

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 526 440**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006 E 06782486 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 1925299**

(54) Título: **Parche adhesivo menos irritante para la piel**

(30) Prioridad:

10.08.2005 JP 2005231593

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

12.01.2015

(73) Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP**

(72) Inventor/es:

**SAEKI, MASAKAZU;
WAKAMATSU, MASATO y
YOSHINAGA, TAKAAKI**

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 526 440 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 menos irritante para la piel

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche adhesivo menos irritante para la piel, particularmente, la presente invención se refiere a un parche adhesivo que contiene un ingrediente activo que causa menos irritación en la piel. Más particularmente, la presente invención se refiere a un parche adhesivo que comprende un agente base adhesivo y un cuerpo de soporte, que se caracteriza por contener de un 3 % en masa a un 30 % en masa de polisobutileno de bajo peso molecular, hidróxido de aluminio, un caucho termoplástico y ácido edético o una sal del mismo, pero básicamente no contiene agua.

15 Antecedentes de la invención

Hasta la fecha, los parches adhesivos para uso externo son, por ejemplo, parches de escayola, cataplasmas, parches de cinta y similares, que son preparaciones donde los polímeros adhesivos que contienen un fármaco se difunden directa o indirectamente sobre un cuerpo de soporte tal como un tejido flexible, un tejido no tejido o una película plástica y similares.

Tales parches adhesivos para uso externo causan efectos adversos tales como la generación de estrés en la piel durante su aplicación, acción física tal como arrastre de la piel y/o el cabello cuando se retira el parche, acción química causada por componentes irritantes de los materiales constituyentes, acumulación de sudor y humedad resultante de la aplicación prolongada, y enrojecimiento, erupción y similares causados por efecto fisiológico tal como sudoración, siendo estos problemas a solucionar. Se considera que la razón principal de estos problemas es la destrucción de tejidos en la superficie de la piel causada por el estrés de la piel durante la aplicación de un parche existente y el arrastre de la piel y/o el cabello cuando se retira el parche.

Por otra parte, se han realizado diversos experimentos para solucionar estos problemas. Por ejemplo, se divulga un método para abrir orificios de ventilación en una escayola en la Literatura de Patente 1. Además, se divulga el contenido de productos químicos para prevenir la erupción o reducir la irritación de la piel en la Literatura de patente 2, la Literatura de Patente 3, la Literatura de Patente 4, etc. Se divulga un método para reducir la irritación de la piel mediante tratamiento particular en el agente base en la Literatura de Patente 5. Además, se divulga la adición de polímeros absorbentes de agua con el fin de eliminar factores fisiológicos de erupción debidos al sudor, sudoración y similares, y factores físicos de erupción tales como el arrastre del cabello en la retirada en la Literatura de Patente 6. Sin embargo, en cualquiera de estos métodos, el parche adhesivo disminuyó la adhesión al contener los componentes aditivos y se hizo inadecuado para su uso práctico, el proceso de producción fue complicado, y el efecto fue suficiente. Como se ha descrito anteriormente, se han ensayado diversos métodos; sin embargo, no fueron para uso práctico. Por lo tanto, aún no ha aparecido un parche ideal para uso externo que no cause erupción.

Por otra parte, en aplicación transdérmica, casi nunca se reconoce la irritación de la piel tal como prurito, erupción, enrojecimiento, dolor, eccema, inflamación de la piel y similares causada por una composición de un parche adhesivo o el propio fármaco, y se desean remedios para estos. Particularmente, se han realizado diversas investigaciones para la aplicación de un parche que contiene indometacina, un fármaco analgésico antiinflamatorio, a la piel (véase la Literatura de Patente 7 a 9).

Al respecto, se ha usado óxido de titanio como aditivo de fármaco, tal como un agente de revestimiento o un absorbente ultravioleta; por ejemplo, se ha informado de un parche adhesivo que contiene óxido de titanio en el cuerpo de soporte como agente inorgánico de protección ultravioleta (véase la Literatura de Patente 10). Además, se ha informado que el óxido de titanio tiene efecto tal como en el tratamiento y la mejora de diversas lesiones externas, enfermedades cutáneas y síntomas y similares o es eficaz en la mejora de la piel; por lo tanto, se ha usado un producto médico que comprende óxido de titanio que está contenido en diversos agentes base (véase la Literatura de Patente 11). Además, se ha informado de un parche adhesivo que comprende un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, miristato de isopropilo, parafina líquida, óxido de titanio, trióxido de dihierro, dibutilhidroxi-tolueno, 1-mentol, e indometacina laminado intermitentemente con una capa de un agente adhesivo como parche adhesivo que reduce la generación de dermatopatía, que tiene una excelente adhesión y proporciona alta absorción cutánea (véase la Literatura de Patente 12).

Además, se ha informado que se puede obtener un parche adhesivo de obstrucción mejorada al contener un óxido metálico tal como óxido de titanio en una matriz para un parche adhesivo (véase la Literatura de Patente 13), y también se ha informado que se puede obtener un parche adhesivo con un cuerpo de soporte de tipo película sin doblar al contener un agente de reticulación poco soluble en agua tal como óxido de titanio o gel seco de hidróxido de aluminio en una capa adhesiva acuosa del parche adhesivo (véase en la Literatura de Patente 14).

