

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 567**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2008 E 08847482 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2210599**

54 Título: **Preparación en cinta adhesiva de lidocaína**

30 Prioridad:

11.11.2007 JP 2007292663

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

15.10.2014

73 Titular/es:

**MEDRX CO., LTD. (100.0%)
431-7 NISHIYAMA
HIGASHIKAGAWA-SHI KAGAWA 769-2712, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIBASHI, MASAKI y
HAMAMOTO, HIDETOSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 507 567 T3

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

DESCRIPCIÓN

Preparación en cinta adhesiva de lidocaína

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación de absorción transdérmica que contiene una sal de ácido láctico de lidocaína como ingrediente activo principal.

Antecedentes de la técnica

10 Para lidocaína, un anestésico local, se han estudiado previamente diversas preparaciones externas y el desarrollo de parches ha progresado en los últimos años; se han puesto en el mercado diversos parches de lidocaína. Para permitir que se ejerza la acción anestésica y mejore el dolor en la parte profunda de la piel, también se estudian planteamientos para aumentar la permeación de lidocaína en la piel; como una manera para esto, se estudian parches que contienen lidocaína a mayores concentraciones.

15 Por ejemplo, el Documento de Patente 1 describe una preparación en cinta adhesiva que contiene 20% en peso de lidocaína con el propósito de aliviar el dolor en centesis mediante una aguja permanente intravenosa. El Documento de Patente 2 describe una preparación que contiene casi 30% en peso de lidocaína. Sin embargo, un alto contenido en lidocaína de aproximadamente 20% en peso conduce a la precipitación de un cristal de lidocaína en una base de la preparación. La precipitación del cristal de lidocaína da como resultado la dispersión del fármaco no disuelto en la masa adhesiva; así, en la aplicación de la preparación a la piel o similares, una cantidad suficiente del fármaco no se puede absorber dentro del cuerpo, retrasando el comienzo del efecto anestésico. Además, surge el problema de que el fármaco permanece sobre la piel o similar al despegar la preparación en cinta adhesiva. También ha surgido el problema de que la precipitación del cristal de fármaco en la masa adhesiva no solamente hace la apariencia peor sino que también reduce la adhesión.

Documento de Patente 1: Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 2002-193795.

Documento de Patente 2: Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 07-215850.

25 El documento JP 7-215850 A pretende evitar la precipitación del cristal de lidocaína en el adhesivo de las preparaciones en cinta adhesiva incluso cuando se contiene un mayor contenido de lidocaína en el adhesivo de tales preparaciones en cinta adhesiva. Para resolver el problema, al menos un Potenciador de Absorción Transdérmica (I) seleccionado entre el grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y crotamiton, es imprescindible para esta preparación en cinta adhesiva donde la lidocaína puede estar disuelta en un adhesivo de dicha preparación en cinta adhesiva. El documento JP 11 049670 A describe una preparación en cinta adhesiva no acuosa que comprende lidocaína, N-metil-2-pirrolidona y un alcohol alifático que contiene de 6 a 20 átomos de carbono. El documento JP 10 316590 A describe preparaciones externas en gel y acuosas que comprenden bajo contenido de lidocaína. En concreto, el documento D3 describe una preparación externa para una anestesia tópica que comprende 10-70% en peso de agua la cual se prepara mezclando agua y agente humectante para que la cantidad total de agua y agente humectante sea de 65-99% en peso. Además, se describe en esa memoria que el contenido preferible de lidocaína es de aproximadamente 0,05-5% en peso, y más preferiblemente, 35 el contenido de lidocaína es de aproximadamente 0,1-3%.

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación en cinta adhesiva de absorción transdérmica que contiene lidocaína en la cual la lidocaína está presente en un estado uniformemente compatibilizado con o dispersada en la base sin causar la precipitación de un cristal de lidocaína incluso cuando la lidocaína está presente a una alta concentración en la preparación. Así, debido a la ausencia de precipitación de un cristal de lidocaína, se puede proporcionar una preparación en cinta adhesiva de absorción transdérmica de lidocaína que no muestre deterioro del poder adhesivo a la piel.

Maneras para resolver los problemas

45 Como resultado de los intensivos estudios, los presentes inventores han encontrado que una sal de ácido láctico de lidocaína (una sal equimolar) produce un líquido iónico (una sal fundida a temperatura ambiente) y también han encontrado que la formulación del líquido iónico de lidocaína dentro de una preparación en cinta adhesiva no causa precipitación de un cristal de lidocaína en la base en la preparación en cinta adhesiva incluso a una alta concentración de lidocaína, y que la lidocaína en la forma de un líquido iónico hace la permeabilidad de la piel de la misma mayor que de otra manera. Además, se ha mostrado que el uso de carbonato de propileno como agente promotor de la absorción transdérmica aumenta la absorbabilidad transdérmica y la permeabilidad de tejido del líquido iónico de la sal de ácido láctico de lidocaína. Los presentes inventores han completado la presente invención mediante estos descubrimientos.

Así, los asuntos de la presente invención son los siguientes.

- (1) Una preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína que comprende una sal de ácido láctico de lidocaína, en donde la preparación en cinta adhesiva comprende:
- (1) 10 a 40% en p/p de lidocaína,
 - 5 (2) ácido láctico en una cantidad molar de 0,6 a 1,2 veces la de lidocaína, y
 - (3) carbonato de propileno.
- (2) La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con el punto (1), comprendiendo además un tensoactivo.
- 10 (3) La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con el punto (1) o (2), en donde el tensoactivo comprende uno o más tensoactivos no iónicos y tiene un valor HLB que oscila entre 6 y 12.
- (4) La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con el punto (2) o (3), en donde el tensoactivo no iónico comprende aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado y estearato de glicerina lipofílica.
- 15 (5) La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (4), en donde la preparación en cinta adhesiva tiene un contenido de un elastómero y un agente de pegajosidad de 20 a 45% en p/p como composición en capa de masa adhesiva de la misma.
- (6) La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (5), comprendiendo además un ácido orgánico.
- 20 (7) La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (6), en donde están contenidos la lidocaína y el ácido láctico en cantidades equimolares.
- (8) La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (7), en donde la preparación en cinta adhesiva comprende de 15 a 30% en p/p de lidocaína.

Ventajas de la invención

25 La preparación en cinta adhesiva de lidocaína a alta concentración de la presente invención no muestra precipitación de lidocaína incluso cuando se usa lidocaína a una alta concentración debido a que usa un líquido iónico de una sal de ácido láctico de lidocaína. Debido a esta característica del líquido iónico, muchos otros agentes que incluyen lidocaína en exceso son cada uno compatibilizados con el líquido iónico, dando como resultado no precipitación de cristal. Además, esta preparación en cinta adhesiva tiene una ventaja que no tiene olor desagradable característico de un ácido graso cuando está formulado dentro de una preparación en cinta adhesiva debido a que el ácido láctico
30 tiene baja volatilidad a diferencia del ácido acético y similares.

