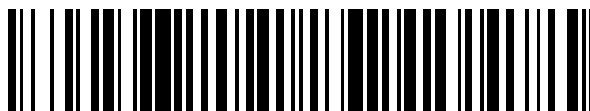


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 063**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61K 47/04** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2012 PCT/JP2012/052306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12105618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2012 E 12742140 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2671593**

54 Título: **Preparación de parche**

30 Prioridad:  
**02.02.2011 JP 2011021201**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**07.08.2017**

73 Titular/es:  
**NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)**  
**1-2, Shimohozumi 1-chome Ibaraki-shi**  
**Osaka 567-8680, JP**

72 Inventor/es:  
**OKADA, YASUAKI;**  
**OKADA, KATSUHIRO;**  
**NISHIMURA, MASATO y**  
**KAWAHARADA, YUJI**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 629 063 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Preparación de parche

### Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una preparación de parche para utilizarse mediante adherencia a una superficie de la piel o superficie mucosa.

### Antecedentes de la invención

10 En un intento de mitigar la irritación de la piel por un adhesivo, se conoce convencionalmente una preparación de parche que tiene una capa adhesiva con un componente líquido añadido compatible con el adhesivo. Sin embargo, una preparación de parche que contiene un adhesivo con tal componente líquido añadido provoca fácilmente problemas tales como transferencia de un componente líquido a una superficie de adherencia (piel y membrana mucosa serán un objetivo de adhesión) o un soporte, y similares, dependiendo del objeto de uso. Así, por ejemplo, el documento de patente 1 describe, como un adhesivo para tratar tales problemas, una capa adhesiva en donde 40-80% en peso del adhesivo se insolubiliza mediante reticulación y enseña que dicha capa adhesiva muestra una fuerza cohesiva mejorada, mientras que tiene una fuerza adhesiva apropiada. Sin embargo, incluso tal capa adhesiva puede estar asociada con un problema de adhesividad disminuida de la capa adhesiva en presencia de un componente de sudor debido a sudoración. El documento de patente 2 describe un adhesivo que evita el problema mencionado añadiendo cloruro metálico a la capa adhesiva e impide una disminución en la fuerza cohesiva de la capa adhesiva incluso en presencia de un componente de sudor debido a la sudoración. Sin embargo, no considera impartir una fuerza adhesiva suficiente a una capa adhesiva, y tal capa adhesiva tenía un espacio para mejora adicional.

[Lista de documentos]

[Documentos de patente]

Documento de patente 1: JP-A-H6-319793

- 25 Documento de patente 2: JP-A-2007-16019

El documento EP 2036559 describe una preparación de cinta que comprende blonanserina en una capa adhesiva no acuosa que comprende poliacrilato y ácido láctico.

30 El documento EP A 1757309 propone un artículo adhesivo que comprende un soporte y una capa adhesiva dispuesta sobre al menos un lado del soporte, en donde la capa adhesiva está formada a partir de una base adhesiva que no contiene sustancialmente gelatina y contiene agar fácilmente soluble.

### Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

35 En vista de la situación anteriormente mencionada, el problema a resolver por la presente invención es proporcionar una preparación de parche suficientemente mejorada no sólo en la fuerza cohesiva de una capa adhesiva y permeabilidad de la piel a un fármaco, sino también en la adhesividad en presencia de agua.

Medios para resolver los problemas

40 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de resolver los problemas anteriormente mencionados y encontraron que el problema anteriormente mencionado se puede resolver mediante la adición de ácido láctico y aluminometasilicato de magnesio a una capa adhesiva, que resultó en la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

- 1) Una preparación de parche según la reivindicación 1.
- 45 2) La preparación de parche del punto anteriormente mencionado 1), en donde el contenido de ácido láctico en la capa adhesiva es 0,1-10% en peso del peso total de la capa adhesiva.
- 3) La preparación de parche de los puntos anteriormente mencionados 1) ó 2), en donde la capa adhesiva contiene 0,03-7 partes en peso de aluminometasilicato de magnesio por 1 parte en peso de ácido láctico.
- 50 4) La preparación de parche de una cualquiera de los puntos anteriormente mencionados 1)-3), en donde el aluminometasilicato de magnesio es un óxido compuesto amorfo en donde el aluminio, el magnesio y un átomo de silicio son polimerizados tridimensionalmente a través de un átomo de oxígeno.

- 5) La preparación de parche de una cualquiera de los puntos anteriormente mencionados 1)-4), en donde el fármaco, excluida la 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina y una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo, es un fármaco básico.

### Efecto de la invención

La preparación de parche de la presente invención puede potenciar un efecto de penetración en la piel de un fármaco, ya que la capa adhesiva contiene el fármaco y el ácido láctico. Aunque las preparaciones convencionales de este tipo que contienen ácido láctico tienden a despegarse fácilmente, ya que la adhesividad disminuye en presencia de agua, la preparación de parche de la presente invención puede suprimir una disminución en la adhesividad de la preparación de parche en presencia de agua y puede suprimir una antiadherencia de la piel y similares, ya que la capa adhesiva contiene además aluminometasilicato de magnesio. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar una preparación de parche superior tanto en la permeabilidad de la piel a un fármaco como en la adhesividad en presencia de agua.

### Descripción de realizaciones

La presente invención se explica a continuación refiriéndose a realizaciones preferibles de la misma.

La preparación de parche de la presente invención contiene un fármaco, un polímero acrílico, ácido láctico y aluminometasilicato de magnesio en una capa adhesiva.

El fármaco a estar contenido en la preparación de parche de la presente invención no está particularmente limitado mientras se excluyan la 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina (nombre genérico "blonanserina") y una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo, y es preferible un fármaco absorbible transdérmicamente, que puede ser administrado a mamíferos tales como seres humanos y similares a través de la piel. Ejemplos específicos de tal fármaco incluyen anestésicos generales, sedantes hipnóticos, fármacos antiepilépticos, fármacos antilogísticos analgésicos, antipiréticos, fármacos antivertiginosos, fármacos antipsicóticos, fármacos del sistema nervioso central, fármacos antidemencia, anestésicos locales, relajantes del músculo esquelético, fármacos autonómicos, fármacos antiespasmódicos, fármacos antiparkinsonianos, fármacos antihistamínicos, estimulantes cardíacos, fármacos para arritmia, fármacos diuréticos, hipotensores, fármacos vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, para la arteriosclerosis, fármacos para el sistema circulatorio, expectorante antitusivo, fármacos hormonales, fármacos externos para enfermedades purulentas, fármacos analgésicos-antipruriginosos-estípticos-antiinflamatorios, fármacos para enfermedades parasitarias de la piel, fármacos hemostáticos, fármacos para tratamiento de gota, fármacos para diabetes, agentes antitumorales, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, estupefacientes, ayuda para dejar de fumar y similares.