La Literatura de Patente 15 se refiere a un parche con menos estimulación de la piel, excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo, estabilidad térmica y que tiene una adhesividad favorable durante su uso. Tal parche

comprende un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, pegamento, plastificante e ingrediente farmacéuticamente eficaz, en el que se usan en combinación dos o más tipos de poliisobutileno de diferente peso molecular promedio y la viscosidad del adhesivo del parche está entre 1500 y 30.000 poise (150 a 3000 Pa.s) (a 60 °C) y la adhesividad del parche es de 5 a 200 g/10 mm.

- 5 La Literatura de Patente 16 se refiere a una escayola que contiene antiinflamatorio que comprende un 5-40 % en masa de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, un 1-25 % en masa de un poliisobutileno de alto peso molecular, un 0,5-24 % en masa de un poliisobutileno de bajo peso molecular, un 3-50 % en masa de un pegamento, un 20-70 % en masa de un plastificante, un 0,01-7 % en masa de un dispersante, y un 0,1-8 % en masa de un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo, pero que no contiene L-mentol, donde la cantidad de liberación de medicamento una hora después del inicio del ensayo es de un 20-64 % en masa y la cantidad de liberación de medicamento tres horas después del inicio del ensayo es de un 40-93 % en masa de acuerdo con el ensayo de liberación de agua usando un cilindro rotatorio descrito en el ensayo de liberación que se describe en United State Pharmacopoeia.
- 10 15 Literatura de Patente 1: modelo de utilidad JP-B-58-52251
 Literatura de Patente 2: JP-A-58-4721
 Literatura de Patente 3: JP-A-60-56911
 Literatura de Patente 4: JP-A-60-23312
 Literatura de Patente 5: JP-B-59-19528
 20 25 Literatura de Patente 6: JP Nº 2632838
 Literatura de Patente 7: JP-A-10-114646
 Literatura de Patente 8: JP-A-10-130145
 Literatura de Patente 9: JP-A-2001-302502
 Literatura de Patente 10: WO 01/068061
 30 35 Literatura de Patente 11: JP-A-2003-95958
 Literatura de Patente 12: JP-A-8-133973
 Literatura de Patente 13: JP-A-10-287587
 Literatura de Patente 14: JP-A-2003-95929
 Literatura de Patente 15: EP 1 238 664 A1
 40 45 Literatura de Patente 16: US 2003/0149383 A1

Divulgación de la invención

50 **Problema a solucionar por la invención**

A la vista de las circunstancias anteriores, se ha conseguido la presente invención para proporcionar un parche adhesivo para uso externo donde se reduce la erupción causada de ese modo y el propio fármaco contenido en el mismo produce menos irritación en la piel.

55 **Medios de solucionar el problema**

Los presentes inventores han realizado estudios serios para conseguir dicho objetivo y han descubierto que un agente base de adhesivo que contiene de un 3 % en masa a un 30 % en masa de poliisobutileno de bajo peso molecular, hidróxido de aluminio, un caucho termoplástico y ácido edético o una sal del mismo pero que básicamente no contiene agua reduce la erupción, y reduce considerablemente la irritación de la piel causada por un fármaco cuando el fármaco está contenido en el agente base adhesivo, y la invención se completó.

60 65 Es decir, la presente invención se refiere a un parche adhesivo que comprende un agente base adhesivo y un cuerpo de soporte, caracterizado por contener de un 3 % en masa a un 30 % en masa de un poliisobutileno de bajo peso molecular, hidróxido de aluminio, un caucho termoplástico y ácido edético o una sal del mismo en el agente

base adhesivo, particularmente, el parche adhesivo está caracterizado por no contener básicamente agua.

Además, la presente invención se refiere a un parche adhesivo caracterizado por comprender además un fármaco en el agente base adhesivo que está caracterizado por contener indometacina como dicho fármaco.

5 Además, la presente invención se refiere a un parche adhesivo caracterizado por que la proporción del contenido de dicho caucho termoplástico, que es un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, y el poliisobutileno de bajo peso molecular es de 60:40 a 85:15, preferentemente de 60:40 a 75:25.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

(1) Un parche adhesivo que comprende un agente base adhesivo y un cuerpo de soporte, caracterizado por que el agente base adhesivo contiene de un 3 % en masa a un 30 % en masa de un poliisobutileno de bajo peso molecular de peso molecular de 10.000 a 60.000, hidróxido de aluminio, un caucho termoplástico y ácido edético o una sal del mismo, pero básicamente no contiene agua,

15 donde el caucho termoplástico es un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno.

(2) El parche adhesivo de acuerdo con (1) como se ha indicado anteriormente, donde el contenido del poliisobutileno de bajo peso molecular es de un 6 % en masa a un 30 % en masa.

(3) El parche adhesivo de acuerdo con (1) o (2) como se ha indicado anteriormente, donde el contenido del poliisobutileno de bajo peso molecular es de un 11 % en masa a un 30 % en masa.

(4) El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de (1) a (3) como se han indicado anteriormente, donde la proporción del contenido del caucho termoplástico y el poliisobutileno de bajo peso molecular es de 60:40 a 75:25.

