación.

En la presente invención, el componente líquido orgánico anteriormente mencionado puede incorporarse preferiblemente al copolímero acrílico a una relación en peso de "copolímero acrílico:componente líquido orgánico" de 1:0,1 a 2. La relación en peso es más preferiblemente de 1:0,4 a 2 desde el punto de vista de la propiedad de estímulo cutáneo. Debe indicarse que el componente líquido orgánico se incorpora preferiblemente en la cantidad mayor posible en tal medida que no se alteren las propiedades de adhesión sensible a la presión.

Además, la composición de la presente invención para formar la capa adhesiva sensible a la presión puede contener adicionalmente cualquier otro componente a condición de que no se alteren los rasgos de la presente invención. Los ejemplos de dichos componentes incluyen antioxidantes tales como ácido ascórbico, acetato de tocoferol, vitamina E natural, dibutilhidroxitolueno y butilhidroxianisol; agentes antienvjecimiento basados en aminocetona tales como 2,6-*terc*-butil-4-metilfenol; agentes antienvjecimiento basados en amina secundaria aromática tales como *N,N*-di-2-naftil-*p*-fenilendiamina; agentes antienvjecimiento basados en monofenol tales como un polímero de 2,2,4-trimetil-1,2-dihidroquinolina; agentes antienvjecimiento basados en bisfenol tales como 2,2'-metilenbis-(4-etil-6-*terc*-butilfenol); agentes antienvjecimiento basados en polifenol tales como 2,5-*terc*-butilhidroquinona; cargas tales como caolín, dióxido de silicio hidratado, óxido de cinc y acrilato de almidón 1000; agentes suavizantes tales como propilenglicol, polibuteno y Macrogol 1500; antisépticos tales como ácido benzoico, benzoato de sodio, clorhidrato de clorhexidina, ácido sórbico, para-oxibenzoato de metilo y para-oxibenzoato de butilo; agentes colorantes tales como óxido de hierro amarillo, óxido de hierro (III) amarillo, óxido de hierro (III), óxido de hierro negro, negro de carbono, carmina, β -caroteno, clorofila de cobre, colorante alimentario azul n° 1, colorante alimentario amarillo n° 4, colorante alimentario rojo n° 2 y extracto de regaliz; agentes refrescantes tales como aceite de hinojo, D-alcanfor, DL-alcanfor, aceite de menta, D-borneol y L-mentol y perfumes tales como aceite de menta verde, aceite de clavo, vainillina, aceite de bergamota y aceite de lavanda.

En la presente invención, se obtiene el parche formando el adhesivo sensible a la presión que contiene el copolímero acrílico en la capa adhesiva sensible a la presión sobre al menos una superficie del soporte. El parche de la presente invención puede proporcionarse, por ejemplo, como un parche médico o sanitario en forma de lámina, película o almohadilla, y puede encontrar uso en aplicaciones tales como la protección de un sitio de lesión o sitio de herida de la piel, incluyendo la alternativa a gasa en una escayola y la alternativa a una tela no tejida en un apósito de cobertura de herida. Además, el parche de la presente invención puede volverse una preparación de parche incorporando un fármaco a su capa adhesiva sensible a la presión. La preparación de parche de la presente invención se proporciona en forma de una preparación absorbible por vía transdérmica tal como una preparación de parche de tipo matriz y una preparación de parche de tipo depósito, y se proporciona particularmente como un fármaco en cinta para absorción transdérmica. Debe indicarse que la capa adhesiva sensible a la presión anteriormente mencionada no está limitada a una capa formada continuamente y puede ser una capa adhesiva sensible a la presión formada para tener un patrón regular o aleatorio tal como en forma de puntos o forma de rayas.

El soporte usado en cada uno de los parches y preparaciones de parche de la presente invención no está particularmente limitado. El soporte está constituido preferiblemente por un material tal que no aparezca reducción del contenido de componente en la capa adhesiva sensible a la presión (p.ej. un componente activo tal como un fármaco, o un aditivo) a causa de la pérdida del componente por la superficie posterior del soporte como resultado de su permeación a través del soporte. Es decir, el soporte está preferiblemente constituido por un material que no permite la permeación del componente en la capa adhesiva sensible a la presión.