Incluso en una preparación en cinta adhesiva con una alta concentración en lidocaína de aproximadamente 20%, el uso de una sal de ácido láctico de lidocaína no causa precipitación de un cristal de lidocaína en la base y suprime el deterioro del poder adhesivo. Además, debido a que la lidocaína se usa en forma de una sal de ácido láctico de lidocaína, la preparación en cinta adhesiva de la presente invención es una preparación para la cual la
35 absorbabilidad transdérmica de lidocaína así como la permeabilidad de tejido de la misma es más fuerte que para una preparación en cinta adhesiva de la propia lidocaína, permitiendo a la lidocaína alcanzar la parte profunda de la piel. En comparación con las preparaciones de absorción transdérmica convencionales, la preparación de la presente invención es una preparación bien equilibrada de tanto la absorbabilidad transdérmica como la permeabilidad de tejido. Así, la preparación en cinta adhesiva de la presente invención se puede usar eficazmente
40 para el tratamiento de dolor nervioso en la parte profunda de la piel, síndrome cervical, migraña que viene del nervio trigeminal, y similares.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un espectro de absorción del IR de una sal de ácido láctico de lidocaína (equimolar);

45 la Figura 2 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo para la evaluación de la permeabilidad de tejido en el Ejemplo 3;

la Figura 3 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo para la evaluación de la permeabilidad de tejido en el Ejemplo 4;

la Figura 4 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo para la evaluación de la absorbabilidad transdérmica cuando los tensoactivos se usan en combinación en el Ejemplo 5;

la Figura 5 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo para la evaluación de la permeabilidad de tejido en el Ejemplo 7;

la Figura 6 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo para la evaluación de la absorbabilidad transdérmica para la preparación en cinta adhesiva en el Ejemplo de Ensayo 1;

- 5 la Figura 7 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo para la evaluación de la difusión para la preparación en cinta adhesiva en un tejido de carne de vaca en el Ejemplo de Ensayo 2;

la Figura 8 es una fotografía de la forma externa de la preparación en cinta adhesiva del Ensayo N° 269 (ausencia de precipitación de cristal); y

- 10 la Figura 9 es una fotografía de la forma externa de la preparación en cinta adhesiva de un ejemplo de referencia (D275) (presencia de precipitación de cristal).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Primer aspecto de la presente invención

La presente invención se refiere a una preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína que comprende una sal de ácido láctico de lidocaína como ingrediente activo.

- 15 Tal como se usa en la presente memoria, “capa de masa adhesiva” se refiere a una composición que excluye un ingrediente medicinal, denominado base en una preparación en cinta adhesiva, y comprende principalmente un elastómero y un agente de pegajosidad, un emoliente, un relleno, un antioxidante y similares.

- 20 Ejemplos del “elastómero” pueden incluir cauchos sintéticos tales como copolímero bloque de estireno-isopreno-estireno (más adelante referido como SIS, del Inglés “Styrene-Isoprene-Styrene”), copolímero bloque de estireno-butadieno-estireno, copolímero bloque de estireno-etileno-butadieno caucho -estireno, caucho de estireno-butadieno, poliisopreno, poliisobutileno, polibuteno, caucho de butilo, y caucho de silicio, resinas basadas en ácido acrílico tales como poli(metil éster de ácido acrílico) y poli(metil éster de ácido metacrílico), y caucho natural. Preferidos son aquellos basados en polímeros de caucho, tales como copolímero bloque de estireno-isopreno-estireno, caucho de estireno-butadieno, polibuteno, poliisopreno, caucho de butilo, y caucho natural. Estos se pueden usar solos o en combinación de dos o más de los mismos. Las películas de resina también se pueden usar solas o como un laminado de dos o más de las mismas.

- 30 Tal como se usa en la presente memoria, “agente de pegajosidad” se refiere a una resina de hidrocarbano alicíclico, una resina de politerpeno, una resina de hidrocarbano alifático, una resina de poliestireno, colofonia, colofonia hidrogenada, polibuteno y similares. Ejemplos de agentes de pegajosidad preferidos pueden incluir una resina de hidrocarbano alicíclico, una resina de politerpeno y polibuteno.

Ejemplos del emoliente pueden incluir emolientes de petróleo tales como aceite de proceso y polibuteno, emolientes de aceite graso tales como aceite de ricino y aceite de coco, lanolina purificada, parafina líquida e hidrocarbano gelatinosos.

- 35 Ejemplos del antioxidante pueden incluir dibutil hidroxitolueno (más adelante referido como BHT), 4,4-dioxidifenil, y EDTA-2Na.

Además, la masa adhesiva puede contener un promotor de la absorción transdérmico, un tensoactivo (un tensoactivo no iónico, un tensoactivo aniónico, un tensoactivo catiónico o un tensoactivo anfótero), un alcohol y un ácido orgánico, si es necesario.

- 40 El elastómero y el agente de pegajosidad forman la estructura de la composición de la masa adhesiva; así, para preparar una preparación de una sal de ácido láctico de lidocaína (10 a 40% en p/p en términos de lidocaína), el contenido total de la misma es preferiblemente de 20 a 45% en p/p. Ejemplos más preferidos de la misma es de 20 a 40% en p/p.

- 45 Cuando la masa adhesiva es demasiado suave, puede contener un relleno. Ejemplos del relleno incluyen caolín, óxido de titanio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos, ácido silícico, hidratos de aluminio, sulfato de bario y sulfato de calcio.

- 50 El agente promotor de la absorción transdérmica puede ser, por ejemplo, al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ésteres de alcohol monohídrico alifático tales como isoestearato de isopropilo, estearato de metilo, estearato de butilo, miristato de butilo, linoleato de etilo, linoleato de isopropilo, oleato de oliva de etilo, miristato de miristilo, isooctanoato de cetilo, miristato de octildodecilo, adipato de diisopropilo, palmitato de cetilo, palmitato de retinol, laurato de metilo, miristato de metilo, caproato de metilo, palmitato de metilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, sebacato de dietilo, y adipato de dietilo; ésteres de alcohol polihídrico de ácido graso tales como monooleato de glicerina, monocaprato de glicerina, dioleato de glicerina, monoestearato de propilenglicol y decaoleato de decaglicerina; ésteres de alcohol polihídrico cíclico de ácido graso tales como monoestearato de

sorbitan, monolaurato de sorbitan, monooleato de sorbitan, trioleato de sorbitan y palmitato de ascorbilo; lactato de cetilo, lactato de miristilo, galato de n-propilo, adipato de diisopropilo y carbonato de propileno; y derivados de pirrolidona tales como N-meti-2-pirrolidona.

Como agente promotor de la absorción transdérmica se usa carbonato de propileno.

- 5 Como conservante, se puede usar, por ejemplo, al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en benzoato de metilo, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de dodecilo y similares.

Ejemplos del alcohol pueden incluir alcoholes alifáticos tales como etanol, isopropanol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol y glicerina; y alcoholes aromáticos tales como salicilato de glicol y alcohol de bencilo. Los ejemplos preferidos de los mismos pueden incluir propilenglicol, 1,3-butanodiol y glicerina.

- 10 Ejemplos del ácido orgánico pueden incluir ácidos grasos tales como ácido oléico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido levulínico, ácido decanoico, ácido láctico y ácido acético. Estos se pueden usar solos o en combinación de dos o más de los mismos.

- 15 Ejemplos del tensoactivo pueden incluir un tensoactivo no iónico, un tensoactivo aniónico, un tensoactivo catiónico y un tensoactivo anfótero. Ejemplos del tensoactivo no iónico incluyen monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, sesquioelato de sorbitan, monoestearato de glicerina, monolaurato de decaglicerilo, poliricinoleato de hexaglicerina, (9) lauril éter de polioxietileno, (2) lauril éter de polioxietileno, (4, 2) lauril éter de polioxietileno, (5) nonilfenil éter de polioxietileno, (7, 5) nonilfenil éter de polioxietileno, (10) nonilfenil éter de polioxietileno, (3) octilfenil éter de polioxietileno, (10) octilfenil éter de polioxietileno, (10) oilelamina de polioxietileno, polioxi (5) oilelamina, polioxi (5) amida oléica, (2) monolaurato de polioxietileno, estearato de monoglicérido y aceite de ricino polioxietilenado(aceite de ricino hidrogenado).
- 20

Ejemplos del tensoactivo aniónico incluye lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de potasio, lauril sulfato de trietanolamina, cetil sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, di-2-etilhexil sulfosuccinato de sodio, (10) lauril éter fosfato de polioxietileno de sodio, (4) lauril éter fosfato de polioxietileno de sodio, (5) cetil éter fosfato de polioxietileno de sodio, y (6) oilel éter fosfato de polioxietileno de sodio.

- 25 Ejemplos del tensoactivo catiónico incluyen cloruro de estearil trimetilamonio, cloruro de distearil dimetilamonio, cloruro de benzalconio y cloruro de estearil dimetil benzilamonio.

Ejemplos del tensoactivo anfótero incluyen betaina de ácido laurildimetilaminoacético y betaina de 2-alkil-N-carboximetil-N-hidroxietilimidazolínio. Además de lo anterior, también se puede usar lauroil dietanolamida.

