

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 032**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A61K 31/4045	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01) A61K 31/48	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01) A61K 31/485	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01) A61K 31/4468	(2006.01)
C08F 293/00	(2006.01)	
C09J 7/20	(2008.01)	
A61K 31/167	(2006.01)	
A61K 31/135	(2006.01)	
A61K 31/18	(2006.01)	
A61K 31/215	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2016 PCT/JP2016/079056**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17057693**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016 E 16851862 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2024 EP 3357945**

54 Título: **Polímero adhesivo y parche adhesivo médico**

30 Prioridad:

30.09.2015 JP 2015193844

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.12.2024

73 Titular/es:

**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)
567 Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP**

72 Inventor/es:

**KAWAKAMI, SATOSHI;
SOGABE, MANABU;
SHIBATA, TAIKI;
HORIKAWA, YASUSHI y
HASEGAWA, HIROAKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 993 032 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

Polímero adhesivo y parche adhesivo médico

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un polímero de bloque acrílico en forma de estrella en el que se copolimeriza un monómero débilmente básico, un método para producir el polímero de bloque acrílico en forma de estrella y un parche médico que comprende un soporte y una capa adhesiva que comprende un adhesivo y una sal de un fármaco básico, en el que el polímero adhesivo como adhesivo es el polímero de bloque acrílico en forma de estrella.

Técnica antecedente

- 10 Un parche es una formulación para tratar o prevenir enfermedades mediante la administración de un fármaco in vivo, que puede evitar el metabolismo del fármaco causado por un efecto de primer paso en tejidos tales como el intestino y el hígado, que puede disminuir los efectos secundarios y que puede administrar un fármaco de forma continua durante un largo periodo de tiempo. Especialmente, se ha desarrollado con mucho esmero una formulación transdérmica que comprende un fármaco en un adhesivo porque puede administrarse fácilmente y controlar estrictamente la dosis.

- 15 Un parche médico consiste en un soporte, una capa adhesiva (es decir, una composición adhesiva) que comprende una base adhesiva con un adhesivo como ingrediente principal y un fármaco, y un revestimiento de liberación. Cuando se utiliza un parche médico, se retira un revestimiento de liberación y se aplica el parche en una zona adecuada. Un parche médico debe adherirse a la piel durante un cierto periodo de tiempo para lograr una permeación transdérmica suficiente de un fármaco de la formulación, por lo que se requiere que tenga una fuerza adhesiva suficiente.

- 20 Se sabe que un fármaco contenido en un parche médico puede alcanzar una mayor absorbibilidad transdérmica cuando se utiliza en forma de base libre en comparación con su uso en forma de sal.

Sin embargo, muchos fármacos son inestables en forma de base libre, y los ingredientes activos farmacéuticos disponibles comercialmente para uso médico suelen suministrarse en forma de sal.

- 25 Se ha informado de que un fármaco en forma de sal se convierte en una base libre en un parche utilizando un aditivo básico para aumentar la absorbibilidad transdérmica (Documento de Patente 1). Sin embargo, la adición del aditivo puede perjudicar las propiedades de una base adhesiva, como la propiedad adhesiva y la termoestabilidad, y disminuir la fuerza adhesiva necesaria para la adhesión a una piel. Además, cuando el aditivo básico se hace reaccionar con una sal de un fármaco básico, se produce una sal básica con una base libre. Sin embargo, algunas sales básicas pueden cristalizar en un producto intermedio durante el proceso de preparación del parche o en el parche, y pueden disminuir la eficacia de la producción y perjudicar las propiedades físicas del parche. Además, muchas sales básicas provocan por sí mismas irritaciones cutáneas.

- 30 Mientras tanto, el Documento de Patente 2 divulga que un copolímero de ácido metacrílico aminado está contenido en un parche para convertir una sal de un fármaco básico en una base libre en el parche. Sin embargo, dicho método disminuye la fuerza adhesiva del parche.

- 35 Además, el Documento de Patente 3 divulga un parche que utiliza un adhesivo acrílico que comprende (met)acrilamida que tiene un grupo amino como componente copolimerizante. Sin embargo, la propiedad adhesiva del parche no es buena. Por lo tanto, se ha deseado proporcionar un parche que tenga una excelente propiedad de liberación del fármaco, así como excelentes propiedades físicas del parche.

- 40 El documento JP 2001 139646 A se refiere al problema de proporcionar un polímero de bloque acrílico que tenga una alta resistencia al calor aunque tenga una baja viscosidad y proporcione el método de uso y de producción del mismo. Como solución al problema, el documento describe un polímero de bloque acrílico que contiene esencialmente unidades estructurales de (met)acrilato en un contenido del 50-100 % en peso, tiene un poder de retención específicamente definido de 100 min o más, es adecuado para un adhesivo termofusible sensible a la presión, y se prepara mezclando homogéneamente una solución polimérica preparada en la primera etapa de un proceso de polimerización de radicales libres de múltiples etapas con un monómero polimerizable en la segunda etapa del proceso.

- 45 El documento JP H06 199952 A se refiere al problema de obtener fácilmente un polímero estrella para molduras, recubrimientos, adhesivos, agentes de recubrimiento, dispersantes, etc. mediante polimerización utilizando un monómero de vinilo como constituyente de la ramificación, un tiol multifuncional como iniciador, una sal metálica y/o un complejo metálico como promotor de la polimerización. Como solución al problema, el documento describe que se carga un matraz de tres bocas equipado con un agitador, un condensador de reflujo y un termómetro con un monómero a base de cloruro de vinilo junto con tolueno como disolvente, un monómero de vinilo (por ejemplo, metacrilato de metilo) como constituyente de ramificación, un tiol multifuncional (23) [por ejemplo, trimetilolpropano (tris)tioglicolato] como iniciador y una sal metálica y/o complejo metálico [por ejemplo, acetilacetato de vanadio (II)] como promotor de la polimerización, y el monómero a base de cloruro de vinilo se polimeriza a 80 °C durante 6 horas para obtener el

polímero estrella objetivo que tiene las siguientes características: (1) el tiol multifuncional sirve como el núcleo; (2) que tiene ramificaciones unidas mediante enlaces sulfuro a este núcleo; (3) el peso molecular promedio en número de cada una de las ramificaciones es 1000 100000; y (4) la relación entre el peso molecular promedio en peso y el peso molecular promedio en número (M_w/M_n) es ≤ 5 .

5 El documento EP 1 580 202 A1 se refiere al problema de proporcionar un polímero acrílico que tenga poca propiedad estimulante de la piel, sea excelente en el equilibrio entre la fuerza adhesiva y la fuerza cohesiva sin utilizar un agente de entrecruzamiento, y sea útil para una capa adhesiva sensible a la presión de un material adhesivo sensible a la presión para la piel, un adhesivo sensible a la presión (que contenga el polímero anterior) para la adhesión sensible a la presión para la piel, y un material adhesivo sensible a la presión para la piel que utilice el adhesivo sensible a la presión anterior. Como solución al problema, el documento describe un polímero que es un copolímero de bloque acrílico en forma de estrella obtenido polimerizando un monómero polimerizable en presencia de mercaptano polivalente tri- o más funcional, en el que del 50 al 100% en peso de una unidad estructural total de una parte polimérica es una parte estructural de éster alquilo de ácido (met)acrílico de un número de carbono de 7-17, y una cantidad de éster alquilo de ácido (met)acrílico restante de un número de carbono de 7-17 es 900 ppm o menos en relación con el contenido total de componentes no volátiles.

10 El documento JP 2 842782 B2 se refiere al problema de obtener un polímero que sea un polímero en bloque en forma de estrella que centre una parte de mercaptano polifuncional, capaz de exhibir diversos tipos de propiedades físicas tales como fluidez de resistencia al impacto y adhesividad pegajosa y útil como resina mejoradora de la resistencia al impacto, un agente solubilizante, un adhesivo de fusión en caliente, etc. Como solución al problema, el documento describe un polímero que está provisto de una estructura en la que partes plurales de polímero que tienen ≥ 2 composiciones diferentes se extienden radialmente centrandone una parte de mercaptano polifuncional derivada de un mercaptano polifuncional tal como trimetilolpropano-tritrioglicolato o dipentaeritritol hexakistiglicolato, y tiene un peso molecular promedio en número de 2000-1000000.

25 El documento JP 4 916200 B2 se refiere al problema de proporcionar un material adhesivo para la piel significativamente antibacteriano incluso después de esterilizado con irradiación de haz de electrones. Como solución al problema, el documento describe un material adhesivo para la piel que incluye una capa adhesiva sensible a la presión que incluye clatrato de yodo-metil-ciclodextrina como agente antibacteriano proporcionado sobre un sustrato.

El documento WO 01/96411 A1 describe polímeros anfífilos en estrella de heteroátomos solubles en agua y su uso como estabilizadores de emulsiones en la polimerización de emulsiones.

30 Lista de citas

Documento de patente

[Documento de Patente 1]JP 2011-051986 A

[Documento de Patente 2]JP 2013-525432 A

[Documento de Patente 3]JP S62-228008 A

35 Resumen de la invención

Problema técnico

La presente invención se ha realizado para resolver los problemas convencionales antes mencionados. Un objeto de la presente invención es proporcionar un parche que presente una alta eficacia farmacológica, una propiedad adhesiva intacta y una disminución de la irritación cutánea mediante el uso de un grupo funcional débilmente básico en un polímero de bloque acrílico en forma de estrella que permita la conversión de una sal de un fármaco básico en una base libre sin un aditivo básico en el parche.

Solución al problema

45 Los presentes inventores han estudiado seriamente la solución de los problemas anteriores y han encontrado que un parche médico que comprende una sal de un fármaco básico que tiene una alta eficacia farmacológica, una propiedad adhesiva intacta de una base adhesiva y una disminución de la irritación cutánea puede proporcionarse utilizando un polímero de bloque acrílico en forma de estrella como adhesivo en el que se copolimeriza un monómero débilmente básico en el parche médico. Especialmente, los presentes inventores han encontrado por primera vez que mediante el uso de un polímero de bloque acrílico en forma de estrella como polímero adhesivo que tiene una estructura de copolímero que comprende un monómero débilmente básico como monómero polimerizable en un parche que comprende un fármaco, especialmente un fármaco básico, en contraste con los polímeros de bloque acrílico en forma de estrella convencionales, se pueden resolver los problemas convencionales de las propiedades físicas del parche (por ejemplo, la propiedad adhesiva y la propiedad de retención) causados por el fármaco básico, y como resultado, se puede proporcionar un excelente parche médico que se puede aplicar a una piel durante un largo período de tiempo, disminuye la irritación de la piel y tiene una alta propiedad de liberación del fármaco.

La invención proporciona el polímero de bloque acrílico en forma de estrella definido en la reivindicación 1, el método para producir un polímero de bloque acrílico en forma de estrella definido en la reivindicación 5 y el parche médico definido en la reivindicación 6. Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

- 5 En una realización preferida del polímero de bloque acrílico en forma de estrella, las unidades estructurales de éster alquílico del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono representan entre el 50-99.9% en masa de las unidades estructurales completas de dicho polímero de bloque acrílico en forma de estrella.

- En una realización preferida, el parche médico comprende una composición adhesiva que comprende una sal de un fármaco básico y un adhesivo, en el que dicho adhesivo es un polímero de bloque acrílico en forma de estrella que
10 tiene una estructura en forma de estrella en la que al menos tres porciones de polímero en cadena irradian desde un mercaptano polivalente situado en el centro, y las unidades estructurales de éster alquilo de ácido (met)acrílico que tienen 7-17 átomos de carbono representan el 50-99.9% en masa de las unidades estructurales enteras de dichas porciones de polímero, y al menos una de dichas porciones de polímero en cadena tiene una estructura de copolímero de monómeros polimerizables que comprenden un éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de
15 carbono y un monómero débilmente básico.

En una realización preferida del polímero de bloque acrílico en forma de estrella, los monómeros polimerizables pueden comprender además uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en otros monómeros polimerizables y monómeros polifuncionales.

- En una realización preferida del parche médico, el éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de
20 carbono es uno o una combinación de dos seleccionados del grupo que consiste en el éster butílico del ácido acrílico y el éster 2-etilhexilo del ácido acrílico.

En una realización preferida del parche médico, el monómero débilmente básico es metacrilato de dimetilaminoetilo o acrilamida de dimetilaminopropilo.

En una realización preferida del parche médico, la sal del fármaco básico es mesilato de rasagilina.

- 25 Una realización preferida del parche médico no comprende un aditivo básico.