Los ejemplos de soporte usados en cada uno de los parches y preparaciones de parche incluye: resinas de poliéster tales como poli(tereftalato de etileno); resinas basadas en poliamida tales como nailon; resinas basadas en olefina tales como Saran (marca comercial registrada), polietileno, polipropileno y Surlyn (marca comercial registrada); resinas basadas en vinilo tales como copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo) y poli(cloruro de vinilideno); resinas acrílicas tales como copolímero de etileno-acrilato de etilo; resinas de carbono fluorado tales como politetrafluoroetileno; películas sencillas de hoja metálica y similares y películas laminadas de las mismas. Debe indicarse que el soporte tiene un grosor de preferiblemente 10 a 500 μm , más preferiblemente de 10 a 200 μm .

El soporte anteriormente mencionado es preferiblemente una lámina laminada de lámina no porosa formada por cualquiera de los materiales anteriormente mencionados y una lámina porosa. Dicha constitución puede mejorar la adhesión (propiedad de anclaje) entre el soporte y la capa adhesiva sensible a la presión. En este caso, la capa adhesiva sensible a la presión se forma preferiblemente sobre el lado de la lámina porosa. La lámina porosa anteriormente mencionada no está particularmente limitada a condición de que la lámina pueda mejorar la propiedad de anclaje entre el soporte y la capa adhesiva sensible a la presión. Los ejemplos de lámina porosa incluyen papel, una tela tejida, una tela no tejida y una lámina perforada mecánicamente. De estos se prefiere particularmente la tela tejida o la tela no tejida. La lámina porosa tiene preferiblemente un grosor de 10 a 500 μm . Con dicho grosor, se mejora la propiedad de anclaje y la flexibilidad de la capa adhesiva sensible a la presión es excelente. Además, cuando se usa la tela tejida o la tela no tejida como lámina porosa, la lámina porosa tiene una masa por unidad de área de preferiblemente 5 a 30 g/m^2 , más preferiblemente de 8 a 20 g/m^2 . Esto es por lo que puede mejorarse la propiedad de anclaje. Debe indicarse que, cuando el soporte es la lámina laminada anteriormente mencionada, la lámina no porosa tiene preferiblemente un grosor de 1 a 25 μm .

De los soportes anteriormente mencionados, es un soporte particularmente adecuado una película laminada de una película de poliéster (preferiblemente una película de poli(tereftalato de etileno) que tiene un grosor de 1,5 a 6 μm y una tela no tejida compuesta por un poliéster (preferiblemente un poli(tereftalato de etileno) que tiene una masa por unidad de área de 8 a 20 g/m^2 .

En la preparación de parche de la presente invención, se selecciona apropiadamente el fármaco que se incorpora a la capa adhesiva sensible a la presión y puede administrarse por vía transdérmica dependiendo de los fines deseados. Los ejemplos de dicho fármaco para incorporar incluyen un fármaco de corticosteroide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antirreumático, un somnífero, un fármaco antipsicótico, un antidepresivo, un estabilizador del estado de ánimo, un psicoestimulante, un fármaco antiangustia, un fármaco antiepiléptico, un fármaco terapéutico de cefaleas, un fármaco terapéutico de la enfermedad de Parkinson, un mejorador de la circulación/metabolismo cerebral, un fármaco antidemencia, un fármaco autonómico, un relajante muscular, un fármaco hipotensor, un fármaco diurético, un fármaco hipoglucémico, un fármaco terapéutico de hiperlipidemia, un antigotoso, un anestésico general, un anestésico local, un fármaco antibacteriano, un fármaco antifúngico, un fármaco antivírico, un fármaco antiparasitario, un fármaco de vitamina, un fármaco terapéutico de angina de pecho, un vasodilatador, un fármaco antiarrítmico, un fármaco antihistamínico, un inhibidor de la retirada de mediador, un antagonista de leucotrieno, un fármaco de hormona femenina, un fármaco de hormona tiroidea, un fármaco antitiroideo, un antiemético, un fármaco antimareos, un broncodilatador, un fármaco antitusivo, un expectorante y una ayuda para abandonar el tabaquismo, que pueden administrarse por vía transdérmica. De estos, puede incorporarse adecuadamente a la preparación de parche de la presente invención un fármaco cuya estabilidad se reduzca en gran medida en una capa adhesiva sensible a la presión que contiene un grupo carboxilo en vista de las características del adhesivo sensible a la presión para formar la capa adhesiva sensible a la presión.