- 30 Los tensoactivos preferidos en la presente invención incluyen un tensoactivo que tiene un valor HLB que oscila entre 6 a 12. El tensoactivo es más preferiblemente un tensoactivo que contiene uno o más tensoactivos no iónicos y que tiene un valor HLB que oscila entre 6 a 12. El tensoactivo no iónico es más preferiblemente, por ejemplo, un tensoactivo no iónico que contiene estearato de monoglicérido y aceite de ricino polioxietilenado (aceite de ricino hidrogenado) y que tiene un valor HLB que oscila entre 6 a 12.

- 35 Como método para preparar la preparación en cinta adhesiva de la presente invención, se pueden adoptar métodos similares a aquellos para cintas adhesivas; ejemplos de los mismos incluyen un método de revestimiento con disolvente y un método de revestimiento por fusión en caliente. Ejemplos del método de revestimiento con disolvente incluyen un método que implica la preparación de una composición base que contiene una sal de ácido láctico de lidocaína y similares y que reviste la composición directamente sobre un sustrato seguido de secado. También se puede usar un método que implica revestir una vez la composición base sobre un papel protector ("liner") seguido de secado y a continuación separarlo después de presionar por contacto la base sobre un sustrato.
- 40

- Ejemplos del método de revestimiento por fusión caliente incluyen un método que implica fundir por calor la composición base y revestir la composición directamente sobre un sustrato antes de secar. Para el método de revestimiento por fusión por calor, también se puede usar un método que implica fundir por calor la composición base, revestir una vez la composición base sobre un papel protector antes de secar y a continuación separar el papel después de transferir uniendo el papel a un sustrato.
- 45

El papel protector se usa para proteger la capa de masa adhesiva, y puede usar un papel de calidad revestido con polietileno, un papel cristal ("glassine") revestido con poliolefina, una película de tereftalato de polietileno (más adelante referida como PET, del Inglés "PolyEthylene Terephthalate"), una película de polipropileno o similares, un lado de la cual se trata con silicio.

- 50 La forma de la cinta adhesiva de absorción transdérmica para anestesia local puede ser libremente seleccionada entre de lámina, zonal, circular, elíptica, romboidal y otras formas.

Ejemplos

Más adelante se describe más específicamente la presente invención en referencia a los Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, de ninguna manera se intenta que la presente invención esté limitada de ese modo.

Ejemplo 1: Síntesis de la sal de ácido láctico de lidocaína (Equimolar)

- 5 Se pesaron lidocaína (15,0 g) (64,0 mM) y ácido láctico (secado por tamiz molecular) (5,8 g)(64,4 mM), se mezclaron y se calentaron a aproximadamente 80°C. Se tomó la disolución viscosa e incolora resultante y se aplicó a una placa de halita, y se obtuvieron los espectros del IR (netos) de la misma. Ta como se muestra más adelante en la Tabla 1, desapareció la absorción de un grupo carboxilo y apareció la absorción de un ión carboxilo. Los espectros de absorción del IR de la sal de ácido láctico de lidocaína están descritos en la Figura 1, y en la Tabla 1 se muestra un cambio en la posición de absorción del grupo carboxilo del ácido láctico.

Tabla 1

	Absorción Característica	
	COOH del ácido láctico	-COO ⁻ de lactato de lidocaína (equimolar)
Posición de absorción del IR (cm ⁻¹)	1732	1680

(Nota)

- 10 La absorción característica de -COO⁻ de la sal de ácido láctico de lidocaína (equimolar) se muestra mediante el valor medio de la banda de absorción, puesto que la banda de adsorción era ancha.

La disolución viscosa de la anterior sal de ácido láctico de lidocaína (líquido iónico) se dejó estar a temperatura ambiente durante varios meses, pero no ocurrió precipitación de cristal.

Ejemplo 2: Preparación de la preparación en cinta adhesiva que contiene sal de ácido láctico de lidocaína

- 15 Se prepararon preparaciones en cinta adhesiva que contenían sal de ácido láctico de lidocaína con las composiciones (% en p/p) descritas más adelante en la Tabla 2. Así pues, se disolvieron SIS y resina de terpeno en tolueno, a lo cual se añadieron a continuación polibuteno, BHT, parafina líquida, plastibase, un tensoactivo, un disolvente y similares y se mezclaron bajo calentamiento. Después de confirmar la disolución de los mismos, se añadieron a la misma lidocaína y ácido láctico para proporcionar una base uniforme. La base resultante se revistió para preparar una preparación en cinta adhesiva.
- 20

Se midió la absorbabilidad transdérmica mediante el método del Ejemplo de Ensayo 1 usando una Celda de Franz, y se evaluó la absorbabilidad transdérmica ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 6 horas después de empezar el ensayo. Los resultados se muestran juntos en la Tabla 2.

Tabla 2

Muestras	F262-2	F245-1	F213-1
Lidocaína	10,0 (42,7 mM)	15,0 (64 mM)	20,0 (85,3 mM)
Ácido láctico (90,2%)	4,3 (43,1 mM)	6,45 (64,6 mM)	8,6 (86,1 mM)
Tensoactivo: monoestearato de glicerina aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado	0,36 0,64	0,36 0,64	0,36 0,64
Disolvente: carbonato de propileno 1,3-butanodiol	2,0 2,0	2,0 2,0	2,0 2,0
Emoliente: parafina líquida plastibase	19,6 20,0	17,45 17,0	24,3 0
Agente de pegajosidad polibuteno resina de terpeno	1,0 32,0	1,0 32,0	4,0 32,0
Erastómero SIS	8,0	6,0	6,0
Antioxidante BHT	0,1	0,1	0,1
Total	100,0	100,0	100,0

25

Tabla 2 (Continuación)

Muestras	F262-2	F245-1	F213-1
Precipitabilidad de cristal	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Absorbabilidad transdérmica ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	127	151	204

Incluso después del almacenamiento de la preparación en cinta adhesiva de lidocaína a alta concentración al 20% de la anterior Tabla 2 a temperatura ambiente durante varios meses, no se observó precipitación de un cristal de lidocaína en la base. Además, la absorbabilidad transdérmica dependió del contenido de lidocaína, mostrando una relación de dosis.

Ejemplo 3: Efecto del disolvente en la preparación en cinta adhesiva

a) Efecto sobre la absorbabilidad transdérmica

Se disolvieron SIS y resina de terpeno pesados en las composiciones descritas más adelante en la Tabla 3 en tolueno, a lo cual se añadieron a continuación polibuteno, BHT, MGS, parafina líquida, un disolvente y similares y se mezclaron bajo calentamiento. A continuación, se añadieron a eso lidocaína y ácido láctico (contenido: 90,2%) para proporcionar una base uniforme. La base resultante se revistió, y el tolueno se evaporó para preparar una preparación en cinta adhesiva.

Se midió la absorbabilidad transdérmica para la preparación en cinta adhesiva usando una Celda de Franz de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 1, y la absorbabilidad transdérmica ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) se evaluó 6 horas después del comienzo del ensayo. Los resultados se muestran juntos en la Tabla 3.

Tabla 3

Muestra	D395	C404	C405	C406	C407
Lidocaína	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Ácido láctico (90,2%)	10,4	10,4	10,4	10,4	10,4
Tensoactivo: monoestearato de glicerina	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Disolvente:	--	1,3-BG 4,0	GS 4,0	PC 4,0	NMP 4,0
Emoliente: parafina líquida	13,6	9,6	9,6	9,6	9,6
Agente de pegajosidad polibuteno resina de terpeno	1,0 36,0	1,0 36,0	1,0 36,0	1,0 36,0	1,0 36,0
Erastómero SIS	14,0	14,0	14,0	14,0	14,0
Antioxidante BHT	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Precipitabilidad de cristal	NP	NP	NP	NP	NP
Absorbabilidad transdérmica ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	95	194	176	463	166

1,3-BG: 1,3-butilenglicol

GS (siglas del Inglés "Glycol Salicylate"): salicilato de glicol

PC (siglas del Inglés "Propylene Carbonate"): carbonato de propileno

NMP: N-metilpirrolidona

NP: no precipitación

De acuerdo con los resultados en la Tabla 3, como disolvente añadido a los materiales base, el carbonato de propileno tiene un excelente efecto. Se mostró que 1,3-butanodiol era un buen disolvente secundariamente.

b) Efecto sobre la permeabilidad de tejido

Para evaluar la permeabilidad de tejido de las preparaciones en cinta adhesiva de lidocaína anteriormente descritas, se aplicó cada preparación en cinta adhesiva muestra a un corte de carne de vaca magra aproximadamente 2 cm de lado, lo cual a continuación se dejó estar a 4°C durante 24 horas. Se cortaron trozos de carne de vaca cada 2 mm

desde la superficie a lo cual se aplicó la muestra para agrupar los trozos en tres fracciones de 0 a 2 mm, de 2 a 4 mm y de 4 a 6 mm de distancia a partir de la superficie aplicada. Para cada fracción, se trituro el trozo de carne de vaca, a partir del cual se extrajo a continuación la lidocaína con metanol. Se midió la concentración de lidocaína en el metanol mediante cromatografía líquida de alta resolución.