El fármaco incluye no sólo fármacos en forma de una base libre, sino también sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Aunque tal sal no está particularmente limitada, los ejemplos de la misma incluyen, pero no se limitan a, formiato, acetato, lactato, adipato, citrato, tartrato, metanosulfonato, fumarato, maleato y similares y ejemplos de sales de adición de ácido con ácido inorgánico incluyen clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y similares. En la presente invención, el fármaco puede ser un solvato, un hidrato o un anhidrato.

La presente invención es particularmente ventajosa cuando el fármaco reacciona con un agente reticulante altamente reactivo (p. ej., isocianato, sal metálica, epóxido, etc.) durante el tratamiento de reticulación de la capa adhesiva para provocar desnaturalización del agente reticulante y del propio fármaco. Ejemplos de tal fármaco incluyen fármacos que tienen uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo alcohólico, un grupo tiol, un grupo hidroxilo fenólico y un grupo amino (p.ej., primario (-NH<sub>2</sub>), secundario (NHR), terciario (-NRR')).

La presente invención es particularmente ventajosa cuando el fármaco es un fármaco básico que tiene un grupo básico. Ejemplos de tal fármaco incluyen fármacos que tienen uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo alcohólico, un grupo tiol, un grupo hidroxilo fenólico y un grupo amino (p.ej., primario (-NH<sub>2</sub>), secundario (NHR), terciario (-NRR')). En la presente invención, se añade a la capa adhesiva ácido láctico que es un aditivo ácido. Cuando un fármaco básico y un aditivo ácido están copresentes en una capa adhesiva, se puede transferir una sal producida a partir del fármaco básico y el aditivo ácido a la interfase entre la capa adhesiva y la piel y actuar como un tensioactivo, por lo que la preparación de parche se puede separar en agua. Sin embargo, cuando se añade aluminometasilicato de magnesio a la capa adhesiva, la sal se mantiene mediante aluminometasilicato de magnesio y se puede evitar su transferencia a la interfase entre la capa adhesiva y la piel.

En la preparación de parche de la presente invención, el fármaco es preferiblemente un fármaco sólido. El fármaco sólido aquí significa un fármaco que es sólido a temperatura ambiente (25°C), es decir, un fármaco que tiene un punto de fusión no menor que 25°C. El punto de fusión aquí es un valor según la calorimetría diferencial de barrido (DSC). En comparación con fármacos líquidos que tienden a resistir la liberación desde una capa adhesiva ya que adsorben aluminometasilicato de magnesio, un fármaco sólido es particularmente ventajoso en la presente invención

ya que no muestra tal tendencia. Además, un fármaco sólido no desaparece fácilmente de la capa adhesiva durante la conservación de la preparación de parche.

5 El fármaco está presente en la capa adhesiva en una cantidad suficiente para proporcionar los resultados deseados en el tratamiento de enfermedad, condición o trastorno, por ejemplo, el efecto terapéutico deseado, al que se hace referencia como una cantidad eficaz en la presente invención. La cantidad eficaz del fármaco significa, por ejemplo, una cantidad del fármaco que proporciona una concentración del fármaco en sangre inferior a un nivel tóxico y suficiente para proporcionar un efecto seleccionado durante un tiempo predeterminado. Tal cantidad puede ser determinada con facilidad por los expertos en la técnica. Aunque la cantidad eficaz varía dependiendo del área de la preparación de parche, preferiblemente no es menor de 0,1% en peso, más preferiblemente no menor de 0,5% en peso, particularmente preferiblemente no menor de 0,8% en peso, con respecto al peso total de la capa adhesiva. Ya que una cantidad excesiva puede ejercer una influencia adversa sobre la propiedad de la capa adhesiva, preferiblemente no es más de aproximadamente 50% en peso, más preferiblemente no más de aproximadamente 40% en peso, particularmente preferiblemente no más de aproximadamente 30% en peso.

15 El ácido láctico contenido en la capa adhesiva puede ser cualquiera, siempre que se utilice generalmente en el campo técnico. Puede ser ácido láctico DL que es un racemato, o ácido láctico L o ácido láctico D que es una sustancia ópticamente activa. Desde el aspecto de fácil disponibilidad, el ácido láctico DL es preferible. Particularmente, desde el aspecto de fluidez, el ácido láctico DL es preferible. Aunque el contenido de ácido láctico en la capa adhesiva se puede determinar apropiadamente y no está particularmente limitado, es preferiblemente 0,1-20 10% en peso del peso total de la capa adhesiva. Cuando es inferior a 0,1% en peso, no se puede transferir una cantidad eficaz del fármaco a la sangre. Cuando supera el 10% en peso, la fuerza cohesiva de la capa adhesiva puede disminuir. En consideración a la influencia sobre la irritación de la piel, el ácido láctico se usa más preferiblemente a no más de 6% en peso, más preferiblemente no más de 5% en peso.

25 El aluminometasilicato de magnesio está disponible bajo el nombre comercial de, por ejemplo, Neusilin de Fuji Chemical Industry. Además, el aluminometasilicato de magnesio es preferiblemente un óxido compuesto amorfo de átomos de aluminio, magnesio y silicio, que se polimerizan tridimensionalmente a través de un átomo de oxígeno. Tal óxido compuesto es más específicamente aluminometasilicato de magnesio representado por la fórmula:  $Al_2O_3/aMgO/ bSiO_2 \cdot nH_2O$  en donde  $a=0,3-3$  y  $b=0,3-5$ . Debido a su estructura porosa, se considera que tal aluminometasilicato de magnesio actúa más ventajosamente cuando se mejora la adhesividad en presencia de agua. 30

Aunque el contenido de aluminosilicato de magnesio en la capa adhesiva se puede fijar apropiadamente y no está particularmente limitado, es preferiblemente 0,03-7 partes en peso con relación a 1 parte en peso de ácido láctico en la capa adhesiva. Cuando es inferior a 0,03 partes en peso, la preparación de parche puede separarse en agua. Cuando exceda de 7 partes en peso, no se puede conseguir adhesividad suficiente. El contenido de aluminometasilicato de magnesio es más preferiblemente 0,03-5 partes en peso en consideración a un mantenimiento suficiente de la fuerza de adhesión a la piel. 35

La presente invención contiene un polímero acrílico como adhesivo en la capa adhesiva. Preferiblemente, el adhesivo está constituido preferiblemente por un polímero acrílico solo. Cuando un polímero adhesivo distinto de un polímero acrílico está contenido como adhesivo, el polímero adhesivo distinto de un polímero acrílico está contenido en no más de 10% en peso con relación al peso total del adhesivo en la capa adhesiva (el polímero acrílico es 90% en peso o más). Ejemplos del polímero adhesivo distinto de un polímero acrílico incluyen polímeros adhesivos de caucho, polímeros adhesivos de silicona y similares. 40