En la presente invención, se usa un fármaco básico como fármaco desde dicho punto de vista obtener una preparación de parche que tenga una alta permeabilidad cutánea. Fármaco básico significa un fármaco que tiene un grupo básico en su molécula. En el caso de la preparación de parche de la presente invención que contiene el copolímero acrílico sustancialmente exento de grupo carboxilo en la capa adhesiva sensible a la presión, por ejemplo, puede suprimirse la inhibición del movimiento del fármaco básico en la capa adhesiva sensible a la presión causado por una reacción entre el grupo básico del fármaco básico y el grupo carboxilo. Desde dicho punto de vista, el fármaco básico es preferiblemente un fármaco básico que tiene un átomo de nitrógeno básico, más preferiblemente un fármaco que tiene un grupo amino primario, secundario o terciario.

El contenido del fármaco anteriormente mencionado en la preparación de parche de la presente invención puede fijarse apropiadamente dependiendo, por ejemplo, de la clase de fármaco y del fin de su administración, y de la edad, sexo y síntomas del paciente. El contenido del fármaco en la capa adhesiva sensible a la presión es típicamente de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, preferiblemente de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso. En general, cuando el contenido es

menor de 0,1 % en peso, no puede esperarse la descarga de una cantidad de fármaco eficaz para un tratamiento, y cuando el contenido supera el 40 % en peso, el efecto terapéutico alcanza su límite y surge una desventaja económica, sin embargo no puede definirse únicamente un contenido preferido porque el contenido varía dependiendo del fármaco seleccionado.

5 El procedimiento de producción de cada uno de los parches y preparaciones de parche de la presente invención no está particularmente limitado, y puede emplearse un enfoque empleado convencionalmente en el campo. A
10 continuación, se da una descripción específica tomando una preparación de cinta de absorción transdérmica como realización de la preparación de parche de la presente invención como ejemplo. En primer lugar, se disuelven o
15 dispersan en un disolvente el copolímero acrílico, el componente líquido orgánico o similar y el fármaco descrito anteriormente en el orden expresado. A continuación, se añade un agente reticulante al líquido en solución o
20 dispersión anteriormente mencionado según se requiera. Por tanto, se obtiene la composición para formar la capa adhesiva sensible a la presión. Se forma la capa adhesiva sensible a la presión aplicando la composición a al menos una superficie del soporte y secando la composición aplicada. Adicionalmente, puede laminarse un protector
25 antiadherente que se describe a continuación. Como alternativa, puede producirse una preparación de cinta: aplicando el líquido en solución o dispersión anteriormente mencionado al que se añade el agente reticulante sobre el protector antiadherente, secando el líquido en solución o dispersión aplicado formando la capa adhesiva sensible a la presión sobre la superficie del protector antiadherente y pegando el soporte sobre la capa adhesiva sensible a la presión.

Los ejemplos del protector antiadherente anteriormente mencionado incluyen: papel cristal, polietileno, polipropileno, poliéster, poli(tereftalato de etileno), poliestireno, película de aluminio, película de polietileno espumada y película de polipropileno espumada y un producto laminado de dos o más seleccionados de ellos y productos obtenidos
30 sometidos a procesamiento con silicona y procesamiento de gofrado. El protector antiadherente tiene un grosor preferiblemente de 10 a 200 μm , más preferiblemente de 25 a 100 μm .

El protector antiadherente anteriormente mencionado es preferiblemente un protector antiadherente compuesto por una resina de poliéster (especialmente poli(tereftalato de etileno) en términos de propiedad de barrera y precio. Adicionalmente, en este caso su grosor es preferiblemente de aproximadamente 25 a 100 μm en términos de
35 manejabilidad.

La aplicación de la composición para formar la capa adhesiva sensible a la presión puede efectuarse con cualquier recubridor usado convencionalmente tal como recubridor por rodillo de huecograbado, recubridor por rodillo inverso, recubridor por rodillo de transferencia, recubridor por rodillo sumergido, un aplicador por barra, recubridor por
40 cuchilla o aplicador por pulverización. La composición anteriormente mencionada se seca preferiblemente por calentamiento desde el punto de vista de, por ejemplo, la aceleración de la reacción de reticulación y la mejora de la eficacia de producción. La temperatura de secado es, por ejemplo, de aproximadamente 40 a aproximadamente 150 $^{\circ}\text{C}$, aunque la temperatura de secado varía dependiendo de la clase de soporte al que se aplica la composición.