(5) El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) como se han indicado anteriormente, donde el contenido del hidróxido de aluminio en el agente base adhesivo del parche adhesivo es de un 0,01 % en masa a un 10 % en masa.

(6) El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de (1) a (5) como se han indicado anteriormente, caracterizado por contener además un fármaco en el agente base adhesivo del parche adhesivo.

(7) El parche adhesivo de acuerdo con (6) como se ha indicado anteriormente, donde el fármaco se selecciona entre el grupo que consiste en un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antirreumático modificador de enfermedad, un fármaco bloqueante de citoquinas, un adyuvante para dejar de fumar, y un fármaco antianginoso.

(8) El parche adhesivo de acuerdo con (6) o (7) como se ha indicado anteriormente, donde el fármaco es al menos uno seleccionado entre indometacina, ketoprofeno, diclofenaco sódico, flurbiprofeno, felbinaco, ibuprofeno, suprofeno, tiaprofeno, loxoprofeno, celecoxib, lofecoxib, meloxicam, valdecoxib, nicotina, nitroglicerina y dinitrato de isosorbida.

(9) El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de (6) a (8), donde el fármaco es indometacina.

40 Un parche adhesivo de la presente invención es un parche adhesivo donde un agente base adhesivo está directa o indirectamente extendido en una superficie de un cuerpo de soporte.

El agente base adhesivo para el parche adhesivo de la presente invención comprende un caucho termoplástico que es un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y no contiene básicamente agua. Ejemplos de caucho termoplástico preferente adicional pueden incluir, pero como componente de adhesivo no limitados especialmente a, 45 sustancias de alto peso molecular tales como polímeros de silicona, copolímeros de estireno-butadieno, polímeros acrílicos, polímeros de vinil éter, cauchos naturales, polímeros de polisopreno, poliuretanos, poliisobutilenos, polímeros de ácido acrílico y similares. La cantidad de contenido preferente de estas sustancias de polímero contenidas en el agente base adhesivo es de un 10 % en masa a un 90 % en masa, particularmente en el caso de que se denomine caucho termoplástico basado en dieno tal como un caucho natural, un tipo polisopreno, un tipo estireno-isopreno-estireno, un tipo poliisobutileno y similares, es preferentemente de un 10 % en masa a un 50 % en masa.

50 Se debería observar que un agente base adhesivo en un parche adhesivo de la presente invención no contiene básicamente agua. El término "básicamente" usado en el presente documento significa que no existe una etapa para añadir agua intencionadamente a un agente base adhesivo en los procesos de producción, pero no significa excluir la humedad contenida en los materiales de partida y similares o la humedad absorbida por el agente base adhesivo tal como sudor y similar durante la aplicación.

55 Un agente base adhesivo de un parche adhesivo de la presente invención contiene preferentemente poliisobutileno de bajo peso molecular en una proporción especificada con respecto a la cantidad total del agente base adhesivo. El poliisobutileno de bajo peso molecular contenido en una cantidad específica puede controlar que la capa de queratina se exfolie cuando se retire el parche adhesivo después de la aplicación y, por lo tanto, la irritación física por exfoliación se puede reducir considerablemente.

60 La cantidad preferente de poliisobutileno de bajo peso molecular en un agente base adhesivo es de un 3 % en masa a un 30 % en masa, más preferentemente de un 6 % en masa a un 20 % en masa. Además, la proporción de

contenido de un componente adhesivo, preferentemente caucho termoplástico, es preferentemente de 40:60 a 85:15, más preferentemente de 60:40 a 75:25. Cuando la cantidad de contenido es superior a la 30 % en masa, la escayola reduce la resistencia cohesiva y el residuo de escayola permanece en la piel, mientras que cuando la cantidad de contenido es inferior a un 3 % en masa aumenta la irritación de la piel por el efecto físico producido

5 cuando se retira del parche.

El poliisobutileno de bajo peso molecular usado en el presente documento significa de un peso molecular de 10.000 a 60.000, y tal poliisobutileno exhibe una propiedad de muy viscoso y adhesivo semisólido a temperatura normal.

- 10 Tales agentes base adhesivos pueden expresar un efecto significativo del parche adhesivo de la presente invención al contener hidróxido de aluminio y/u óxido de titanio en los mismos. Es decir, la presente invención se caracteriza por un agente base adhesivo que no contiene agua pero contiene preferentemente caucho termoplástico como componente adhesivo, que comprende poliisobutileno de bajo peso molecular de peso molecular de 10.000 a 60.000, preferentemente un peso molecular de 10.000 a 40.000, en una cantidad de un 3 % en masa a un 30 % en masa, preferentemente de un 6 % en masa a un 30 % en masa, de un 11 % en masa a un 30 % en masa, y más preferentemente de un 6 % en masa a un 20 % en masa, de un 11 % en masa a un 20 % en masa con respecto a la masa total del agente base adhesivo, que además comprende al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxido de aluminio y óxido de titanio.

- 15 20 El agente base adhesivo de la presente invención contiene hidróxido de aluminio. El parche adhesivo que contiene tal hidróxido de aluminio puede reducir considerablemente la erupción en la piel cuando se aplica el parche a la piel o cuando se retira el parche de la piel. Particularmente, cuando el parche adhesivo contiene un fármaco, también se puede reducir considerablemente la irritación de la piel causada por el fármaco.