El polímero acrílico en la presente invención es un polímero acrílico que contiene una unidad de (met)acrilato de alquilo como componente principal (unidad constituyente principal). El polímero acrílico que contiene una unidad (met)acrilato de alquilo como componente principal (unidad constituyente principal) es un copolímero de (met)acrilato de alquilo como componente principal (primer componente monómero) y un monómero vinílico que tiene un grupo funcional capaz de estar implicado en una reacción de reticulación (segundo componente monómero), y un copolímero en donde otro monómero (tercer componente monómero) se polimeriza adicionalmente es particularmente preferible en vista de la adhesividad a la piel humana y la propiedad de disolución del fármaco durante la producción de una preparación. 45 50

Ejemplos del (met)acrilato de alquilo anteriormente mencionado (el primer componente monómero) incluyen el (met)acrilato de alquilo en donde el grupo alquilo es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene un número de carbonos de 1 a 18 (p. ej., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, n-heptilo, cicloheptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, ciclooctilo, n-nonilo, ciclononilo, n-decilo, ciclodecilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo y similares), y similares preferiblemente (met)acrilato de alquilo, en el que el grupo alquilo es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene un número de carbonos de 4 a 18 (p.ej., n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, n-heptilo, cicloheptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, ciclooctilo, n-nonilo, ciclononilo, n-decilo, ciclodecilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo y similares). Para conferir particularmente adhesividad a temperatura ambiente, es preferible el uso de un componente monómero que disminuye la temperatura de transición vítrea del polímero. Así, (met) acrilato de alquilo en donde el grupo alquilo es un grupo 55 60

alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene un número de carbonos de 4 a 8 (p.ej., n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, ciclohexilo, 3-metilpentilo, n-heptilo, cicloheptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, ciclooctilo y similares) es más preferible, y (met) acrilato de alquilo en donde el grupo alquilo es n-butilo, 2-etilhexilo o ciclohexilo es particularmente preferible.

Los ejemplos específicos particularmente preferibles de (met)acrilato de alquilo (primer componente monómero) incluyen acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de 2-etilhexilo, acrilato de ciclohexilo, metacrilato de ciclohexilo y acrilato de 2-etilhexilo es lo más preferible. Estos (met)acrilatos de alquilo (primer componente monómero) se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

En el monómero de vinilo anteriormente mencionado que tiene un grupo funcional capaz de participar en una reacción de reticulación (el segundo componente monómero), los ejemplos del grupo funcional capaz de participar en una reacción de reticulación incluyen un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo vinilo y similares, preferiblemente un grupo hidroxilo y un grupo caboxi. Ejemplos específicos de dicho monómero (el segundo componente monómero) incluyen (met)acrilato de hidroxietilo, (met)acrilato de hidroxipropilo, ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido metacónico, ácido citracónico, ácido glutacónico y similares. De éstos, el ácido acrílico, el ácido metacrílico y el acrilato de hidroxietilo son preferibles, y el ácido acrílico es lo más preferible, ya que están fácilmente disponibles. Una o más clases de estos monómeros (el segundo componente monómero) se pueden utilizar en combinación.

Además, el otro monómero anteriormente mencionado (el tercer componente monómero) se utiliza principalmente para ajustar la fuerza cohesiva de la capa adhesiva, ajustar la solubilidad y capacidad de liberación de un fármaco (compuesto A o una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable del mismo) y similares. Ejemplos del monómero (el tercer componente monómero) incluyen ésteres vinílicos tales como acetato de vinilo, propionato de vinilo y similares; éteres vinílicos tales como metil vinil éter, etil vinil éter y similares; amidas vinílicas tales como N-vinil-2-pirrolidona, N-vinilcaprolactama y similares; alcoxi (met)acrilatos tales como (met)acrilato de metoxietilo, (met)acrilato de etoxietilo, (met)acrilato de tetrahidrofurfurilo y similares; monómeros que contienen grupos hidroxilo, tales como (met)acrilato de hidroxipropilo, acrilato de  $\alpha$ -hidroximetilo y similares; derivados de ácido (met)acrílico que tienen un grupo amida tal como (met)acrilamida, dimetil (met)acrilamida, N-butil (met)acrilamida, N-metilol (met)acrilamida y similares; (met)acrilatos de aminoalquilo tales como (met)acrilato de aminoetilo, (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de terc-butilaminoetilo y similares; (met)acrilatos de alcoxiálquilenglicol tales como (met)acrilato de metoxietilenglicol, (met)acrilato de metoxidietilenglicol, (met)acrilato de metoxipolietilenglicol, (met)acrilato de metoxipolipropilenglicol y similares; (met)acrilonitrilo; los monómeros que contienen grupo sulfo tales como el ácido estireno sulfónico, el ácido alil sulfónico, el (met)acrilato de sulfopropilo, el ácido (met)acriloiloxinaftalenosulfónico, el ácido acrilamidametilsulfónico y similares; monómeros que contienen grupos vinilo tales como vinilpiperidona, vinilpirimidina, vinilpiperazina, vinilpirrol, vinilimidazol, viniloxazol, vinilmorfolina, etc., y similares. Entre estos, se prefieren ésteres de vinilo y amidas de vinilo, el éster de vinilo es preferiblemente acetato de vinilo y la vinil amida es preferiblemente N-vinil-2-pirrolidona. Una o más tipos de estos monómeros (el tercer componente monómero) se pueden usar en combinación.

Cuando el polímero acrílico es un copolímero de (met)acrilato de alquilo (el primer componente monómero) y un monómero vinílico que tiene un grupo funcional capaz de participar en una reacción de reticulación (el segundo componente monómero), la proporción de copolimerización (primer componente monómero/segundo componente monómero) es 85-99% en peso/1-15% en peso, preferiblemente 90-99% en peso/1-10% en peso.

Cuando el polímero acrílico es un copolímero de (met)acrilato de alquilo (el primer componente monómero), un monómero vinílico que tiene un grupo funcional capaz de participar en una reacción de reticulación (el segundo componente monómero) y un monómero distinto de éstos (el tercer componente monómero), la proporción de copolimerización (primer componente monómero/segundo componente monómero/tercer componente monómero) es 40-94% en peso/1-15% en peso/5-50% en peso, preferiblemente 50-89% en peso/1-10% en peso/10-40% en peso.

Aunque la reacción de polimerización de un polímero acrílico se puede realizar por un método conocido per se y no está particularmente limitada, por ejemplo, se puede mencionar un método que incluye hacer reaccionar el monómero anteriormente mencionado en un disolvente (p.ej. acetato de etilo y similares) en presencia de un iniciador de polimerización (p.ej., peróxido de benzoilo, azobisisobutironitrilo y similares) a 50-70°C durante 5-48 horas.

El polímero acrílico en la presente invención es particularmente preferible un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/ácido acrílico/N-vinil-2-pirrolidona, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/2-hidroxietilacrilato/acetato de vinilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/ácido acrílico y similares, más preferiblemente un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/ácido acrílico/N-vinil-2-pirrolidona.

Aunque la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico en la presente invención también varía dependiendo de la composición de copolímero, generalmente es preferiblemente de -100 a -10° C, más preferiblemente de -90 a -20°C, desde el aspecto de adhesividad de una preparación de parche. La temperatura de transición vítrea es un valor medido por un calorímetro diferencial de barrido.