Un método para producir el parche médico comprende las etapas:

- (a) producir un polímero de bloque acrílico en forma de estrella mediante dos etapas de polimerización radical que consisten en la primera etapa de polimerización y la segunda etapa de polimerización utilizando el mismo o diferente tipo de monómero polimerizable en cada etapa elemental de las etapas de polimerización radical en presencia de un
30 mercaptano polivalente, en el que se utiliza un monómero débilmente básico en al menos una etapa elemental de dichas dos etapas, y en la segunda etapa de dichas dos etapas, una parte de la solución polimérica obtenida en la primera etapa y los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa se polimerizan, y a continuación una mezcla de monómeros que comprende el resto de la solución polimérica obtenida en la primera etapa y los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa se añade gradualmente a la misma y se mezcla para someterla a
35 polimerización; y

(b) mezclar el polímero de bloque acrílico con forma de estrella obtenido en dicha a) y una sal de un fármaco básico.

Efecto de la invención

- De acuerdo con la presente invención, un parche médico que comprende un fármaco, especialmente un fármaco básico que puede convertir una sal del fármaco básico en una base libre en la formulación con alta eficacia, exhibe
40 una alta propiedad de liberación del fármaco, no disminuye la propiedad adhesiva o la propiedad de retención de una base adhesiva, y ha disminuido la irritación de la piel, puede proporcionarse sin añadir un aditivo básico (por ejemplo, aminos tales como dietanolamina; una sal básica como el acetato de sodio; y un polímero básico tal como el polímero de metacrilato de aminoalquilo (por ejemplo, EUDRAGIT E-100)) utilizando un polímero de bloque acrílico en forma de estrella como adhesivo en el que se copolimeriza un monómero débilmente básico.

- 45 A saber, de acuerdo con el parche médico proporcionado por la presente invención, un fármaco puede ser absorbido en la sangre circulante a través de una piel en alta eficiencia, y los efectos secundarios en el sistema gastrointestinal debido a la administración oral y los efectos secundarios que pueden ser causados por el rápido aumento de la concentración en sangre puede ser evitado.

Breve descripción de los dibujos

- 50 [Figura 1] La Figura 1 muestra un ejemplo de diagrama esquemático de un polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención.

Los símbolos de la Figura significan 1: estructura en forma de estrella, 2: porciones de polímero en cadena formadas en la primera etapa de polimerización, 3: una porción de polímero en cadena formada en la segunda etapa de polimerización, y 4: un grupo mercapto.

Descripción de las realizaciones

- 5 El parche médico de la presente invención puede prepararse utilizando un polímero de bloque acrílico en forma de estrella como se define en la reivindicación 1 en el que se copolimeriza un monómero débilmente básico que actúa como polímero adhesivo como adhesivo, y añadiendo una sal de un fármaco básico como ingrediente activo en el mismo para obtener una capa adhesiva como composición (es decir, composición adhesiva), y laminando la capa adhesiva sobre un soporte.
- 10 El anterior polímero de bloque acrílico en forma de estrella (también denominado copolímero de bloque acrílico en forma de estrella) tiene una estructura en forma de estrella en la que al menos tres porciones de polímero en cadena irradian desde el mercaptano polivalente situado en el centro. Dicha estructura en forma de estrella también se divulga en documentos (por ejemplo, JP 2842782 B2, JP 3385177 B2, JP 4603398 B2, JP 4744481 B2 y JP 4916200 B2). En la figura 1 se muestra un ejemplo de diagrama esquemático de la estructura de polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención. Además, las unidades estructurales de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono representan entre el 30-99.9% en masa de todas las unidades estructurales de dicho polímero de bloque acrílico en forma de estrella. El contenido de las unidades estructurales de éster alquílico del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono en unidades estructurales enteras de dicho polímero en bloque acrílico en forma de estrella es preferiblemente del 60-99.9% en masa, del 35-97% en masa, más preferiblemente del 70-99.9% en masa, del 40-95% en masa, aún más preferiblemente del 50-85% en masa. Cuando el contenido de las unidades estructurales de éster alquílico del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono en unidades estructurales enteras de dicho polímero de bloque acrílico en forma de estrella es inferior al 50% en masa, el polímero no tiene una fuerza adhesiva suficiente. En la presente descripción, por "ácido (met)acrílico" se entiende ácido acrílico o ácido metacrílico, y "unidades estructurales" en una porción polimérica significa unidades que consisten en una estructura derivada de monómeros polimerizables que constituyen el polímero. El residuo de azufre de un grupo mercapto situado en el centro significa la columna vertebral per se derivada de un mercaptano polivalente que tiene un residuo de azufre.

En la presente descripción, por ejemplo, "X-Y% en masa" en un rango numérico significa "X% en masa o más a Y% en masa o menos" a menos que se especifique otra cosa.

- 30 Ejemplos del monómero polimerizable correspondiente a unidades estructurales de éster alquílico del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono (en lo sucesivo también denominado "monómero de éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono"), a saber, éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en éster butílico del ácido (met)acrílico, éster t-butílico del ácido (met)acrílico, éster pentílico del ácido (met)acrílico, éster hexílico del ácido (met)acrílico, éster heptílico del ácido (met)acrílico, éster octílico del ácido (met)acrílico, éster isooctilo del ácido (met)acrílico, éster nonílico del ácido (met)acrílico, éster isononílico del ácido (met)acrílico, éster decilo del ácido (met)acrílico, éster undecilo del ácido (met)acrílico, éster dodecilo del ácido (met)acrílico, éster 2-etilhexilo del ácido (met)acrílico; y similares. Entre los ejemplos preferibles de monómero de éster alquílico del ácido (met)acrílico que tienen 7-17 átomos de carbono se incluyen el éster butílico del ácido (met)acrílico, éster t-butílico del ácido (met)acrílico, éster 2-etilhexilo del ácido (met)acrílico, éster octílico del ácido (met)acrílico, éster isooctilo del ácido (met)acrílico, éster nonilo del ácido (met)acrílico, y éster isononilo del ácido (met)acrílico, entre los ejemplos más preferibles se incluye una combinación de éster butílico del ácido (met)acrílico y éster 2-etilhexilo del ácido (met)acrílico, y entre los ejemplos todavía más preferibles incluyen una combinación de éster butílico de ácido acrílico y éster 2-etilhexilo de ácido acrílico. Cuando el monómero éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono se utiliza como primer monómero polimerizable y como segundo monómero polimerizable, pueden ser iguales o diferentes entre sí.

- El monómero débilmente básico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilatos que tienen una amina terciaria como cadena lateral, y amidas. Ejemplos del monómero débilmente básico incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilatos de dialquilaminoalquilo tales como (met)acrilato de dimetilaminoetilo y (met)acrilato de dietilaminoetilo; sales de amonio cuaternario de (met)acrilato de dialquilaminoalquilo tales como sal de amonio cuaternario de (met)acrilato de dimetilaminoetilo: (met)acrilamidas tales como acrilamida de dimetilaminopropilo, acrilamida de dietilaminopropilo, (met)acrilamida, N-metil(met)acrilamida y N-propil(met)acrilamida; y similares. Ejemplos preferibles del monómero débilmente básico incluyen me)acrilatos de dialquilaminoalquilo, (met)aminoalquilacrilamidas, y (met)acrilamidas, ejemplos más preferibles incluyen (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de dietilaminoetil, acrilamida de dimetilaminopropilo, acrilamida de dietilaminopropilo, (met)acrilamida, N-metil(met)acrilamida, y N-propil(met)acrilamida, y ejemplos todavía más preferibles incluyen metacrilato de dimetilaminoetilo y acrilamida de dimetilaminopropilo. Cuando el monómero débilmente básico se utiliza como primer monómero polimerizable y como segundo monómero polimerizable, pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Uno cualquiera de los anteriores monómeros débilmente básicos puede utilizarse solo, o en combinación de dos o más de ellos. El contenido total del monómero débilmente básico en unidades estructurales enteras del polímero de bloque acrílico en forma de estrella anterior es del 0.1-39% en masa, preferiblemente del 1-39% en masa, más preferiblemente del 1.5-39% en masa.

- 5 Alternativamente, el contenido total del monómero débilmente básico en unidades estructurales enteras de un polímero de bloque acrílico en forma de estrella es del 0,1-39% en masa, preferiblemente del 1-39% en masa, más preferiblemente del 1.5-39% en masa. Cuando el contenido total del monómero débilmente básico es inferior al 0.1% en masa, una sal de un fármaco básico no se convierte en una base libre. Mientras tanto, cuando el contenido total del monómero débilmente básico es superior al 39% en masa, se deteriora el equilibrio de las propiedades físicas como polímero adhesivo.

La porción de polímero en cadena comprende una estructura polimérica de monómeros polimerizables por radicales, en la que los monómeros polimerizables por radicales son, por ejemplo, monómeros de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono, monómeros débilmente básicos y otros monómeros polimerizables.

- 15 La porción de polímero en cadena del polímero en bloque acrílico en forma de estrella puede comprender unidades estructurales derivadas de un monómero polimerizable distinto del éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono y del monómero débilmente básico (en lo sucesivo denominado "otro monómero polimerizable (u otros monómeros polimerizables)") y/o los siguientes monómeros polifuncionales en un contenido inferior al 70% en masa, preferiblemente inferior al 50% en masa en unidades estructurales enteras, además del monómero débilmente básico.

Ejemplos de otros monómeros polimerizables incluyen monómeros polimerizables que son homopolimerizables o copolimerizables por polimerización radical, e incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tienen 6 o menos átomos de carbono, tales como (met)acrilato de metilo y (met)acrilato de etilo; monómeros de estireno, como α -metilestireno, vinil tolueno y estireno; monómeros de maleimida, tales como fenilmaleimida y ciclohexilmaleimida; monómeros de vinil éter, tales como metil vinil éter, etil vinil éter e isobutil vinil éter; ésteres monoalquílicos del ácido fumárico y ésteres dialquílicos del ácido fumárico; ésteres monoalquílicos del ácido maleico y ésteres dialquílicos del ácido maleico; ésteres monoalquílicos del ácido itacónico y ésteres dialquílicos del ácido itacónico; vinilpirrolidonas, tales como la N-vinil-2-pirrolidona; ésteres de polialquilenglicol de alcoxi de ácido (met)acrílico, tales como acrilato de metoxi trietilenglicol, metacrilato de metoxi polietilenglicol, acrilato de etoxi dietilenglicol y acrilato de metoxi polietilenglicol; otros compuestos vinílicos, tales como (met)acrilonitrilo, butadieno, isopreno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, acetato de vinilo, cetona de vinilo, piridina de vinilo y carbazol de vinilo; monómeros que contienen grupos carboxilo, tales como ácido (met)acrílico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido itacónico; y similares. Ejemplos preferibles de los otros monómeros polimerizables incluyen ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tengan 6 o menos átomos de carbono y compuestos vinílicos, y ejemplos más preferibles incluyen (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilonitrilo, butadieno, isopreno, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, acetato de vinilo, cetona de vinilo, piridina de vinilo y carbazol de vinilo, y ejemplos todavía más preferibles incluyen metacrilato de metilo y acetato de vinilo. Cuando los otros monómeros polimerizables se utilizan como un primer monómero polimerizable y un segundo monómero polimerizable, pueden ser iguales o diferentes entre sí.

- 40 Un monómero polifuncional puede estar comprendido en combinación con el anterior "otro monómero polimerizable (u otros monómeros polimerizables)", y ejemplos de dicho monómero polifuncional incluyen uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en compuestos diésteres de dioles y ácidos (met)acrílicos tales como di(met)acrilato de alquilenglicol, di(met)acrilato de etilenglicol, di(met)acrilato de tetraetilenglicol, di(met)acrilato de polietilenglicol, di(met)acrilato de propilenglicol, (met)acrilato de polipropilenglicol, di(met)acrilato de 1,3-butilenglicol, di(met)acrilato de 1,6-hexanodiol, di(met)acrilato de neopentilglicol, 2-hidroxi-1,3-di(met)acriloxipropano, 2,2-bis[4-(acriloxietoxi)fenil]propano, 2,2-bis[4-(metacriloxietoxi)fenil]propano, 2,2-bis[4-(acriloxi•polietoxi)fenil]propano, 2,2-bis[4-(metacriloxi•polietoxi)fenil]propano, y 2-hidroxi-1-acriloxi-3-metacriloxipropano; compuestos de poliéster de compuestos que tienen 3 o más grupos hidroxilo por molécula y ácidos (met)acrílicos tales como tri(met)acrilato de trimetilolpropano, tri(met)acrilato de tetrametilolmetano, tetra(met)acrilato de tetrametilolmetano, tetraakis(met)acrilato de pentaeritritol y hexakis(met)acrilato de dipentaeritritol; (met)acrilato de alilo y divinilbenceno; y similares. Ejemplos preferibles del monómero polifuncional incluyen di(met)acrilato de tetraetilenglicol, y ejemplos más preferibles incluyen el di(met)acrilato de tetraetilenglicol y di(met)acrilato de etilenglicol. Cada uno de los otros monómeros polimerizables y monómeros polifuncionales anteriores puede utilizarse solo, o en combinación de dos o más de ellos.

- 55 En una realización típica del polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención,

el éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en éster butílico del ácido (met)acrílico y éster 2-etilhexilo del ácido (met)acrílico, y el monómero débilmente básico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en dialquilaminoalquil (met)acrilatos y (met)acrilamidas.