- 25 30 La cantidad de contenido de hidróxido de aluminio y, opcionalmente, de óxido de titanio en un agente base adhesivo es preferentemente de un 0,01 % en masa a un 10 % en masa para cada uno, más preferentemente de un 0,1 % en masa a un 8 % en masa, e incluso más preferentemente de un 0,5 % en masa a un 5 % en masa. Una cantidad de contenido de un 0,01 % en masa o inferior tiende a reducir el efecto de reducción de la erupción en la piel que es indeseable. Por el contrario, una cantidad de contenido de un 10 % en masa o superior reduce la cohesión de la escayola y disminuye la adhesión, que también es indeseable.

El hidróxido de aluminio y el óxido de titanio pueden estar contenidos simultáneamente; sin embargo, la combinación de ambos es preferente para un fármaco, particularmente indometacina, un fármaco analgésico antiinflamatorio.

- 35 40 En una realización preferente de la presente invención, se puede producir un efecto considerable de un parche adhesivo de la presente invención en la reducción de la producción de erupción o irritación de la piel mediante el uso de un agente base adhesivo que contiene copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como caucho termoplástico y poliisobutileno de bajo peso molecular en la cantidad de contenido mencionada anteriormente pero que básicamente no contiene agua, y además la adición de hidróxido de aluminio y ácido edético o una sal del mismo al agente base.

En la presente invención, el agente base adhesivo comprende además edetato. La cantidad de contenido de edetato puede ser, pero no se limita a, un intervalo de un 0,01 % en masa a un 5 % en masa, preferentemente de un 0,1 % en masa a un 5 % en masa y más preferentemente de un 0,1 % en masa a un 3 % en masa con respecto a la cantidad total del agente base adhesivo. El edetato usado en el presente documento puede incluir, pero no se limita a, diversas sales de edetato tales como una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo y similares, preferentemente una sal de metal alcalino, particularmente una sal sódica. Un ejemplo de edetato preferente es edetato disódico.

- 50 55 60 Si fuera necesario, un agente base adhesivo de la presente invención puede contener un pegamento usado convencionalmente, por ejemplo, una resina de tipo colofonia, [Ester gum (ARAKAWA CHEMICAL), Hariester (HARIMA CHEMICAL), Pentalyn (Eastman Chemical), Foral (Eastman Chemical)], una resina de tipo terpeno, [YS-Resin (YASUHARA CHEMICAL), Picolyte (Loos & Dilworth)], una resina de petróleo, [Arkon (ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), Rigaret (Eastman Chemical), Pico-lastic (Eastman Chemical), Escorez (Exxon), Wingtack (GOODYEAR), Quintone (ZEON)], una resina fenólica, una resina de tipo xileno y similar en una cantidad menor o igual que un 50 % en masa.

Sin embargo, cuando se usa, por ejemplo, un agente base de tipo acrílico como sustancia de polímero del componente adhesivo, algunos tienen la suficiente adherencia por sí mismos dependiendo de las propiedades; por lo tanto, en tal caso no es necesario el pegamento anterior.

- 65 Un agente base adhesivo de un parche adhesivo de la presente invención puede contener un fármaco. Ejemplos del fármaco pueden incluir, pero no se limitan a, un fármaco analgésico antiinflamatorio tal como acetaminofeno, fenacetina, ácido mefenámico, diclofenaco sódico, ácido flufenámico, aspirina, salicilato sódico, salicilato del metilo, glicol salicilato, aminopirina, alclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, amfenaco sódico, mepirizol, indometacina, piroxicam, loxoprofeno, tiaprofeno, acemetacina, ferbinaco, sulindac, etodolaco, tolmetina,