- 5 Los resultados se muestran en la Figura 2. Estos resultados demostraron que la sal de ácido láctico de lidocaína mostraba excelente permeabilidad de tejido cuando se añadía carbonato de propileno o N-metil-2-pirrolidona a los materiales base.

Ejemplo 4: Efecto del sistema de disolvente mezclado con carbonato de propileno en la preparación en cinta adhesiva

- 10 (1) Preparación en cinta adhesiva no acuosa que comprende sal de ácido láctico de lidocaína al 20%

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3a), se pesaron muestras con las composiciones (% en p/p) de la Tabla 4 de más adelante, y se preparó a partir de las mismas una preparación en cinta adhesiva.

Se evaluó la absorbabilidad transdérmica de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran juntos en la Tabla 4.

- 15 Tabla 4

Muestra	F262-1	F213-1	F213-2	F213-3
Lidocaína	20,0	20,0	20,0	20,0
Ácido láctico (90,2%)	8,6	8,6	8,6	8,6
Tensoactivo: monoestearato de glicerina aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado	0,36 0,64	0,36 0,64	0,36 0,64	0,36 0,64
Disolvente: carbonato de propileno	4,0	2,0 BG: 2,0	2,0 MIP: 2,0	2,0 NMP: 2,0
Emoliente: parafina líquida	24,3	24,3	24,3	24,3
Agente de pegajosidad polibuteno resina de terpeno	4,0 32,0	4,0 32,0	4,0 32,0	4,0 32,0
Elastómero SIS	6,0	6,0	6,0	6,0
Antioxidante BHT	0,1	0,1	0,1	0,1
Absorbabilidad transdérmica después de 6 horas	156	204	226	191

(Nota)

BG: 1,3-Butanodiol

MIP: Miristato de isopropilo

NMP: N-metil-2-pirrolidona

- 20 De acuerdo con los resultados en la anterior Tabla 4, se encontró que la combinación de diversos disolventes (agentes promotores transdérmicos) basados en carbonato de propileno pueden aumentar la absorbabilidad transdérmica. Así pues, se mostró que la absorbabilidad transdérmica se aumenta más añadiendo miristato de isopropilo o 1,3-butanodiol a carbonato de propileno para hacer un disolvente mezclado.

(2) Preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene sal de ácido láctico de lidocaína al 15%

- 25 a) Efecto sobre la absorbabilidad transdérmica

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 3a), se prepararon preparaciones en cinta adhesiva de una sal de ácido láctico de lidocaína diferente en la composición del disolvente con las composiciones (% en p/p) descritas más adelante en la Tabla 5. Se midió la absorbabilidad transdérmica tal como se ha descrito en el Ejemplo de Ensayo 1. Además, se midió la permeabilidad de tejido mediante el método descrito en el Ejemplo 3b).

- 30 Los resultados de la medición de la absorbabilidad transdérmica se muestran juntos más adelante en la Tabla 5. Los resultados de la medición de la permeabilidad de tejido se muestran en la Figura 3.

Tabla 5

Muestra	F245-4	F245-3	F245-21	F245-1
Lidocaína	15,0	15,0	15,0	15,0
Ácido láctico (90,2%)	6,45	6,45	6,45	6,45
Tensoactivo:				
monoestearato de glicerina	0,36	0,36	0,36	0,36
aceite de ricino hidrogenado	0,64	0,64	0,64	0,64
polioxietilenado				
Disolvente:				
carbonato de propileno	0	0	2,0	2,0
1,3-Butanodiol	0	2,0	0	2,0
Emoliente:				
parafina líquida	19,45	18,45	18,45	17,45
plastibase	19,0	18,0	18,0	17,0
Agente de pegajosidad				
polibuteno	1,0	1,0	1,0	1,0
resina de terpeno	32,0	32,0	32,0	32,0
Erastómero				
SIS	6,0	6,0	6,0	6,0
Antioxidante				
BHT	0,1	0,1	0,1	0,1
Precipitabilidad de cristal	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Absorbabilidad transdérmica (µg/cm ²)	190	169	190	151

5 Los resultados en la anterior Tabla 5 mostraron que la adición de carbonato de propileno era preferible como disolvente en vista de la absorbabilidad transdérmica, mientras que la adición de un disolvente mezclado de carbonato de propileno y 1,3-butanodiol proporcionaba más excelente permeabilidad en vista de la permeabilidad de tejido mostrada en la Figura 3.

Tal como se ha descrito anteriormente, se mostró que el(los) disolvente(s) no solamente regulaba(n) la solvatación de una sal de ácido láctico de lidocaína y la solubilidad del lípido de los materiales base, sino que también actuaban como agente promotor transdérmico y contribuían más a la permeabilidad de tejido.

10 Así, se mostró que una preparación en cinta adhesiva bien equilibrada que tiene la absorbabilidad transdérmica adecuada y buena permeabilidad de tejido de una sal de ácido láctico de lidocaína se podría preparar seleccionando diversos disolventes, particularmente carbonato de propileno y 1,3-butanodiol, y eligiendo las relaciones cuantitativas de los mismos.

Ejemplo 5: Efecto de la adición de tensoactivo en la preparación en cinta adhesiva

a) Tipo de tensoactivo

15 Se evaluó el efecto de la presencia o tipo del tensoactivo añadido sobre la absorbabilidad transdérmica. De acuerdo con la sección previa (1) a), se prepararon preparaciones en cinta adhesiva de una sal de ácido láctico de lidocaína al 30%, que tienen las composiciones (% en p/p) descritas más adelante en la Tabla 6. Se evaluó la absorbabilidad transdérmica para cada preparación en cinta adhesiva usando Lidoderm como material estándar de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran juntos en la Tabla 6 de más adelante.

20

Tabla 6

Muestra	D270	D271	D262
Lidocaína	30,0	30,0	30,0
Ácido láctico (90,2%)	10,0	10,0	10,0
Tensoactivo:	--	HCO-60 0,4	MGS 0,4
Disolvente:			
1,3-butanodiol	4,0	4,0	4,0
Tensoactivo:	--	HCO-60 0,4	MGS 0,4
Emoliente:			
parafina líquida	20,6	20,6	20,2
Agente de pegajosidad			
Alcon P-100	24,2	24,2	24,2
polibuteno	0,4	0,4	0,4

Tabla 6 (Continuación)

Muestra	D270	D271	D262
Erastómero SIS	10,0	10,0	10,0
Antioxidante BHT	1,0	1,0	1,0
Absorbabilidad transdérmica basada en lidoderm	1,2	1,8	2,5

(Nota)

MGS (siglas del Inglés "Monoglyceride Stearate"): Estearato de monoglicérido

5 HCO-60: aceite de ricino polioxietileno

Se usó Lidoderm (marca comercial registrada, de Endo, contenido en lidocaína: 5%) como material estándar. Ajustando la absorbabilidad transdérmica para Lidoderm determinada por una Celda de Franz a 1, se indicó la absorbabilidad transdérmica para cada muestra por valor relativo.

