



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 369 053**

(51) Int. Cl.:
A61F 13/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **09168756 .6**

(96) Fecha de presentación: **26.08.2009**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2158885**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

(54) Título: **PARCHE ADHESIVO.**

(30) Prioridad:
28.08.2008 JP 2008219190

(73) Titular/es:
**NITTO DENKO CORPORATION
1-2, SHIMOHOSUMI 1-CHOME
IBARAKI-SHI OSAKA 567-8680, JP**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

(72) Inventor/es:
**Harima, Jun;
Konno, Masakatsu;
Hashino, Ryo y
Numata, Akira**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

(74) Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 053 T3

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

DESCRIPCIÓN

Parche adhesivo

CAMPO TECNICO.

- 5 La presente invención se refiere a un parche adhesivo que comprende un soporte y una capa de adhesivo formada sobre al menos una superficie del soporte.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION.

En los últimos años se han desarrollado diversos parches adhesivos y preparados adhesivos. El parche adhesivo y el preparado adhesivo son altamente superiores desde los puntos de vista de la protección de las heridas y/o de la administración transdérmica continua de un fármaco.

- 10 En general, un parche adhesivo comprende un soporte hecho de tela, una película de material plástico y similares, y una capa de adhesivo estratificada sobre el soporte, y generalmente está provisto de un forro antiadherente estratificado sobre la capa de adhesivo, y de un empaquetamiento o envase hecho de una película de resina, y similares.

15 En tal parche adhesivo, cuando la capa de adhesivo se hace gruesa, el borde del parche adhesivo se roza fácilmente contra los vestidos, y similares, y se da la vuelta, y también los componentes de la capa de adhesivo sobresalen del borde del parche adhesivo, es decir, fluyen en frío, planteando así problemas durante la adhesión a la piel.

El flujo en frío ocurre dependiendo de la propiedad de un adhesivo. Ocurre con frecuencia cuando, en particular, un parche adhesivo está bajo una carga durante un tiempo prolongado, o sea cuando un parche adhesivo está contenido en un envase y es almacenado durante un largo tiempo, y similares.

- 20 Entre las influencias adversas del flujo en frío se incluyen, por ejemplo, un comportamiento degradado de la extracción del parche adhesivo de un envase, que es causado por la adhesión al interior del envase de componentes de la capa de adhesivo que sobresalen, el levantamiento del borde y la tinción del parche adhesivo durante la adhesión a la piel, un efecto más bajo, incluyendo un efecto médico inferior del parche adhesivo, y similares. Por consiguiente, un parche adhesivo tiene deseablemente un borde que no roza fácilmente contra los vestidos y no permite que tenga lugar fácilmente el flujo en frío, y tiene una capa de adhesivo que mantiene su forma original.

- 25 Para equilibrar la prevención de la irritación de la piel (mejora de la permeabilidad a la humedad) y la mejora de la absorbibilidad transdérmica del fármaco, que son contradictorias para un preparado adhesivo que contiene un fármaco absorbible transdérmicamente, el documento JP-A-9-124462 describe un parche adhesivo y un preparado adhesivo que consigue el equilibrio del mismo disponiendo un elemento formador de huecos tal como una tela no tejida y similar en una capa de adhesivo para formar huecos en la capa de adhesivo.

- 30 Sin embargo, los huecos formados en la capa de adhesivo descrita en el documento JP-A-9-124462 están presentes secuencialmente en la dirección de la superficie plana del parche adhesivo y llegan al borde del parche adhesivo, y por tanto los componentes de la capa de adhesivo tales como aditivos y similares pueden verse afectados por el entorno fuera del parche adhesivo, a través de los huecos. En el parche adhesivo descrito en el documento de patente 1, por consiguiente, es necesaria una nueva consideración para suprimir la volatilización y la descomposición de los componentes de la capa de adhesivo, y es necesario mejorar la estabilidad de los componentes de la capa de adhesivo a lo largo del tiempo.

Además, la configuración descrita en el documento JP-A-9-124462, en la que los huecos están presentes esencialmente en la dirección de la superficie plana del parche adhesivo y alcanzan el borde del parche adhesivo, tiene por objeto equilibrar la mejora de la permeabilidad a la humedad y la mejora de la absorbibilidad transdérmica del fármaco y, por consiguiente, no es efectiva para la prevención del flujo en frío antes mencionado. La configuración descrita en el documento JP-A-9-124462 está aún asociada con los posibles problemas mencionados antes, esto es, la protrusión de los componentes de la capa de adhesivo desde el borde del parche adhesivo, que se observa con particular frecuencia durante la conservación a largo plazo del parche adhesivo bajo una carga durante un tiempo prolongado y similar, un comportamiento degradado de extracción del envase del parche adhesivo debido a la adhesión de los componentes de la capa de adhesivo que sobresalen al interior del envase, el levantamiento del borde del parche adhesivo durante la adherencia a la piel, y similares.

SUMARIO DE LA INVENCION.

- La presente invención se ha hecho a la vista de tal situación, y el problema que se ha de resolver con ella es la provisión de un parche adhesivo que reduce los cambios de los componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivos y similares, a lo largo del tiempo, y que sea muy resistente al despegamiento de la superficie de la piel, en el

que los componentes de la capa de adhesivo no sobresalen fácilmente del borde del parche adhesivo durante la conservación en un envase, se suprime la adhesión del parche adhesivo a la superficie interna del envase, el parche adhesivo puede ser extraído fácilmente del envase, y el levantamiento del borde del parche adhesivo causado por el flujo en frío es suprimido durante la adhesión a la piel.

- 5 Los autores de la presente invención han realizado intensos estudios y han encontrado que el problema antes mencionado puede resolverse no formando huecos que estén secuencialmente presentes en la dirección del plano del parche adhesivo y alcancen el borde del parche adhesivo, sino formando huecos localizados en la parte periférica de la capa de adhesivo, lo que tuvo por resultado la realización de la presente invención.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona lo siguiente:

- 10 [1] Un parche adhesivo que comprende un soporte y una capa de adhesivo formada sobre al menos una superficie del soporte, en el que el parche adhesivo tiene una parte periférica y una parte central, la capa de adhesivo tiene huecos, donde la capa de adhesivo mencionada anteriormente de la parte central antes mencionada está sustancialmente libre de los huecos antes mencionados, y los huecos en la capa de adhesivo se localizan en la parte periférica.

- 15 [2] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, en donde la capa de adhesivo antes mencionado en la parte periférica antes mencionada tiene los huecos antes mencionados a razón de 2,0 a 100 huecos /mm³ como promedio.

[2] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, en donde el espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo es menor que el de la parte central de la capa de adhesivo.

- 20 [3] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, en donde el soporte es un estratificado de un material poroso y una película de resina, la capa de adhesivo es estratificada en el lado del material poroso del estratificado.

[4] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, en donde la forma de superficie plana de la parte periférica tiene una porción similar a una banda que tiene una anchura de 0,29 hasta 3,5 mm.

- 25 [5] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, en donde la parte central de la capa de adhesivo tiene un espesor de no menos de 50 µm.

[6] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, en donde la parte central de la capa de adhesivo tiene un espesor de 100 a 4.000 µm, y la parte periférica de la capa de adhesivo tiene un espesor de 1,5 a 300 µm, que es menor que el espesor de la parte central de la capa de adhesivo.

- 30 [7] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, en donde la capa de adhesivo comprende además un fármaco.

[8] El parche adhesivo del apartado [1] antes mencionado, que comprende además un forro antiadherente estratificado sobre la capa de adhesivo.

- 35 El parche adhesivo de la presente invención tiene huecos localizados en la parte periférica de la capa de adhesivo, la parte central de la capa de adhesivo está sustancialmente libre de huecos, y la capa de adhesivo tiene un número concreto de huecos en la parte periférica. Por lo tanto, los huecos pueden atrapar los componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivos y similares, que han fluido en frío desde la parte central de la capa de adhesivo. En consecuencia, cuando el parche adhesivo de la presente invención se empaqueta y se conserva en un envase, la protrusión de los componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivos y similares, desde el borde del parche adhesivo, no tiene lugar con facilidad, y se puede evitar la adhesión del parche adhesivo a la superficie interior del envase. De acuerdo con la presente invención, además, el parche adhesivo se puede extraer fácilmente del envase, las manos de los usuarios se ponen pegajosas con menos frecuencia durante el manejo del parche adhesivo, el levantamiento del borde del parche adhesivo, que es producido por el flujo en frío durante la adhesión a la piel, se evita también, y el parche adhesivo puede ser utilizado cómodamente.

- 45 Además, de acuerdo con el parche adhesivo de la presente invención, los huecos en la parte periférica de la capa de adhesivo dividen al menos parcialmente la parte central de la capa de adhesivo desde el borde de la capa de adhesivo, y por tanto se puede reducir la influencia sobre los componentes de la capa de adhesivo tales como aditivos y similares procedentes del entorno exterior del parche adhesivo. Como resultado, los cambios en función del tiempo de los componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivos y similares, a lo largo del tiempo pueden ser reducidos.

- 50 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1A es una vista esquemática en planta que muestra la forma de una realización del parche adhesivo de la presente invención.

La Fig. 1B es una vista esquemática en planta que muestra la parte a de la figura 1A.

5 La Fig. 2A es una vista esquemática en planta que muestra una realización preferida del parche adhesivo de la presente invención.

La Fig. 2B es una vista esquemática en sección transversal que muestra la parte b de la figura. 2A.

La Fig. 3 es una vista esquemática en sección transversal que muestra una realización preferida del parche adhesivo de la presente invención contenido en un envase, que muestra la forma característica de una manera limitada.

10 La Fig. 4 es una imagen de FE-SEM del parche adhesivo de la presente invención, en la que la parte periférica de la capa de adhesivo tiene un espesor menor que el de la parte central de la capa de adhesivo, que fue tomada a lo largo de la sección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo a 200 x mientras se enfoca sobre la capa de adhesivo desde la parte periférica hasta la parte intermedia.

15 La Fig. 5A es una imagen de FE-SEM del parche adhesivo de la presente invención, en la que la parte periférica de la capa de adhesivo tiene un espesor menor que el de la parte central de la capa de adhesivo, que fue tomada a lo largo de la sección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo a 200 x mientras se enfoca en la capa de adhesivo desde la parte periférica a la parte intermedia.