La capa adhesiva sensible a la presión formada sobre al menos una superficie del soporte en cada uno de los parches y preparaciones de parche de la presente invención tiene un grosor de preferiblemente 10 a 400 μm , más preferiblemente de 20 a 200 μm , aún más preferiblemente de 30 a 100 μm .

Además, después de la producción del parche o preparación de parche mediante dicho procedimiento como se describe anteriormente, puede efectuarse un envejecimiento a una temperatura mayor o igual a la temperatura ambiente con fines de: completar la reacción de reticulación y mejorar la propiedad de anclaje entre la capa adhesiva sensible a la presión y el soporte. La temperatura de envejecimiento es preferiblemente de 25 a 80 $^{\circ}\text{C}$ y más preferiblemente de 40 a 70 $^{\circ}\text{C}$.

A continuación, se describe la presente invención con detalle mediante ejemplos, a condición de que la presente invención no esté limitada a los ejemplos.

[Ejemplo 1] Parche

55 (1) En primer lugar, se cargaron 70 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo (al que puede hacerse referencia de aquí en adelante como "2-EHA") como monómero (a), 10 partes en peso de *N*-hidroxietilacrilamida (a la que puede hacerse referencia de aquí en adelante como "HEAA") como monómero (b), 20 partes en peso de *N*-vinil-2-pirrolidona (a la que puede hacerse referencia de aquí en adelante como "N-VP" como monómero (c) y 333,3 partes en peso de acetato de etilo como disolvente en un recipiente de reacción dotado de un tubo de refrigeración, un tubo
60 de introducción de gas nitrógeno, una sonda de temperatura, un embudo de adición y una máquina agitadora, y se agitaron entonces los contenidos a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se efectuaba un burbujeo con gas nitrógeno (100 ml/min). Después de eso, se calentaron los contenidos del recipiente de reacción y se añadieron 0,2 partes en peso de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) como iniciador de la polimerización cuando la temperatura de los contenidos alcanzó 60 $^{\circ}\text{C}$. Se efectuó dicho control de que la temperatura de los contenidos se mantenía a 60 $^{\circ}\text{C}$ y se efectuó entonces la polimerización en una corriente de gas nitrógeno durante 6 horas. A continuación, se
65 mantuvo la temperatura a 76 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 horas. Se obtuvo una solución de copolímero acrílico (2-EHA/HEAA/N-

VP= 70/10/20) mediante polimerización en solución basada en el sistema anteriormente mencionado.

(2) Se añadió miristato de isopropilo (MIP) en forma de componente líquido orgánico a la solución de copolímero acrílico obtenida anteriormente en una cantidad de 42,9 partes en peso con respecto a 100 partes en peso (contenido sólido) de copolímero acrílico. Adicionalmente, se añadió un aducto de diisocianato de hexametileno y trimetilolpropano (Coronate HL) como agente reticulante basado en isocianato a la mezcla en una cantidad de 0,5 partes en peso con respecto a 100 partes en peso (contenido sólido) del copolímero acrílico. Por tanto, se preparó una composición para formar una capa adhesiva sensible a la presión.

(3) Se aplicó la composición anteriormente mencionada a la superficie de retirada del protector antiadherente compuesto por una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) que tiene un grosor de 75 μm con un aplicador, y se secó entonces a 100 °C durante 3 minutos. Por tanto, se formó la capa adhesiva sensible a la presión. A continuación, se pegó la superficie de tela no tejida del soporte a la capa adhesiva sensible a la presión anteriormente mencionada. Por tanto, se preparó un parche. Debe indicarse que se usó como soporte un laminado de una película de PET que tiene un grosor de 2 μm y una tela no tejida de PET que tiene una masa por unidad de área de 14 g/m^2 .

[Ejemplo 2] Parche

Se obtuvo un copolímero acrílico (2-EHA/HEAA/N-VP=50/10/40) de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto porque: se usaron 50 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo como monómero (a); se usaron 10 partes en peso de *N*-hidroxiethylacrilamida como monómero (b) y se usaron 40 partes en peso de *N*-vinil-2-pirrolidona como monómero (c). Se preparó la composición para formar la capa adhesiva sensible a la presión y después el parche cada uno con el copolímero acrílico de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Ejemplo comparativo 1] Parche

Se preparó cada uno de una composición para formar la capa adhesiva sensible a la presión y después el parche con un copolímero acrílico de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto porque se obtuvo el copolímero acrílico (2-EHA/HEA/N-VP= 70/10/20) usando éster hidroxietílico de ácido acrílico (al que puede hacerse referencia de aquí en adelante como "HEA") en lugar de *N*-hidroxiethylacrilamida como monómero (b) en el Ejemplo 1.