- ampiroxicam, azapropazona, valdecoxib, lofecoxib y similar; un fármaco antiinflamatorio esteroideo tal como hidrocortisona, triamcinolona, dexametasona, prednisolona y similar; un fármaco vasodilatador tal como clorhidrato de diltiazem, tetranitrato de pentaeritritol, dinitrato de isosorbida, tradipilo, nicorandilo, nitroglicerina, lactato de prenilamina, molsidomina, nitrato de amilo, clorhidrato de tolazoline, nifedipina y similar; un fármaco para arritmia tal como clorhidrato de procainamida, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de alprenolol, atenolol, nadolol, tartrato de metoprolol, ajmalina, disopiramida, clorhidrato de mexiletina y similar; un agente antihipertensivo tal como clorhidrato de ecarazina, indapamida, clorhidrato de clonidina, clorhidrato de bunitrolol, clorhidrato de labetalol, captopriilo, acetato de guanabenz, mebutamato, sulfato de betanidina y similar; una medicación para la tos y expectorante tal como citrato de carbetapentano, cloperastina, tanato de oxeladina, clorhidrato de clobutinol, clorhidrato de clofedanol, clorhidrato de noscapina, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de clorprenalina, clorhidrato de metoxifenamina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de clenbuterol, fumarato de ketotifeno y similar; un fármaco antineoplásico tal como ciclofosfamida, fluorouracilo, tegafur, mitomicina C, clorhidrato de procarbazina, doxifluridina, ranimusutina y similar; un anestésico tópico tal como aminobenzoato de etilo, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de oxibuprocaína, clorhidrato de propitocaína y similar; un fármaco hormonal tal como propiltiouracilo, tiamicol, acetato de metelonona, estradiol, estriol, progesterona y similar; un fármaco antihistamínico tal como clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, prometazina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de difenilpiralina y similar; un fármaco anticoagulante tal como warfarina potásica, clorhidrato de ticlopidina y similar; un fármaco antiespasmódico tal como metilbromuro de atropina, escopolamina y similar; un anestésico general tal como tiopenital sódico, pentobarbital sódico y similar; un fármaco hipnótico-analgésico tal como bromovalerilurea, amobarbital, fenobarbital y similar; un fármaco antiepileptico tal como fenitoína sódica y similar; un fármaco analéptico estimulante tal como clorhidrato de metanfetamina y similar; un antidiártico tal como clorhidrato de difenidol, mesilato de betahistina y similar; un fármaco para psiconeurosis tal como clorhidrato de clorpromazina, tioridazina, meprobamato, clorhidrato de imipramina, clordiazepóxido, diazepam y similar; un relajante del músculo esquelético tal como clorhidrato de suxametonio, clorhidrato de eperísona y similar; un fármaco autónomo tal como bromuro de neostigmina, cloruro de betanocol y similar; un fármaco antiparkinsoniano tal como clorhidrato de amantadina y similar; un fármaco diurético tal como hidroflumetiazida, isosorbida, furosemida y similar; un vasoconstrictor tal como clorhidrato de fenilefrina y similar; un estimulante respiratorio tal como bromuro de lobelina, dimorfolamina, clorhidrato de naloxona y similar; un fármaco antiúlcera péptica tal como bromuro de glicopirronio, proglumida, clorhidrato de cetraxato, cimetidina, espizofurona y similar; un colagogo tal como ácido ursodesoxicólico, osalmida y similar; un fármaco para los órganos urogenitales y el ano tal como hexamina, esparteína, dinoprost, clorhidrato de ritodrina y similar; un fármaco para enfermedades parasitarias de la piel tal como ácido salicílico, ciclopiroxolamina, clorhidrato de cloconazol y similar; un suavizante de la piel tal como urea y similar; un fármaco para la caída vitaminínica tal como calcitriol, clorhidrato de tiamina, fosfato de riboflavina sódico, clorhidrato de piridoxina, amida de ácido nicotínico, pantenol, ácido ascórbico y similar; una formulación inorgánica tal como cloruro de calcio, yoduro potásico, yoduro sódico y similar; un hemostático tal como etamsilato y similar; un fármaco para enfermedad hepática tal como tiopronina y similar; un fármaco para toxicosis habitual tal como cianamida y similar; un artrífugo tal como colchicina, probenecid, sulfpirazona y similar; un antidiabético tal como tolbutamida, clorpropamida, glimidina sódica, glipsol, clorhidrato de buformina, insulina y similar; un antibiótico tal como bencilpenicilina potásica, propicilina potásica, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, clorhidrato de bacampicilina, carbenicilina sódica, céfaloridina, cefoxitina sódica, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, sulfato de kanamicina, cicloserina y similar; un fármaco quimioterápico tal como isoniazida, pirazinamida, etionamida y similar; un narcótico tal como clorhidrato de morfina, fosfato de codeína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina, citrato de fentanilo y similar; un fármaco antirreumático modificador de enfermedad tal como lefunomida, auronofina y similar; un fármaco bloqueante de citoquinas tal como infliximab, etanercept, anakinra y similar; un adyuvante para dejar de fumar tal como nicotina y similar; un fármaco antianginoso tal como nitroglicerina y similares.
- Un fármaco preferente para que esté contenido en un agente base adhesivo de un parche adhesivo de la presente invención es un fármaco que aumenta la irritación de la piel por sí mismo debido a lo que un parche adhesivo de la presente invención puede exhibir un efecto significativo. Ejemplos de tales fármacos incluyen un fármaco analgésico antiinflamatorio de tipo no esteroideo tal como indometacina, ketoprofeno, flurbiprofeno, felbinaco, diclofenaco, ibuprofeno, suprofeno y similares. Un parche adhesivo de la presente invención, particularmente un parche adhesivo que contiene indometacina, exhibe un efecto significativo.
- Además de los componentes mencionados anteriormente, un parche adhesivo de la presente invención también puede contener cargas, antioxidantes, agentes de reticulación, estabilizadores, antisépticos, promotores de absorción y similares en consonancia.
- Ejemplos de un antioxidante preferente incluyen tocoferol y los ésteres derivados del mismo, ácido ascórbico, esteárate de ascorbilo, ácido nordihidroguaiarétilo, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y similares.
- Ejemplos de una carga preferente incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicato (por ejemplo, silicato de aluminio, silicato de magnesio y similares), ácido silílico, sulfato de bario, sulfato de calcio, cincato de calcio, óxido de cinc, óxido de titanio y similares.