20 La Fig. 5B muestra la capa de adhesivo sustancialmente libre de huecos, que se forma en la zona correspondiente a la parte central del parche adhesivo y se estratifica sobre un forro antiadherente, una zona adyacente al mismo, que corresponde a la parte periférica del parche adhesivo y se recubre con una composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica, así como las burbujas de aire en la zona, todo lo cual fue tomado con un microscopio VHX-500 fabricado por KEYENCE Corporation a 200 x.

Las FIGs. 6A a 6D muestran que un envase de un parche adhesivo se abre cortando los dos lados con tijeras o a lo largo de una muesca en forma de V, y se extrae el parche adhesivo.

10 soporte

25 11 capa de adhesivo

12 forro antiadherente

13 parte principal del parche adhesivo

21 parte central

22 parte periférica

30 23 parte intermedia

31 hueco (burbuja de aire)

41 envase

d1 diámetro máximo de hueco en la parte periférica, en dirección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo

35 d2 diámetro máximo de hueco en la parte periférica, en dirección perpendicular a la dirección del espesor del parche adhesivo

60 envase

61 muesca en forma de V

62 parche adhesivo

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente memoria descriptiva, el parche adhesivo es un concepto que comprende no sólo a aquellos que están libres de fármacos, sino también al preparado adhesivo que comprende un fármaco. Los que comprenden un fármaco a veces se denominan de forma particular como preparado adhesivo.

5 La presente invención se explica con detalle a continuación, haciendo referencia a los dibujos anexos. En los dibujos, las relaciones de tamaño de las dimensiones de los elementos usados para indicar explícitamente cada elemento, son distintas de las proporciones reales.

10 El parche adhesivo de la presente invención tiene una forma plana sustancialmente plana. La forma plana del parche adhesivo de la presente invención incluye, pero sin limitarse a ellas, por ejemplo, aproximadamente un rectángulo, un polígono tal como un triángulo, un pentágono y similares, o una forma definida por líneas aproximadamente rectas, una forma definida por líneas curvas tales como una elipse, una forma circular y similares, una combinación de ambos, y similares. El tamaño del parche adhesivo no está limitado, y puede elegirse de forma apropiada de acuerdo con el uso, el tamaño del sitio de aplicación, y similares, del parche adhesivo. Por ejemplo, cuando el parche adhesivo tiene una forma aproximadamente cuadrada o una forma aproximadamente rectangular, la longitud de 15 un lado es generalmente de 30 a 90 mm, y la longitud del otro lado es generalmente de 30 a 90 mm.

Las FIG. 1A y 1B son vistas esquemáticas en planta que muestran una realización del parche adhesivo de la presente invención. El parche adhesivo de la presente invención comprende una parte principal del parche adhesivo 13 que comprende un soporte 10 y una capa de adhesivo 11 formada en al menos una superficie del soporte 10, y puede tener un forro antiadherente 12 estratificado sobre una superficie adhesiva de la capa de adhesivo 11 de la parte principal del parche adhesivo 13 para proteger la superficie adhesiva hasta la adhesión a la piel. El parche adhesivo de la presente invención se caracteriza porque tiene una parte central 21 y una parte periférica 22 situada fuera de la parte central 21, e incluye el borde del parche adhesivo, la capa de adhesivo anteriormente mencionada 11 tiene un hueco 31, que se localiza en la parte periférica 22 de la capa de adhesivo 11, y la capa de adhesivo 11 en la parte central 21 está sustancialmente libre de huecos. Esto es, en la presente invención, la parte periférica 22 se encuentra fuera de la parte central 21, que es una zona en la parte principal del parche adhesivo 13 que contiene el borde del parche adhesivo, donde están situados huecos 31 en la capa de adhesivo 11.

Los huecos en la capa de adhesivo, que se localizan en la parte periférica, contienen burbujas de aire en la capa de adhesivo. Aunque los tamaños y formas de los huecos no son particularmente limitados, por lo general tienen una forma casi esférica o esférica aplanaada.

30 Como se muestra en la figura. 1B, el parche adhesivo de la presente invención comprende huecos localizados en la parte periférica de la capa de adhesivo. Por consiguiente, los huecos pueden atrapar componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivos y similares, que han fluido en frío desde la parte central de la capa de adhesivo. En consecuencia, cuando el parche adhesivo de la presente invención se empaqueta y se conserva en un envase, la protrusión de los componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivos y similares, desde el borde del parche adhesivo no tiene lugar con facilidad, y se puede evitar la adhesión del parche adhesivo a la superficie interior del envase. De acuerdo con la presente invención, además, el parche adhesivo se puede extraer fácilmente del envase, las manos del usuario se ponen pegajosas con menos frecuencia durante el manejo del parche adhesivo, también se evita el levantamiento del borde del parche adhesivo, que es causado por el flujo en frío durante la adhesión a la piel, y el parche adhesivo puede ser utilizado con comodidad. Además, de acuerdo con el parche adhesivo de la presente invención, los huecos dividen, al menos parcialmente, la parte central de la capa de adhesivo desde el borde de la capa de adhesivo, y por tanto se puede reducir la influencia sobre los componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivos y similares, procedentes del entorno exterior del parche adhesivo. Como resultado, se pueden reducir los cambios en función del tiempo de los componentes de la capa de adhesivo, tales como aditivo y similares.

45 El diámetro máximo de los huecos en la parte periférica, que está en dirección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo, como se indica por d_l en la figura 2B, es preferentemente $\frac{1}{2}$ o más, más preferentemente $\frac{2}{3}$ o más, del espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo. Los huecos preferentemente penetran en el parche adhesivo desde el forro antiadherente hasta el soporte en la parte periférica de la capa de adhesivo (es decir, el diámetro máximo del hueco anteriormente mencionado es igual que el espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo). Esto es porque tales huecos pueden atrapar eficazmente los componentes de la capa de adhesivo que puedan haber fluido al exterior, con lo que la protrusión o derrame de los componentes de la capa de adhesivo desde el borde del parche adhesivo (el borde de la capa de adhesivo) puede ser evitada con más efectividad.

55 Las figuras. 2A and 2B son diagramas esquemáticos que muestran una realización del parche adhesivo de la presente invención. Los mismos símbolos numéricos en las Figs. 2A, 2B que en las Figs. 1A, 1B indican los elementos correspondientes en la Fig. 1, y la zona de la parte principal del parche adhesivo 13 entre la parte central 21 y la parte periférica 22 se denomina parte intermedia 23. En la realización mostrada en las figuras 2A y 2B, el espesor de la parte periférica 22 de la capa de adhesivo 11 es menor que el de la parte central 21 de la capa de adhesivo 11,

con lo que los huecos pueden atrapar a los componentes de la capa de adhesivo, que tienden a escapar de la capa de adhesivo, con más efectividad que en la realización mostrada en las Figs. 1A y 1B, incluso aunque el diámetro máximo de huecos en la parte periférica, que está en la dirección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo, es el mismo. Así pues, el efecto antes mencionado de la presente invención puede ser proporcionado de una manera más notable.

Además, en una realización en la que el espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo es menor que el de la parte central de la capa de adhesivo, como se muestra en la Fig. 3, cuando un parche adhesivo se envasa en un envase 41, la parte central 21 funciona soportando el envase 41. Como resultado, disminuye la frecuencia del contacto del borde del parche adhesivo contra la superficie interna del envase 41, e incluso cuando los componentes de la capa de adhesivo sobresalen o se derraman desde el borde del parche adhesivo, se evita la adhesión del parche adhesivo al envase, y el parche adhesivo puede ser extraído con facilidad del envase 41.

Además, en una realización en la que el espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo es más pequeño que el de la parte central de la capa de adhesivo, como el espesor de la parte principal del parche adhesivo es mayor en la parte central que en la parte periférica, tal parte central puede desempeñar la función de mantener los vestidos después de la adhesión del preparado adhesivo a la piel. Como resultado, puede reducirse la frecuencia del roce del borde del parche adhesivo contra los vestidos. Por ello, el parche adhesivo de la presente invención es altamente resistente al despegamiento de la superficie de la piel.

A continuación, la forma y el tamaño de la parte principal del parche adhesivo de la presente invención, en particular una forma característica del mismo, se exponen de manera más específica. La forma de la superficie plana de la parte periférica tiene preferentemente una parte similar a una banda que tiene una anchura de 0,29 a 5 mm, más preferentemente de 0,29 a 3,5 mm. Ajustando la anchura de la parte periférica para que caiga dentro del intervalo anteriormente mencionado, la protrusión o el derrame del componente de la capa de adhesivo desde el borde del parche adhesivo pueden evitarse más eficientemente, y la parte periférica de la capa de adhesivo no se hace demasiado grande. Así pues, el descenso de la adhesividad de la parte periférica del parche adhesivo puede ser impedido más eficazmente. Para lograr de forma suficiente el efecto de la presente invención, el parche adhesivo tiene preferentemente tal parte similar a una banda en cada parte periférica.

El espesor de la parte central de la capa de adhesivo es, por ejemplo, de 50 a 5000 µm, preferentemente de 100 a 4000 µm. Cuando es menor que 100 µm, la adhesividad puede disminuir y cuando excede de 4000 µm la forma de la capa de adhesivo no puede ser conservada con facilidad y, dependiendo de los componentes de la capa de adhesivo, los componentes de la capa de adhesivo pueden sobresalir drásticamente del borde del parche adhesivo.

El espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo es preferentemente no superior a 300 µm, más preferentemente no más de 50 µm, considerando la relación del diámetro máximo de los huecos en la parte periférica, que es la dirección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo, relativa al espesor de la parte periférica del parche adhesivo, para atrapar eficazmente los componentes de la capa de adhesivo. El espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo es también preferentemente no inferior a 1,5 µm, para asegurar la necesaria adhesividad a la piel. La diferencia de espesor de la parte principal del parche adhesivo en la parte central y el espesor de la parte principal del parche adhesivo en la parte periférica es preferentemente de 20 a 2000 µm, para retener el envase o las telas en la parte central, reducir la frecuencia del roce del borde de la parte principal del parche adhesivo contra el envase o las telas. Dado que el espesor del soporte es casi constante desde la parte periférica a la parte central, la diferencia en el espesor de la parte central de la capa de adhesivo y el espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo es la misma que se mencionó antes.