En la realización, el monómero polimerizable por radicales que constituye una determinada porción de polímero en al menos tres o más porciones de polímero en cadena es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tienen 6 o menos átomos de carbono, y compuestos vinílicos.

- 5 En una realización típica del polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención, el éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono es una combinación de éster butílico del ácido acrílico y éster 2-etilhexilo del ácido acrílico, y el monómero débilmente básico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de dimetilaminoetilo y acrilamida de dimetilaminopropilo.

- 10 En la realización, el monómero polimerizable por radicales que constituye una determinada porción de polímero en al menos tres o más porciones de polímero en cadena es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de metilo y acetato de vinilo.

Debido a la estructura característica del polímero de bloque acrílico en forma de estrella, el polímero de bloque acrílico en forma de estrella puede lograr el entrecruzamiento físico causado por la estructura microfásica separada, y lograr una fuerza adhesiva y una fuerza cohesiva equilibradas sin utilizar un agente de entrecruzamiento.

- 15 A continuación se describe un método especialmente apropiado para producir el polímero de bloque acrílico en forma de estrella.

- Un método especialmente apropiado para producir el polímero de bloque acrílico en forma de estrella incluye un método de polimerización radical en varias etapas utilizando un mercaptano polivalente, en el que una vez completado el suministro de todos los monómeros polimerizables a un sistema de reacción, se añade posteriormente a éste un iniciador de la polimerización. Dicho iniciador de polimerización añadido posteriormente se denomina "reforzador" en la presente invención.

- 25 Cuando la polimerización radical de los primeros monómeros polimerizables (por ejemplo, uno cualquiera de los monómeros de éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono, los monómeros débilmente básicos, o los otros monómeros polimerizables, o una mezcla de los mismos, preferiblemente los otros monómeros polimerizables solos) se lleva a cabo en presencia de un mercaptano polivalente, los primeros monómeros polimerizables se polimerizan radicalmente a partir de un residuo de azufre de un grupo mercapto de un mercaptano polivalente como origen, y porciones de polímero en cadena irradian desde el mercaptano polivalente situado en el centro para formar una primera estructura en forma de estrella. En tal caso, una parte de valencia del residuo de azufre del grupo mercapto del mercaptano polivalente no se utiliza como origen de la polimerización radical y permanece sin reaccionar. Posteriormente, cuando los segundos monómeros polimerizables (por ejemplo, uno cualquiera de los monómeros éster alquilo del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono, los monómeros débilmente básicos, o los otros monómeros polimerizables, o los monómeros polifuncionales, o una mezcla de los mismos, preferiblemente una mezcla de los monómeros éster alquilo del ácido (met)acrílico que tienen de 7-17 átomos de carbono, los monómeros débilmente básicos, los otros monómeros polimerizables, y los monómeros polifuncionales) se añaden a los mismos para llevar a cabo la polimerización radical, los segundos monómeros polimerizables se polimerizan radicalmente a partir del grupo mercapto restante del mercaptano polivalente como origen para formar la segunda estructura en forma de estrella diferente de la primera estructura en forma de estrella. Como resultado, el polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención comprende al menos tres porciones de polímero de cadena.

- 40 En una realización típica del método para producir el polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención, en la primera etapa de polimerización, el mercaptano polivalente es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hexakistiglicolato de dipentaeritritol y hexakistiopropionato de dipentaeritritol (alias: dipentaeritritol- β -mercaptopropionato) (en lo sucesivo abreviado como DPMP), y el monómero polimerizable radical es otro monómero polimerizable que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tiene 6 átomos de carbono o menos y compuestos vinílicos, y en la segunda etapa de polimerización, el monómero polimerizable es una mezcla de un éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en el éster butílico del ácido (met)acrílico, éster t-butílico del ácido (met)acrílico y éster 2-etilhexilo del ácido (met)acrílico; un monómero débilmente básico que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en dialquilaminoalquil (met)acrilatos y (met)acrilamidas; otro monómero polimerizable que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tienen 6 o menos átomos de carbono y compuestos vinílicos; y un monómero polifuncional seleccionado de di(met)acrilato de tetraetilenglicol.

- 55 En una realización típica del método para producir el polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención, en la primera etapa de polimerización, el mercaptano polivalente es hexakistiopropionato de dipentaeritritol, y el monómero polimerizable radical es otro monómero polimerizable que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de metilo y acetato de vinilo, en la segunda etapa de polimerización, el monómero polimerizable es una mezcla de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo consistente en éster butílico

del ácido acrílico y éster 2-etilhexílo del ácido acrílico; un monómero débilmente básico que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de dimetilaminoetilo y acrilamida de dimetilaminopropilo; otro monómero polimerizable que es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en metacrilato de metilo y acetato de vinilo; y un monómero polifuncional seleccionado de di(met)acrilato de tetraetilenglicol.

Con el fin de obtener el polímero de bloque acrílico en forma de estrella, dicho método de polimerización radical multietapa consiste especialmente de manera preferible en dos etapas. A saber, dicho método de producción comprende especialmente de manera preferible la primera etapa de polimerización en la que se lleva a cabo la polimerización radical de los monómeros polimerizables en presencia de un mercaptano polivalente y la segunda etapa de polimerización en la que se lleva a cabo la polimerización radical de un polímero intermedio obtenido en dicha primera etapa de polimerización y de los monómeros polimerizables, en la que el éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7 o más átomos de carbono representa del 30 al 99.9% en masa de la cantidad total de todos los monómeros polimerizables que se van a utilizar, y se añade un reforzador una vez completado el suministro de todos los monómeros polimerizables a un sistema de reacción.

En la segunda etapa de polimerización, se mezcla una solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización con los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización y, a continuación, se lleva a cabo la polimerización.

En la segunda etapa de polimerización, una solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización y los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización pueden mezclarse a la vez para someterlos a polimerización, o los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización pueden añadirse gradualmente y mezclarse con una solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización pueden añadirse gradualmente y mezclarse con una solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización.

En una realización especialmente preferible de la segunda etapa de polimerización, a una mezcla de preparación inicial (1) que comprende esencialmente una parte de (1a) una solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización y (1b) los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización se añade un iniciador de polimerización para iniciar la polimerización, y a continuación se añade y se mezcla gradualmente (preferiblemente se añade gota a gota y se mezcla) una mezcla de monómeros (2) que comprende esencialmente el resto de (2a) la solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización y (2b) los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización y un iniciador de polimerización, y una vez completada la adición y el mezclado (es decir, una vez completado el suministro de todos los monómeros polimerizables al sistema de reacción), se añade posteriormente un reforzador. Dicho método puede mezclar de forma suficientemente homogénea la solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización y los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización.

Cuando el iniciador de la polimerización se añade a la mezcla de preparación inicial (1) para iniciar la polimerización y, a continuación, la mezcla de monómeros (2) y el iniciador de la polimerización se añaden y mezclan gradualmente para iniciar la polimerización, la adición y la mezcla se llevan a cabo preferiblemente por goteo, y la hora de goteo es preferiblemente de 20-300 minutos, más preferiblemente de 40-200 minutos, aún más preferiblemente de 60-120 minutos. La temperatura del sistema de reacción en la adición y mezcla es preferiblemente de 30-200°C, más preferiblemente de 50-150°C.

La polimerización de la solución polimérica (es decir, las anteriores (1a) y (2a)) obtenida en la primera etapa de polimerización se detiene preferiblemente cuando la solución se utiliza en la segunda etapa de polimerización, y la tasa de polimerización total de los monómeros polimerizables en ese momento es preferiblemente del 50-90%, más preferiblemente del 55-85%, todavía más preferiblemente del 60-80%. Ejemplos del método para detener la polimerización incluyen un método que comprende añadir un inhibidor de polimerización a la solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización, y un método que comprende bajar la temperatura de la solución polimérica.

Ejemplos del inhibidor de polimerización que puede utilizarse para detener la polimerización incluyen fenoles tales como hidroquinona, éter monometílico de hidroquinona, 2,5-bis(1,1,3,3-tetrametilbutil)hidroquinona, 2,5-bis(1,1-dimetilbutil)hidroquinona, metoxifenol, 6-terc-butil-2,4-xilenol y 3,5-ditert-butilcatecol; sal de aluminio de N-nitroso fenilhidroxilamina; y fenotiazina, y uno cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos. Ejemplos preferibles del inhibidor de polimerización incluyen fenoles, y ejemplos más preferibles incluyen monometil éter de hidroquinona. La cantidad total a utilizar es preferiblemente de 1-10000 ppm, más preferiblemente de 10-1000 ppm, aún más preferiblemente de 20-200 ppm en relación con los monómeros polimerizables utilizados en la primera etapa de polimerización. Cuando la cantidad total del inhibidor de polimerización que se va a utilizar es inferior a 1 ppm, es posible que la polimerización no se detenga eficazmente. Mientras tanto, cuando la cantidad total a utilizar es superior a 10000 ppm, puede no iniciarse la polimerización de la segunda etapa de polimerización.

La polimerización de la primera etapa de polimerización puede detenerse sustancialmente bajando la temperatura de la solución polimérica a 40°C o menos. La tasa de degradación del iniciador de polimerización depende de la

temperatura, y por lo tanto, apenas se produce un radical cuando la temperatura de la solución polimérica es de 40°C o inferior. Para detener la polimerización con mayor seguridad, la temperatura de la solución polimérica puede reducirse a 20°C o menos.

5 A continuación se describen en detalle las materias primas utilizadas en un método preferible para preparar el polímero de bloque acrílico en forma de estrella.

10 El éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono representa del 30 al 99.9% en masa (típicamente, del 50 al 99.9% en masa) de la cantidad total a utilizar de los monómeros polimerizables que pueden emplearse en la presente invención. El contenido total del éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono en todos los monómeros polimerizables es preferiblemente del 60-99.9% en masa, 35-97.0% en masa, más preferiblemente del 70-99.9% en masa, 40-95.0% en masa, más preferiblemente del 80-99.9% en masa, 42-90.0% en masa, especialmente preferiblemente del 90-99.9% en masa, 50-86% en masa. Cuando el contenido total del éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono en todos los monómeros polimerizables es inferior al 50% en masa (típicamente, inferior al 30% en masa), el polímero obtenido no tiene suficiente fuerza adhesiva.

15 Los ejemplos específicos preferibles del éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono son los indicados anteriormente, y uno cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos. El éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono puede utilizarse en cualquier etapa de las etapas de polimerización radical multietapa, y preferiblemente en la segunda etapa de polimerización (o en la etapa final de polimerización en caso de que haya tres o más etapas de polimerización).

20 El monómero polimerizable que puede utilizarse en la presente invención puede comprender un monómero polimerizable distinto del éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono (es decir, los monómeros débilmente básicos y los otros monómeros polimerizables) en un contenido inferior al 70% en masa (típicamente, inferior al 50% en masa) de la cantidad total a utilizar.

25 Los ejemplos específicos preferibles del monómero débilmente básico son los indicados anteriormente, y cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos. El monómero débilmente básico puede utilizarse en cualquier etapa de las etapas de polimerización radical multietapa, y preferiblemente en la segunda etapa de polimerización (o en la etapa final de polimerización en caso de que haya tres o más etapas de polimerización).

30 El contenido del monómero débilmente básico que puede utilizarse en la presente invención en todos los monómeros polimerizables es del 0.1-39% en masa, preferiblemente del 1-39% en masa (típicamente del 1-35% en masa), más preferiblemente del 1.5-39% en masa (típicamente del 1.5-32% en masa).

35 Asimismo, el contenido total del monómero débilmente básico es del 0.1-39% en masa, preferiblemente del 1-39% en masa (típicamente, del 1-35% en masa), más preferiblemente 1.5-39% en masa (típicamente, 1.5-32% en masa) en relación con las unidades estructurales enteras de dicho polímero de bloque acrílico en forma de estrella. Cuando el contenido total del monómero débilmente básico es inferior al 0.1% en masa, una sal de un fármaco básico no se convierte en una base libre. Mientras tanto, cuando el contenido total del monómero débilmente básico es superior al 39% en masa, las propiedades físicas equilibradas del polímero adhesivo se ven perjudicadas.

40 Ejemplos de los otros monómeros polimerizables incluyen monómeros polimerizables que son homopolimerizables o copolimerizables por polimerización radical, y los ejemplos específicos preferibles son los indicados anteriormente, y cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos. Los otros monómeros polimerizables pueden utilizarse en cualquier etapa de la etapa de polimerización radical multietapa, y preferiblemente en la primera y la segunda etapa de polimerización (o en todas las etapas de polimerización en caso de que haya tres o más etapas de polimerización).