En la preparación de parche de la presente invención, el contenido del adhesivo (polímero adhesivo) en la capa adhesiva es preferiblemente 20-90% en peso, más preferiblemente 30-80% en peso, del peso total de la capa adhesiva.

- 5 En la preparación de parche de la presente invención, un componente líquido orgánico puede estar contenido en la capa adhesiva para dar una sensación suave a la capa adhesiva, reducir dolor e irritación (irritación física) debido a la fuerza de adhesión cuando se retira el parche adhesivo de la piel y similares.

Dicho componente líquido orgánico se puede utilizar sin ninguna limitación particular, siempre y cuando el propio componente sea líquido a temperatura ambiente (25°C), muestre una acción plastificante y sea compatible con el polímero acrílico anteriormente mencionado. El componente líquido orgánico suaviza la capa adhesiva y reduce la irritación física de la piel debido a la preparación del parche. Ejemplos específicos del componente líquido orgánico incluyen éster de ácido graso (de aquí en adelante también abreviado como "éster de ácido graso "C8-18(12-16)-C1-18") tales como miristato de isopropilo, laurato de etilo, palmitato de isopropilo, oleato de etilo, laurato de isoestearilo, miristato de isotridecilo, palmitato de octilo y similares que se forma a partir de un ácido graso que tiene un número de carbonos de 8 a 18 (preferiblemente 12-16) y un alcohol monohídrico que tiene un número de carbonos de 1 a 18; ácido graso que tiene un número de carbonos de 8 a 9 (por ejemplo, ácido caprílico (ácido octanoico, C8), ácido pelargónico (ácido nonanoico, C9) y similares); éster de ácido graso de glicerina (preferiblemente, éster de glicerol formado a partir de ácido graso que tiene un número de carbonos de 8-12 (puede ser uno cualquiera de monoglicérido, diglicérido y triglicérido)); glicoles tales como etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, polipropilenglicol y similares; grasas y aceites tales como aceite de oliva, aceite de ricino, escualeno y similares; disolvente orgánico tal como dimetil sulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilauril amida, dodecil pirrolidona, isosorbitol, alcohol oleico, N-metil-2-pirrolidona y similares; tensioactivo líquido tal como aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, alcohol octílico, mono-p-isoocetil fenil éter de polietilenglicol, α-monoisoestearil gliceril éter, lauromacrogol, alcohol láurico, sesquioleato de sorbitán, polioxietileno alquil éter sulfato sódico, polioxietileno alquil éter sulfato sódico, alquilnaftalenosulfonato de sodio, polioxietilenooleil amina, polioxietileno oleil éter fosfato sódico, estearato de polioxilo, laurato de decaglicerilo, monolaurato de polioxietileno sorbitano, monoestearato de polioxietileno sorbitano, monolaurato de sorbitán, trioleato de sorbitán, tetraoleato de polioxietilensorbitol, monooleato de glicerol, éster de sacarosa de ácido graso, tocoferol y similares; hidrocarburos tales como parafina líquida y similares; plastificante que se conoce convencionalmente tal como adipato de diisopropilo, éster de ácido ftálico, sebacato de dietilo y similares; ácido laurico; ácido oleico; alcohol estearílico etoxilado; glicerol y similares. Un tipo solo o dos o más tipos de estos componentes líquidos orgánicos se utilizan en combinación. Entre estos, es preferible el éster de ácido graso C8-18 (12-16)-C1-18, y es particularmente preferible el miristato de isopropilo.

En la presente invención, el contenido del componente líquido orgánico es preferiblemente 5 - 60% en peso, más preferiblemente 10 - 50% en peso, del peso total de la capa adhesiva. Cuando el contenido es menos de 5% en peso, la capa adhesiva puede no estar plastificada suficientemente, no se puede obtener una buena sensación suave, o no se puede disminuir suficientemente la irritación de la piel. Por el contrario, cuando sobrepasa 60% en peso, el componente líquido orgánico no se puede mantener en el adhesivo ni siquiera por la fuerza cohesiva poseída por el adhesivo, provoca eflorescencia en la superficie de la capa adhesiva, resultando así en una fuerza de adhesión demasiado débil, que a su vez muy posiblemente provoca la caída de la preparación de la superficie de la piel durante el uso.

En la preparación de parche de la presente invención, la capa adhesiva se puede reticular mediante un tratamiento químico de reticulación conocido públicamente (p. ej., tratamiento de reticulación que utiliza un agente reticulante) o un tratamiento de reticulación físico (p.ej., tratamiento de reticulación por irradiación de haz de electrones tal como rayo gamma o irradiación de luz ultravioleta). Dicho tratamiento de reticulación se puede realizar mediante un medio generalmente realizado en el campo. Es preferible un tratamiento químico de reticulación que utiliza un agente reticulante ya que los tratamientos de reticulación no causan fácilmente un efecto adverso sobre un fármaco.

Cuando la capa adhesiva se somete a un tratamiento químico de reticulación que utiliza un agente reticulante, el agente reticulante no está particularmente limitado en la medida en que la formación de la estructura de reticulación no es suprimida por un fármaco, e incluye peróxidos (p.ej., peróxido de benzoilo (BPO) y similares) compuestos de isocianato (p.ej., el compuesto de isocianato multifuncional), compuestos organometálicos (p.ej., compuestos de zinc zirconio, alaninato de zinc, acetato de zinc, zinc glicina amonio, compuestos de titanio y similares), alcoholato metálico (p.ej., titanato de tetraetilo, titanato de tetraisopropilo, isopropilato de aluminio, sec-butilato de aluminio y similares), compuestos de quelato metálico (p.ej., dipropoxi-bis(acetilacetato) titanio, tetraoctilenglicol titanio, isopropilato de aluminio, acetoacetato de etilo diisopropilato de aluminio, tris(acetoacetato de etilo) de aluminio, tris (acetilacetato) de aluminio y similares) y similares. Es preferible lo que se denomina una capa adhesiva similar a un gel, en donde se reticula un polímero adhesivo en una capa adhesiva que contiene un adhesivo y un componente líquido orgánico, ya que confiere una sensación suave a la piel así como tiene adhesividad y fuerza cohesiva apropiadas. Se pueden utilizar en combinación uno o más tipos de los agentes de reticulación anteriormente mencionados para el tratamiento de reticulación.

Particularmente, cuando la capa adhesiva contiene un compuesto de isocianato, se puede reducir la fuerza cohesiva de la capa adhesiva durante la adhesión de la preparación de parche a la piel humana y el fallo cohesivo no se

5 produce fácilmente durante el desprendimiento de la capa adhesiva. Así, es preferible un compuesto de isocianato. Aunque el contenido del agente reticulante varía dependiendo del tipo de agente reticulante y adhesivo, generalmente es 0,03-0,6 partes en peso, preferiblemente 0,05-0,4 partes en peso con relación a 100 partes en peso del adhesivo a reticular (polímero acrílico) (es decir, generalmente 3-60% en peso, preferiblemente 5-40% en peso, de la cantidad total del polímero acrílico).