10 De acuerdo con los resultados en la anterior Tabla 6, la comparación entre el Ensayo N° D262 y D270 o la comparación entre el Ensayo N° D271 y D270 mostró que la presencia de cada tensoactivo aumentaba la absorbabilidad transdérmica de lidocaína.

Además, se mostró que el uso de MGS como tensoactivo aumentaba la absorbabilidad transdérmica aproximadamente 2 veces en comparación con la de la ausencia de un tensoactivo.

b) Combinación de tensoactivos

15 Se controló el valor HLB combinando tensoactivos para explorar el intervalo de un valor HLB adecuado para una sal de ácido láctico de lidocaína. De acuerdo con el Ejemplo 3a), se prepararon las preparaciones en cinta adhesiva que tienen las composiciones (% en p/p) descritas más adelante en la Tabla 7. De acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 1, se evaluó la absorbabilidad transdérmica de cada preparación en cinta adhesiva usando una Celda de Franz. Los resultados se muestran juntos en la Tabla 7.

20

Tabla 7

Muestra	C448	C446	C447
Lidocaína	20,2	20,2	20,2
Ácido láctico (90,2%)	10,4	10,4	10,4
Tensoactivo:			
HCO-60	2,0	1,0	0
HGS	0	1,0	2,0
(valor HLB)	(4)	(8)	(12)
Disolvente:			
carbonato de propileno	4,0	4,0	4,0
Emoliente:			
parafina líquida	22,5	22,5	22,5
Agente de pegajosidad			
resina de terpeno	28,0	28,0	28,0
Erastómero SIS	12,0	12,0	12,0
Antioxidante BHT	0,1	0,1	0,1
Absorbabilidad transdérmica ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	54	187	153

(Nota)

MGS: Estearato de monoglicérido

HCO-60: Aceite de ricino polioxietileno

25 Los resultados en la anterior Tabla 7 se ilustran en la Figura 4; a un HLB de alrededor de 8, el tensoactivo no iónico causó tal absorbabilidad transdérmica como para mostrar un máximo en forma de campana.

Esta Figura 4 demuestra que el valor HLB de un tensoactivo osciló entre 6 y 12 para proporcionar más excelente absorbabilidad transdérmica.

Ejemplo 6: Precipitabilidad de cristal de lidocaína para la preparación de lidocaína a alta concentración

Se incrementó gradualmente el contenido de lidocaína a 40%, mientras que el contenido de ácido láctico se disminuía gradualmente desde equimolar a 0,65 veces molar. Se examinó un contenido que inicialmente inducía la precipitación de cristal de lidocaína. De acuerdo con el Ejemplo 3a), se prepararon preparaciones en cinta adhesiva que tenían las composiciones (% en p/p) descritas más adelante en la Tabla 8. Se evaluaron la precipitabilidad de cristal y la absorbabilidad transdérmica para la misma. Se usó Lidoderm (marca comercial registrada, de Endo, contenido de lidocaína: 5%) como material estándar. Ajustando la absorbabilidad transdérmica de Lidoderm determinada usando una Celda de Franz a 1, se indicó la absorbabilidad transdérmica para cada muestra mediante un valor relativo. Los resultados se muestran juntos en la Tabla 8 de más adelante.

Tabla 8

Muestra	D261	D267	D263	D264	D265
Lidocaína	20,0	30,0	30,0	35,0	40,0
Ácido láctico (90,2%)	7,7 equimolar	11,6 equimolar	10,0 0,86 veces molar	10,0 0,74 veces molar	10,0 0,65 veces molar
Tensoactivo: MGS	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Disolvente: 1,3-Butanodiol	4,0	4,0	4,0	4,0	2,0
Emoliente: parafina líquida	18,5	18,6	22,2	20,2	19,2
Agente de pegajosidad polibuteno	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Alcon P-100	38,0	24,0	24,0	22,0	20
Elastómero SIS	10,0	1,0	18,0	7,0	7,0
Antioxidante BHT	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Precipitabilidad de cristal	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Absorbabilidad transdérmica basada en lidoderm	--	3,9	2,3	--	--

(Nota)

MGS: Estearato de monoglicérido

De acuerdo con los resultados en la anterior Tabla 8, no se observó la precipitación de cristal de lidocaína incluso cuando el contenido de lidocaína alcanzaba el 40%. Este resultado puede ser en gran parte debido a las propiedades físicas de la sal de ácido láctico de lidocaína (líquido iónico). Así pues, debido a que la sal de ácido láctico era un líquido iónico, no se observó lidocaína precipitada como cristal incluso cuando se alcanzaba la alta concentración. Además, incluso cuando la lidocaína está en considerable exceso relativo al ácido láctico, la lidocaína se disuelve en el líquido iónico de la sal de ácido láctico de lidocaína y se reduce su cristalización.

Incluso para la preparación a alta concentración al 40%, la adhesión de la preparación en cinta adhesiva a la piel era aún favorable con pequeño cambio. Cuando la concentración de lidocaína llega a ser alta y su cristal de ese modo se precipita, la adhesión generalmente se reduce. Esto es preventivo para la preparación de la presente invención; así, se reduce el efecto sobre la adhesión.

Ejemplo 7: Efecto de la sal de ácido láctico de lidocaína sobre la permeabilidad de tejido

Una referencia conocida (Resumen del documento WO01/07018) describe que el acetato de sodio es adecuado como agente promotor de la absorción transdérmica para las sales de adición de ácido de fármacos básicos. El Ejemplo 3 en la referencia conocida describe una preparación en cinta adhesiva que contiene hidrocloreto de oxibutinina al 15% como ingrediente activo; el Ejemplo de Ensayo 1 en el mismo describe que la fórmula de una preparación en cinta adhesiva en el Ejemplo 3 es la más excelente en la permeabilidad de la piel del ingrediente. Así pues, de acuerdo con la referencia conocida, se espera que se genere acetato de oxibutinina en el sistema y dé una excelente permeabilidad de la piel.

Por consiguiente, se preparó una preparación en cinta adhesiva que tenía la anterior fórmula en la cual se reemplazó hidrocloreto de oxibutinina con hidrocloreto de lidocaína (una preparación en cinta adhesiva de una sal de ácido acético de lidocaína), y se comparó con una preparación de la presente invención (una preparación en cinta adhesiva de una sal de ácido láctico de lidocaína).

Se deduce que el uso del 15% de hidrocloreuro de lidocaína da como resultado la fórmula de una precipitación que contiene 13% de lidocaína. Así, se prepararon las preparaciones en cinta adhesiva anteriormente descritas con las composiciones (% en p/p) descritas más adelante en la Tabla 9.

5 Se evaluaron la permeabilidad transdérmica y de tejido de acuerdo con el Ejemplo 3, y los resultados se muestran en la Tabla 9 y en la Figura 5.

Tabla 9

Muestra	F252.2 a)	F255 b)
Lidocaína	Lidocaína HCl: 15,0 (55,4 mM)	Lidocaína: 13,0 (55,5 mM)
Ácido orgánico/Sal de ácido orgánico	Acetato de sodio* 9,0 (66,1 mM)	Ácido láctico (90,2%) 5,6 (56,1 mM)
Tensoactivo: monoestearato de glicerina aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado	0 0	0,36 0,34
Disolvente: carbonato de propileno 1,3-butanodiol	0 0	2,0 2,0
Emoliente: parafina líquida plastibase	10,5 0	17,3 18,0
Agente de pegajosidad polímero hidrofóbico resina agente de pegajosidad	Poliisobutileno: 13,0 Alcon P-100: 32,0	Polibuteno: 1,0 Resina de terpeno: 32,0
Eraatómero SIS	18,0	8,0
Antioxidante BHT	0	0,1
Absorbabilidad transdérmica ($\mu\text{M}/\text{cm}^2$)	131	184

*Farmacopea Japonesa

a) Referencia técnica anterior

b) Presente invención

10 La anterior Tabla 9 mostró que la absorbabilidad transdérmica para la preparación de la presente invención era aproximadamente 1,5 veces mejor que para la preparación F252-2 basada en la referencia de la técnica anterior.

Además, los resultados en la Figura 5 muestran que la permeabilidad de tejido para la preparación de la presente invención era aproximadamente 4 veces mejor en un tejido grueso de 4 a 6 mm de grosor que para la preparación F252-2 basada en la referencia de la técnica anterior.