El parche adhesivo de la presente invención proporciona efectos basados en la localización de huecos en la parte periférica de la capa de adhesivo, y preferentemente la parte central de la capa de adhesivo es sustancialmente libre de huecos. En la presente memoria, la expresión "la parte central de la capa de adhesivo es sustancialmente libre de huecos" significa que la parte central de la capa de adhesivo no contiene huecos o, si los tiene, no contiene más de 1,0 huecos/mm³ como promedio, y la expresión "los huecos en la capa de adhesivo están localizados en la parte periférica" significa que la parte periférica de la capa de adhesivo contiene huecos a razón de al menos 2,0 huecos/mm³ como promedio y, por consiguiente, el número medio de huecos en la parte periférica de la capa de adhesivo es al menos dos veces el de la parte central.

El parche adhesivo de la presente invención se caracteriza porque la parte periférica de la capa de adhesivo contiene preferentemente huecos a razón de 2,0 a 100 huecos/mm³, más preferentemente de 2,0 a 10,0 huecos/mm³, como promedio. Cuando el número promedio de huecos en la parte periférica de la capa de adhesivo es mayor que 100 huecos/mm³, la proporción de adhesivo en la capa de adhesivo se hace pequeña, la adhesividad a la piel puede disminuir en la parte periférica del parche adhesivo, y cuando es menor que 2,0 huecos/mm³ el efecto de la presente invención antes mencionado no puede conseguirse suficientemente.

En la presente invención, el número medio de huecos contenidos en la capa de adhesivo (el número medio de huecos contenidos por unidad de volumen de la capa de adhesivo) es un valor obtenido produciendo una sección per-

pendicular a la superficie principal del parche adhesivo con un microtomo de congelación al menos a 4 puntos del parche adhesivo, obteniendo la imagen de la sección con un FE-SEM (microscopio electrónico de barrido de tipo de emisión de campo Hitachi, S-4800) a 50 – 1000 X, y leyendo la escala del medidor.

5 Más específicamente, el número promedio de huecos contenidos en la capa de adhesivo se obtiene cortando tanto la parte central como la parte periférica de un parche adhesivo aproximadamente rectángulo o aproximadamente cuadrado, en al menos un punto de cada lado (al menos 4 puntos en el total del parche adhesivo), en la dirección perpendicular a cada lado durante al menos 3000 µm, con un microtomo de congelación, obteniendo la imagen de cada sección, contando basándose en la escala del medidor los huecos que tienen un diámetro (diámetro máximo) no inferior a 1 µm en la dirección del espesor del parche adhesivo como se muestra en la Fig. 2, d2 en una sección de 700 µm × 600 µm de cada imagen, y calculando el número de huecos por mm³ de capa de adhesivo.

10 Las Figs. 4 y Fig. 5A muestran una imagen de FE-SEM del parche adhesivo de la presente invención, en la que la parte periférica de la capa de adhesivo tiene un espesor menor que el de la parte central de la capa de adhesivo, que fue tomada a lo largo de la sección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo a 200 X mientras se enfoca en la capa de adhesivo desde la parte periférica hasta la parte intermedia. La Fig. 4 y la Fig. 5A muestran 15 que la capa de adhesivo está puesta sobre un forro antiadherente, y los huecos en la capa de adhesivo están localizados en la parte periférica (lado izquierdo).

20 Como se muestra en la Fig. 4 y en la Fig. 5A, la forma de los huecos en la parte periférica de la capa de adhesivo del parche adhesivo de la presente invención varía desde un hueco independiente, uno o más tipos de huecos que están parcialmente conectados, y similares. El diámetro máximo de los huecos en la dirección perpendicular a la dirección del espesor del parche adhesivo como se muestra en la Fig. 2B, d2, es preferentemente de 5 a 300 µm, que puede ajustarse por un método de producción que incluye la introducción de las burbujas de aire antes mencionadas. El diámetro máximo de los huecos en la dirección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo como se muestra en la Fig. 2B, d1, es preferentemente de ½ a 1 vez el diámetro (diámetro máximo) de los huecos en la dirección perpendicular a la dirección del espesor del parche adhesivo.

25 Así pues, la forma del hueco puede variar dependiendo de los huecos, y el tamaño de los huecos puede cambiar. Para la medida del número promedio de huecos contenidos en la capa de adhesivo en la presente invención, incluso cuando uno o más tipos de huecos están conectados parcialmente, siempre y cuando no sean observados como completamente divididos, los huecos se cuentan como uno. La medida se realizó solamente para los huecos que tienen un diámetro (diámetro máximo) no superior a 1 µm en la dirección del espesor del parche adhesivo, en la dirección observada, excluyendo los huecos que tienen un diámetro inferior a 1 µm.

30 Como el número promedio de huecos contenidos en la capa de adhesivo en la presente memoria no se obtiene basándose en el volumen de los huecos, incluso aunque dos capas de adhesivo tengan el mismo número promedio de huecos el volumen total de los huecos puede ser diferente.

35 Aunque el soporte del parche adhesivo antes mencionado no está particularmente limitado, es preferible un soporte que sea sustancialmente impermeable al fármaco, o sea un soporte que no permita que pase un ingrediente activo, un aditivo, y similares, a través del soporte y se pierda de la cara posterior haciendo que disminuya el contenido.

40 En la presente invención, el soporte es preferentemente un estratificado de un material poroso y una película de resina, en donde la capa de adhesivo es estratificada sobre el material poroso del estratificado. Un material poroso tiene zonas cóncavas y convexas en la superficie, y se considera que tales desigualdades suprimen el movimiento o la desaparición de los huecos (burbujas de aire) posiblemente contenidos en la capa de adhesivo. Por consiguiente, usando el material poroso, el derrame y la protrusión de los componentes de la capa de adhesivo pueden evitarse más eficazmente. Cuando se usa un material poroso, dado que contiene huecos (burbujas de aire), se considera que los huecos se mueven hasta la capa de adhesivo de la parte periférica del parche adhesivo, y se fusionan con las burbujas de aire en la capa de adhesivo para posiblemente formar burbujas de aire más grandes en la parte periférica, potenciándose así el efecto de la presente invención. Es preferible que los huecos (burbujas de aire) en la parte periférica de la capa de adhesivo del parche adhesivo de la presente invención alcancen la superficie del material poroso y, más preferentemente, alcancen la superficie del lado de la capa de adhesivo de la película de resina.

50 Los ejemplos de material poroso incluyen películas y hojas porosas. Cuando la hoja tiene un espesor de no menos de 200 µm, es preferible una película porosa. La película porosa antes mencionada puede ser una película de capa única o una película estratificada, y preferentemente puede usarse una que tenga la facultad de anclaje para suprimir el movimiento de la capa de adhesivo al material poroso. Los ejemplos específicos incluyen papel, tela tejida, tela no tejida, tela de punto, película y hoja metálica tratada mecánicamente por perforación, materiales estratificados de los mismos y similares. De estos, el papel, la tela tejida, la tela no tejida y los estratificados de los mismos son particularmente preferibles desde los aspectos de rendimiento en el manejo y similares, y la tela no tejida es especialmente preferible.

La película de resina puede ser una película de capa única o una película estratificada, dándose preferencia a una película no porosa compuesta por una resina impermeable a los ingredientes activos.

- 5 La película porosa y la película de resina pueden hacerse de materiales similares o de materiales distintos. Estas películas pueden ser estratificadas de acuerdo con un método conocido. Pueden contener varios aditivos Tales como antioxidantes, pigmentos, agentes antiestáticos, y similares, que sean apropiados, siempre y cuando el efecto de la invención y el efecto del parche adhesivo no se vean perjudicados. Además, la superficie de la misma puede ser sometida a un tratamiento de descarga corona, un tratamiento con radiación ultravioleta, o tratamientos similares.
- 10 Los ejemplos de material de tal película porosa y película de resina que constituyen el soporte incluyen poliéster, nilón, Saran (marca comercial registrada de Asahi Kasei Corporation o Dow Chemical Company, EE.UU.), polietileno, polipropileno, polí(cloruro de vinilo), copolímero de etileno y acrilato de etilo, poli(tetrafluoroetileno), Surlyn (marca comercial registrada de DuPont, EE.UU.), combinaciones de los mismos y similares.
- 15 Tales películas de resina evitan la permeación de componentes de la capa de adhesivo a través de la cara posterior del soporte, para reducir el contenido del mismo. Además, cuando la capa de adhesivo contiene un fármaco, se usa preferentemente para conseguir un efecto de lo que se denomina técnica de vendaje oclusivo (occlusive dressing technique: ODT).
- 20 Cuando se emplea el método de producción antes mencionado del parche adhesivo de la presente invención caracterizado por el prensado y el calentamiento del área correspondiente a la parte periférica de la parte principal del parche adhesivo, con el fin de formar la parte intermedia en la parte principal del parche adhesivo, los materiales de la película porosa y la película de resina que constituyen el soporte son preferentemente resinas termoplásticas, por ejemplo poliéster, polipropileno, polietileno y similares, y particularmente preferible es el poliéster, por ejemplo poli(tereftalato de etileno), ya que se pone blando al calentarlo, se deforma a continuación, y mantiene la forma deformada después de enfriarlo.
- 25 El espesor de la película porosa está preferentemente dentro del intervalo de 10 a 100 µm, para proporcionar una capacidad mejorada de anclaje, flexibilidad de todo el parche adhesivo, operabilidad de adhesión, y similares. Cuando se usa una tela tejida o una tela no tejida como película porosa, el peso de base de la misma es preferentemente de 5 a 50 g/m², más preferentemente de 10 a 30 g/m², para asegurar burbujas de aire que tengan un tamaño efectivo y conseguir propiedades de anclaje.
- 30 En la presente invención, el espesor de la película porosa se mide tiñendo un parche adhesivo con una solución acuosa de ácido ruténico, formando la imagen de una sección producida con un microtomo de congelación con un FE-SEM (Hitachi, S-4800) a 50 X – 1000 X, y leyendo la escala de medida. En este caso, están presentes concavidades y convexidades en la superficie de la película. En una imagen seccional, se eligen 10 convexidades al azar, y se calcula el promedio del espesor de la película porosa en las convexidades, y se toma como espesor de la película porosa.
- 35 En la presente invención, el peso de base de la película porosa se determina multiplicando el espesor de la película porosa antes mencionada por el peso específico (peso específico aparente) de la película porosa, y calculando el peso de la película porosa por unidad de superficie.
- 40 Aunque el espesor de la película de resina no está particularmente limitado, preferentemente es de 1 a 100 µm. Cuando es menor que 1 µm, la impermeabilidad al fármaco y similares puede ser perjudicada y tal espesor tampoco es preferible para la formación de una parte intermedia. Cuando excede de 100 µm, la rigidez de la película de resina puede desarrollar posiblemente una sensación incómoda durante la adhesión de la piel. Además, cuando excede de 100 µm y se emplea el método de producción caracterizado por prensado y calentamiento del área correspondiente a la parte periférica de la parte principal del parche adhesivo, no puede asegurarse una forma en la que el espesor de la parte periférica de la capa de adhesivo es menor que el de la parte central de la capa de adhesivo. En la presente invención, el espesor de la película de resina se mide de la misma manera que para la película porosa antes mencionada.
- 45 Así pues, un soporte deseable en la presente invención es una película estratificada de una película de poliéster con un espesor de 1 a 100 µm (preferentemente una película de poli(tereftalato de etileno)) y una tela no tejida hecha de poliéster (preferentemente una película de poli(tereftalato de etileno)) que tiene un peso de base de 10 a 30 g/m².
- 50 Considerando la capacidad de seguimiento de la piel y la comodidad durante la aplicación del parche adhesivo, el espesor total del soporte es preferentemente de 5 a 200 µm.
- A continuación se expone un método de producción de una composición para formar la capa de adhesivo (composición para la formación de la capa de adhesivo) y las cantidades de componentes que constituyen la capa de adhesivo.