10 Ejemplos del compuesto de isocianato incluyen diisocianato alifático tal como diisocianato de tetrametileno, diisocianato de hexametileno y similares, diisocianato alicíclico tal como diisocianato de isoforona, diisocianato de xilileno hidrogenado, diisocianato de tolueno hidrogenado, diisocianato de difenilmetano hidrogenado y similares, diisocianato alifático aromático tal como diisocianato de xilileno y similares, diisocianato aromático tal como diisocianato de tolueno, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, etc., y similares. El compuesto de isocianato anteriormente mencionado se puede utilizar solo, o se pueden utilizar el mismo o adhesivos similares (componentes poliméricos) en una mezcla.

15 El tratamiento químico de reticulación se puede realizar, por ejemplo, añadiendo un agente reticulante, seguido por calentamiento de la capa adhesiva a la temperatura de reacción de reticulación o superior y almacenamiento de la misma, es decir, una etapa de envejecimiento. La temperatura de calentamiento que se puede elegir dependiendo del tipo de agente reticulante es preferiblemente 60-90°C, más preferiblemente 60-80°C. Un tiempo para el calentamiento es preferiblemente de 12 a 96 horas, más preferiblemente de 24 a 72 horas.

20 El espesor de la capa adhesiva de la preparación de parche de la presente invención es preferiblemente 20-300 µm, más preferiblemente 30-300 µm, lo más preferiblemente 50-300 µm. Cuando el espesor es menor que 20 µm, puede ser difícil proporcionar una adhesividad suficiente y contener una cantidad eficaz de un fármaco. Cuando el espesor es superior a 300 µm, la formación de la capa adhesiva puede ser difícil (revestimiento difícil).

25 En la preparación de parche de la presente invención, la capa adhesiva es preferiblemente una capa adhesiva no acuosa en vista de la adhesión de la piel. La capa adhesiva no acuosa aquí no se limita necesariamente a una completamente libre de agua, sino que incluye aquellas que contienen una pequeña cantidad de agua (p.ej., menos del 1% en peso del peso total de una capa adhesiva) derivada de humedad en el aire, piel y similares.

30 La preparación de parche de la presente invención comprende un soporte y una capa adhesiva, y está preferiblemente provisto con un protector antiadherente. Es decir, la preparación de parche de la presente invención tiene una estructura en donde la capa adhesiva anteriormente mencionada está laminada en al menos una superficie del soporte y la superficie adhesiva (la cara opuesta a la cara laminada sobre el soporte) de la capa adhesiva está protegida preferiblemente por estar cubierta con un protector antiadherente hasta inmediatamente antes de su uso. Además, también es posible aplicar un agente de revestimiento posterior de tipo silicona, tipo flúor, cera y similares sobre el soporte y formar un rollo, sin utilizar un protector antiadherente.

35 Aunque el soporte no está particularmente limitado, se prefiere que no permita que un fármaco y un componente líquido orgánico en la capa adhesiva pasen a través del soporte y se pierdan de la cara posterior, lo que disminuye su contenido (es decir, un material impermeable al componente líquido orgánico y al fármaco).

40 Ejemplos específicos incluyen una única película de poliéster (p.ej., tereftalato de polietileno, etc.), nylon, cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, politetrafluoroetileno, resina ionómera y similares una lámina metálica y una película laminada en donde dos o más tipos de películas seleccionadas de la misma están laminadas y similares. De éstos, para mejorar la adhesividad (propiedad de anclaje) de un soporte a una capa adhesiva, es preferible utilizar, como soporte, una película laminada de una película no porosa fabricada a partir del material anteriormente mencionado y la siguiente película porosa, y forman la capa adhesiva sobre el lado de la película porosa. El espesor de la película no porosa es preferiblemente 2-100 µm, más preferiblemente 2-50 µm.

45 La película porosa no está particularmente limitada mientras se mejora la propiedad de anclaje a una capa adhesiva y, por ejemplo, se puede mencionar papel, tela tejida, tela sin tejer (p.ej., tela sin tejer de poliéster y similares), una película única de la película anteriormente mencionada (p.ej., poliéster (p.ej., tereftalato de polietileno y similares), nylon, Saran (marca comercial), polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, lámina metálica y similares), y una película laminada en donde se laminan dos o más tipos de películas seleccionadas de las mismas y similares), que están perforadas mecánicamente, y similares. Particularmente, son preferibles papel, tela tejida y tela sin tejer (p.ej., poliéster (p.ej., tereftalato de polietileno y similares), tela sin tejer y similares) por los aspectos de flexibilidad del soporte. Por ejemplo, cuando la película porosa es papel, tela tejida, tela sin tejer, etc., el peso de la tela es preferiblemente 5-30 g/m<sup>2</sup> para mejorar la propiedad de anclaje.

55 La película laminada como soporte se produce por un método de producción conocido de una película laminada tal como método de laminación en seco, método de laminación en húmedo, método de laminación por extrusión, método de laminación en caliente, método de laminación por coextrusión y similares.

El espesor del soporte no está particularmente limitado, pero preferiblemente 2-200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 10-50  $\mu\text{m}$ . Cuando es inferior a 2  $\mu\text{m}$ , la propiedad de manipulación tal como la propiedad de autosoporte puede empeorar. Cuando el grosor es superior a 200  $\mu\text{m}$ , la capacidad de adherencia puede empeorar y causar molestias en la piel.

5 El protector antiadherente no está particularmente limitado, y se puede utilizar un protector antiadherente conocido. Ejemplos específicos del mismo incluyen un protector antiadherente en donde se forma una capa de agente de tratamiento antiadherente que comprende el agente de tratamiento antiadherente sobre la superficie de un sustrato para un protector antiadherente, una película de plástico que tiene una alta capacidad de antiadherencia por sí misma, un protector antiadherente que tiene una constitución en donde se forma una capa antiadherente que  
10 comprende el material de película plástica anteriormente mencionado que tiene alta capacidad de antiadherencia sobre la superficie de un sustrato para un protector antiadherente y similares. La superficie antiadherente del protector antiadherente puede ser sólo una superficie o ambas superficies del sustrato.

En dicho protector antiadherente, el agente de tratamiento antiadherente no está particularmente limitado y, por ejemplo, se pueden mencionar agentes antiadherentes tales como un polímero que contiene grupos alquilo de  
15 cadena larga, un polímero de silicona (agente antiadherente de silicona), un polímero de flúor (agente antiadherente de flúor) y similares. Ejemplos del sustrato para un protector antiadherente incluyen películas plásticas tales como una película de PET, una película de poliimida, una película de polipropileno, una película de polietileno, una película de policarbonato, una película de poliéster (excluyendo PET) y similares; y películas de plástico metalizadas en donde se evapora un metal sobre estas películas; papeles tal como papel japonés, papel occidental, papel artesanal,  
20 papel vidriado, papel fino y similares; un sustrato hecho de un material fibroso tal como tejido sin tejer, tela y similares; una lámina metálica y similares.