15 Tal como se ha descrito anteriormente, se mostró que la preparación en cinta adhesiva de la presente invención era excelente y bien equilibrada en tanto absorbabilidad transdérmica como en permeabilidad de tejido en comparación con la de para la precipitación basada en la referencia de la técnica anterior.

Ejemplo 8: Efecto de otro aditivo en la preparación en cinta adhesiva

20 Se fijó la composición de lidocaína, ácido láctico, y similares, y se evaluó el efecto de la adición de otro aditivo sobre la absorbabilidad transdérmica. Para este fin, se prepararon preparaciones en cinta adhesiva que tenían las composiciones (% en p/p) descritas más adelante en la Tabla 10 de acuerdo con el Ejemplo 3. Se evaluaron la precipitabilidad de cristal y la absorbabilidad transdérmica, y los resultados se muestran juntos en la Tabla 10 de más adelante. Se dio la absorbabilidad transdérmica mediante la evaluación relativa usando Penles como material estándar.

25

Tabla 10

Muestra	Ejemplo de referencia (D275)	D269	D284	D295	D296
Lidocaína	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Ácido láctico (90,2%)	--	10,0	10,0	10,0	10,0
Tensoactivo: MGS	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Disolvente: 1,3-Butanodiol	--	--	0,4	--	--
Ácido orgánico ácido isoesteárico	--	--	--	2,8	2,8
Base orgánica diisopropanolamina	--	--	--	6,0	6,0
Emoliente: parafina líquida	34,2	34,2	34,2	34,2	34,2
Agente de pegajosidad polibuteno Alcon P-100	0,4 24,0	0,4 24,0	0,4 --	0,4 24,0	0,4 24,0
Erastómero SIS	10,0	10,0	20,0	10,0	12,0
Antioxidante BHT	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Precipitabilidad de cristal	CP	NP	NP	NP	NP
Absorbabilidad transdérmica basado en Penles	1,1	1,7	1,5	2,2	2,1

NP: no precipitación

CP (siglas del Inglés "Crystal Precipitation"): precipitación de cristal

(Nota)

5 MGS: Estearato de monoglicérido

Se usó Penles (marca comercial registrada, de Yutoku, contenido de lidocaína: 10%) como material estándar. Ajustando la absorbabilidad transdérmica determinada empleando una Celda de Franz usando Penles a 1, la absorbabilidad transdérmica para cada preparación en cinta adhesiva está indicada por un valor relativo.

10 La anterior Tabla 10 muestra que la presencia de ácido láctico produce una gran diferencia en la absorbabilidad transdérmica. Tal como se muestra en el ejemplo de referencia (D275) y en el Ensayo N° D295, la presencia de ácido láctico aumentó la absorbabilidad transdérmica aproximadamente 2 veces.

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de Evaluación de la absorbabilidad transdérmica usando una Celda de Franz

15 Se usaron ratas Wistar de cinco semanas de edad. Se quitó el pelo del abdomen usando una máquina corta pelo y una maquinilla de afeitar el día anterior al ensayo, y se quitó una piel abdominal después de eutanasia con éter. La piel abdominal se montó en una celda de difusión vertical (área de difusión eficaz: 1 cm²), y las cintas adhesivas de los anteriores Ejemplos, cortadas al mismo tamaño, se aplicaron cada una al lado de la capa córnea de la misma. Además, se aplicó disolución salina fisiológica al lado de la capa dérmica. La temperatura experimental se ajustó a 32°C. Se tomó muestras de la disolución salina fisiológica (300 µl) 2, 4, y 6 horas después del comienzo del experimento, y se midió mediante HPLC la concentración de lidocaína eluída pasando a través de la piel para
20 determinar la cantidad de permeación acumulativa de lidocaína a cada tiempo. Los resultados del ejemplo de referencia (D275) y del Ensayo N° 269 se mostraron en la Figura 6.

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de evaluación de la permeabilidad usando trozo de carne

25 Se aplicó cada preparación en cinta adhesiva muestra a un corte de carne de vaca magra de aproximadamente 2 cm de lado, el cual a continuación se dejó estar a 4°C durante 24 horas. Los trozos de carne se cortaron cada 2 mm desde la superficie sobre la cual se aplicó la muestra para agrupar los trozos en tres fracciones de 0 a 2 mm, de 2 a 4 mm y de 4 a 6 mm de distancia desde la superficie aplicada. Para cada fracción, se trituró el trozo de carne, a partir del cual a continuación se extrajo la lidocaína con metanol. Se midió la concentración de lidocaína en el metanol mediante cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados del ejemplo de referencia (D275) y el Ensayo N° 269 se muestran en la Figura 7.

30

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo de Pegajosidad de Bola (“Back Tack Test”)

De acuerdo con el documento JIS Z 0237 “método de ensayo de lámina adhesiva/cinta adhesiva” (14 “ensayo de pegajosidad de bola tipo pendiente”), se usaron las preparaciones en cinta adhesiva de D262 (una sal de ácido láctico de lidocaína) del Ejemplo 5 y D275 (ácido no láctico) del Ejemplo 8 para realizar un ensayo de evaluación. Cada preparación en cinta adhesiva se coloca con el lado adhesivo hacia arriba sobre una superficie inclinada que tiene un ángulo de inclinación de 30°. Se colocó un número de 4 pelotas sobre la superficie del lado adhesivo; se evaluó como “bueno” la parada de la bola durante 60 segundos o más después de la colocación y el rodamiento hacia abajo de la misma en 60 segundos de ahí en adelante, como “escaso”.

- 5
- 10
- Se realizó el experimento tres veces. Como resultado, la bola paró durante 60 segundo o más en cada experimento para D262 (una sal de ácido láctico de lidocaína), mientras que se obtuvieron solamente el tiempo de parada de menos de 60 segundos para D275 (no ácido láctico).

Aplicabilidad industrial

La preparación en cinta adhesiva de lidocaína de la presente invención es una preparación en cinta adhesiva no acuosa la cual contiene una sal de ácido láctico de lidocaína como ingrediente activo y además en la cual se usa carbonato de propileno como disolvente y se combina con diversos disolventes y se añade un tensoactivo. Debido a la composición anteriormente descrita, la preparación no causa precipitación de cristal incluso cuando es una fórmula de una preparación que contiene una alta concentración de lidocaína y también es excelente y bien equilibrada en la absorbabilidad transdérmica y en la permeabilidad de tejido de lidocaína. Así, la preparación en cinta adhesiva de lidocaína de la presente invención se puede usar eficazmente para el tratamiento del dolor nervioso en la parte profunda de la piel, síndrome cervical, migraña que procede de nervio trigeminal, y similares.

- 15
- 20

REIVINDICACIONES

1. Una preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína que comprende una sal de ácido láctico de lidocaína, en donde la preparación en cinta adhesiva comprende:
 - (1) 10 a 40% en p/p de lidocaína,
 - 5 (2) ácido láctico en una cantidad molar 0,6 a 1,2 veces la de lidocaína, y
 - (3) carbonato de propileno
2. La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un tensoactivo.
- 10 3. La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el tensoactivo comprende uno o más tensoactivos no iónicos y tiene un valor HLB que oscila entre 6 y 12.
4. La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en donde el tensoactivo no iónico comprende aceite de ricino hidrogenado polioxietileno y estearato de glicerina.
- 15 5. La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la preparación en cinta adhesiva tiene un contenido de un elastómero y un agente de pegajosidad de 20 a 45% en p/p como composición en capa de masa adhesiva de la misma.
6. La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo además un ácido orgánico.
- 20 7. La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la lidocaína y el ácido láctico están contenidos en cantidades equimolares.
8. La preparación en cinta adhesiva no acuosa que contiene lidocaína de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la preparación en cinta adhesiva comprende de 15 a 30% en p/p de lidocaína.