vo. La cantidad de cada componente descrita en lo que sigue para la preparación de la composición para la formación de la capa de adhesivo es la relación en % en peso de la cantidad de cada componente relativa a la cantidad de todos los componentes, excepto el disolvente (disolvente orgánico).

5 En la zona correspondiente a la parte central del parche adhesivo, la capa de adhesivo puede formarse mezclando un adhesivo con componentes tales como un fármaco, un agente de pegajosidad, un componente líquido orgánico, y similares, según sea necesario, en presencia de un disolvente, para dar una composición para la formación de la parte central de una capa de adhesivo, formando capas del mismo por un método tal como recubrimiento, y similares, y secando las capas. La capa de adhesivo es preferentemente una capa de adhesivo hidrófoba con miras a la adhesión a la piel, y por tanto es preferible una capa de adhesivo anhidra. Desde tal aspecto, el disolvente antes mencionado es preferentemente un disolvente orgánico.

10 La capa de adhesivo en la zona correspondiente a la parte periférica del parche adhesivo puede formarse preparando una composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica, formando una capa por un método tal como recubrimiento, y similar, y secando la capa. Introduciendo burbujas de aire en la composición antes de formar la capa, pueden formarse huecos. La composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica puede ser la misma o puede ser diferente de la composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte central en los componentes y sus cantidades. Para formar burbujas de aire y mantener las burbujas durante un tiempo dado, la viscosidad es preferentemente de 5 a 50 Pa·s.

15 Aunque el disolvente orgánico no está limitado, es preferible uno que tenga compatibilidad con los correspondientes componentes antes mencionados que constituyen la capa de adhesivo y sea fácilmente volatilizable en un proceso de secado. Además, es preferible un disolvente que pueda formar burbujas de aire en una composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte periférica y mantener las burbujas durante un tiempo dado. Los ejemplos de disolvente orgánico incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares, hidrocarburos alifáticos tales como hexano y similares, ésteres tales como acetato de etilo y similares, alcoholes tales como etanol y similares, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano, etc., y similares. Estos pueden ser usados solos o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en combinación.

20 El secado anteriormente mencionado puede llevarse a cabo mediante secado con aire, o de acuerdo con un método conocido usando un secador, aire caliente, radiación infrarroja lejana y similares.

25 Aunque el método de mezclado de los respectivos componentes antes mencionados no está limitado, los ejemplos de dicho método incluyen máquinas de amasado tales como una amasadora, un mezclador planetario y similares, máquinas dispersadoras tales como un homogeneizador y similares, máquinas de agitación tales como una máquina de agitación de palas de tipo hélice, etc., y similares. Estas pueden usarse solas o en combinación de dos o más tipos de las mismas.

30 Aunque el adhesivo que constituye la capa de adhesivo no está limitado de un modo particular, los ejemplos del mismo incluyen adhesivos de base acrílica que comprenden polímeros de base acrílica; copolímeros de bloques de estireno, dieno y estireno (p. ej. copolímero de bloques de estireno, isopreno y estireno, copolímero de bloques de estireno, butadieno y estireno, etc.); adhesivos basados en caucho tales como poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno y similares; adhesivos basados en silicona tales como caucho de silicona, basado en dimetilsiloxano; basado en difenilsiloxano, y similares; adhesivos basados en éter de vinilo tales como poli(vinil metil éter), poli(vinil etil éter), poli(vinil isobutil éter), y similares; adhesivos basados en éster de vinilo tales como copolímero de acetato de vinilo y etileno, y similares; adhesivos basados en poliéster que comprenden un componente de ácido carboxílico tal como dimetil tereftalato, dimetil isoftalato, dimetil ftalato y similares, y componentes de alcohol polivalente tales como etilenglicol, etc., y similares.

35 La capa de adhesivo puede ser una capa de adhesivo entrecruzado obtenido mediante un tratamiento de entrecruzamiento, o una capa de adhesivo no entrecruzado obtenido sin tratamiento de entrecruzamiento. Aquí, el tratamiento de entrecruzamiento se refiere a un tratamiento conocido aplicado a la capa de adhesivo para conseguir al mismo tiempo un suficiente mantenimiento de la adhesividad a la piel del parche adhesivo y la reducción hasta un nivel bajo de la irritación de la piel, que es producida estirando la piel y rascando físicamente el estrato córneo de la piel para despegar el parche adhesivo de la superficie de la piel. Los ejemplos de tratamiento de entrecruzamiento incluyen un tratamiento de entrecruzamiento químico, y un tratamiento de entrecruzamiento físico usando haz de electrones, luz ultravioleta y similares. Los ejemplos de agente de entrecruzamiento incluyen sales metálicas tales como acetato de zinc y similares, un compuesto epoxídico, un compuesto amida, un compuesto amina, anhídrido de ácido, peróxido, un compuesto isocianato, y similares.

40 Cuando la capa de adhesivo es una capa de adhesivo no entrecruzada, los componentes de la capa de adhesivo tienden a sobresalir o derramarse desde el borde del parche adhesivo. Incluso cuando la capa de adhesivo es una capa de adhesivo no entrecruzada, el parche adhesivo de la presente invención puede suprimir efectivamente la protrusión y el derrame de los componentes de la capa de adhesivo, y es particularmente ventajoso en este caso.

De un modo similar, cuando la capa de adhesivo es la capa de adhesivo que comprende un adhesivo basado en caucho, los componentes de la capa de adhesivo tienden a sobresalir o derramarse desde el borde del parche adhesivo, y el parche adhesivo de la presente invención es en tal caso particularmente ventajoso.

Para conseguir la fuerza de adhesión apropiada y la propiedad de disolución de los fármacos, un adhesivo basado en caucho es una mezcla del mismo o de componentes que tienen distintos pesos moleculares medios. Para explicarlo con el poliisobutíleno como ejemplo, una mezcla de poliisobutíleno de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio por viscosidad de 1.800.000 a 5.500.000, poliisobutíleno de peso molecular intermedio que tiene un peso molecular medio por viscosidad de 40.000 a 85.000 y, cuando es necesario, es preferible poliisobutíleno de bajo peso molecular. El peso molecular medio por viscosidad en la presente invención se determina calculando un índice de Staudinger (J_0) de acuerdo con la ecuación de Schulz-Blaschke a partir del tiempo de flujo capilar de un viscosímetro de Ubbelohde a 20° C, y a partir de la fórmula que sigue, usando el valor de J_0 obtenido:

$$J_0 = \eta_{sp} / \{c (1 + 0,31\eta_{sp})\} \text{ (ecuación de Schulz-Blaschke)}$$

$$\eta_{sp} = t/t_0 - 1$$

t: tiempo de flujo de la solución (por la ecuación de corrección de Hagenbach-Couette)

15 t_0 = tiempo de flujo del disolvente (por la ecuación de corrección de Hagenbach-Couette)

c: concentración de la solución (g/cm³)

$$J_0 = 3,06 \times 10^{-2} Mv_m^{0,65}$$

Mv_m: peso molecular medio por viscosidad.

20 Aquí, es preferible un contenido de poliisobutíleno de alto peso molecular en una proporción de 10 a 80% en peso, preferentemente de 10 a 50% en peso, poliisobutíleno de peso molecular medio en una proporción de 0 a 90% en peso, preferentemente de 10 a 80% en peso, y poliisobutíleno de bajo peso molecular en una proporción de 0 a 80% en peso, preferentemente de 0 a 60% en peso. Una capa de adhesivo obtenida de un modo general se pone rígida cuando aumenta la proporción de componente de alto peso molecular, y se reblandece cuando aumenta la proporción de componente de bajo peso molecular.

25 Para conferir una adecuada adhesividad a la capa de adhesivo, por ejemplo, puede añadirse un agente de pegajosidad tal como resina basada en colofonia, resina de politerpeno, resina de cromano-indeno, resina basada en petróleo, resina de terpeno-fenol, resina de xileno y similares. Estas pueden usarse solas o en mezcla de dos o más tipos de ellas. Los ejemplos de resina basada en petróleo antes mencionada incluyen resina de petróleo de serie alifática (serie C5), resina de petróleo de serie aromática (serie C9), resina de petróleo de serie copolímero (serie C5-C9), y resina de hidrocarburo alicíclico saturado obtenido hidrogenando parcial o totalmente resina de petróleo de serie aromática (serie C9). Como resina de hidrocarburo alicíclico saturado, es preferible una que tenga un punto de reblandecimiento (método del anillo y la bola) de 90 a 150° C. Aunque la cantidad de agente de pegajosidad no está limitada, esta es, por ejemplo, de 10 a 40% en peso, para conferir la adhesividad apropiada y prevenir la saturación del efecto del agente de pegajosidad debido a un aumento de la cantidad del mismo.