Como película de plástico que tiene una alta capacidad de antiadherencia por sí misma, se pueden utilizar polietileno (polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, etc.), polipropileno, copolímeros de etileno- $\alpha$ -olefina (copolímero de bloques o copolímero aleatorio) tales como copolímero de etileno-propileno y similares, una película de poliolefina constituida por una resina de poliolefina constituida por una mezcla de estos; películas de teflón (marca comercial registrada) y similares.

La capa antiadherente formada sobre la superficie del sustrato mencionado anteriormente para un protector antiadherente puede formarse superponiendo o recubriendo con el material de película plástica mencionado anteriormente que tiene una alta capacidad de antiadherencia el sustrato mencionado anteriormente para un  
30 protector antiadherente.

El espesor del protector antiadherente no está particularmente limitado, pero normalmente es de 200  $\mu\text{m}$  o menos, preferiblemente 25-100  $\mu\text{m}$ .

Aunque el método de producción de la preparación de parche de la presente invención no está particularmente limitado, se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente método de producción.

35 En primer lugar, se añade un polímero adhesivo, un fármaco y un relleno, junto con un componente líquido orgánico y otros aditivos si es necesario, a un disolvente adecuado y la mezcla se mezcla suficientemente hasta que se vuelva homogénea. Ejemplos del disolvente incluyen acetato de etilo, tolueno, hexano, 2-propanol, metanol, etanol y similares. Cuando se añade un agente reticulante, éste se añade a la mezcla y la mezcla se mezcla suficientemente. Cuando sea necesario, se puede añadir un disolvente junto con un agente reticulante y se mezclan.

40 A continuación, la mezcla obtenida se aplica a una superficie del soporte o a una superficie tratada con antiadherente del protector antiadherente, y se seca para formar una capa adhesiva. La aplicación anteriormente mencionada se puede realizar, por ejemplo, mediante técnicas de fundición, impresión y otras técnicas conocidas per se por los expertos en la técnica. A partir de ahí, se adhiere un protector antiadherente o soporte a la capa adhesiva para formar un laminado. Cuando se realiza un tratamiento de reticulación, el protector antiadherente o  
45 soporte se adhiere a la capa adhesiva, y se dejan en reposo a 60-90°C, preferiblemente 60-70°C, durante 24-48 h para promover la reacción de reticulación, por lo que se forma una capa adhesiva reticulada.

A continuación, se retira el protector antiadherente, la superficie expuesta de la capa adhesiva se sumerge en una disolución de ácido láctico en donde el ácido láctico está disuelto en un disolvente y se seca a aproximadamente 40-100°C. Después del secado, se adhiere a la capa adhesiva una superficie tratada con antiadherente de un protector  
50 antiadherente diferente del anterior.

### Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle a continuación, haciendo referencia a ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos. En lo que sigue, "partes" y "%" significan "partes en peso" y "% en peso", respectivamente, a menos que se especifique.

55 Preparación de polímero acrílico A



Bajo una atmósfera de gas inerte, se sometieron a una polimerización en solución acrilato de 2-etilhexilo (75 partes), N-vinil-2-pirrolidona (22 partes), ácido acrílico (3 partes) y azobisisobutironitrilo (0,2 partes) en acetato de etilo a 60°C, para dar una solución de copolímero acrílico (polímero acrílico A).

#### 5 Ejemplo 1

Al polímero acrílico A (58,01 partes), lidocaína (en lo sucesivo denominado "LDC") (5,82 partes), miristato de isopropilo (en lo sucesivo denominado "IPM") (32,98 partes) y aluminometasilicato de magnesio (Neusilina (nombre comercial), tipo: UFL2, fabricado por Fuji Chemical Industry) (0,1 partes) se añadió una cantidad moderada de acetato de etilo y la solución se mezcló suficientemente hasta que se hizo homogénea. Como agente reticulante, se añadió isocianato trifuncional (CORONATE HL (fabricado por Japan Polyurethane Industry), 0,09 partes). La concentración de la base se ajustó a 30% en peso con acetato de etilo y la mezcla se mezcló suficientemente y se agitó hasta que se hizo homogénea para dar una solución de revestimiento. La solución de revestimiento obtenida se aplicó a una superficie tratada con antiadherente de un protector antiadherente, que era una película de tereftalato de polietileno (en lo sucesivo, "PET") de 75 µm de espesor sometida a un tratamiento antiadherente con un agente antiadherente de silicona, de manera que el espesor de la capa adhesiva después del secado fue de aproximadamente 60 µm y se secó para formar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhería a un lado de tejido sin tejer de un soporte laminado de una película de PET de 3,5 µm de espesor y un tejido sin tejer de PET con un peso de tejido de 12 g/m<sup>2</sup> para dar un laminado. El laminado se dejó en reposo a 70°C durante 48 h para preparar un laminado que tenía una capa adhesiva reticulada. Después de reposar, se separó el protector antiadherente del laminado que tenía una capa adhesiva reticulada, se sumergió la capa adhesiva reticulada en ácido láctico de tal manera que el contenido final de ácido láctico fue de 3 partes con respecto a la capa adhesiva reticulada (97 partes). A continuación, se preparó por separado un protector antiadherente que era el mismo que el protector antiadherente anteriormente mencionado y se adhería a la superficie adhesiva de la capa adhesiva reticulada para dar una preparación de parche del Ejemplo 1. El punto de fusión de la lidocaína es de 66-69°C. El punto de fusión se midió mediante un aparato DSC (fabricado por Seiko Instruments Inc. (SII), número de modelo DSC6220). La concentración de base anteriormente mencionada se refiere a un valor (% en peso) obtenido restando el peso de acetato de etilo del peso (g) de la solución de recubrimiento, dividiendo el valor obtenido por el peso (g) de la solución de revestimiento y multiplicando el valor obtenido por 100.

#### Ejemplo 2

30 De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó el polímero acrílico A (56,61 partes) y Neusilina (1,5 partes), se obtuvo la preparación del parche del Ejemplo 2.

#### Ejemplo 3

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó el polímero acrílico A (55,22 partes), Neusilina (2,9 partes) y un agente reticulante (0,08 partes), se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo 3.

#### 35 Ejemplo 4

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó el polímero acrílico A (53,72 partes), Neusilina (4,4 partes) y un agente reticulante (0,08 partes), se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo 4.

#### Ejemplo 5

40 De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó polímero acrílico A (47,93 partes), Neusilina (10,2 partes) y un agente reticulante (0,07 partes), se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo 5.

#### Ejemplo 6

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó el polímero acrílico A (43,53 partes), Neusilina (14,6 partes) y un agente reticulante (0,07 partes), se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo 6.

#### Ejemplo 7

45 De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó el polímero acrílico A (38,74 partes), Neusilina (19,4 partes) y un agente reticulante (0,06 partes), se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo 7.

#### Ejemplo comparativo 1

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó el polímero acrílico A (85,11 partes) y Neusilina (0,0 parte), se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo comparativo 1.