25

Figura 1

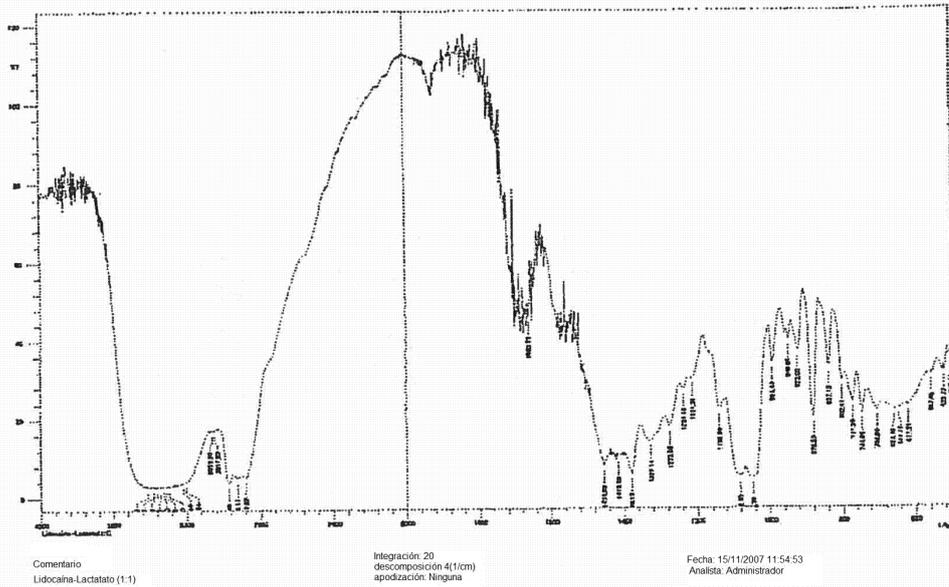


Figura 2

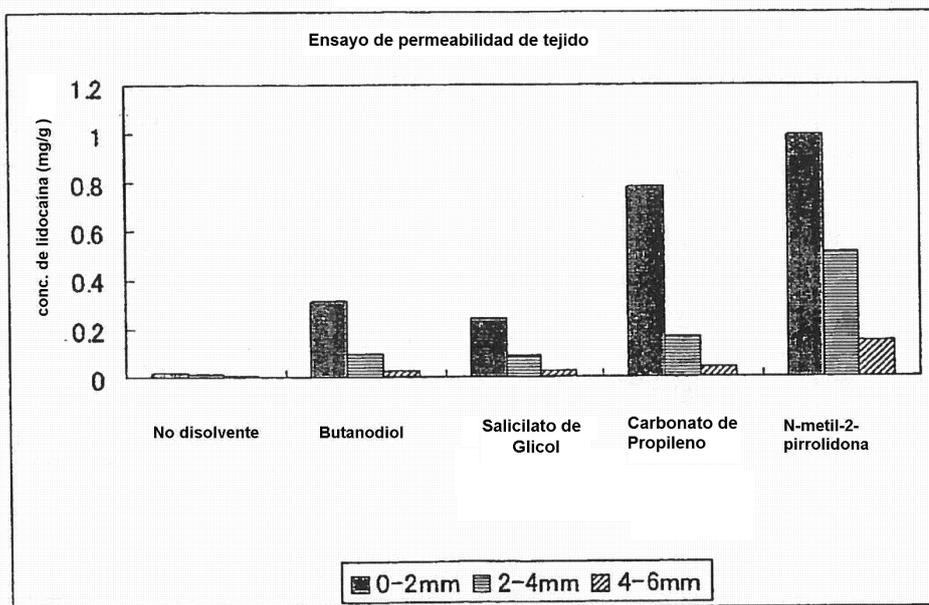


Figura 3

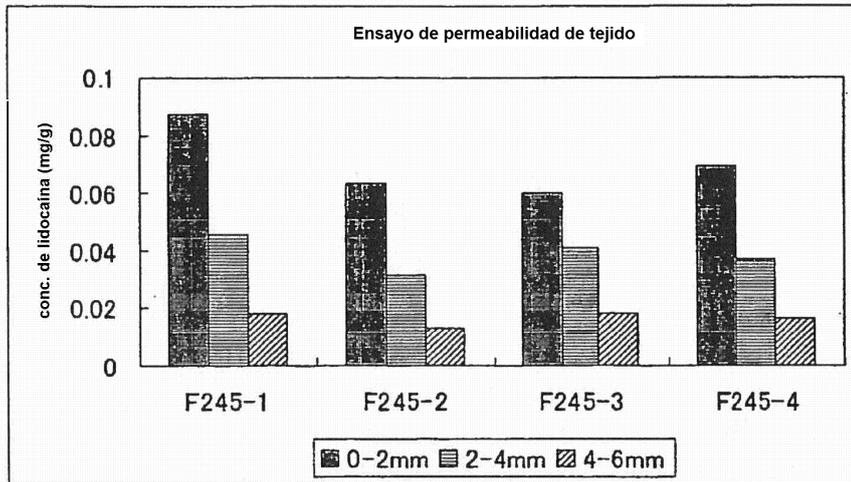


Figura 4

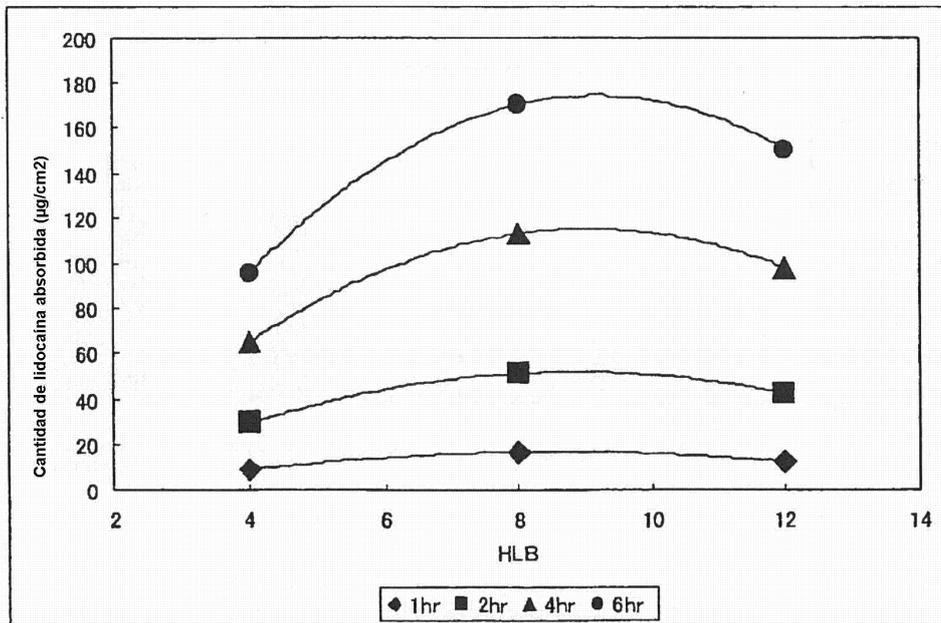