45 En un método preferible para preparar el polímero de bloque acrílico en forma de estrella, la polimerización radical en presencia de un mercaptano polivalente se lleva a cabo en multietapas que comprenden dos o más etapas, y en cada etapa elemental se utilizan preferiblemente diferentes tipos de monómeros polimerizables. En este caso, los "diferentes tipos de monómeros polimerizables" significan no sólo monómeros polimerizables que tienen diferentes estructuras químicas, sino también combinaciones de monómeros polimerizables que tienen la misma estructura química en diferentes proporciones de mezcla. Ejemplos de uso de diferentes tipos de monómeros polimerizables en cada etapa elemental incluyen el uso de una combinación de monómeros polimerizables consistente en metacrilato de metilo (90 partes en masa) y acrilato de butilo (10 partes en masa) en la primera etapa de polimerización, y una combinación de monómeros polimerizables consistente en metacrilato de metilo (10 partes en masa) y acrilato de butilo (90 partes en masa) en la segunda etapa de polimerización. En este caso, el polímero de bloque acrílico en forma de estrella obtenido tiene porciones de polímero en cadena que tienen temperaturas de transición vítrea (Tg) muy diferentes, y puede lograr suficientemente los efectos de la presente invención, y tiene prácticamente un alto rendimiento.

55 El mercaptano polivalente que se utiliza en el método anterior uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en: diésteres de dioles seleccionados entre etilenglicol y 1,4-butanodiol y mercaptanos que contengan un grupo carboxilo seleccionados entre ditioglicolato de etilenglicol, ditiopropionato de etilenglicol,

ditioglicolato de 1,4-butanodiol y ditiopropionato de 1,4- butanodiol; triésteres de trimetilolpropano y mercaptanos que contengan un grupo carboxilo, seleccionados entre tritioglicolato de trimetilolpropano y tritiopropionato de trimetilolpropano; poliésteres de pentaeritritol y de mercaptanos que contengan grupos carboxilo, seleccionados entre tetrakistioglicolato de pentaeritritol y tetrakistiopropionato de pentaeritritol; compuestos de poliésteres de dipentaeritritol y de mercaptanos que contengan grupos carboxilo, seleccionados entre hexakistioglicolato de dipentaeritritol y hexakistiopropionato de dipentaeritritol (alias: dipentaeritritol- β -mercaptopropionato) (en lo sucesivo DPMP); otros compuestos de poliéster de compuestos que tienen tres o más grupos hidroxilo y mercaptanos que contienen grupos carboxilo; trioglicerina; tioles polivalentes de triazina seleccionados de 2-di-n-butilamino-4,6-dimercapto-S-triazina y 2,4,6-trimercapto-S-triazina; compuestos en los que se añade sulfuro de hidrógeno a dos o más grupos epoxi de compuestos epoxídicos polivalentes para introducir dos o más grupos mercapto; y compuestos éster preparados por esterificación de dos o más grupos carboxilo de ácidos carboxílicos polivalentes y mercaptoetanol; y cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos. El mercaptano polivalente preferible es un mercaptano que tiene tres o más valencias, y ejemplos preferibles del mercaptano polivalente incluyen compuestos de poliéster de dipentaeritritol o pentaeritritol y mercaptanos que contienen grupo carboxilo, y ejemplos más preferibles incluyen hexakistioglicolato de dipentaeritritol, hexakistopropionato de dipentaeritritol (alias: dipentaeritritol- β -mercaptopropionato) (en lo sucesivo abreviado como DPMP), tetrakistioglicolato de pentaeritritol y tetrakistiopropionato de pentaeritritol, y ejemplos más preferibles incluyen hexakistiopropionato de dipentaeritritol. En dichos ejemplos, por "mercaptanos que contienen grupo carboxilo" se entienden compuestos que tienen un grupo mercapto y un grupo carboxilo, tales como el ácido tioglicólico, el ácido mercaptopropiónico y el ácido tiosalicílico.

En todas las etapas de polimerización, la temperatura en la realización de la polimerización radical es preferiblemente de 30-200°C, más preferiblemente de 50-150°C.

En la polimerización radical puede utilizarse un iniciador de polimerización convencional. Ejemplos del iniciador de polimerización incluyen azo iniciadores tales como dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato) (abreviado como V-601), 2,2'-azobisisobutironitrilo, 2,2'-azobis(2-metilbutironitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), y dimetil 2,2'-azobisisobutirato; iniciadores de polimerización por peróxido, tales como el peróxido de benzoilo; y similares, y uno cualquiera de ellos puede ser utilizado solo o en combinación de dos o más de ellos. Ejemplos preferibles del iniciador de polimerización incluyen dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato) (V-601). La cantidad total del iniciador de polimerización utilizado en la polimerización radical es preferiblemente 1/3 o menos, más preferiblemente 1/5 o menos de la cantidad del mercaptano polivalente por relación de masa. Cuando el iniciador de la polimerización se utiliza en una cantidad superior a la relación anterior, también se producen muchos polímeros a partir del iniciador de la polimerización, además de las porciones de polímero en cadena producidas a partir de un residuo de azufre de un grupo mercapto, y la eficacia de la producción del polímero de bloque acrílico en forma de estrella disminuye fácilmente, y las propiedades físicas del polímero de bloque acrílico en forma de estrella obtenido también se deterioran fácilmente. El iniciador de la polimerización puede añadirse al sistema de reacción de una sola vez o en varias partes divididas. En caso de añadir varias partes divididas, cada parte puede añadirse a la vez o secuencialmente.

En la polimerización radical puede utilizarse un disolvente convencional. Ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éster como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; disolventes de cetona como metiletilcetona y ciclohexanona; disolventes aromáticos como benceno y tolueno; disolventes de celosol como metilcelosol y etilcelosol; y similares, y cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos.

En un método especialmente preferible para preparar el polímero de bloque acrílico en forma de estrella, se añade preferiblemente un reforzador después de que se haya completado el suministro de todos los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización (o la etapa de polimerización final en caso de que haya tres o más etapas de polimerización) etapas de polimerización) al sistema de reacción. Entre los ejemplos de reforzadores se incluyen los iniciadores de polimerización mencionados anteriormente, y cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos. La cantidad total del reforzador a utilizar no está especialmente limitada, y preferiblemente 0,1-5% en masa, más preferiblemente 0,2-2% en masa, aún más preferiblemente 0,3-1% en masa en relación con la cantidad total de los monómeros polimerizables a utilizar. Cuando la cantidad total del reforzador a utilizar es inferior al 0.1% en masa, el reforzador no puede ejercer el efecto. Mientras tanto, utilizar una cantidad total superior al 5% en masa de reforzador no es rentable, porque se producen muchas sustancias de bajo peso molecular y se deterioran las propiedades físicas del polímero. Los ejemplos del método para añadir el reforzador no están especialmente limitados, e incluyen el método de goteo continuo en el que el reforzador se añade continuamente gota a gota, y el método de goteo dividido en el que el reforzador se añade en intervalos de tiempo específicos. La temperatura de adición del reforzador no está especialmente limitada, y preferiblemente es de 30-200°C, más preferiblemente de 50-150°C. El tiempo de adición del reforzador no está especialmente limitado, y preferiblemente es de 1-10 horas, más preferiblemente de 2-8 horas.

Una vez completada la adición del reforzador, el sistema de reacción puede madurarse aún más preferiblemente a 30-200°C, más preferiblemente a 50-150°C. Específicamente, la maduración se lleva a cabo preferiblemente en condiciones de reflujo (es decir, dentro del rango de temperaturas anterior) de un disolvente que vaya a utilizarse. El tiempo de maduración no está especialmente limitado, y preferiblemente 1 hora o más, más preferiblemente 2 horas

o más, aún más preferiblemente 3 horas o más. El límite superior de las horas de maduración no está especialmente limitado, y usualmente de manera preferible dentro de 20 horas.

En un método especialmente preferible para preparar el polímero en bloque acrílico en forma de estrella, el tiempo total desde el inicio de la polimerización hasta la finalización de la maduración anterior en la segunda etapa de polimerización es preferiblemente de 8-20 horas, más preferiblemente de 12-20 horas, aún más preferiblemente de 15-20 horas. El tiempo total de menos de 8 horas desde el inicio de la polimerización hasta la finalización de la maduración anterior en la segunda etapa de polimerización no es preferible, porque los efectos de la presente invención no pueden lograrse suficientemente en el polímero de bloque acrílico en forma de estrella obtenido, y especialmente, aumenta la cantidad restante del éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene de 7-17 átomos de carbono. El tiempo total de más de 20 horas desde el inicio de la polimerización hasta la finalización de la maduración anterior en la segunda etapa de polimerización tampoco es preferible, porque la productividad disminuye significativamente, el coste energético aumenta y el rendimiento del polímero de bloque acrílico con forma de estrella obtenido también puede disminuir.

Además del método anterior, un método general utilizado en un método convencional para producir un polímero de bloque acrílico en forma de estrella puede utilizarse adecuadamente como método preferible para preparar el polímero de bloque acrílico en forma de estrella.

El polímero de bloque acrílico en forma de estrella se obtiene generalmente como solución polimérica. Cuando el polímero de bloque acrílico en forma de estrella se obtiene como solución, el contenido total no volátil en la solución es preferiblemente del 40-70% en masa, más preferiblemente del 45-65% en masa, aún más preferiblemente del 45-60% en masa. Cuando el contenido total no volátil de la solución es inferior al 40% en masa, la viscosidad de la solución disminuye causando la dificultad de recubrir el polímero, y dicho contenido es antieconómico porque aumenta la cantidad de disolvente a volatilizar y se requiere mucha energía para el secado. Cuando el contenido es superior al 70% en masa, la viscosidad de la solución aumenta considerablemente, lo que dificulta su manipulación.

En la presente invención, uno cualquiera de los adhesivos anteriores puede utilizarse solo o en una mezcla de dos o más de ellos. Entre ellos, son preferibles un polímero acrílico y un polímero de bloque acrílico en forma de estrella, y el polímero de bloque acrílico en forma de estrella es especialmente preferible por su fuerza adhesiva y su fuerza cohesiva excelentemente equilibradas. El adhesivo se añade a una composición adhesiva en una cantidad total de 50-99.9% en masa, preferiblemente 50-99% en masa, más preferiblemente 50-95% en masa.

La composición adhesiva del parche médico de la presente invención puede comprender además potenciador de la absorción transdérmica, etc., para aumentar la absorbibilidad transdérmica de un fármaco.

Ejemplos del potenciador de la absorción transdérmica incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, laurato de hexilo y oleato de decilo; ácidos grasos superiores como ácido caprílico, ácido cáprico, ácido isoesteárico, ácido oleico y ácido mirístico; aminas como la diisopropanolamina y la trietanolamina; ésteres de ácidos grasos de alcoholes polivalentes como el monolaurato de propilenglicol, los ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, los ésteres de ácidos grasos de glicerina, los ésteres de ácidos grasos de sorbitán y los ésteres de ácidos grasos de sacarosa; alcoholes polivalentes como polietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol y glicol; tensioactivos tales como monoleato de sorbitán, laurumacrogol y alcohol laurílico; crotamitón, N-metilpirrolidona y similares, y cualquiera de ellos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos.

Además, un aditivo utilizado en un parche convencional puede seleccionarse y utilizarse adecuadamente en la composición adhesiva del parche médico de la presente invención si es necesario para ajustar la fuerza adhesiva y la estabilidad de la base adhesiva. Por ejemplo, polímeros solubles en agua como la polivinilpirrolidona y el alcohol polivinílico; derivados de la celulosa tales como la etilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa; compuestos de silicio como el ácido silícico anhidro y el ácido silícico anhidro ligero; rellenos inorgánicos tales como óxido de zinc, óxido de aluminio, óxido de magnesio, óxido de hierro, dióxido de titanio y compuestos de sílice; y antioxidantes como dibutilhidroxitolueno; y similares pueden estar contenidos apropiadamente en una cantidad adecuada. Además, la composición adhesiva del parche médico de la presente invención puede comprender agentes de entrecruzamiento, pegajosos, suavizantes, plastificantes y similares, si es necesario. Además, la composición adhesiva del parche médico de la presente invención puede comprender conservantes, ambientadores, fungicidas, agentes aromatizantes, agentes colorantes y similares, si es necesario. Estos ingredientes que pueden utilizarse en caso necesario no están especialmente limitados, y los ingredientes conocidos se utilizan adecuadamente en una cantidad apropiada.