Ejemplos de un agente de reticulación preferente incluyen agentes de reticulación orgánicos tales como una resina termoendurecible (una resina amino, una resina fenol, una resina epoxi, una resina alquídica, poliéster insaturado y similares), un compuesto de isocianato, un compuesto de isocianato bloqueado, y agentes de reticulación inorgánicos tales como un metal o un compuesto metálico y similares.

5 Ejemplos de un antiséptico preferente incluyen p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de butilo y similares, y ejemplos de un agente absorbente de ultravioleta a preferente incluyen derivados del ácido p-aminobenzoico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de amina-ácido, derivados de imidazolina, derivados de piridina, derivados de dioxano y similares.

10 Ejemplos de un promotor de absorción preferente incluyen aceite de terpeno tal como d-limoneno; y ésteres de ácidos alifáticos tales como monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, sebacato de dietilo; ácidos alifáticos tales como azona, pirotiodecano, ácido oleico, ácido láurico, ácido mirístico o derivados de los mismos y similares.

15 15 El cuerpo de soporte usado en un parche adhesivo de la presente invención se selecciona entre un cuerpo de soporte elástico o no elástico tal como una película o lámina, por ejemplo, polietileno, polipropileno, polibutadieno, un copolímero de etileno-acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, poliéster (por ejemplo, tereftalato de polietileno (PET)), nailon, poliuretano y similares, o un cuerpo poroso y un cuerpo espumado del mismo, y papel, tela, tejido no tejido, tejido tejido (incluyendo tejido cosido) y similares. Particularmente, cuando el parche adhesivo se aplica a una región altamente móvil del cuerpo tal como una articulación, se puede reducir la erupción o la irritación de la piel usando como cuerpo de soporte tejido tejido o tejido no tejido que sea elástico.

20 25 Un parche adhesivo de la presente invención se puede producir fácilmente mediante un método convencional conocido. Por ejemplo, para producir un parche de cinta que tiene un agente adhesivo de tipo caucho como base, en primer lugar se mezcla una base y otros componentes tales como ablandador y pegamento por calentamiento a 120-160 °C usando una máquina mezcladora tal como una amasadora, mezcladora y similar, y posteriormente se ajusta la mezcla para la formación de la capa adhesiva por adición y mezcla de propiedades medicinales a una temperatura que no descompongan térmicamente las propiedades medicinales. A continuación la mezcla se puede extender directamente sobre una película como cuerpo de soporte para formar una capa adhesiva, o la mezcla se puede extender sobre un papel o película de liberación revestida y colocar el cuerpo de soporte sobre el mismo para transferir la capa adhesiva al cuerpo de soporte mediante presión. Para producir un parche de cinta acrílica que tiene un agente base adhesivo acrílico, se disuelve o dispersa una base, propiedad medicinal y promotor de absorción en un disolvente; y se aplica la solución de revestimiento resultante a la superficie del cuerpo de soporte; y se seca para formar un agente base adhesivo. Preferentemente, el disolvente que se usa en el presente documento es capaz de disolver todos los componentes tales como la base, propiedad medicinal y similares; por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno, y xileno y similares; ésteres tales como acetato de etilo y similares; e hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, cloroformo, y cloruro de metileno y similares.

30 35 40 En cuanto al hidróxido de aluminio, sin limitación del tipo de cristal tal como el índice de agua cristalina o la presencia o ausencia de la misma, se puede usar hidróxido de aluminio anhídrico, hidróxido de aluminio cristalino de tipo placa, gel de hidróxido de aluminio y similares.

En cuanto al óxido de titanio, sin limitación del tipo de cristal, se puede usar de tipo rutilo o de tipo anatasa.

45 **Efecto ventajoso de la invención**

50 Un parche adhesivo de la presente invención puede proporcionar un parche adhesivo para uso externo que puede reducir considerablemente la incidencia de erupción y reduce la irritación de la piel debida a un fármaco al contener poliisobutileno de bajo peso molecular y al menos un componente seleccionado entre el grupo que consiste en hidróxido de aluminio y óxido de titanio, en un agente base adhesivo.

Breve descripción de las figuras

55 60 65 La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de ensayo de contener hidróxido de aluminio en un parche adhesivo de la presente invención.
La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de ensayo de contener óxido de titanio en un parche adhesivo de la presente invención.
La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de ensayo de contener poliisobutileno de bajo peso molecular en un parche adhesivo de la presente invención.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de lo no limitada a estos ejemplos.

Ejemplo 1

(Preparación de un parche adhesivo)

Cada componente (% en masa) indicado como Ejemplo 1-8 que se muestra en la Tabla 1 se mezcló homogéneamente, y la mezcla se laminó sobre un cuerpo de soporte para cubrir un agente base adhesivo que se extendió sobre una película de poliéster mediante un revestidor hasta un espesor de 100 µm y a continuación se cortó en una forma dada.

5

Tabla 1.