#### 50 Ejemplo 8

Al polímero acrílico A (58,01 partes), Biperiden (en lo sucesivo denominado "BPD") (5,82 partes), IPM (32,98 partes) y aluminometasilicato de magnesio (Neusilina (nombre comercial) (0,1 partes) se añadió una cantidad moderada

de acetato de etilo y la solución se mezcló suficientemente hasta que se hizo homogénea. Como agente reticulante, se añadió isocianato trifuncional (COROATE HL (fabricado por Japan Polyurethane Industry), 0,09 partes). La concentración de la base se ajustó a 30% en peso con acetato de etilo y la mezcla se mezcló suficientemente y se agitó hasta que se hizo homogénea para dar una solución de revestimiento. La solución de revestimiento obtenida se aplicó a una superficie tratada desprendible de un protector antiadherente, que era una película de tereftalato de polietileno de 75  $\mu\text{m}$  de espesor (en lo sucesivo "PET") sometida a un tratamiento de antiadherencia con un agente antiadherente de silicona, de manera que el espesor de la capa adhesiva después del secado era de 60  $\mu\text{m}$  y se secó para formar una capa adhesiva. La superficie adhesiva de la capa adhesiva así formada se adhirió a un lado del tejido sin tejer de una película laminada de una película de PET de 3,5  $\mu\text{m}$  de espesor y un tejido sin tejer de PET a 12 g/m<sup>2</sup> para dar un laminado. El laminado se dejó en reposo a 70°C durante 48 h para preparar un laminado que tenía una capa adhesiva reticulada. Después de reposar, se separó el protector antiadherente del laminado que tenía una capa adhesiva reticulada, se sumergió la capa adhesiva de reticulación en ácido láctico de tal manera que el contenido final de ácido láctico fue de 3 partes con relación a la capa adhesiva reticulada (97 partes). A continuación, se preparó por separado un protector antiadherente que era el mismo que el protector antiadherente anteriormente mencionado y se adhería a la superficie adhesiva de la capa adhesiva reticulada para dar una preparación de parche del Ejemplo 8. La concentración de base mencionada anteriormente se refiere a un valor (% en peso) obtenido substrayendo el peso de acetato de etilo del peso (g) de la solución de recubrimiento, dividiendo el valor obtenido por el peso (g) de la solución de revestimiento y multiplicando el Valor obtenido por 100.

#### 20 Ejemplo 9

De la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que se utilizó el polímero acrílico A (56,61 partes) y Neusili (1,5 partes), se obtuvo la preparación del parche del Ejemplo 9.

#### Ejemplo 10

25 De la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que se usó el polímero acrílico A (55,22 partes) y Neusili (2,9 partes), y un agente reticulante (0,08 partes), se obtuvo la preparación del parche del Ejemplo 10.

#### Ejemplo 11

De la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que se usó el polímero acrílico A (53,72 partes) y Neusili (4,4 partes), y un agente reticulante (0,08 partes), se obtuvo la preparación del parche del Ejemplo 11.

#### Ejemplo 12

30 De la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que se usó el polímero acrílico A (47,93 partes) y Neusili (10,2 partes), y un agente reticulante (0,07 partes), se obtuvo la preparación del parche del Ejemplo 12.

#### Ejemplo 13

De la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que se usó el polímero acrílico A (43,53 partes) y Neusili (14,6 partes), y un agente reticulante (0,07 partes), se obtuvo la preparación del parche del Ejemplo 13.

#### 35 Ejemplo 14

De la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que se usó el polímero acrílico A (38,74 partes) y Neusili (19,4 partes), y un agente reticulante (0,06 partes), se obtuvo la preparación del parche del Ejemplo 14.

#### Ejemplo comparativo 2

40 De la misma manera que en el Ejemplo 8, excepto que se utilizó el polímero acrílico A (38,74 partes), Neusilina (19,4 partes) y un agente reticulante (0,06 partes), se obtuvo la preparación de parche del Ejemplo 14.

#### Ensayo de medición de la fuerza adhesiva

45 Una muestra cortada en 24 mm de ancho, y 50 mm de largo se adhirió a presión a una placa de acero inoxidable mediante un movimiento de vaivén de un rodillo de 2 kg y, después de 30 minutos, la muestra se retiró a un ángulo de retirada de 180°, velocidad 300 mm/min y se midió la fuerza de antiadherencia en ese momento. La prueba se realizó con n=3, se midió la carga en 3 puntos para cada prueba y se promediaron los 9 puntos en total. Los puntos de prueba fueron 20, 40, 60 mm desde la posición inicial de separación. Los resultados se mostraron en la Tabla 1 y Tabla 2.

#### Ensayo de medición de potencia de retención

50 Se corta una muestra en 10 mm, longitud 50 mm y un extremo (aproximadamente 25 mm) de la misma se presiona contra una placa de baquelita (resina fenólica) mediante un movimiento de vaivén de un rodillo (peso 850 g). El otro extremo está reforzado con una hoja auxiliar. Esta se fija en un gancho en un aparato estabilizado a una temperatura de 40±2°C, se deja durante 30 min, se une con una carga (300 g) y se deja hasta que se produce la

caída natural. Se midió el tiempo de retención entonces. El experimento se realizó en n=3, y se promedió el total de 3 valores medidos. Los resultados de los mismos se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 2.

Ensayo de retirada a carga constante

- 5 Se corta una muestra en 12 mm, longitud 50 mm y se retira un extremo (aproximadamente 5 mm) y se refuerza con una hoja auxiliar. La pieza de ensayo se presiona contra una placa de baquelita (resina fenólica) mediante un movimiento de vaivén de un rodillo (peso 850 g). Después de 30 minutos, se retira la pieza de ensayo de la placa hasta que la longitud de la parte adherida de la pieza de ensayo es 30 mm. La pieza de ensayo se colocó horizontalmente sobre una mesa de ensayo en un baño de agua a  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ , se determinó una carga de 30 g sobre la hoja auxiliar y se midió el tiempo necesario para que la pieza de ensayo cayera naturalmente desde la placa de ensayo y se determinó la velocidad de retirada (mm/min) de la preparación en presencia de agua. Cuando la pieza de ensayo no cae después de un periodo de 30 min, la longitud de retirada en el momento de 30 min se mide por una regla y se divide por 30 para dar la velocidad de retirada. El experimento se realizó en n=3 y se promedió el total de 3 puntos. Los resultados de los mismos se mostraron en la Tabla 1 y Tabla 2.

15 Propiedad de anclaje

- Se evaluó mediante observación visual si la capa adhesiva se anclaba sobre el lado de soporte cuando se retiró el revestimiento de la preparación de parche (operación de pelado del revestimiento). Además, la preparación de parche se adhirió a una placa de resina fenólica, y se evaluó mediante observación visual si la capa adhesiva se anclaba sobre el lado de soporte cuando se separaba la preparación de parche (prueba de adhesión). La propiedad de anclaje se evaluó según los siguientes criterios. Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2.

o: La capa adhesiva se anclaba sobre el soporte tanto en la operación de retirada del revestimiento como en el ensayo de adherencia.