[Ejemplo comparativo 2] Parche

Se obtuvo un copolímero acrílico (2-EHA/HEAA/N-VP= 50/30/20) de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto porque: se usaron 50 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo como monómero (a); se usaron 30 partes en peso de *N*-hidroxiethylacrilamida como monómero (b); se usaron 20 partes en peso de *N*-vinil-2-pirrolidona como monómero (c) y se usó alcohol isopropílico como disolvente. Se preparó cada uno de una composición para formar una capa adhesiva sensible a la presión y después un parche con el copolímero acrílico de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto porque se usaron 0,5 partes en peso de un agente reticulante quelato de aluminio (ALCH) como agente reticulante.

[Ejemplo comparativo 3] Parche

Se obtuvo un copolímero acrílico (2-EHA/AA/N-VP= 72/3/25) de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto porque: se usaron 72 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo como monómero (a); se usaron 3 partes en peso de ácido acrílico (al que puede hacerse referencia de aquí en adelante como "AA") en lugar del monómero (b) y se usaron 25 partes en peso de *N*-vinil-2-pirrolidona como monómero (c). Se prepararon cada uno de una composición para formar una capa adhesiva sensible a la presión y después un parche con el copolímero acrílico de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Se determinó la fracción de gel de la capa adhesiva sensible a la presión de cada uno de los parches anteriormente mencionados de los Ejemplos 1 y 2 y los Ejemplos comparativos 1 a 3. Además, se midieron la fuerza adhesiva sensible a la presión, la fuerza de retención, el valor de pegajosidad de esfera y la fuerza de retirada a carga constante de cada uno de los parches, y se sometió el parche a un ensayo de capacidad de fijación a tubo. Debe indicarse que se midió la "fuerza de retención" como indicador de la fuerza cohesiva del adhesivo sensible a la presión, y se usó el valor de "pegajosidad de esfera" como indicador de si el parche caía o no con dificultad de la piel cuando se aplicaba una carga externa a una superficie expuesta del soporte al inicio de pegar el parche a la piel. Además, se midió la "fuerza de retirada a carga constante" como indicador de la propiedad de pegamiento. Las evaluaciones anteriormente mencionadas se consideran evaluaciones alternativas para la fuerza de fijación cuando se fijan tubos médicos o similares, de la capacidad de fijación cuando se pega el parche a la piel y similares. Cuanto mejores son las evaluaciones, más excelente es el parche como parche tal como cinta médica. Se describen a continuación un procedimiento de medida de la fracción de gel anteriormente mencionada, procedimientos de medida y evaluación de la fuerza adhesiva sensible a la presión y similares y un procedimiento para el ensayo de la capacidad de fijación a tubo.

<Fracción de gel>

(1) Se cortaron cada uno de los parches de los ejemplos y los ejemplos comparativos en una muestra con un área de 9 cm² y se midió entonces el peso (W₁) de su capa adhesiva sensible a la presión. A continuación, se pegó la muestra anteriormente mencionada a una película porosa de resina de tetrafluoroetileno (PTFE) (fabricada por NITTO DENKO CORPORATION, nombre comercial: "TEMISH"), y se sumergió entonces el resultado en 100 ml de acetato de etilo durante 72 horas.

(2) Se sacó la muestra del acetato de etilo, se secó y se midió entonces el peso (W₂) de su capa adhesiva sensible a la presión. A continuación, se calculó la fracción de gel a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Fracción de gel (\%)} = (W_2 \times 100) / (W_1 \times A/B)$$

en que A representa el peso de copolímero acrílico y agente reticulante y B representa el peso del copolímero acrílico, plastificante y agente reticulante.

<Fuerza adhesiva sensible a la presión>

(1) Se cortaron cada uno de los parches de los ejemplos y ejemplos comparativos de modo que tuvieran una anchura de 12 mm. Por tanto, se produjeron piezas de ensayo. Se usó como adherente una placa de Bakelite limpia lavada con un residuo limpio impregnado con acetona.

(2) Se pegó suavemente cada una de las piezas de ensayo anteriormente mencionadas al adherente anteriormente mencionado y se pegó entonces al adherente anteriormente mencionado pasando un rodillo de 2 kg por encima de la pieza de ensayo dos veces. Se almacenó el resultado a 23 °C durante 30 minutos.