30 35 Cuando se deseé, el parche adhesivo de la presente invención puede contener un fármaco en la capa de adhesivo con lo que puede proporcionarse un preparado adhesivo que contiene un fármaco. El fármaco no está aquí particularmente limitado, y es preferible un fármaco absorbible transdérmicamente que puede ser administrado a mamíferos tales como las personas y similares a través de la piel.

40 Los ejemplos específicos de tal fármaco incluyen anestésicos generales, sedantes hipnóticos, fármacos antiepilepticos, fármacos antipiréticos, analgésicos antiflogísticos, fármacos contra el vértigo, fármacos psiconeuróticos, anestésicos tópicos, relajantes de la musculatura esquelética, fármacos autónomos, fármacos antiespasmódicos, fármacos antiparkinsonianos, fármacos antihistamínicos, estimulantes cardíacos, fármacos para la arritmia, diuréticos, fármacos hipotensores, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos para la arterioesclerosis, fármacos para los órganos circulatorios, anapnoicos, expectorantes antitusivos, fármacos hormonales, fármacos externos para enfermedades purulentas, fármacos agentes analgésicos, antipururíticos, estípticos, antiinflamatorios, fármacos para enfermedades parasitarias de la piel, fármacos hemostáticos, fármacos para el tratamiento de la gota, fármacos para la diabetes, agentes contra tumores malignos, antibióticos, agentes para quimioterapia, narcóticos, agentes de ayuda para el abandono del hábito de fumar, y similares.

45 50 Aunque el contenido de fármaco no está particularmente limitado, siempre y cuando pueda proporcionar un efecto por absorción transdérmica y no perjudique la propiedad adherente del adhesivo, es preferentemente de 0,1 a 60% en peso, más preferentemente de 0,1 a 40% en peso. Cuando el contenido no es inferior al 0,1% en peso, puede

obtenerse un efecto suficiente del tratamiento. Cuando el contenido no es mayor del 60% en peso, se elimina la posibilidad de desarrollar irritación de la piel y también pueden proporcionarse ventajas económicas.

Si se desea, la capa de adhesivo puede contener un componente líquido orgánico. El componente líquido orgánico no está particularmente limitado, y los ejemplos de los mismos incluyen glicoles tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, trietilenglicol, poli (etilenglicol), poli (propilenglicol) y similares; grasas y aceites como el aceite de oliva, aceite de ricino y similares; lanolina, hidrocarburos como el escualeno y parafina líquida, diversos agentes tensioactivos, alcohol estearílico etoxilado, monoésteres de glicerol tales como monoglicéricido de ácido oleico, monoglicéricido de ácido caprílico y monoglicéricido de ácido láurico, dialquil éster de polialquilen glicol, tal como poli (propilenglicol); diéster de glicerol tal como el diacetato de glicerol y similares, triéster de glicerol tal como triacetato de glicerol y similares, o una mezcla de los mismos; alquil éster de ácido graso, tal como el citrato de trietilo y similares; alcohol de cadena larga; ácidos grasos superiores tales como el ácido oleico y el ácido caprílico, alquil ésteres de ácidos grasos superiores, tales como el miristato de isopropilo; pirrolidonas tales como N-metil-pirrolidona y N dodecilpirrolidona; sulfóxidos tales como decil metil sulfóxido; 1,3-butanodiol y similares. Estos pueden ser usados solos o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

El contenido de componente líquido orgánico es preferentemente de 10 a 60% en peso, más preferentemente de 15 a 60% en peso, lo más preferentemente de 20 a 60% en peso. Cuando el contenido del componente no es inferior al 10% en peso, la capa de adhesivo es fácilmente plastificada, y los componentes de la capa de adhesivo sobresalen o se derraman fácilmente desde el borde de la capa de adhesivo. Por consiguiente, la presente invención capaz de suprimir efectivamente tal fenómeno es ventajosa en este caso. Cuando el contenido del componente líquido orgánico sobrepasa el 60% en peso, la capa de adhesivo puede encontrar dificultades para conservar una forma determinada.

Se puede estratificar un forro antiadherente para proteger la superficie del adhesivo en la superficie de adherencia de la capa de adhesivo de la parte principal del parche adhesivo, antes de aplicar a la piel la parte principal del parche adhesivo. El forro antiadherente no está particularmente limitado, y los ejemplos del material de los mismos incluyen los ya conocidos en este campo de la técnica. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen películas plásticas de poliéster tales como poli (tereftalato de etileno), poli (cloruro de vinilo), poli (cloruro de vinilideno), varios polímeros de base acrílica y base metacrílica, poliestireno, policarbonato, poliamida, acetil celulosa, celulosa regenerada (celofán), celuloide y similares, una película estratificada de papel de alta calidad, papel cristal y similares, y de poliolefina y similares. Por razones de seguridad, de eficiencia económica y de las propiedades de transferencia del fármaco, se utiliza preferentemente una película de poliéster.

El forro antiadherente se trata preferentemente para obtener un fácil pelado o desprendimiento en el lado de la superficie interfacial con un adhesivo, para facilitar la separación de la capa de adhesivo. Aunque el tratamiento de fácil pelado no está limitado, puede aplicarse un método conocido. Por ejemplo, se puede aplicar un tratamiento para formar una capa tratada para pelado con un agente de desprendimiento o liberación que comprende una resina de silicona curable como componente principal, mediante un método de recubrimiento tal como recubrimiento de barras, recubrimiento de grabado y similares.

El espesor de la capa con tratamiento de pelado es preferentemente de 0,01 a 5 µm, para asegurar la propiedad de desprendimiento o liberación y la uniformidad del revestimiento. El espesor del forro antiadherente que tiene una capa con tratamiento de pelado es por lo general de 10 a 200 µm, preferentemente de 50 a 100 µm, desde el punto de vista de las propiedades de manejabilidad.

En cuanto al método de producción del parche adhesivo y preparado adhesivo como se mencionó anteriormente, hay varios métodos disponibles. Sin embargo, para la producción industrial, por ejemplo, es preferible el siguiente método para obtener una elevada eficiencia de producción.

Una composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte central es aplicada a una zona de al menos una superficie de un forro antiadherente, que corresponde a la parte central del parche adhesivo que se ha de obtener más tarde, y se seca para dar una capa de adhesivo sustancialmente libre de huecos. Entonces una composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica, que comprende burbujas de aire, se aplica a la zona que corresponde a la parte periférica en la periferia de la capa de adhesivo formada, y se seca para dar una capa de adhesivo que contiene huecos. Tales burbujas de aire se pueden introducir por agitación, aireación y / o borboteo de una composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica en el aire antes de la aplicación. El tamaño de las burbujas de aire se puede ajustar aumentando o disminuyendo dicha agitación, la aireación y/o la intensidad de burbujeo, y/o el tiempo. En una realización preferida de la presente invención, el caudal de aire es de 1 a 10000 ml /min relativo a 2500 g de la composición para la formación de la parte periférica de la capa de adhesivo, y el tiempo de aireación es de varios minutos a varias docenas de minutos. Aunque el método de aireación no está limitado, por ejemplo, se puede llevar a cabo inyectando o succionando el gas por medio de un material poroso o de uno o más tubos. Finalmente, se estratifica un soporte en las zonas correspondientes a la parte central y la parte periférica de la capa de adhesivo así formada para dar una hoja original para la producción del parche adhesivo.

Alternativamente, una composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte central y una composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica son aplicadas de forma similar al menos a una superficie del soporte y se secan para dar la capa de adhesivo. Después se estratifica un forro antiadherente para dar una hoja original para la producción de parche adhesivo.

5 El método para la estratificación antes mencionada no está limitado en particular, y pueden ser empleados medios conocidos, como revestimiento, adhesión, la unión por fusión, unión de material fundido, unión por presión y similares.

10 A continuación la hoja original para la producción del parche adhesivo (en adelante, denominada simplemente hoja original) se perfura en una posición de perforación de la circunferencia exterior de la parte periférica que se va a formar, con lo que se puede obtener un parche adhesivo de la realización mostrada en la Fig. 1 de la presente invención.

15 Cuando se va a producir un parche adhesivo de la realización mostrada en la Fig. 2, se prensa una hoja original para ser troquelada desde el lado del soporte con una estampadora térmica que tiene una forma determinada. La forma predeterminada mencionada es una forma tal que prensa al menos un área que corresponde a la parte periférica del parche adhesivo durante el prensado. Después del estampado, la hoja original se perfura en una posición de perforación de la circunferencia exterior de la parte periférica que se va a formar, con lo que puede obtenerse un parche adhesivo de la realización en la que la parte periférica de la capa de adhesivo tiene un espesor menor que el de la parte central de la capa de adhesivo. Aunque la forma de la estampadora térmica varía dependiendo de la forma del parche adhesivo que se ha de formar, por ejemplo, puede emplearse una forma de superficie plana definida por dos rectángulos en el mismo eje.

20 En este caso es necesario usar una estampadora térmica. Una estampadora térmica reblandece el soporte que comprende una película de resina adyacente al área prensada con calor, que a su vez libera la capa de adhesivo en la zona prensada, y favorece la formación de la zona correspondiente a la parte intermedia. La parte principal del parche adhesivo que corresponde a la parte intermedia formada una vez se deja enfriar después mediante un enfriamiento lento y similar, y mantiene su forma.

25 Aunque el material de la estampadora no está limitado de una forma particular, es preferible el hierro. El acero inoxidable puede desarrollar distorsión térmica y su procesado puede ser difícil. El aluminio y el latón se pueden procesar con facilidad, pero la duración de la estampadora puede ser inferior.