Componente	Ejemplo Comp.		Ejemplo							
	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8
Indometacina	Escayola de farmacopea de Japón Parche adhesivo A que contiene indometacina		4	4	4	4	4	4	4	4
L-mentol			4	4	4	4	4	4	4	4
Edetato disódico			-	1	-	1	-	1	1	1
Hidróxido de aluminio			-	-	2	2	2	2	2	2
Copolímero en bloque S-I-S			19	19	20	21	19	19	20	20
Poliisobutileno de alto PM			3	3	3	2	3	3	2	2
Poliisobutileno de bajo PM			10	10	11	6	10	10	8	11
Resina de HC saturado alicíclico			13	13	13	14	13	13	14	13
Óxido de titanio			3	3	-	-	3	3	-	-
Parafina líquida			44	43	43	46	42	41	45	43
Índice de irritación de la piel (valor SI)	5,2	27,6	17,2	15,5	15,0	15,0	8,6	6,9	10,0	5,0

(Nota)

S-I-S; Estireno-Isopreno-Estireno

HC; Hidrocarburo

De acuerdo con el método anterior (ejemplos 1-8), se produjo un parche adhesivo, y se evaluó la irritación de la piel del parche adhesivo mediante un ensayo del parche de 48 horas en 30 sujetos adultos macho sanos.

10

Se usó una escayola de Japan Pharmacopoeia como Ejemplo Comparativo 1, y se usó un parche adhesivo convencional que contiene indometacina (con un contenido de indometacina de 3,75 % en masa) como Ejemplo Comparativo 2, respectivamente.

15

Cada parche adhesivo (tamaño: forma circular, 1,5 cm de diámetro) se aplicó a un sujeto en la espalda durante 48 horas y después de retirar el parche se obtuvo el índice de irritación de la piel (valor SI). Se obtuvo el índice de irritación de la piel mediante la ecuación de Sugai (véase "Skin Research" vol. 27, Nº 4, Agosto 1985). Los resultados se muestran en la Tabla 1, la Figura 1, la Figura 2 y la Figura 3. El eje vertical de cada una de las figuras muestra el índice irritación de la piel (valor SI).

20

La Figura 1 muestra los resultados de ensayo de los Ejemplos 1 y 2 que no contenían hidróxido de aluminio y de los Ejemplos 5 y 6 que contenían hidróxido de aluminio. A partir de estos resultados, se descubrió que el índice de irritación de la piel (valor SI) se redujo a la mitad o menos al contener hidróxido de aluminio. También se descubrió que un parche adhesivo que contiene solo óxido de titanio (Ejemplo 1 y 2) pudo reducir el índice irritación de la piel (valor SI) a aproximadamente 15-17 en comparación con el ejemplo comparativo 2 de 27,6 que contenía indometacina. La Figura 2 muestra los resultados de ensayo del Ejemplo 3 que no contenía óxido de titanio y el Ejemplo 5 que contenía óxido de titanio. A partir de estos resultados, se descubrió que el índice irritación de la piel (valor SI) se redujo de 15,0 a 8,6 al contener óxido de titanio. También se descubrió que el índice de irritación de la piel (valor SI) se redujo de 27,6 a 15,0 al contener hidróxido de aluminio. Como anteriormente, se descubrió que el parche adhesivo del Ejemplo redujo la irritación de la piel y la incidencia de erupción al contener hidróxido de aluminio y/o óxido de titanio en el agente base adhesivo.

25

Además, como se muestra en la Figura 3, el parche adhesivo del Ejemplo redujo de forma similar el índice irritación de la piel (valor SI) al aumentar el contenido de poliisobutileno de bajo peso molecular en el agente base adhesivo. Además, se descubrió que el índice irritación de la piel (valor SI) se redujo al contener edetato (véanse el Ejemplo 3 y el Ejemplo 8). Por lo tanto, de acuerdo con la

30

presente invención, se puede proporcionar un parche adhesivo con erupción en la piel suficientemente reducida.

35

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un parche adhesivo para uso externo que produce una incidencia reducida de erupción y una irritación en la piel reducida debida al propio fármaco, y la presente invención tiene aplicabilidad industrial en la industria farmacéutica o en la industria relacionada con la promoción de la salud.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Parche adhesivo que comprende un agente base adhesivo y un cuerpo de soporte, **caracterizado por que** el agente base adhesivo contiene de un 3 % en masa a un 30 % en masa de un poliisobutileno de bajo peso molecular de peso molecular de 10.000 a 60.000, hidróxido de aluminio, un caucho termoplástico y ácido edético o una sal del mismo, pero básicamente no contiene agua,
donde el caucho termoplástico es un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno.
- 10 2. El parche adhesivo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el contenido del poliisobutileno de bajo peso molecular es de un 6 % en masa a un 30 % en masa.
- 15 3. El parche adhesivo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el contenido del poliisobutileno de bajo peso molecular es de un 11 % en masa a un 30 % en masa.
- 20 4. El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la proporción de contenido del caucho termoplástico y el poliisobutileno de bajo peso molecular es de 60:40 a 75:25.
- 25 5. El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el contenido del hidróxido de aluminio en el agente base adhesivo del parche adhesivo es de un 0,01 % en masa a un 10 % en masa.
- 30 6. El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por** contener además un fármaco en el agente base adhesivo del parche adhesivo.
7. El parche adhesivo de acuerdo con la reivindicación 6, donde el fármaco se selecciona entre el grupo que consiste en un fármaco analgésico antiinflamatorio no esteroideo, un fármaco antirreumático modificador de enfermedad, un fármaco bloqueante de citoquinas, un adyuvante para dejar de fumar, y un fármaco antianginoso.
8. El parche adhesivo de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde el fármaco es al menos uno seleccionado entre indometacina, ketoprofeno, diclofenaco sódico, flurbiprofeno, felbinaco, ibuprofeno, suprofeno, tiaprofeno, loxoprofeno, celecoxib, lofecoxib, meloxicam, valdecoxib, nicotina, nitroglicerina y dinitrato de isosorbida.
9. El parche adhesivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde el fármaco es indometacina.