(3) Se midió la fuerza de retirada [N/12 mm] en un entorno de medida que tiene una temperatura de 23 °C y una humedad relativa del 65 % con un medidor de tracción en condiciones de velocidad de tracción de 300 mm/min y un ángulo de retirada de 180°.

(4) Para confirmar que la adhesión sensible a la presión de cada pieza de ensayo tiene suficiente fuerza cohesiva, se observó la presencia o ausencia de residuo adhesivo sobre el adherente después de la medida de la fuerza de retirada.

<Fuerza de retención >

(1) Se produjo una pieza de ensayo cortando cada uno de los parches de los ejemplos y los ejemplos comparativos a un tamaño que mide 10 mm de ancho por 50 mm de largo. Se usó como adherente una placa de Bakelite limpia lavada con un residuo limpio impregnado con acetona.

(2) Se retiró el protector antiadherente de cada una de las piezas de ensayo anteriormente mencionadas y se pegó entonces el resto al adherente anteriormente mencionado para tener un área de adhesión que mide 10 mm de ancho por 20 mm de largo pasando un rodillo de 2 kg una vez de manera oscilante. Se almacenó el resultado a 40 °C durante 20 minutos.

(3) Se inclinó el adherente anteriormente mencionado en un entorno que tiene una temperatura de 40 °C, se aplicó una carga de 300 g al extremo libre de la pieza de ensayo anteriormente mencionado y se dejó reposar entonces el resultado. Después de la aplicación de la carga anteriormente mencionada, se midió el tiempo necesario para que la pieza de ensayo cayera del adherente.

<Valor de pegajosidad de esfera>

(1) Se midió el valor de pegajosidad de esfera de acuerdo con el código industrial japonés (JIS) Z0237, a condición de que, en este ensayo, se usara un producto obtenido troquelando cada uno de los parches de los ejemplos y ejemplos comparativos a un tamaño que mide 50 mm de ancho por 50 mm de largo como pieza de ensayo por conveniencia de muestra.

(2) Se dispuso la pieza de ensayo en un aparato de rodadura de esfera que tiene un ángulo de inclinación de 30° en condiciones de temperatura de 23 °C y una humedad relativa del 65 %, de modo que se expusiera su superficie adhesiva sensible a la presión. Se fijó entonces la pieza de ensayo de modo que no surgiera ninguna diferencia de paso entre la pieza de ensayo y la porción de entrada. A continuación, se hicieron rodar esferas con diferentes diámetros sobre la pieza de ensayo y se definió entonces el diámetro máximo (n° de esfera) en detenerse durante 5 segundos o más como el valor de pegajosidad de esfera de la pieza de ensayo

<Fuerza de retirada a carga constante >

(1) Se produjo una pieza de ensayo cortando cada uno de los parches de los ejemplos y ejemplos comparativos con un tamaño que mide 12 mm de ancho por 70 mm de largo. Se usó como adherente una placa obtenida pegando con una cinta de doble cara una película de colágeno desgrasado estirado sobre una placa de Bakelite limpia lavada con un residuo limpio impregnado con acetona.

(2) Se retiró el protector antiadherente de la pieza de ensayo anteriormente mencionada y se pegó entonces el resto al adherente anteriormente mencionado pasando un rodillo de 2 kg una vez de manera oscilante. Se retiró una terminación de la pieza de ensayo pegada que tenía una longitud de 20 mm y se pegó entonces al centro de la pieza de ensayo retirada un enganche para suspender una carga (en posición distante de la terminación en 10 mm). Se dobló la pieza de ensayo retirada con el enganche como una línea curva y se pegaron entonces las partes resultantes de la capa adhesiva sensible a la presión entre sí. Después de almacenar el resultado a 23 °C durante 30 minutos, se puso el adherente en un aparato de medida de modo que el adherente estuviera horizontal al suelo y se dispuso la pieza de ensayo debajo del adherente. Se aplicó una carga de 15 g al enganche para suspensión de una carga de la pieza de ensayo descrita anteriormente. Después de un periodo de 1 hora desde la aplicación, se midió la distancia de desplazamiento y se calculó entonces la velocidad de desplazamiento [mm/min].