Figura 5

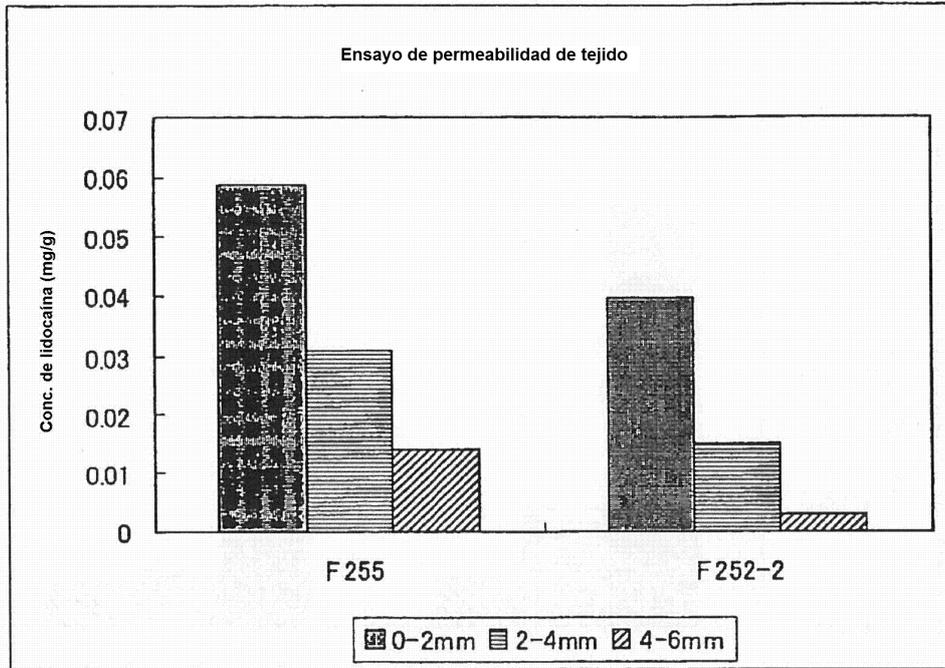


Figura 6

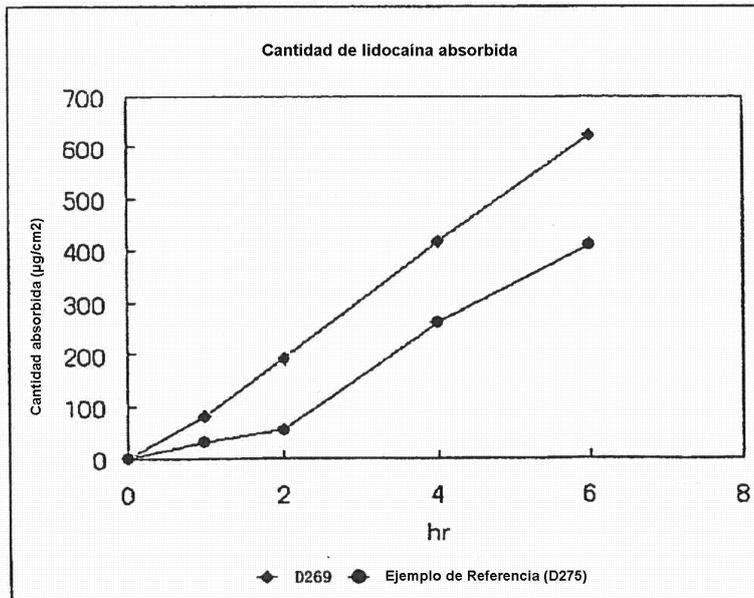


Figura 7

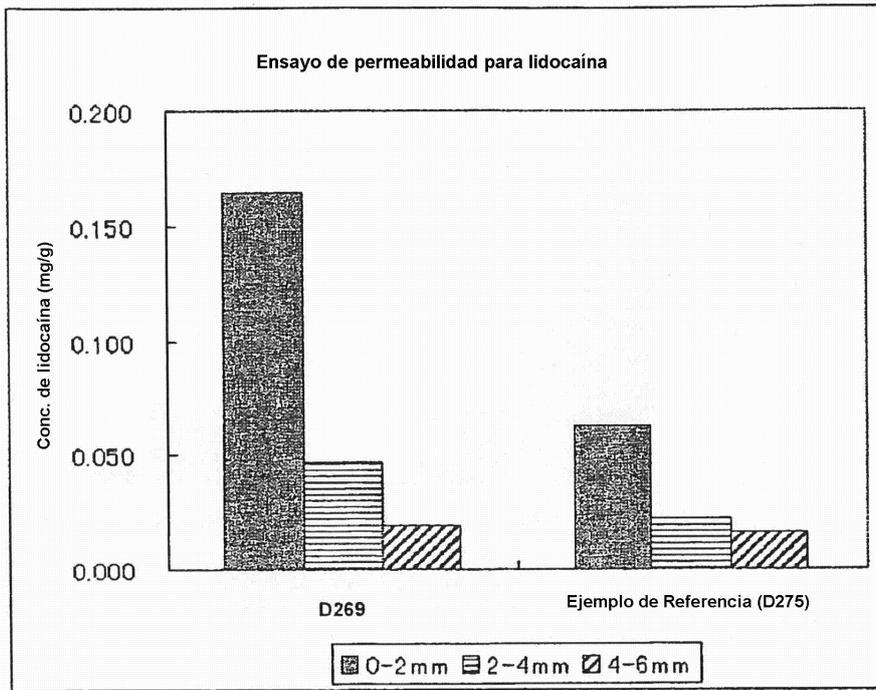


Figura 8

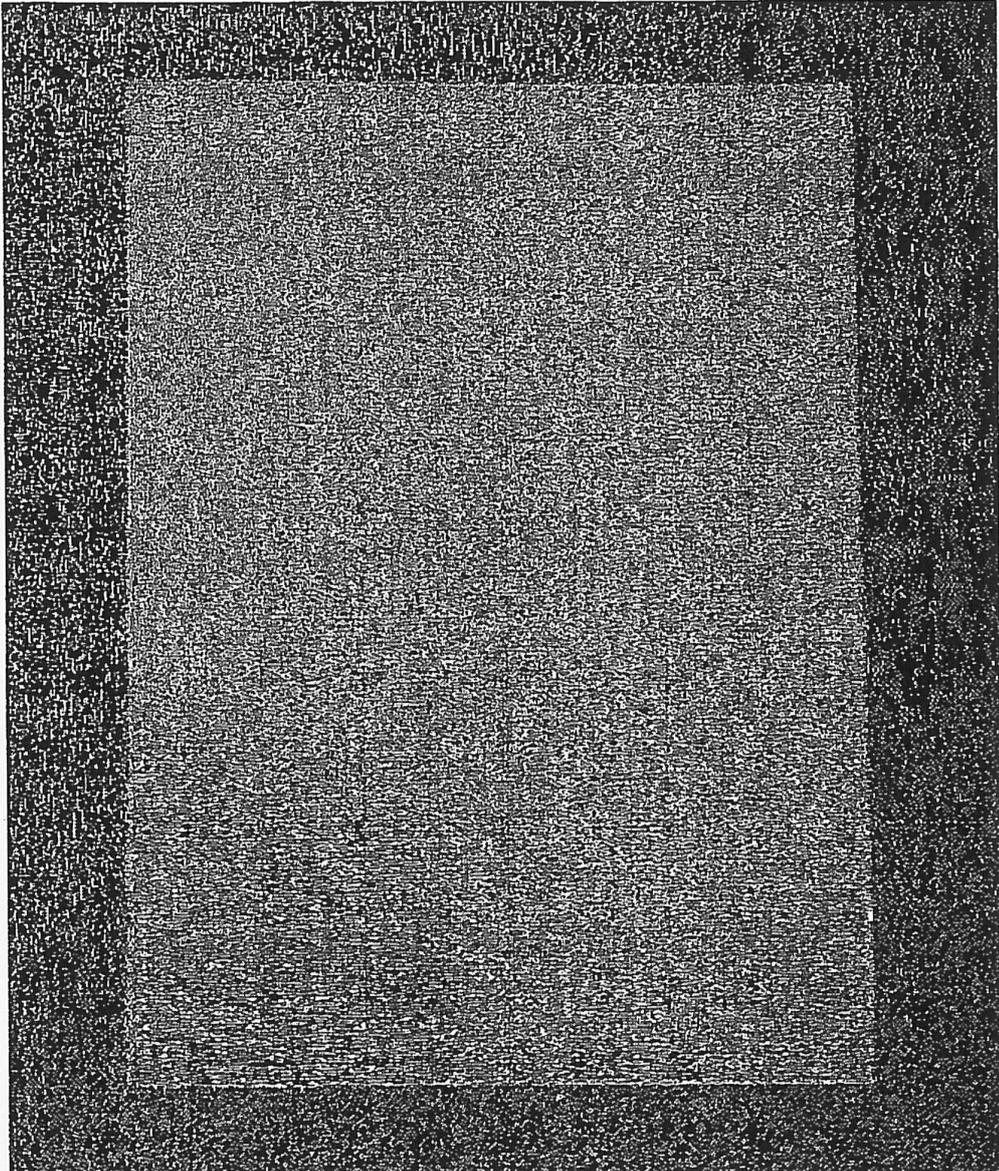


Figura 9