Fig. 1

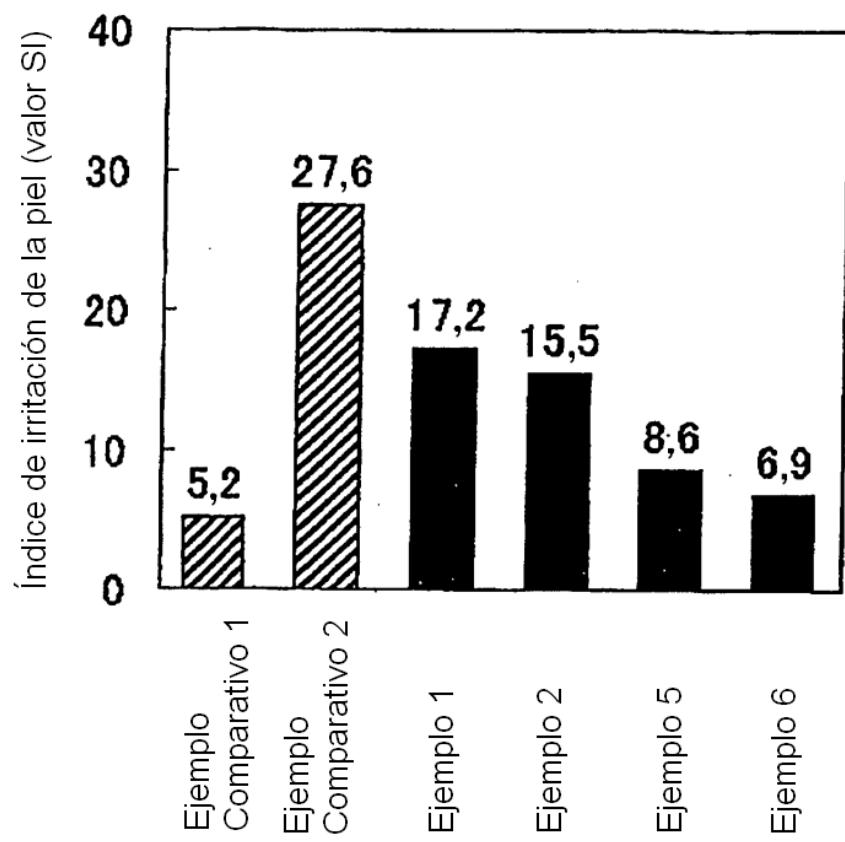


Fig. 2

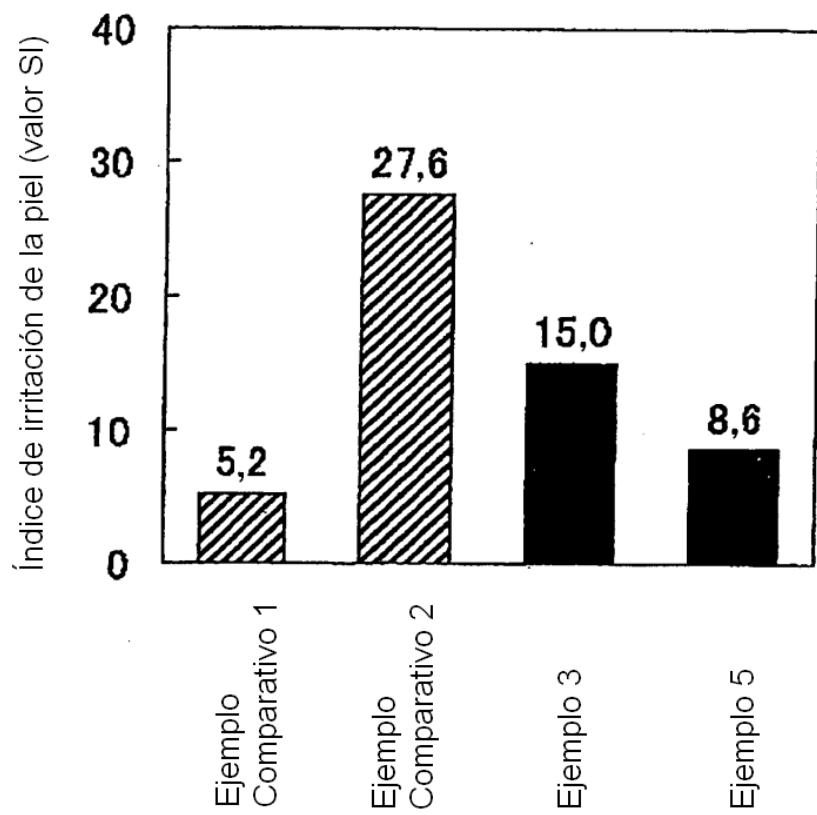


Fig. 3