<Ensayo de capacidad de fijación en tubo >

(1) Se troqueló cada uno de los parches de los ejemplos y ejemplos comparativos en una muestra que medía 12 mm de ancho por 55 mm de largo. Se dobló en forma de U un tubo de caucho con un diámetro de 5 mm, un grosor de pared de 1 mm y una longitud de 70 mm y se fijó entonces sobre la porción del antebrazo de un panelista voluntario mientras que una de las muestras anteriormente mencionadas cubría el tubo de modo que cruzara dos sitios del tubo. Después de la fijación, se midió el tiempo requerido para que el tubo de caucho cayera de la piel.

(2) Se evaluó el caso en que el tiempo requerido para que el tubo de caucho cayera de la piel era de 8 horas o más como o, se evaluó el caso en que el tiempo era de 1 hora o más y menos de 8 horas como Δ y se evaluó el caso en que el tiempo era menor de 1 hora como x.

La Tabla 1 muestra los resultados de las medidas y evaluaciones descritas anteriormente.

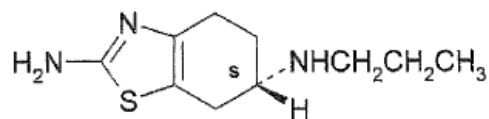
[Tabla 1]

Muestra	Fracción de gel	Fuerza adhesiva sensible a la presión	Fuerza de retención	Valor de pegajosidad de esfera	Fuerza de retirada a carga constante	Capacidad de fijación a tubo
	Peso (%)	(N/12 mm)	(min)	(nº de esfera)	(mm/min)	Evaluación
Ejemplo 1	90,5	1,04	> 12 h	13	0,11	o
Ejemplo 2	90,0	2,07	> 12 h	11	0,05	o
Ejemplo comparativo 1	95,1	0,72	99,5	10	3,34	x
Ejemplo comparativo 2	9,2	0,51	> 12 h	No se detienen esferas	No se pega al adherente	x
Ejemplo comparativo 3	74,9	1,20	> 12 h	16	0,06	o

Como se muestra en la Tabla 1, los parches del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 que contienen, en su capa adhesiva sensible a la presión, el copolímero acrílico obtenido a partir de componentes monoméricos que contienen cantidades específicas de 2-EHA and HEAA, tenían una alta fuerza adhesiva sensible a la presión, una alta fuerza de retención y un alto valor de pegajosidad de esfera, y eran excelentes en la fuerza de retirada a carga constante y la capacidad de fijación a tubo en comparación con el parche del ejemplo comparativo 1 que contiene, en su capa adhesiva sensible a la presión, el copolímero acrílico obtenido a partir de los componentes monoméricos que contienen HEA en lugar de HEAA o el parche del ejemplo comparativo 2 que contiene, en su capa adhesiva sensible a la presión, el copolímero acrílico obtenido a partir de los componentes monoméricos que contienen una gran cantidad de HEAA. Esas características eran cercanas a las del parche del ejemplo comparativo 3 que contiene, en su capa adhesiva sensible a la presión, el copolímero acrílico obtenido a partir de los componentes monoméricos que contienen 3 partes en peso de AA.

[Ejemplo 3] Preparación de parche

(1) Se añadió pramipexol como fármaco a la solución de copolímero acrílico usada en la preparación del parche del ejemplo 1 en una cantidad de 5,3 partes en peso con respecto a 100 partes en peso (contenido sólido) del copolímero acrílico. Adicionalmente, se añadió palmitato de isopropilo (PIP) en forma de componente líquido orgánico a la mezcla en una cantidad de 72,7 partes en peso con respecto a 100 partes en peso (contenido de sólidos) del copolímero acrílico. Por tanto, se preparó una composición para formar una capa adhesiva sensible a la presión. Debe indicarse que el pramipexol tiene un grupo amino primario y un grupo amino secundario en su molécula, como se muestra en la siguiente fórmula (III).



(III)

5 (2) Se aplicó la composición anteriormente mencionada para formar la capa adhesiva sensible a la presión a la superficie de retirada de un protector antiadherente compuesto por película de poli(tereftalato de etileno) (PET) que tiene un grosor de 75 µm con un aplicador, y se secó entonces a 80 °C durante 5 minutos. Después de ello, se pegó al resultado una película de PET que tiene un grosor de 25 µm como soporte. Por tanto, se preparó una preparación de parche (no reticulada).