Ejemplos de sal del fármaco básico utilizado en el parche médico de la presente invención incluyen carboxilatos como citrato, succinato, fumarato, maleato y tartrato; y clorhidrato, sulfato y fosfato del fármaco básico, e incluyen analgésicos narcóticos (por ejemplo, citrato de fentanilo, sulfato de morfina, clorhidrato de oxicodona o clorhidrato de buprenorfina), agentes urológicos (por ejemplo, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de tamsulosina o tartrato de tolterodina), agentes antiparkinsonianos (mesilato de rasagilina, mesilato de pergolida, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de trihexifenidilo o clorhidrato de ropinirol), anestésicos locales (por ejemplo, clorhidrato de lidocaína o clorhidrato de procaína), agentes antidemencia (por ejemplo, clorhidrato de donepezilo o clorhidrato de memantina),

agentes psiconeuróticos (por ejemplo, citrato de tandospirona, clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de lurasidona, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de imipramina o maleato de asenapina), broncodilatadores (por ejemplo, sulfato de salbutamol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de tulobuterol o clorhidrato de procaterol), analgésicos antiinflamatorios (por ejemplo, tartrato de butorfanol o citrato de perisoxal), antihipertensivos (por ejemplo, maleato de enalapril, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de bisoprolol o clorhidrato de clonidina), vasodilatadores coronarios (por ejemplo, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo o dinitrato de isosorbida), agentes antialérgicos (por ejemplo, fumarato de ketotifeno, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de azelastina o clorhidrato de difenhidramina) y antagonistas de los receptores de serotonina (por ejemplo, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ramosetron, clorhidrato de palonosetron y clorhidrato de ondansetron). Cualquiera de estos fármacos puede utilizarse solo o en combinación de dos o más de ellos, y puede añadirse a la composición adhesiva en una cantidad total del 0,1-50% en masa, preferiblemente del 1-50% en masa, más preferiblemente del 5-50% en masa.

El soporte del parche médico de la presente invención no está especialmente limitado, y puede utilizarse un soporte elástico o no elástico utilizado habitualmente para un parche. Específicamente, se puede utilizar una película o una lámina hecha de una resina sintética como tereftalato de polietileno, polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de etileno acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, poliéster, nylon y poliuretano, o un laminado de los mismos, una membrana porosa, una espuma, una tela tejida, una tela no tejida, un papel o similares.

En el parche médico de la presente invención, la capa adhesiva laminada sobre dicho soporte está cubierta por un forro de liberación, y el forro de liberación se despegue cuando se utiliza el parche, y la superficie de la capa adhesiva se aplica a una piel deseada.

El revestimiento de liberación utilizado en el parche de la presente invención puede ser uno de los utilizados habitualmente para un parche, y puede ser de tereftalato de polietileno, polipropileno, un papel, o similar, y especialmente preferiblemente de tereftalato de polietileno. El revestimiento de liberación puede ser siliconado si es necesario para optimizar la fuerza de desprendimiento.

Además, el parche médico de la presente invención puede coexistir con un desoxidante para mejorar la estabilidad del fármaco durante el almacenamiento. Ejemplos preferibles del desoxidante incluyen un desoxidante hecho de hierro y un desoxidante hecho de un metal no ferroso. Ejemplos de método coexistente del desoxidante incluyen un método en el que un desoxidante se incluye directamente en un recipiente de empaquetado o un método en el que una película desoxidante se lamina en un recipiente de empaquetado.

Ejemplos del método para preparar el parche médico de la presente invención incluyen el siguiente método. Una sal de un fármaco básico se dispersa en un disolvente adecuado para preparar una solución del fármaco. Por separado, un polímero de bloque acrílico en forma de estrella en el que se copolimeriza un monómero débilmente básico, y otros ingredientes se mezclan y disuelven o dispersan en un disolvente apropiado para obtener una base adhesiva. Ejemplos del disolvente incluyen tolueno, acetato de etilo, etanol y metanol, y adecuadamente seleccionados en función de los ingredientes, y cualquiera de los disolventes puede ser utilizado solo o en una mezcla de dos o más. Posteriormente, a la base adhesiva se le añade la solución de fármaco, y la mezcla se agita y se mezcla homogéneamente para obtener una solución adhesiva, y la solución adhesiva se recubre sobre un revestimiento de liberación o un soporte, el disolvente se elimina por secado para obtener una capa adhesiva, y luego la capa adhesiva se cubre con un soporte o un revestimiento de liberación para obtener un parche médico de la presente invención. El espesor de la capa adhesiva es de 30-200 μm , más preferiblemente de 30-100 μm . Cuando el grosor es inferior a 30 μm , la liberación del fármaco no se mantiene durante un largo periodo de tiempo. Cuando el grosor es superior a 200 μm , aumenta el contenido de fármaco en la capa adhesiva, lo que provoca el aumento del contenido residual de fármaco y el incremento del coste de fabricación.

En lo sucesivo, la presente invención se describe más detalladamente mediante Ejemplos de preparación y Ejemplos, pero la presente invención no se limita a ellos. En los siguientes Ejemplos (Ej.) y Ejemplos comparativos (Comp.), "parte(s)" y "%" significan "parte(s) en masa" y "% en masa" respectivamente, a menos que se especifique lo contrario. También se calcularon el peso molecular promedio en número (Mn) y el peso molecular promedio en peso (Mw) mediante cromatografía de permeación en gel (GPC) en un equivalente de poliestireno.

[Ejemplos]

[Preparación de adhesivo acrílico]

[Ejemplo de preparación 1]

1. Polimerización en la primera etapa: síntesis de la solución polimérica intermedia

A un matraz de cuatro bocas que tiene termómetro, agitador, un tubo de entrada de gas inerte, un enfriador de reflujo y un embudo de goteo se añadieron metacrilato de metilo (24 partes), dipentaeritritol- β -mercaptopropionato (en lo sucesivo abreviado como DPMP) (1.2 partes) y acetato de etilo (24.82 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83 \pm 2^\circ\text{C}$, y a la mezcla se añadió dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato) (nombre comercial: V-601, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., en lo sucesivo abreviado como V-601) (0.048 partes) como iniciador de la polimerización y acetato de etilo (0.432 partes) como disolvente para disolución

para iniciar la polimerización. Transcurridos 30 minutos desde el inicio de la reacción, a la mezcla se añadieron gota a gota metacrilato de metilo (56 partes) y acetato de etilo (15.25 partes) sobre 120 minutos, y se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.084 partes), DPMP (2.8 partes) y acetato de etilo (2.8 partes)) durante 90 minutos, y se llevó a cabo una reacción controlando la temperatura interna bajo reflujo. Una vez completada la adición de metacrilato de metilo, a la mezcla se añadió acetato de etilo (2 partes), y la reacción se llevó a cabo durante 130 minutos más. Posteriormente, a la mezcla se añadió una solución inhibidora de la polimerización (una mezcla consistente en monometil éter de hidroquinona (0.04 partes) y acetato de etilo (0.36 partes)) y acetato de etilo (38.431 partes) para su dilución, y la mezcla se enfrió hasta obtener una solución polimérica intermedia (A1) para un adhesivo. La solución polimérica intermedia obtenida (A1) tenía un contenido no volátil del 34.5%, y una viscosidad de 90 mPa·s.

2. Reacción en la segunda etapa: síntesis de polímero para adhesivo

A un matraz de cuatro bocas que tiene termómetro, agitador, tubo de entrada de gas inerte, enfriador de reflujo y embudo de goteo se añadieron la solución de polímero intermedio (A1) (15.22 partes) obtenida en la reacción anterior, acrilato de butilo (8.49 partes), acrilato de 2-etilhexilo (6.85 partes), acetato de vinilo (1.10 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (10.96 partes) y acetato de etilo (11 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83\pm 2^\circ\text{C}$, y a la mezcla se añadió una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.02 partes) y acetato de etilo (1 parte)) como iniciador de la polimerización para iniciar la polimerización. Transcurridos 10 minutos desde el inicio de la reacción, a la mezcla se añadió gota a gota una mezcla de monómeros consistente en la solución de polímero intermedio (A1) (15.22 partes), acrilato de butilo (8.49 partes), acrilato de 2-etilhexilo (6.85 partes), acetato de vinilo (1.10 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (10.96 partes), y acetato de etilo (10 partes) como disolvente, y una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.02 partes) y acetato de etilo (4 partes)) durante 80 minutos, y se llevó a cabo una reacción con control bajo reflujo. Una vez completada la adición, a la mezcla se añadió acetato de etilo (1 parte), y la reacción se llevó a cabo durante 3.5 horas más. Posteriormente, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.08 partes) y acetato de etilo (4 partes)) como reforzador durante 1 hora, y la reacción se llevó a cabo a reflujo durante 10 horas adicionales. Posteriormente, a la mezcla se añadió acetato de etilo (20.3 partes) como disolvente de dilución, y la mezcla se enfrió para obtener una solución polimérica (B1) para un adhesivo. La solución polimérica obtenida (B1) tenía un contenido no volátil del 47.6%, y una viscosidad de 500 mPa·s. El polímero obtenido tenía un peso molecular promedio en número (M_n) de 30.000, y un peso molecular promedio en peso (M_w) de 77.000.

Además, las propiedades utilizadas en el Ejemplo de preparación anterior se midieron y evaluaron mediante los métodos siguientes.

[Métodos de medición de las especificaciones de los adhesivos]

(1) Viscosidad

La viscosidad se midió con un viscosímetro de tipo B a 25°C . El número de revoluciones fue de 12 revoluciones por minuto.

(2) Contenido no volátil

Se secó una mezcla a 150°C durante 15 minutos en un secador de aire caliente circulante y se calculó el contenido no volátil por cambio de masa.

[Preparación del parche]

[Ejemplo 1]

El mesilato de rasagilina se dispersó en acetato de etilo para preparar una solución del fármaco. Posteriormente, al adhesivo acrílico obtenido en el Ejemplo de preparación 1 se añadió la solución de fármaco, y la mezcla se agitó y mezcló homogéneamente para obtener una composición adhesiva, y la composición adhesiva se recubrió sobre un soporte antiadherente y se secó para eliminar el disolvente y formar una capa adhesiva con un grosor de 30 μm , y a continuación la capa adhesiva se cubrió con un soporte para preparar un parche médico. La cantidad de cada ingrediente se indica en la Tabla 1-1.

[Ejemplo 2]

Se preparó un parche médico del Ejemplo 2 según el método de producción del Ejemplo 1 utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 1-1, excepto que el mesilato de rasagilina se sustituyó por maleato de asenapina.

[Ejemplos comparativos 1-7]

El mesilato de rasagilina se dispersó en acetato de etilo para preparar una solución del fármaco. Posteriormente, a un adhesivo acrílico DURO-TAK 87-4098 (fabricado por Henkel) o DURO-TAK 87-9301 (fabricado por Henkel) se añadió la solución de fármaco, y además se añadió un tipo de aditivo básico seleccionado entre dietanolamina, acetato sódico y EUDRAGIT E-100 (polímero de metacrilato de aminoalquilo), y la mezcla se agitó y mezcló homogéneamente para obtener una composición adhesiva, y la composición adhesiva se recubrió con un revestimiento de liberación y se

secó para eliminar el disolvente y formar una capa adhesiva con un grosor de 30 µm, y a continuación la capa adhesiva se cubrió con un soporte para preparar un parche médico. La cantidad de cada ingrediente se indica en la Tabla 1-2 y la Tabla 1-3.

[Ejemplos comparativos 8-10]

- 5 Cada parche médico de los Ejemplos comparativos 8-10 se preparó según el método de producción de los Ejemplos comparativos 1-7 anteriores, utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 1-4, excepto que el mesilato de rasagilina se sustituyó por maleato de asenapina.

Los ingredientes del parche médico de los Ejemplos (Ej.) 1-2 y Ejemplos comparativos (Comp.) 1-10 se muestran en las siguientes [Tabla 1-1] a [Tabla 1-4].

- 10 [Tabla 1-1]

Ingrediente	Ej. 1	Ej. 2
Adhesivo acrílico del Ejemplo de preparación 1	90	85.2
Mesilato de rasagilina	10 -----	-
Maleato de asenapina	-	14.8
Total	100	100
Relación molar de monómeros básicos en relación con el fármaco	5	5

[Tabla 1-2]

Ingrediente	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3
DURO-TAK 87-4098	70	74	36
Dietanolamina	20	-	-
Acetato de sodio	-	16	-
EUDRAGIT E-100	-	-	54
Mesilato de rasagilina	10	10	10
Total	100	100	100
Relación molar de aditivos básicos (o monómeros básicos en el caso de EUDRAGIT E-100) en relación con el fármaco	5	5	5

[Tabla 1-3]

Ingrediente	Comp. 4	Comp. 5	Comp. 6	Comp. 7
DURO-TAK 87-9301	70	74	36	-
DURO-TAK 87-4098	-	-----	-	90
Dietanolamina	20	-----	-	-
Acetato de sodio	-	-----	-	-
EUDRAGIT E-100	-	16	54	-
Mesilato de rasagilina	10	-----	10	10
Total	100	100	100	100
Proporción molar de aditivos básicos (o monómeros básicos en el caso de EUDRAGIT E-100) en relación con el fármaco	5	5	5	-

[Tabla 1-4]

Ingrediente	Comp. 8	Comp. 9	Comp. 10
DURO-TAK 87-4098	65.8	70.1	33.9
Dietanolamina	19.4	-----	-
Acetato de sodio	-	-----	-
EUDRAGIT E-100	-	15.1	51.3
Maleato de asenapina	14.8	-----	14.8
Total	100	100	100
Proporción molar de aditivos básicos (o monómeros básicos en el caso de EUDRAGIT E-100) en relación con el fármaco	5	5	5

5 [Ejemplo de prueba 1]: Prueba de pegajosidad con sonda

Para evaluar la fuerza adhesiva (fuerza de pegajosidad) del parche médico de la presente invención, se realizó una prueba de pegajosidad con sonda utilizando cada parche de los Ejemplos 1-2 y los Ejemplos comparativos 1-10. Una sonda esférica de acero inoxidable de 5 mm de diámetro se aproximó a cada superficie adhesiva a una tasa de 10 mm por minuto, entró en contacto con la superficie adhesiva durante 10 segundos y, a continuación, la sonda se despegó a una tasa de 300 mm por minuto. Los resultados del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1- 6 se muestran en la Tabla 2-1, y los resultados del Ejemplo 2 y de los Ejemplos comparativos 8-10 se muestran en la Tabla

2-2. Los resultados se muestran mediante la relación (%) de la fuerza de pegajosidad relativa a la fuerza de pegajosidad (100) de un adhesivo solo que no comprende un fármaco y un aditivo para evaluar el efecto de la adición del fármaco y los aditivos en la composición adhesiva.