30 El medio de perforación no está particularmente limitado, y pueden ser empleados láser, cuchilla de corte en prensa y similares. Como el ajuste de tamaño de corte y el ajuste de la posición son fáciles y se puede obtener una superficie final clara, la hoja original es preferentemente perforada con un conjunto de troqueles de cuchilla de corte en prensa (troquel macho y troquel hembra).

35 El forro antiadherente puede ser fácilmente desprendido. Quitando el forro antiadherente, se puede obtener el parche adhesivo de la presente invención que comprende un soporte y una capa de adhesivo formada en al menos una superficie del soporte. El forro antiadherente puede tener una línea divisoria si es necesario, que facilita la separación del forro antiadherente fácilmente cuando se usa el parche adhesivo.

Ejemplos de realizaciones.

La presente invención se explica con más detalle a continuación, haciendo referencia a Ejemplos y Ejemplos Comparativos, que no han de ser considerados limitantes.

40 Ejemplos 1 y 2.

Preparación de la composición para la formación de la capa de adhesivo.

(1) Preparación de la composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte central.

45 Tolueno (625,0 g), n-hexano (875,0 g), poliisobutileno de alto peso molecular (peso molecular medio por viscosidad 4.000.000, 104,3 g), poliisobutileno de peso molecular intermedio (peso molecular medio por viscosidad 55.000, 208,7 g), un agente de pegajosidad (resina de hidrocarburos alicílicos saturados, punto de reblandecimiento 141° C (método de anillo y bola), 208,7 g) y tolueno (50,0 g), se pesaron por separado y se mezclaron, y la mezcla se agitó hasta que se hizo uniforme. Entonces, se pesaron un componente líquido orgánico (miristato de isopropilo, 228,2 g) y tolueno (200,0 g), y se añadieron a la solución anterior. De un modo similar, la mezcla se agitó hasta que se hizo uniforme para dar una composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte central.

50 (2) Preparación de la composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte periférica.

La composición (viscosidad 25 Pa·s) se preparó de la misma manera que para la composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte central, y se introdujeron burbujas de aire haciendo burbotear aire a través de un tubo (uno) en la composición (2500 g) antes de recubrir a razón de 1.000 ml /min durante 10 min.

Preparación de la hoja original para la producción del parche adhesivo.

- 5 Una composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte central fue aplicada a la zona de una superficie de un forro antiadherente (espesor 75 µm) hecho de polí(tereftalato de etileno) (en lo sucesivo indicado como "PET"), que correspondía a la parte central (56 mm × 56 mm) del parche adhesivo a obtener más tarde, de forma que el espesor de la capa de adhesivo después de secar era 160 µm, y se secó en una máquina de secado (100° C) para dar un forro antiadherente que tiene una capa de adhesivo sustancialmente libre de huecos. Después, una composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica fue aplicada del mismo modo a la periferia (anchura aproximadamente 5 mm) de la capa de adhesivo (la Fig. 5B muestra la capa de adhesivo formada en la zona que corresponde a la parte central del parche adhesivo, y burbujas de aire en una zona que corresponde a la parte periférica de la capa de adhesivo, todo lo cual fue tomado por un microscopio VHX-500 fabricado por KEYENCE CORPORATION 200 X). La composición aplicada como recubrimiento para la formación de una capa de adhesivo de la parte periférica se secó (100° C), con lo que se obtuvo un forro antiadherente que tiene una capa de adhesivo (no entrecruzada) en la que están localizados huecos en la zona correspondiente a la parte periférica, y la zona correspondiente a la parte central está sustancialmente libre de huecos. La superficie en la que se había formado la capa de adhesivo fue adherida a una superficie de tela no tejida de PET de un soporte, que es un estratificado (espesor total 40 µm) de una película de PET de 4,5 µm y una tela no tejida de PET de 35 µm de espesor (peso de base 20 g/m²) mediante unión por presión, para dar una hoja original para la producción del parche adhesivo.

Producción del parche adhesivo.

- 25 Usando una estampadora térmica que tiene una superficie plana definida por dos formas casi cuadradas sobre el mismo eje, la superficie del soporte de la hoja original para el parche adhesivo fue calentada y prensada. La parte principal del parche adhesivo y el forro antiadherente fueron perforados simultáneamente de la hoja original calentada y prensada usando un conjunto de troqueles de cuchilla de corte en prensa, de forma que la zona calentada y prensada correspondía a la parte periférica del parche adhesivo a obtener más tarde, con lo que se obtuvo el parche adhesivo de la presente invención. El parche adhesivo obtenido y la parte principal del parche adhesivo tenían cada uno de ellos un contorno aproximadamente cuadrado de aproximadamente 60 mm de lado, y tenía una parte periférica similar a una banda (anchura aproximadamente 1,5 mm) en toda la circunferencia externa, una parte central aproximadamente cuadrada dentro de la parte periférica, y una parte intermedia similar a una banda entre la parte central y la parte periférica. El parche adhesivo estaba sellado completamente en un material de envase con una capa externa hecha de una película de PET de 12 µm de espesor y una capa interna de una película de resina basada en poliacrilonitrilo de 30 µm de espesor, para dar un envase de parche adhesivo que tiene dos muescas en forma de V.

El envase del parche adhesivo obtenido fue conservado a 25° C durante un mes con una carga de 3 g/cm² en la dirección del espesor del envase.

Ejemplo 3

- 40 Se produjo un parche adhesivo de la misma manera que en los Ejemplos 1 y 2, excepto que la zona correspondiente a la parte periférica del parche adhesivo no fue prensada con calor por estampado, y se produjo un envase de parche adhesivo.

Ejemplo comparativo 1.

- 45 Se produjo un parche adhesivo de la misma manera que en los Ejemplos 1 y 2, excepto que no se introdujeron burbujas de aire en la composición para la formación de la capa de adhesivo de la parte periférica antes de la aplicación como recubrimiento de la composición, y la zona correspondiente a la parte periférica del parche adhesivo no fue prensada con calor por estampado, y se produjo un envase de parche adhesivo.

Ejemplo comparativo 2.

- 50 Se produjo un parche adhesivo de la misma manera que en los Ejemplos 1 y 2, excepto que la cantidad de burbujas de aire introducidas en la composición para la formación de una capa de adhesivo de la parte central se redujo soplando el aire en la composición (2500 g) a razón de 10 ml/min durante 1 min después de la preparación de la composición, y se produjo un envase de parche adhesivo.

Ejemplo experimental 1: Medida del número medio de huecos contenidos en la capa de adhesivo.

Se determinó el número medio de huecos produciendo una sección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo con un microtomo de congelación (LR-85 fabricado por YAMATO KOHKI INDUSTRIAL CO., LTD.) en al menos 4 puntos del parche adhesivo, obteniendo imágenes de la sección con un FE-SEM (microscopio electrónico de barrido de tipo de emisión de campo Hitachi, S-4800) a 50 – 1000 X, y leyendo la escala del medidor.

5 Para cada punto, el parche fue cortado tanto en la parte central como en la parte periférica por al menos 3000 µm, y se obtuvo la imagen de cada sección, basándose en la escala del medidor se contaron los huecos que tienen un diámetro (diámetro máximo) de no menos de 1 µm en la dirección del espesor del parche adhesivo, en una sección de 700 µm × 600 µm de cada imagen, y se calculó el número medio de huecos por mm³ de capa de adhesivo.

10 Incluso cuando están parcialmente conectados uno o más tipos de huecos, y siempre y cuando no se observe que están completamente divididos, los huecos se cuentan como uno. Se observaron los huecos en la sección estudiada, que tienen un diámetro (diámetro máximo) no inferior a 1 µm en la dirección del espesor del parche adhesivo.

Ejemplo experimental 2: Medida del espesor de la capa de adhesivo.

15 El parche adhesivo fue teñido con una solución acuosa de ácido ruténico, se seccionó en la dirección perpendicular a la superficie principal del parche adhesivo con un microcotoño de congelación (el mismo que antes), y la sección fue observada o fotografiada con FE-SEM (microscopio electrónico de barrido de tipo de emisión de campo Hitachi, S-4800) a 50 – 1000 X.

20 Se midieron las escalas del medidor de la parte periférica y de la parte central, con lo que se midieron el espesor de la película de PET y de la tela no tejida de PET, y el espesor (el total del espesor de la capa de adhesivo y el espesor del soporte) de la parte principal del parche adhesivo. En este caso, las concavidades y las convexidades se presentan en la superficie de la tela no tejida de PET. En una imagen en sección, se eligieron 10 convexidades al azar, y se calculó un promedio del espesor de la tela no tejida de PET en las convexidades, y se tomó como espesor de la tela no tejida de PET. Después, el espesor de la película de PET y el espesor de la tela no tejida de PET antes mencionada fueron restados del espesor de la parte principal del parche adhesivo, y se determinaron los espesores de la capa de adhesivo en la parte periférica y en la parte central.

25 Ejemplo experimental 3: Evaluación del comportamiento de extracción del parche adhesivo del envase.

30 Usando un parche adhesivo inmediatamente después de su producción y un parche adhesivo después de mantenerlo a 25°C durante un mes, como se muestra en las Figs. 6A a 6D, se abrieron dos lados del envase 60 (Fig. 6A) que contiene un parche adhesivo, con tijeras o manualmente, a lo largo de la muesca 61 en forma de V (Fig. 6B). El envase se rompió por una parte no sellada (Fig. 6C), el parche adhesivo 62 se extrajo del envase 60 manteniendo una esquina del mismo (Fig. 6D), y se evaluó el comportamiento de extracción del envase del parche adhesivo usando puntuaciones de 1 a 5 basadas en los siguientes criterios de evaluación.

Criterios de evaluación.

5: se puede extraer con extrema facilidad sin que sobresalga la capa de adhesivo

4: se puede extraer con extrema facilidad pero la capa de adhesivo sobresale ligeramente

35 3: se puede extraer con facilidad pero la capa de adhesivo sobresale algo

2: se puede extraer pero la capa de adhesivo sobresale algo

1: no se puede extraer con facilidad ya que la capa de adhesivo sobresale considerablemente.

Ejemplo experimental 4: Evaluación del comportamiento de adhesión a la piel.