25  $\Delta$ : La capa adhesiva estaba anclada sobre el soporte en la operación de retirada del revestimiento pero no estaba en el ensayo de adherencia.

X: La capa adhesiva no estaba anclada sobre el soporte en la operación de retirada del revestimiento.

Pegajosidad

- 30 El revestimiento se retiró y se realizó la evaluación sensorial de la pegajosidad cuando se tocó con el dedo la capa adhesiva expuesta según los siguientes criterios. Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1 y Tabla 2.

o: La pegajosidad fue suficiente.

$\Delta$ : La pegajosidad fue bastante débil.

X: La pegajosidad fue débil.

Tabla 1

	LDC (%)	Polímero acrílico A (%)	IPM (%)	Acido láctico (%)	Aluminometasilicato de magnesio (Neusilin) (%)	Agente reticulante		Fuerza adhesiva (N/24 mm)	Capacidad de retención (min)	Retirada de carga constante (velocidad de retirada) (mm/min)	Pegajosidad	Propiedad de anclaje
						Con respecto a la capa adhesiva (%)	Con respecto al adhesivo (%)					
Ej. 1	5,82	58,01	32,98	3	0,1	0,09	0,15	1,908	6,6	0,39	0	0
Ej. 2	5,82	56,61	32,98	3	1,5	0,09	0,15	1,702	2,1	0,11	0	0
Ej. 3	5,82	55,22	32,98	3	2,9	0,08	0,15	1,817	1,4	0,09	0	0
Ej. 4	5,82	53,72	32,98	3	4,4	0,08	0,15	1,699	1,3	0,07	0	0
Ej. 5	5,82	47,93	32,98	3	10,2	0,07	0,15	1,673	3,1	0,04	0	0
Ej. 6	5,82	43,53	32,98	3	14,6	0,07	0,15	1,686	6,3	0,07	0	0
Ej. 7	5,82	38,74	32,98	3	19,4	0,06	0,15	0,948	5,9	0,59	0	Δ
Comp. Ej. 1	5,82	58,11	32,98	3	0	0,09	0,15	1,737	2,2	0,6	0	0

Tabla 2

	LDC (%)	Polímero acrílico A (%)	IPM (%)	Ácido láctico (%)	Aluminometasilicato de magnesio (Neusilin) (%)	Agente reticulante		Fuerza adhesiva (N/24 mm)	Capacidad de retención (min)	Retirada de carga constante (velocidad de retirada) (mm/min)	Pegajosidad	Propiedad de anclaje
						Con respecto a la capa adhesiva (%)	Con respecto al adhesivo (%)					
Ej. 8	5,82	58,01	32,98	3	0,1	0,09	0,15	1,855	2,9	0,89	0	0
Ej. 9	5,82	56,61	32,98	3	1,5	0,09	0,15	1,802	2,9	0,54	0	0
Ej. 10	5,82	55,22	32,98	3	2,9	0,08	0,15	1,781	2,5	0,23	0	0
Ej. 11	5,82	53,72	32,98	3	4,4	0,08	0,15	1,755	3,8	0,06	0	0
Ej. 12	5,82	47,93	32,98	3	10,2	0,07	0,15	1,326	6,5	0,03	0	0
Ej. 13	5,82	43,53	32,98	3	14,6	0,07	0,15	1,454	6,6	0,04	0	0
Ej. 14	5,82	38,74	32,98	3	19,4	0,06	0,15	0,072	6,2	0,74	0	X
Comp. Ej. 2	5,82	58,11	32,98	3	0	0,09	0,15	1,782	3,4	1,3	0	0

En comparación con el ejemplo comparativo 1 y la comparación 2, la velocidad de retirada fue lenta en agua en los Ejemplos 1-7 y en los Ejemplos 8-14, se confirmó que la preparación que contenía aluminometasilicato de magnesio era superior en adhesividad en agua.

5 **Aplicabilidad industrial**

10 La preparación de parche de la presente invención puede potenciar el efecto de penetración en la piel de un fármaco, ya que la capa adhesiva contiene el fármaco y el ácido láctico. Aunque las preparaciones convencionales de este tipo que contienen ácido láctico tienden a separarse fácilmente, ya que la adhesividad disminuye en presencia de agua, la preparación de parche de la presente invención puede suprimir una disminución en la adhesividad de la preparación de parche en presencia de agua, y puede suprimir la antiadherencia de la piel y similares, ya que la capa adhesiva contiene además aluminometasilicato de magnesio. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar una preparación de parche superior tanto en la permeabilidad de la piel a un fármaco como en la adhesividad en presencia de agua.

**REIVINDICACIONES**

1. Una preparación de parche que comprende un soporte y una capa adhesiva sobre una superficie del soporte, en donde la capa adhesiva contiene un fármaco, excluida la 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina y una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable de la misma, un polímero acrílico, ácido láctico y aluminometasilicato de magnesio,
- 5 caracterizada porque:
- la capa adhesiva es una capa adhesiva no acuosa,
- 10 el polímero acrílico es un copolímero que comprende (met)acrilato de alquilo como componente principal (primer componente monómero) y un monómero vinílico que tiene un grupo funcional capaz de participar en una reacción de reticulación (segundo componente monómero), o es un copolímero que comprende (met)acrilato de alquilo como componente principal (primer componente monómero), un monómero vinílico que tiene un grupo funcional capaz de participar en una reacción de reticulación (segundo componente monómero) y otro monómero (tercer componente monómero),
- 15 cuando el polímero acrílico es el copolímero que comprende el primer componente monómero y el segundo componente monómero, la relación de copolimerización (primer componente monómero/segundo componente monómero) es 85-99% en peso/1-15% en peso, y
- 20 cuando el polímero acrílico es el copolímero que comprende el primer componente monómero, el segundo componente monómero y el tercer componente monómero, la relación de copolimerización (primer componente monómero/segundo componente monómero/tercer componente monómero) es 40-94% en peso/1-15% en peso/5-50% en peso.
2. La preparación de parche según la reivindicación 1, en donde el contenido de ácido láctico en la capa adhesiva no acuosa es de 0,1-10% en peso del peso total de la capa adhesiva no acuosa.
3. La preparación de parche según la reivindicación 1 ó 2, en donde la capa adhesiva no acuosa contiene 0,03 - 7 partes en peso de aluminometasilicato de magnesio por 1 parte en peso de ácido láctico.
- 25 4. La preparación de parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aluminometasilicato de magnesio es un óxido compuesto amorfo que comprende aluminio, magnesio y un átomo de silicio polimerizados tridimensionalmente a través de un átomo de oxígeno.
5. La preparación de parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el fármaco, excluida la 2-(4-etil-1-piperazinil)-4-(4-fluorofenil)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina y una sal de adición de ácido fisiológicamente aceptable de la misma, es un fármaco básico.
- 30