[Tabla 2-1]

Formulación de prueba	Fuerza de pegajosidad (en relación con el adhesivo solo, %)
Ejemplo 1	108
Ejemplo comparativo 1	53
Ejemplo comparativo 2	51
Ejemplo comparativo 3	18
Ejemplo comparativo 4	31
Ejemplo comparativo 5	47
Ejemplo comparativo 6	36

5

[Tabla 2-2]

Formulación de prueba	Fuerza de pegajosidad (en relación con el adhesivo solo, %)
Ejemplo 2	97
Ejemplo comparativo 8	69
Ejemplo comparativo 9	57
Ejemplo comparativo 10	1

10

Como se muestra en los resultados de las pruebas de la Tabla 2, los parches de la presente invención tenían una mayor fuerza de pegajosidad en comparación con cada parche de los Ejemplos comparativos. A saber, estos resultados demuestran que las formulaciones de la presente invención tienen una fuerza adhesiva excelente, porque los parches de la presente invención no necesitan un aditivo utilizado para la conversión de una sal de un fármaco básico en una base libre y no sufren la disminución de la fuerza adhesiva de dicho aditivo.

[Ejemplo de prueba 2]: Prueba de desprendimiento

15

20

Para evaluar la fuerza adhesiva (fuerza de desprendimiento) del parche médico de la presente invención, se llevó a cabo un ensayo de desprendimiento utilizando cada parche del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1-6 con cada uno de los parches del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1-6. Cada parche de un tamaño de 1 cm x 5 cm se aplicó a una placa de prueba de acero inoxidable pulida con papel de lija (No. 300), y se midió la carga en el desprendimiento a razón de 300 mm por minuto. Los resultados se muestran en la Tabla 3. Los resultados se muestran mediante la relación (%) de la fuerza de desprendimiento con respecto a la fuerza de desprendimiento (100) de un adhesivo solo que no comprende un fármaco y un aditivo para evaluar el efecto de la adición del fármaco y los aditivos en la composición adhesiva.

[Tabla 3]

Formulación de prueba	Fuerza de desprendimiento (en relación con el adhesivo solo, %)
Ejemplo 1	71
Ejemplo comparativo 1	47
Ejemplo comparativo 2	28
Ejemplo comparativo 3	10
Ejemplo comparativo 4	27
Ejemplo comparativo 5	52
Ejemplo comparativo 6	28

Como se muestra en los resultados de las pruebas anteriores, el parche de la presente invención tenía una alta fuerza de desprendimiento en comparación con cada parche de los Ejemplos comparativos. A saber, estos resultados demuestran que las formulaciones de la presente invención tienen una excelente fuerza adhesiva, porque los parches de la presente invención no necesitan un aditivo utilizado para la conversión de una sal de un fármaco básico en una base libre y no sufren la disminución de la fuerza de desprendimiento de dicho aditivo.

[Ejemplo de prueba 3] Termoestabilidad (propiedad adhesiva)

Cada formulación del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1 y 4 se almacenó a 60°C durante 2 semanas, y se sometió a las mismas pruebas que el Ejemplo de prueba 1 y el Ejemplo de prueba 2 para evaluar la fuerza de adherencia y la fuerza de desprendimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Los resultados se muestran mediante la relación (%) de la fuerza de adherencia o la fuerza de desprendimiento en relación con la fuerza de adherencia o la fuerza de desprendimiento (100) de un adhesivo solo que no comprende un fármaco y un aditivo para evaluar el efecto de la adición del fármaco y los aditivos en la composición adhesiva.

[Tabla 4]

Formulación de prueba	Fuerza de adherencia (relativa al adhesivo solo, %)	Fuerza de desprendimiento (relativa al adhesivo solo, %)
Ej. 1	116	71
Comp. 1	5	1
Comp. 4	8	1

Como se muestra en los resultados de las pruebas de la Tabla 4, el parche de la presente invención tenía mayor fuerza de pegajosidad y fuerza de desprendimiento en comparación con cada parche de los Ejemplos comparativos. A saber, estos resultados demuestran que las formulaciones de la presente invención tienen una excelente fuerza adhesiva, porque los parches de la presente invención no necesitan un aditivo utilizado para la conversión de una sal de un fármaco básico en una base libre y no sufren la disminución de la fuerza de pegajosidad y la fuerza de desprendimiento de dicho aditivo.

Además, en los resultados de esta prueba, mientras que cada fuerza adhesiva de los Ejemplos comparativos disminuyó significativamente en comparación con la fuerza adhesiva obtenida en el Ejemplo de prueba 1 o el Ejemplo de prueba 2, la fuerza adhesiva del Ejemplo 1 fue casi comparable a la fuerza adhesiva del adhesivo solo como los resultados de prueba obtenidos en el Ejemplo de prueba 1 y el Ejemplo de prueba 2. Estos resultados demuestran que los excelentes efectos de la presente invención se mantienen incluso después de almacenarse en condiciones severas a alta temperatura.

[Ejemplo de prueba 4]: Prueba de permeación transdérmica in vitro en ratas sin pelo

Para estudiar la absorbibilidad transdérmica de la rasagilina a partir del parche de la presente invención, cada parche del Ejemplo 1, del Ejemplo comparativo 3 y del Ejemplo comparativo 7 se sometió a un ensayo de permeación transdérmica in vitro utilizando una rata sin pelo. En la prueba, el grosor de la capa adhesiva de cada formulación se ajustó a 100 μm . Se colocó una piel abdominal extirpada de una rata sin pelo (serie HWY, 7 semanas de edad) en una célula de difusión Franz y se aplicó sobre ella cada formulación de ensayo cortada en forma redonda (ϕ 14 mm). El lado receptor se llenó con solución salina tamponada con fosfato y se hizo circular agua caliente a 37 °C por la camisa de agua. Se tomaron muestras de la solución receptora con el paso del tiempo, y se midió la cantidad de rasagilina impregnada en la piel mediante cromatografía líquida, y se calcularon las tasas de absorción transdérmica (Flujo: $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) tras 8 horas y 16 horas desde el inicio del ensayo utilizando la cantidad. Los resultados figuran en el cuadro 5.

[Tabla 5]

Ej./Comp.	Tasa de absorción transdérmica tras 8 horas (Flujo: $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	Tasa de absorción transdérmica tras 16 horas (Flujo: $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
Ej. 1	20.57	16.56
Comp. 3	17.47	14.46
Comp. 7	0.82	0.81

Como se muestra en los resultados de la Tabla 5, la formulación del Ejemplo comparativo 7, que no comprende un aditivo utilizado para convertir el mesilato de rasagilina en una base libre, tuvo una menor permeabilidad transdérmica del fármaco, y una permeabilidad transdérmica inferior a 1/20 en comparación con el Ejemplo 1. A saber, los parches de la presente invención comprenden polímeros de bloque acrílico en forma de estrella en los que se copolimerizan monómeros débilmente básicos para convertir suficientemente el mesilato de rasagilina en una base libre, y tienen así una excelente absorbibilidad transdérmica del fármaco. Además, la formulación del Ejemplo 1 tenía una absorbibilidad transdérmica comparable o superior en comparación con la formulación del Ejemplo comparativo 3, que comprende EUDRAGIT E-100 para convertir la sal del fármaco básico en la base libre.

[Ejemplo de prueba 5]: Ensayo de irritación cutánea primaria en conejo

Se realizó una prueba de irritación primaria de la piel en un conejo utilizando la formulación del Ejemplo 1. La formulación se aplicó sobre la espalda de un conejo sin pelo durante 24 horas, y se determinó el Índice de Irritación Primaria (P.I.I) mediante el síntoma cutáneo a la hora, a las 24 horas y a las 48 horas después de desprenderla.

Los resultados y los criterios de evaluación se muestran en la Tabla 6 y la Tabla 7, respectivamente.

[Tabla 6]

Formulación de prueba	Ejemplo 1
Índice de irritación primaria (P.I.I)	1.8

[Tabla 7]

P.I.I	Clasificación de seguridad
P.I.I = 0	No irritante
$0 < \text{P.I.I} < 2$	Irritante leve
$2 \leq \text{P.I.I} < 5$	Irritante moderado
$5 \leq \text{P.I.I}$	Irritante grave

Como se muestra en los resultados de la Tabla 6, se comprobó que la irritación cutánea del parche de la presente invención es muy baja. A saber, se confirmó que los parches de la presente invención no comprenden un aditivo básico para convertir una sal de un fármaco básico en una base libre, y no sufren la irritación cutánea causada por un aditivo básico per se ni la irritación cutánea causada por una sal básica producida por la reacción de un aditivo básico y una sal de un fármaco básico, por lo que son parches muy seguros.

[Preparación de adhesivo acrílico]

[Ejemplo de preparación 2]

Reacción alternativa en la segunda etapa: síntesis de polímero para adhesivo

- 10 A un matraz de cuatro bocas que tiene termómetro, agitador, un tubo de entrada de gas inerte, un enfriador de reflujo y un embudo de coteo se añadieron la solución de polímero intermedio (A1) (13.70 partes) obtenida en el Ejemplo de preparación 1, acrilato de butilo (15.04 partes), acrilato de 2-etilhexilo (6.16 partes), acetato de vinilo (0.99 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (2.47 partes) y acetato de etilo (11.5 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83\pm 2^{\circ}\text{C}$, y a la mezcla se añadió una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.03 partes) y acetato de etilo (1 parte)) como iniciador de la polimerización para iniciar la polimerización.
- 15 Transcurridos 10 minutos desde el inicio de la reacción, a la mezcla se añadieron gota a gota una mezcla de monómeros consistente en la solución de polímero intermedio (A1) (16.74 partes), acrilato de butilo (18.38 partes), acrilato de 2-etilhexilo (7.53 partes), acetato de vinilo (1.21 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (3.01 partes), y acetato de etilo (11 partes) como disolvente, y una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.02 partes) y acetato de etilo (4 partes)) durante 80 minutos, y se llevó a cabo una reacción con control bajo reflujo. Una vez completada la adición, se añadió a la mezcla acetato de etilo (1 parte), y la reacción se llevó a cabo durante 3.5 horas más. Posteriormente, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.08 partes) y acetato de etilo (4 partes)) como reforzador durante 1 hora, y la reacción se llevó a cabo a reflujo durante 10 horas más. Posteriormente, a la mezcla se añadió acetato de etilo (30.3 partes) como disolvente de dilución, y la mezcla se enfrió hasta obtener una solución polimérica (B2) para un adhesivo. La solución polimérica obtenida (B2) tenía un contenido no volátil del 48.0%, una viscosidad de 682 mPa·s, un peso molecular promedio en número de 37,000, y un peso molecular promedio en peso de 117,000.
- 20
- 25

[Ejemplo de preparación 3]

Reacción alternativa en la segunda etapa: síntesis de polímero para adhesivo

- 30 A un matraz de cuatro bocas que tiene un termómetro, un agitador, un tubo de entrada de gas inerte, un enfriador de reflujo y un embudo de goteo se añadieron la solución de polímero intermedio (A1) (12.17 partes) obtenida en el Ejemplo de preparación 1, acrilato de butilo (14.43 partes), acrilato de 2-etilhexilo (5.48 partes), acetato de vinilo (0.88 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (1.10 partes), diacrilato de tetraetilenglicol (0.035 partes) y acetato de etilo (11.5 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83\pm 2^{\circ}\text{C}$, y a la mezcla se añadió una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.02 partes) y acetato de etilo (1 parte)) como iniciador de la polimerización para iniciar la polimerización. Transcurridos 10 minutos desde el inicio de la reacción, se añadió a la mezcla gota a gota una mezcla de monómeros consistente en la solución de polímero intermedio (A1) (18.26 partes), acrilato de butilo (21.64 partes), acrilato de 2-etilhexilo (8.22 partes), acetato de vinilo (1.32 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (1.64 partes), diacrilato de tetraetilenglicol (0.053 partes), y acetato de etilo (11 partes) como disolvente, y una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.02 partes) y acetato de etilo (4 partes)) durante 80 minutos, y se llevó a cabo una reacción con control bajo reflujo. Una vez completada la adición, se añadió a la mezcla acetato de etilo (1 parte), y la reacción se llevó a cabo durante 3.5 horas más. Posteriormente, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.17 partes) y acetato de etilo (20 partes)) durante 5 horas como reforzador, y la reacción se llevó a cabo a reflujo durante 10 horas adicionales. Posteriormente, a la mezcla se le añadió acetato de etilo (14.3 partes) como disolvente de dilución, y la mezcla se enfrió para obtener una solución polimérica (B3) para un adhesivo. La solución polimérica obtenida (B3) tenía un contenido no volátil del 53.6%, una viscosidad de 9.450 mPa·s, un peso molecular promedio en número de 41,000 y un peso molecular promedio en peso de 213,000.
- 35
- 40
- 45