40 Usando un parche adhesivo inmediatamente después de la producción y un parche adhesivo después de mantenerlo a 25°C durante un mes, un probador especializado extrae un parche adhesivo del envase, adhirió el parche al pecho durante 24 h desde la mañana y evaluó el estado de la adhesión usando puntuaciones de 1 a 5 basadas en los criterios de evaluación que siguen. Durante la adhesión, el probador se comportó de la forma habitual. Cuando el probador se bañaba, el parche era adherido evitando hacerlo inmediatamente después del baño (a los 30 min). El mismo probador evaluó cada Ejemplo y cada Ejemplo Comparativo una vez.

45 Criterios de evaluación.

5: la adhesión del parche adhesivo a la piel se mantiene buena y el borde del parche adhesivo no se da la vuelta;

4: la adhesión del parche adhesivo a la piel se mantiene buena pero el borde del parche adhesivo se da la vuelta ligeramente;

3: la adhesión del parche adhesivo a la piel se mantiene buena pero el borde del parche adhesivo se da la vuelta en algunas partes;

5 2: la adhesión del parche adhesivo a la piel se mantiene buena pero la adhesividad disminuye en comparación con la etapa inicial de la adhesión y el borde del parche adhesivo se da la vuelta en algunas partes;

1: el parche adhesivo se cae.

10 Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 1. En la Tabla 1, el “número medio de huecos” indica el número medio de huecos contenidos en la capa de adhesivo (número medio de huecos contenidos por unidad de volumen de la capa de adhesivo).

Tabla 1

	Nº medio de huecos (huecos/mm ³)		Espesor de la capa de adhesivo (μm)		Comportamiento de ex- tracción del envase		Comportamiento de ad- hesión a la piel	
	Parte central	Parte periférica	Parte central	Parte periférica	Inmed. des- pués de la producción	Después de conser- vación	Inmed. después de la produc- ción	Después de conser- vación
Ej. Comp.1	0	0	250	250	3	1	4	3
Ej. 1	0	8	250	80	5	5	5	5
Ej. 2	0	3	250	30	5	5	5	4
Ej. 3	0	20	250	250	4	2	4	3
Ej. Comp.2	0	1	250	80	3	1	4	3

15 Como se muestra en la Tabla 1, los parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 3 estaban libres de huecos en la parte central de la capa de adhesivo, y la parte periférica de la capa de adhesivo contenía huecos a razón de 3 a 20 huecos (mm³) de promedio. El parche adhesivo del Ejemplo 2 tenía huecos que penetran desde el forro antiadherente al soporte en la parte periférica de la capa de adhesivo y otros Ejemplos y Ejemplos Comparativos estaban libres de tales huecos. Se encontró que tales parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 3 muestran un superior comportamiento de extracción del envase y un superior comportamiento de adhesión a la piel. En el Ejemplo Comparativo 1, en el que la parte periférica de la capa de adhesivo contiene huecos a razón de 1 hueco/mm³ de promedio, el comportamiento de extracción del envase y el comportamiento de adhesión a la piel fueron inferiores.

20 El parche adhesivo de la presente invención puede ser usado preferentemente como parche adhesivo médico para cubrir y proteger partes afectadas en la superficie de la piel. Cuando contiene un fármaco, puede usarse como preparado adhesivo para la administración transdérmica continua de un fármaco absorbible por vía transdérmica.

REIVINDICACIONES

- 1^a. Un parche adhesivo que comprende un soporte (10) y una capa de adhesivo (11) formada sobre al menos una superficie del soporte (10), en donde el parche adhesivo tiene una parte periférica (22) y una parte central (21), la capa de adhesivo tiene huecos (31), en donde la capa de adhesivo (11) en la parte central (21) está libre de huecos, y los huecos (31) en la capa de adhesivo (11) están localizados en la parte periférica (22), caracterizado porque la capa de adhesivo (11) en la parte periférica (22) tiene los huecos (31) a razón de 2,0 a 100 huecos/mm³ de promedio.
- 5 2^a. El parche adhesivo según la reivindicación 1^a, en el que el espesor de la parte periférica (22) de la capa de adhesivo (11) es más pequeño que el de la parte central (21) de la capa de adhesivo (11).
- 10 3^a. El parche adhesivo según la reivindicación 1^a, en el que el soporte (10) es un estratificado de un material poroso y una película de resina, la capa de adhesivo (11) está estratificada sobre el lado del material poroso del estratificado.
- 4^a. El parche adhesivo según la reivindicación 1^a, en el que la forma de la superficie plana de la parte periférica (22) tiene una porción similar a una banda que tiene una anchura de 0,29 a 3,5 mm.
- 15 5^a. El parche adhesivo según la reivindicación 1^a, en el que la parte central de la capa de adhesivo (11) tiene un espesor no inferior a 50 µm.
- 6^a. El parche adhesivo según la reivindicación 1^a, en el que la parte central de la capa de adhesivo (11) tiene un espesor de 100 a 4000 µm, y la parte periférica (22) de la capa de adhesivo (11) tiene un espesor de 1,5 a 300 µm, que es menor que el espesor de la parte central (21) de la capa de adhesivo (11).
- 20 7^a. El parche adhesivo según la reivindicación 1^a, en el que la capa de adhesivo (11) comprende además un fármaco.
- 8^a. El parche adhesivo según la reivindicación 1^a, que comprende además un forro antiadherente (12) estratificado sobre la capa de adhesivo (11).