[Ejemplo comparativo 4] Preparación de parche

10 (1) Se añadieron a acetato de etilo en atmósfera de gas inerte 72 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 25 partes en peso de *N*-vinil-2-pirrolidona, 3 partes en peso de ácido acrílico y 0,2 partes en peso de azobisisobutironitrilo, y se mezclaron entonces los contenidos. Se sometió la mezcla a polimerización en solución a 60 °C. Se obtuvo por tanto una solución (contenido sólido: 28 % en peso) de un copolímero acrílico (2-EHA/AA/N-VP= 72/3/25).

15 (2) Como en el ejemplo 3, se preparó una preparación de parche que contiene pramipexol como fármaco con la solución anteriormente mencionada de copolímero acrílico (no reticulado).

<Evaluación de la permeabilidad a fármaco>

20 Se evaluó en cada una de las preparaciones de parche del Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 4 su permeabilidad a fármaco. Es decir, se colocó piel extirpada de ratón lampiño en una celda de difusión vertical, se aplicaron cada una de las preparaciones de parche anteriormente mencionadas a la celda donante y se aplicó solución salina fisiológica a la celda receptora. Se recuperó una parte del líquido receptor a un intervalo de tiempo predeterminado y se determinó entonces la cantidad de pramipexol que había permeado mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se efectuó la HPLC en las siguientes condiciones.

(Condiciones de medida de HPLC)

30 Columna: TSK-gel ODS-80Ts QA (5 µm, 150 x 4,6 mm de DI; TOSOH)
 Fase móvil: una solución acuosa de trietilamina al 1 % (que tiene un pH de 7,0)/metanol (80:20)
 Temperatura de columna: 40 °C
 Caudal: 0,7 ml/min
 Detector: Un absorciómetro UV (que tiene una longitud de onda de medida de 262 nm)

35 La FIG. 1 ilustra los resultados de la evaluación de la permeabilidad a fármaco. Como resulta evidente por la FIG. 1, se observó que el pramipexol permeaba la piel suficientemente en la preparación de parche del Ejemplo 3. En contraposición, en la preparación de parche del Ejemplo comparativo 4 que contiene, en su capa adhesiva sensible a la presión, el copolímero acrílico obtenido a partir de componentes monoméricos que contienen 3 partes en peso de AA, la permeabilidad cutánea del pramipexol era mala y la cantidad de permeación acumulada después de 48 horas era aproximadamente la mitad de la del caso de la preparación de parche del Ejemplo 3.

45 Como se describe anteriormente, la presente invención proporciona el siguiente parche y preparación de parche. Es decir, cada uno de los parches y preparaciones de parche tiene una fuerza cohesiva suficiente, no causa un residuo adhesivo en el momento de la retirada, muestra una buena adhesión a la piel y un bajo estímulo a la piel y tiene un tacto suave al pegar. Además, cuando se incorpora un fármaco o similar, puede suprimirse su desnaturalización o similar. Por lo tanto, cada uno de los parches y preparaciones de parche de la presente invención es particularmente adecuado con los fines de, por ejemplo, proteger la piel y administrar el fármaco por vía transdérmica.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de parche que comprende:
un soporte; y
una capa adhesiva sensible a la presión sobre al menos una superficie del soporte,
5 en la que:
la capa adhesiva sensible a la presión contiene un fármaco básico que puede administrarse por vía transdérmica y un copolímero acrílico obtenido copolimerizando los componentes monoméricos que contienen
(a) al menos una clase de monómero de éster alquílico del ácido (met)acrílico y
(b) al menos una clase de monómero de *N*-hidroxialquil(met)acrilamida;
10 siendo el contenido de monómero de éster alquílico del ácido (met)acrílico (a) con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos de 50 a 90 % en peso, y siendo el contenido de monómero de *N*-hidroxialquil(met)acrilamida (b) con respecto a la cantidad total de 1 a 20 % en peso; y estando los componentes monoméricos sustancialmente exentos de monómero que tiene un grupo carboxilo.
- 15 2. Una preparación de parche según la reivindicación 1, en la que se obtiene el copolímero acrílico copolimerizando los componentes monoméricos que contienen adicionalmente un monómero basado en vinilo (c).
3. Una preparación de parche según la reivindicación 2, en la que el contenido del monómero basado en vinilo (c) es de 1 a 40 % en peso con respecto a la cantidad total de componentes monoméricos.
20
4. Una preparación de parche según la reivindicación 1, en la que la capa adhesiva sensible a la presión contiene adicionalmente un componente líquido orgánico.
5. Una preparación de parche según la reivindicación 1, en la que la capa adhesiva sensible a la presión está
25 reticulada.

Fig. 1