[Ejemplo de preparación 4]

- 50 Reacción alternativa en la segunda etapa: síntesis de polímero para adhesivo

A un matraz de cuatro bocas que tiene un termómetro, un agitador, un tubo de entrada de gas inerte, un enfriador de reflujo y embudo de goteo se añadieron la solución de polímero intermedio (A1) (12.17 partes) obtenida en el Ejemplo de preparación 1, acrilato de butilo (13.37 partes), acrilato de 2-etilhexilo (5.48 partes), acetato de vinilo (0.88 partes), acrilamida de dimetilaminopropilo (2.19 partes) y acetato de etilo (11.5 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83\pm 2^{\circ}\text{C}$, y a la mezcla se añadió una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.02 partes) y acetato de etilo (1 parte)) como iniciador de la polimerización para iniciar la polimerización. Transcurridos 10 minutos desde el inicio de la reacción, a la mezcla se añadió gota a gota una mezcla de monómeros

consistente en la solución de polímero intermedio (A1) (18.26 partes), acrilato de butilo (20.05 partes), acrilato de 2-etilhexilo (8.22 partes), acetato de vinilo (1.32 partes), dimetilaminopropilacrilamida (3.29 partes), y acetato de etilo (11 partes) como disolvente, y una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.02 partes) y acetato de etilo (4 partes)) durante 80 minutos, y se llevó a cabo una reacción con control bajo reflujo. Una vez completada la adición, se añadió a la mezcla acetato de etilo (1 parte), y la reacción se llevó a cabo durante 3.5 horas más. Posteriormente, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.17 partes) y acetato de etilo (12 partes)) como reforzador durante 3 horas, y la reacción se llevó a cabo a reflujo durante 10 horas adicionales. Posteriormente, a la mezcla se le añadió acetato de etilo (63 partes) como disolvente de dilución, y la mezcla se enfrió para obtener una solución polimérica (B4) para un adhesivo. La solución polimérica obtenida (B4) tenía un contenido no volátil del 38.3%, y una viscosidad de 14.410 mPa·s.

Sin embargo, no se pudo medir el peso molecular debido a la obstrucción en el proceso de filtración de una muestra de la solución del polímero (B4) en THF.

[Ejemplo de preparación 5]

Síntesis alternativa de polímeros para adhesivos

A un matraz de cuatro bocas que tiene un termómetro, un agitador, un tubo de entrada de gas inerte, un enfriador de reflujo y un embudo de goteo se añadieron acrilato de butilo (14.09 partes), acrilato de 2-etilhexilo (5.25 partes), acetato de vinilo (0.84 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (0.82 partes), diacrilato de tetraetilenglicol (0.002 partes) y acetato de etilo (31 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83 \pm 2^\circ\text{C}$, y a la mezcla se añadió una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.03 partes) y acetato de etilo (1 parte)) como iniciador de la polimerización para iniciar la polimerización. Transcurridos 10 minutos desde el inicio de la reacción, se añadió a la mezcla gota a gota una mezcla de monómeros consistente en acrilato de butilo (32.87 partes), acrilato de 2-etilhexilo (12.25 partes), acetato de vinilo (1.96 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (1.91 partes), diacrilato de tetraetilenglicol (0.005 partes), y acetato de etilo (21 partes) como disolvente, y una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.06 partes) y acetato de etilo (4 partes)) durante 80 minutos, y se llevó a cabo una reacción con control bajo reflujo. Una vez completada la adición, se añadió a la mezcla acetato de etilo (1 parte), y la reacción se llevó a cabo durante 3.5 horas más. Posteriormente, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.17 partes) y acetato de etilo (12 partes)) como reforzador durante 3 horas, y la reacción se llevó a cabo a reflujo durante 10 horas adicionales. Posteriormente, a la mezcla se añadió acetato de etilo (20.3 partes) como disolvente de dilución, y la mezcla se enfrió para obtener una solución polimérica (B5) para un adhesivo. La solución polimérica obtenida (B5) tenía un contenido no volátil del 44.8%, una viscosidad de 1.030 mPa·s, un peso molecular promedio en número de 62,000, y un peso molecular promedio en peso de 271,000.

[Ejemplo de preparación 6]

Síntesis alternativa de polímeros para adhesivos

A un matraz de cuatro bocas que tiene un termómetro, un agitador, un tubo de entrada de gas inerte, un enfriador de reflujo y un embudo de goteo se añadieron acrilato de butilo (13.27 partes), acrilato de 2-etilhexilo (5.25 partes), acetato de vinilo (0.84 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (1.64 partes), diacrilato de tetraetilenglicol (0.002 partes) y acetato de etilo (31 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83 \pm 2^\circ\text{C}$, y a la mezcla se añadió una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.03 partes) y acetato de etilo (1 parte)) como iniciador de la polimerización para iniciar la polimerización. En 10 minutos desde el inicio de la reacción, a la mezcla se añadió gota a gota una mezcla de monómeros compuesta por acrilato de butilo (30.96 partes), acrilato de 2-etilhexilo (12.25 partes), acetato de vinilo (1.96 partes), metacrilato de dimetilaminoetilo (3.82 partes), diacrilato de tetraetilenglicol (0.005 partes), y acetato de etilo (21 partes) como disolvente, y una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.06 partes) y acetato de etilo (4 partes)) durante 80 minutos, y se llevó a cabo una reacción con control bajo reflujo. Una vez completada la adición, se añadió a la mezcla acetato de etilo (1 parte), y la reacción se llevó a cabo durante 3.5 horas más. Posteriormente, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.17 partes) y acetato de etilo (12 partes)) como reforzador durante 3 horas, y la reacción se llevó a cabo a reflujo durante 10 horas adicionales. Posteriormente, a la mezcla se le añadió acetato de etilo (20.3 partes) como disolvente de dilución, y la mezcla se enfrió para obtener una solución polimérica (B6) para un adhesivo. La solución polimérica obtenida (B6) tenía un contenido no volátil del 45.2%, una viscosidad de 509 mPa·s, un peso molecular promedio en número de 53,000, y un peso molecular promedio en peso de 202,000.

[Ejemplo de preparación 7]

Síntesis de polímero para adhesivo

A un matraz de cuatro bocas que tiene un termómetro, un agitador, un tubo de entrada de gas inerte, un enfriador de reflujo y un embudo de goteo se añadieron acrilato de butilo (13.27 partes), acrilato de 2-etilhexilo (5.25 partes), acetato de vinilo (0.84 partes), acrilamida de dimetilaminopropilo (1.64 partes) y acetato de etilo (41 partes) como disolvente. La mezcla se agitó bajo corriente de nitrógeno y se mantuvo a $83 \pm 2^\circ\text{C}$, y a la mezcla se añadió una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.03 partes) y acetato de etilo (1 parte)) como iniciador de la polimerización para iniciar la polimerización. Transcurridos 10 minutos desde el inicio de la reacción, a la mezcla se añadieron gota a gota una

- mezcla de monómeros consistente en acrilato de butilo (30.97 partes), acrilato de 2-etilhexilo (12.25 partes), acetato de vinilo (1.96 partes), acrilamida de dimetilaminopropilo (3.82 partes), y acetato de etilo (31 partes) como disolvente, y una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.06 partes) y acetato de etilo (4 partes)) durante 80 minutos, y se llevó a cabo una reacción con control bajo reflujo. Una vez completada la adición, se añadió a la mezcla acetato de etilo (1 parte), y la reacción se llevó a cabo durante 3.5 horas más.
- Posteriormente, a la mezcla se añadió gota a gota una solución de V-601 (una mezcla de V-601 (0.17 partes) y acetato de etilo (12 partes)) como reforzador durante 3 horas, y la reacción se llevó a cabo a reflujo durante 10 horas adicionales.
- Posteriormente, a la mezcla se añadió acetato de etilo (20.3 partes) como disolvente de dilución, y la mezcla se enfrió para obtener una solución polimérica (B7) para un adhesivo. La solución polimérica obtenida (B7) tenía un contenido no volátil del 39.1% y una viscosidad de 4.090 mPa·s. Sin embargo, no se pudo medir el peso molecular debido a la obstrucción en el proceso de filtración de una muestra de la solución del polímero (B7) en THF.
- Además, las propiedades utilizadas en los Ejemplos de preparación 2-7 anteriores se midieron y evaluaron mediante el método descrito en el Ejemplo de preparación 1 anterior.
- [Preparación del parche]
- [Ejemplo 3]**
- El parche médico del Ejemplo 3 se preparó según el método de producción del Ejemplo 1 anterior utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 8, excepto que el acrílico se sustituyó por el adhesivo del Ejemplo de preparación 2.
- [Ejemplo 4]**
- El parche médico del Ejemplo 4 se preparó según el método de producción del Ejemplo 1 anterior, utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 8, excepto que el adhesivo acrílico se sustituyó por el adhesivo del Ejemplo de preparación 3.
- [Ejemplo 5]**
- El parche médico del ejemplo 5 se preparó según el método de producción del Ejemplo 1 anterior, utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 8, excepto que el adhesivo acrílico se sustituyó por el adhesivo del Ejemplo de preparación 4.
- [Ejemplo comparativo 11]**
- El parche médico del Ejemplo comparativo 11 se preparó según el método de producción del Ejemplo 1 anterior, utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 8, excepto que el adhesivo acrílico se sustituyó por el adhesivo del Ejemplo de preparación 5.
- [Ejemplo comparativo 12]**
- El parche médico del Ejemplo comparativo 12 se preparó según el método de producción del Ejemplo 1 anterior utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 8, excepto que el adhesivo acrílico se sustituyó por el adhesivo del Ejemplo de preparación 6.
- [Ejemplo comparativo 13]**
- El parche médico del Ejemplo comparativo 13 se preparó de acuerdo con el método de producción del Ejemplo 1 anterior, utilizando los ingredientes que se muestran en la siguiente Tabla 8, excepto que el adhesivo acrílico se sustituyó por el adhesivo del Ejemplo de preparación 7.
- Los ingredientes de los parches médicos de los Ejemplos 3-5 y de los Ejemplos comparativos 11-13, y la relación molar de monómeros básicos en relación con el fármaco, la fuerza de adherencia, la fuerza de desprendimiento y la fuerza de sujeción de dichos parches médicos se muestran en la siguiente Tabla 8.

[Tabla 8]

Ingrediente	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Comp 11	Comp. 12	Comp. 13
Adhesivo acrílico del Ejemplo de preparación 2	97.5	97.5				
Adhesivo acrílico del Ejemplo de preparación 3						
Adhesivo acrílico del Ejemplo de preparación 4			97.5			
Adhesivo acrílico del Ejemplo de preparación 5				97.5		
Adhesivo acrílico del Ejemplo de preparación 6					97.5	
Adhesivo acrílico del Ejemplo de preparación 7						97.5
Mesilato de rasagilina	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Total	100	100	100	100	100	100
Proporción molar de monómeros básicos en relación con el fármaco	5.2	2.6	5.2	2.6	5.2	5.2
Fuerza de pegajosidad	○	○	○	Δ	Δ	○
Fuerza de desprendimiento	Δ	○	○	Δ	Δ	Δ
Fuerza de retención (segundos)	>7200	>7200	>7200	24	18	389

[Ejemplo de prueba 5]: Prueba de pegajosidad con sonda

Para evaluar la fuerza adhesiva (fuerza de pegajosidad) del parche médico de la presente invención, cada parche de los Ejemplos 3-5 y de los Ejemplos comparativos 11-13 se sometió a un ensayo de pegajosidad con sonda según el método del Ejemplo de ensayo 1. Los resultados figuran en la Tabla 8. En este ensayo, algunas formulaciones de los Ejemplos comparativos provocaron fallos de cohesión, por lo que las propiedades físicas se evaluaron según los criterios de evaluación de 3 grados mostrados en la Tabla 9 utilizando la evaluación global de la fuerza de adherencia y la presencia de fallo cohesivo en la preparación pastosa.