FIG. 1A

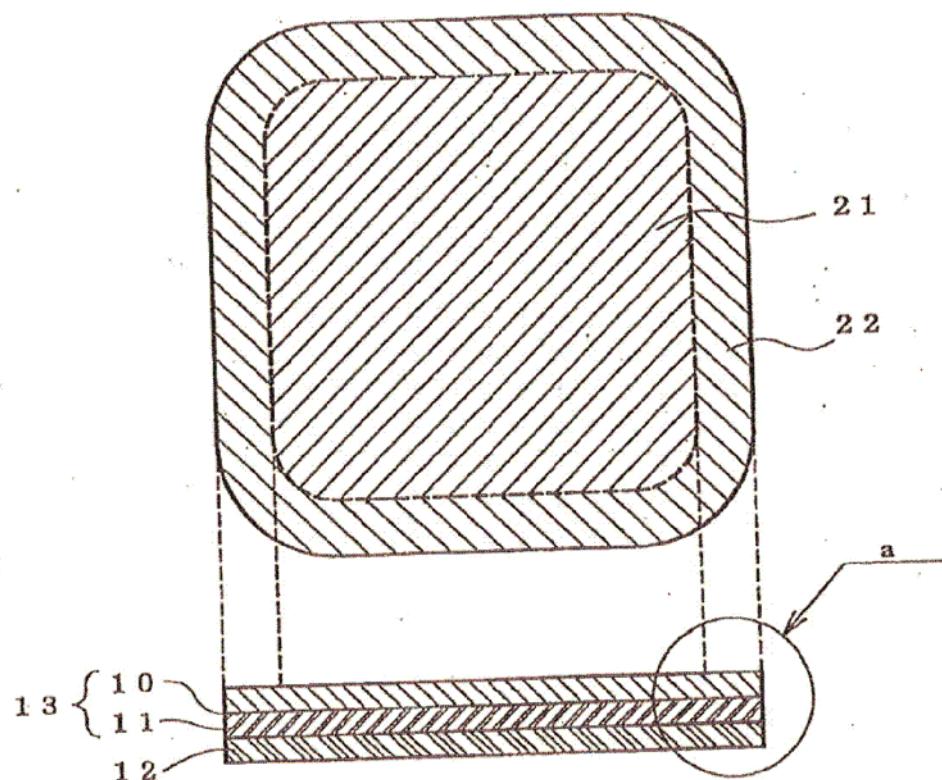


FIG. 1B

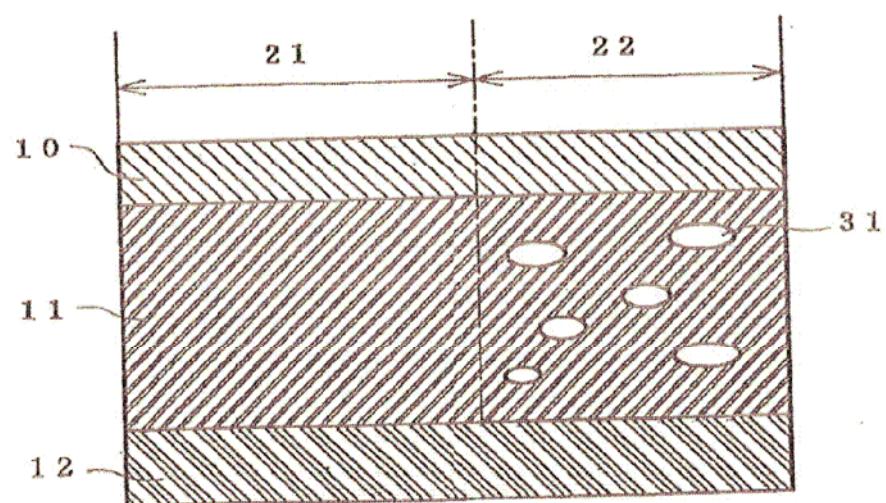


FIG. 2A

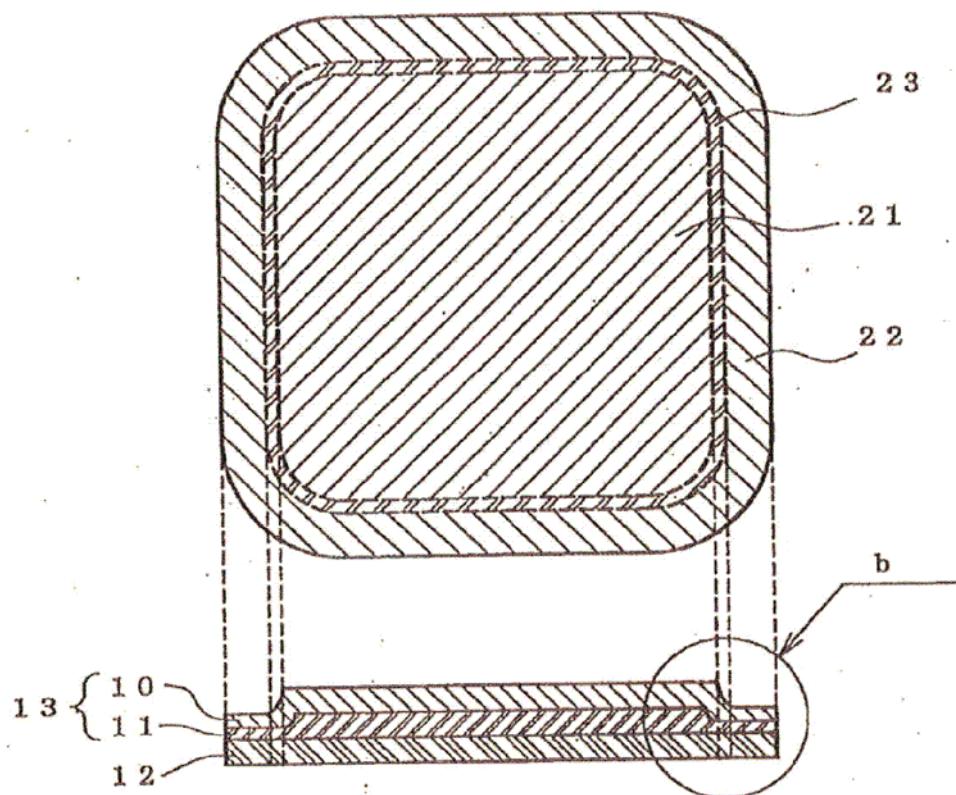


FIG. 2B

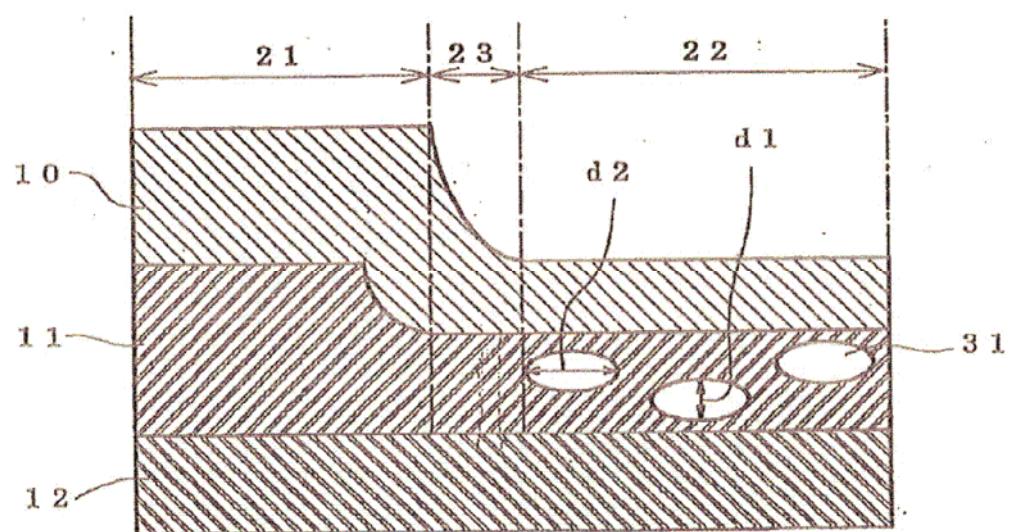


FIG. 3

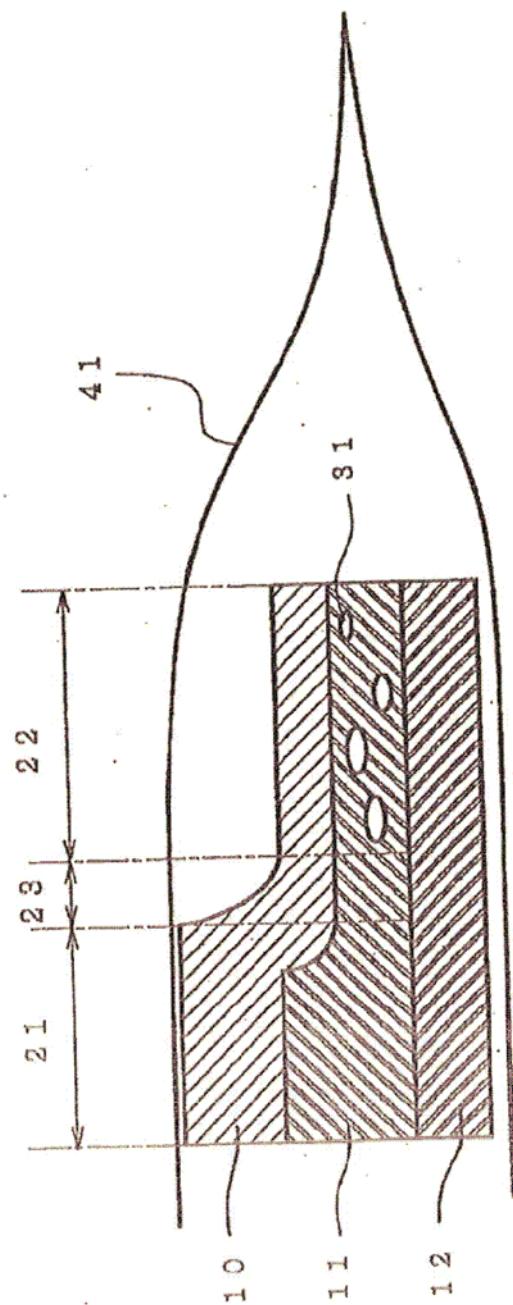


FIG. 4

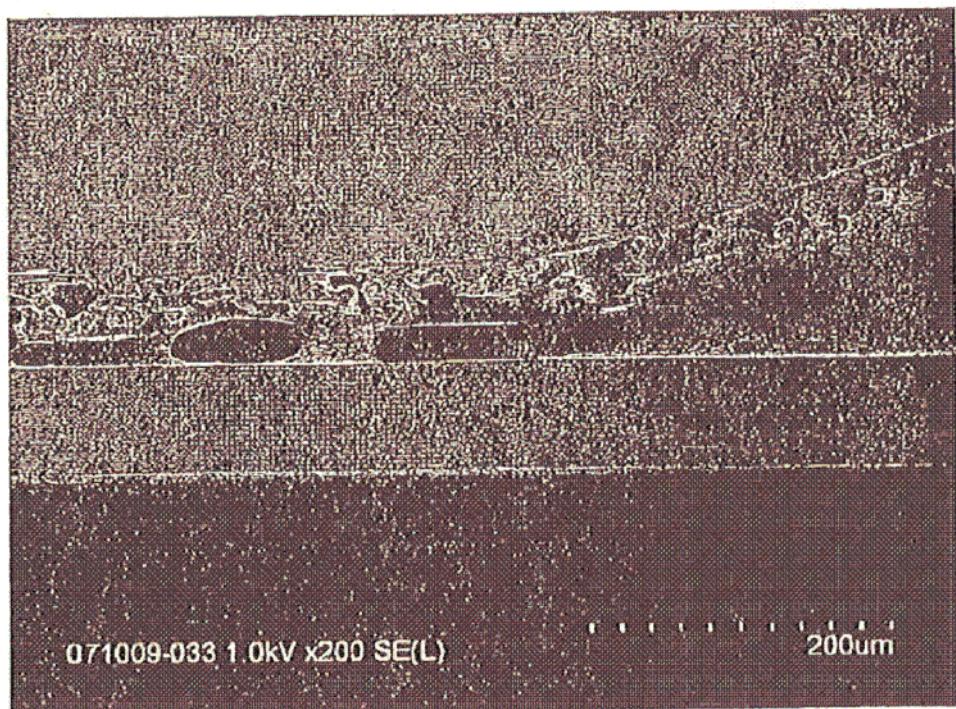


FIG. 5A



FIG. 5B

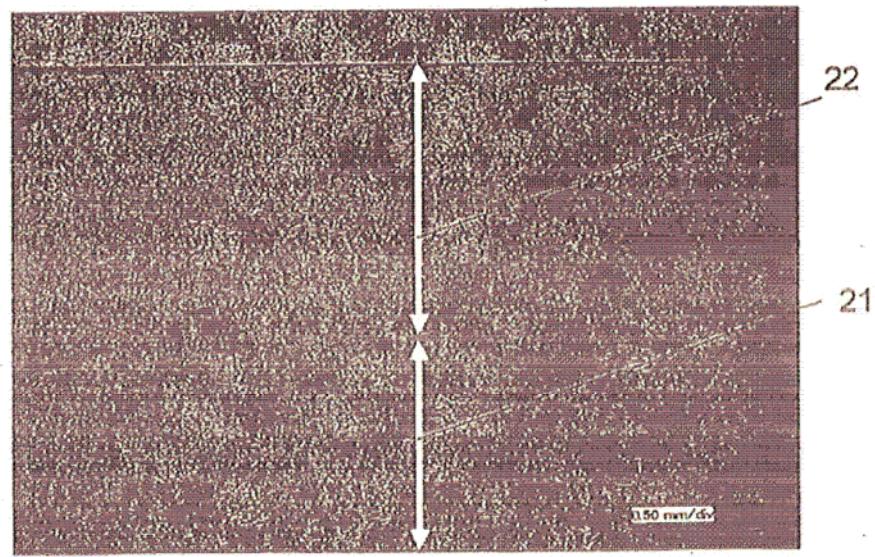


FIG. 6A

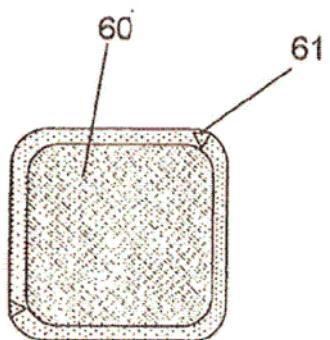


FIG. 6B

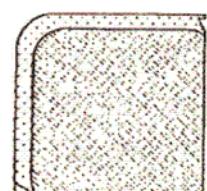


FIG. 6C

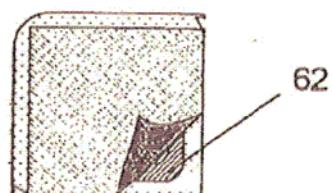


FIG. 6D