[Tabla 9]

División de evaluación	Criterios de evaluación
○	No se observó fallo de cohesión en la preparación pastosa y la fuerza de pegajosidad fue excelente
Δ	Se observó un cierto grado de fallo de cohesión en preparación pastosa
x	Se observó terrible fallo de cohesión en preparación pastosa, y no pudo llevarse a cabo una prueba

[Ejemplo de prueba 6]: Prueba de desprendimiento

Para evaluar la fuerza adhesiva (fuerza de desprendimiento) del parche médico de la presente invención, cada parche de los Ejemplos 3-5 y de los Ejemplos comparativos 11-13 se sometió a un ensayo de desprendimiento según el método del Ejemplo de prueba 2. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

5 [Ejemplo de prueba 7]: Prueba de fuerza de sujeción

Para evaluar la fuerza de sujeción del parche médico de la presente invención, cada parche de los Ejemplos 3-5, y de los Ejemplos comparativos 11-13 se sometió a una prueba de fuerza de sujeción. Cada formulación de prueba se cortó en un tamaño de 1 cm x 5 cm, y se despegó la película de liberación, y la formulación se dobló hacia atrás en el punto situado a 1 cm del extremo de la dirección más larga para superponer dos superficies de preparación pastosa entre sí. Posteriormente, la porción residual de 3 cm en la que quedaba expuesta la superficie de preparación pastosa se aplicó a una placa de ensayo de acero inoxidable 304-BA, y se hizo oscilar sobre el parche un rodillo de 2 kg a una tasa de 300 mm por minuto, y se dejó reposar el parche durante 20 minutos. Posteriormente, se montó un peso de 1 kg en la porción en la que se superponían dos superficies de preparación pastosa, y se midió el tiempo transcurrido hasta que la formulación de prueba se despegó completamente de la placa de prueba para evaluar la fuerza de sujeción. El tiempo transcurrido se midió hasta 2 horas (7,200 segundos) desde el inicio de la prueba. Cada valor de medición se muestra en la Tabla 8.

Como se muestra en los resultados de las pruebas anteriores, los parches de la presente invención tenían propiedades físicas más excelentes en la fuerza de pegajosidad, la fuerza de desprendimiento y la fuerza de sujeción en comparación con cada parche de los Ejemplos comparativos. Especialmente, los parches de la presente invención fueron mucho más excelentes en la fuerza de sujeción en comparación con las formulaciones de los Ejemplos comparativos. Podría entenderse que estas excelentes propiedades cohesivas y adhesivas de los presentes parches se deben al polímero de bloque acrílico en forma de estrella de la presente invención en el que se copolimeriza un monómero débilmente básico.

[Ejemplo de prueba 8]: Prueba de liberación del fármaco

25 Para evaluar la propiedad de liberación de fármaco del parche médico de la presente invención, cada parche del Ejemplo 3 y del Ejemplo comparativo 12 se sometió a una prueba de liberación de fármaco.

Cada formulación de prueba se troqueló en forma redonda con un diámetro de 14 mm (ϕ 14 mm), y la cara de soporte de cada formulación de prueba se aplicó a un portaobjetos de vidrio utilizando una cinta adhesiva de doble cara y se fijó al mismo. La formulación de prueba fijada en el portaobjetos de vidrio se colocó en una celda de difusión Franz en la que el baño receptor se llenó preliminarmente con una solución de prueba* de modo que el lado de la capa adhesiva entrara en contacto con el lado receptor, y la solución de prueba se muestreó con el lapso de tiempo, y la cantidad de rasagilina liberada a la solución de prueba se midió mediante cromatografía líquida, y se calculó la tasa de liberación (%)**, que es la tasa de rasagilina liberada de la formulación. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

35 *solución de prueba: una solución mixta de 40% de polietilenglicol/10% de isopropanol/50% de solución salina tamponada con fosfato

**tasa de liberación: cantidad (mg) de rasagilina en la solución de prueba tras 6 horas desde el inicio de la prueba/contenido (mg) de rasagilina en la formulación de prueba (ϕ 14 mm) x 100

[Tabla 10]

Formulación de prueba	Tasa de liberación del fármaco (%)
Ejemplo 3	100.0
Ejemplo comparativo 12	85.4

40 Como se muestra en los resultados de las pruebas anteriores, los parches de la presente invención tienen excelentes propiedades de liberación del fármaco en comparación con los parches de los Ejemplos comparativos, y tienen tanto excelentes propiedades de formulación como propiedades de liberación del fármaco.

[Aplicabilidad industrial]

45 De acuerdo con el parche médico de la presente invención que comprende un polímero de bloque acrílico en forma de estrella como polímero adhesivo, se puede proporcionar un parche médico, que tiene propiedades de formulación intactas, tales como la propiedad adhesiva y la propiedad de retención del parche, baja irritación de la piel, y una alta propiedad de liberación del fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Un polímero de bloque acrílico en forma de estrella que tiene una estructura en forma de estrella en la que al menos tres porciones de polímero en cadena irradian desde un mercaptano polivalente situado en el centro, en el que
- 5 las unidades estructurales de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tienen 7-17 átomos de carbono representan entre el 30-99.9% en masa de todas las unidades estructurales de dicho polímero en bloque acrílico en forma de estrella,
- al menos una de dichas porciones de polímero en cadena tiene una unidad estructural que tiene una estructura de copolímero de monómeros polimerizables que comprenden un éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono y un monómero débilmente básico,
- 10 el monómero débilmente básico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilatos que tienen una amina terciaria como cadena lateral y amidas,
- el mercaptano polivalente es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en
- diésteres de dioles seleccionados de etilenglicol y 1,4- butanodiol y
 - mercaptanos que contengan un grupo carboxilo, seleccionados entre ditioglicolato de etilenglicol, ditiopropionato de
 - 15 etilenglicol, ditioglicolato de 1,4-butanodiol y ditiopropionato de 1,4-butanodiol;
 - triésteres de
 - trimetilolpropano y
 - mercaptanos que contienen grupos carboxilo, seleccionados entre tritioglicolato de trimetilolpropano y tritiopropionato de trimetilolpropano;
 - 20 - poliésteres de
 - pentaeritritol y
 - mercaptanos que contienen un grupo carboxilo seleccionados entre el tetrakistioglicolato de pentaeritritol y tetrakistiopropionato de pentaeritritol;
 - compuestos de poliéster de
 - 25 - dipentaeritritol y
 - mercaptanos que contienen un grupo carboxilo, seleccionados entre el hexakistioglicolato de dipentaeritritol y el hexakistiopropionato de dipentaeritritol;
 - otros compuestos de poliéster de
 - compuestos que tienen tres o más grupos hidroxilo y
 - 30 - mercaptanos que contienen grupos carboxilo;
 - tritioglicerina;
 - tioles polivalentes de triazina seleccionados entre 2-di-n-butilamino-4,6-dimercapto-S-triazina y 2,4,6-trimercapto-S-triazina;
 - compuestos en los que se añade sulfuro de hidrógeno a dos o más grupos epoxi de compuestos epoxi polivalentes
 - 35 para introducir dos o más grupos mercapto; y
 - compuestos de éster preparados por esterificación de dos o más grupos carboxilo de ácidos carboxílicos polivalentes y mercaptoetanol, y
- el contenido del monómero débilmente básico por unidades estructurales enteras en dicho polímero de bloque acrílico en forma de estrella es del 0,1-39% en masa.
- 40 2. El polímero de bloque acrílico en forma de estrella de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la porción de polímero en cadena comprende una estructura polimérica de monómeros polimerizables por radicales.
3. El polímero de bloque acrílico en forma de estrella de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en éster butílico del ácido (met)acrílico, éster t-butílico del ácido (met)acrílico, éster pentílico del
- 45 ácido (met)acrílico, éster hexílico del ácido (met)acrílico, éster heptílico del ácido (met)acrílico, éster octílico del ácido

(met)acrílico, éster isooctilo del ácido (met)acrílico, éster nonilo del ácido (met)acrílico, éster isononilo del ácido (met)acrílico, éster decilo del ácido (met)acrílico, éster undecilo del ácido (met)acrílico, éster dodecilo del ácido (met)acrílico y éster 2-etilhexilo del ácido (met)acrílico.

5 4. El polímero de bloque acrílico con forma de estrella de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el monómero débilmente básico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de dietilaminoetilo, sal de amonio cuaternario de (met)acrilato de dimetilaminoetilo, acrilamida de dimetilaminopropilo, acrilamida de dietilaminopropilo, (met)acrilamida, N-metil (met)acrilamida y N-propil(met)acrilamida.

10 5. Un método para producir un polímero de bloque acrílico en forma de estrella **caracterizado porque** el polímero de bloque acrílico en forma de estrella en el que al menos tres porciones de polímero de cadena irradian desde un mercaptano polivalente situado en el centro de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 se obtiene mediante etapas que comprenden:

15 la primera etapa de polimerización en la que se lleva a cabo la polimerización radical de monómeros polimerizables en presencia de un mercaptano polivalente y una parte de valencia del residuo de azufre del grupo mercapto del mercaptano polivalente no se utiliza como origen de la polimerización radical y permanece sin reaccionar; y

la segunda etapa de polimerización en la que se lleva a cabo la polimerización radical de un polímero intermedio obtenido en dicha primera etapa de polimerización y monómeros polimerizables,

20 en la que en la segunda etapa de reacción de la primera etapa de polimerización y la segunda etapa de polimerización, la solución polimérica obtenida en la primera etapa de polimerización y los monómeros polimerizables utilizados en la segunda etapa de polimerización se mezclan preliminarmente de forma colectiva, y la polimerización de la segunda etapa de reacción se lleva a cabo utilizando la solución mezclada resultante, y

el mercaptano polivalente es como se definen en la reivindicación 1.

25 6. Un parche médico que comprende una composición adhesiva que comprende una sal de un fármaco básico y un adhesivo, **caracterizado porque** dicho adhesivo comprende una estructura polimérica de monómeros polimerizables radicales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que

dicho adhesivo es un polímero de bloque acrílico en forma de estrella que tiene una estructura en forma de estrella en la que al menos tres porciones de polímero en cadena irradian desde un mercaptano polivalente situado en el centro,

30 las unidades estructurales de ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico que tienen 7-17 átomos de carbono representan entre el 30-99.9% en masa de todas las unidades estructurales de dicho polímero en bloque acrílico en forma de estrella,

al menos una de dichas porciones de polímero en cadena tiene una unidad estructural que tiene una estructura de copolímero de monómeros polimerizables que comprenden un éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7-17 átomos de carbono y un monómero débilmente básico,

35 el monómero débilmente básico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilatos que tienen una amina terciaria como cadena lateral y amidas,

el mercaptano polivalente es el definido en la reivindicación 1, y

el contenido del monómero débilmente básico en relación con el contenido no volátil en dicho adhesivo es del 0,1-39% en masa.

40 7. El parche médico de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el contenido de la sal del fármaco básico es del 0,1-50% en masa, y el contenido del adhesivo es del 50-99.9% en masa en la composición adhesiva.

45 8. El parche médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que el éster alquílico del ácido (met)acrílico que tiene 7- 17 átomos de carbono es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en éster butílico del ácido (met)acrílico, éster t-butílico del ácido (met)acrílico, éster pentílico del ácido (met)acrílico, éster hexílico del ácido (met)acrílico, éster heptilo del ácido (met)acrílico, éster octilo del ácido (met)acrílico, éster octilo del ácido (met)acrílico, éster nonilo del ácido (met)acrílico, éster isononilo del ácido (met)acrílico, éster decilo del ácido (met)acrílico, éster undecilo del ácido (met)acrílico, éster dodecilo del ácido (met)acrílico y éster 2-etilhexilo del ácido (met)acrílico.

50 9. El parche médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que el monómero débilmente básico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de dietilaminoetilo, sal de amonio cuaternario de (met)acrilato de dimetilaminoetilo, acrilamida de dimetilaminopropilo, acrilamida de dietilaminopropilo, (met)acrilamida, N-metil(met)acrilamida y N-propil(met)acrilamida.

10. El parche médico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que la sal del fármaco básico es una o una combinación de dos o más seleccionadas del grupo que consiste en citrato de fentanilo, sulfato de morfina, clorhidrato de oxicodona, clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de tamsulosina, tartrato de tolterodina, mesilato de rasagilina, mesilato de pergolida, clorhidrato de amantadina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de ropinirol, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de donepezilo, clorhidrato de memantina, citrato de tandospirona, clorhidrato de metilfenidato, clorhidrato de lurasidona, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de imipramina, maleato de asenapina, sulfato de salbutamol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de procaterol, tartrato de butorfanol, citrato de perisoxal, maleato de enalapril, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de bisoprolol, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, dinitrato de isosorbida, fumarato de ketotifeno, maleato de clorfeniramina, clorhidrato de azelastina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de granisetron, clorhidrato de ramosetrón, clorhidrato de palonosetrón y clorhidrato de ondansetrón.

Figura 1

