

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 007**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61F 13/02** (2006.01)

**A61L 15/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2011 PCT/JP2011/054043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011 WO111105457**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2011 E 11747417 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2540288**

54 Título: **Parque cutáneo adhesivo**

30 Prioridad:

**26.02.2010 JP 2010043100**

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

**06.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**IWAO YOSHIHIRO;  
MATSUOKA KENSUKE y  
AOYAGI KAZUHIRO**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 600 007 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 cutáneo adhesivo

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche adhesivo transdérmico conveniente para la administración continua de un fármaco con la excepción del bisoprolol en un cuerpo a través de la superficie de la piel.

**10 Técnica anterior**

Recientemente, un sistema terapéutico transdérmico (TTS) para el tratamiento o prevención de la enfermedad a través de la absorción transdérmica del fármaco se ha reconocido como un sistema de suministro de fármaco (DDS). En el TTS, no solo se ha intentado el fármaco para la acción local sino también la administración del fármaco que se espera para la acción sistémica, y hasta cierto punto ya ha tenido una realidad comercial.

Las preparaciones transdérmicas pueden evitar, por ejemplo, el metabolismo de primer paso del fármaco en el hígado y varias reacciones adversas y, además, permiten la administración a largo plazo y sostenible del fármaco. Entre ellas, se ha desarrollado considerablemente un parche adhesivo que contiene un fármaco en un adhesivo que al mismo tiempo facilita la administración del fármaco y permite el control riguroso de la dosis.

Un parche adhesivo incluye generalmente un soporte que se forma de una tela tejida, una tela no tejida, una película plástica o similares y, como se lamina sobre el soporte, una capa adhesiva que contiene el fármaco, y generalmente en una forma que tiene un revestimiento de liberación laminado sobre la capa adhesiva, se mantiene en un envase formado de un material de envase de una película de resina o similares, y se proporciona al usuario.

Como un aspecto característico del mismo, una tendencia reciente hacia los parches adhesivos es que una capa adhesiva suave y aterciopelada, por ejemplo una capa adhesiva que contiene una gran cantidad de un componente líquido mantenido en él, se utiliza en el mismo con el fin de mejorar el tacto suave del parche al adherirse a la piel, o con el fin de reducir la irritación de la piel que se causará mediante la retirada de la capa córnea al desprender el parche, o con el fin de aumentar la solubilidad y la permeabilidad cutánea del fármaco en la capa adhesiva. En tales parches adhesivos, el "flujo frío" o, es decir, la expulsión o el desprendimiento del componente de la capa adhesiva del área expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo se convierte en un problema.

El flujo frío ocurre dependiendo de las características de la capa adhesiva, y ocurre frecuentemente durante el almacenamiento de larga duración en un estado en el que una carga se aplica a los parches adhesivos durante un largo período de tiempo o, es decir, en un estado en el que un parche adhesivo se empaqueta en un envase.

Cuando el flujo frío ocurre en un parche adhesivo, el fármaco puede salir junto con el componente de la capa adhesiva desde el área expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo y, consecuentemente, la cantidad del fármaco contenida en el parche adhesivo puede reducirse, dando como resultado por lo tanto desfavorablemente la reducción de la eficacia del fármaco. Además, el componente de la capa adhesiva que se expulsa o desprende puede adherirse a la cara interna del envase, causando por lo tanto influencias negativas sobre el parche adhesivo debido a que el parche adhesivo apenas se podría retirar del envase y debido a que el parche adhesivo puede desprenderse o puede ensuciarse durante la aplicación a la piel. Además, en el caso en el que la capa adhesiva es gruesa, la tendencia es notable puesto que la cantidad del componente de la capa adhesiva es grande. Por consiguiente, en los parches adhesivos, es deseable que difícilmente ocurra el flujo frío y que la capa adhesiva pueda mantener su forma original.

Contra los problemas mencionados anteriormente, la Referencia 1 de Patente describe una técnica para un material adhesivo cutáneo, en el cual el grosor de la capa adhesiva cutánea que se coloca en la parte intermedia de la película de soporte se controla para que se encuentre dentro de un intervalo de 0,2 mm a 0,5 mm, y la parte periférica de la misma se prensa para reducir el grosor de la capa adhesiva cutánea en un intervalo de 0,05 mm a 0,2 mm, para evitar de tal modo que la capa adhesiva cutánea se separe de los bordes del material adhesivo cutáneo y evitar que los bordes del material adhesivo cutáneo se desprendan.

Más exactamente, el método para producir el material adhesivo cutáneo que se describió en la Referencia 1 de Patente se caracteriza por que una capa adhesiva cutánea se forma en una lámina de liberación y una película de soporte se lamina sobre la misma, y la lámina laminada resultante se sella en dos etapas, en las que después del estampado de primera etapa, la presión para formar la parte periférica delgada se realiza sin calentamiento. Es decir, en el caso en el que la lámina laminada se presiona primero y, después de lo anterior, se sella en la forma final en una etapa, la capa adhesiva cutánea que se coloca entre la película de soporte y la lámina de liberación difícilmente se podría mover en ambos lados durante la presión, e incluso si la capa pudiera moverse, no podría tener una ruta de fuga, y por lo tanto, la parte de la capa adhesiva cutánea adyacente a la parte periférica se puede levantar mediante la presión. Por lo tanto, para evitar la formación de la elevación, el método que se describió en la Referencia 1 de Patente se caracteriza por que el estampado anterior en un tamaño más grande es seguido del

prensado para extruir la capa adhesiva cutánea adyacente a la parte periférica desde los bordes estampados, y el estampado de la segunda etapa da la forma final.

5 Sin embargo, con respecto al material adhesivo cutáneo que se describió en la Referencia 1 de Patente, durante el almacenamiento del mismo en un envase, la oportunidad para que la parte expuesta de la capa adhesiva, tal como los bordes del material adhesivo cutáneo, esté en contacto con la superficie interna del envase no se podría reducir suficientemente, y por lo tanto, en el caso en el que la capa adhesiva cutánea se ha expulsado o se ha separado de la parte expuesta de la capa adhesiva del material adhesivo cutáneo en el envase, la adherencia del material adhesivo cutáneo a la superficie interna del envase no se podría prevenir suficientemente y, por lo tanto, el material adhesivo cutáneo difícilmente se podría retirar del envase. Además, cuando el material adhesivo cutáneo pudiese entrar en contacto con las telas y otros materiales mientras se mantiene adherido a la piel, la oportunidad de que los bordes del material adhesivo cutáneo se froten contra las telas y otros materiales no se podría reducir completamente, y los bordes del material adhesivo cutáneo se podrían desprender. Además, puesto que la capa adhesiva cutánea en la parte periférica es delgada, la capacidad adhesiva de la misma a la piel en la parte periférica puede ser menor con respecto a aquella en la parte intermedia.

Particularmente, en un parche adhesivo que contiene un líquido de fármaco a temperatura ambiente, no solo ocurre el flujo frío de los componentes de la capa adhesiva sino también un fenómeno de expulsión de fármaco desde la capa adhesiva durante el almacenamiento de larga duración, por lo cual el contenido de fármaco en el parche adhesivo puede disminuir y causar un riesgo de reducción de la eficacia del fármaco.

Como otro caso del desarrollo de un parche adhesivo, la Referencia 2 de Patente se refiere a una bolsa de envase que contiene el parche adhesivo, en la cual el parche adhesivo que contiene bisoprolol o una sal del mismo en la capa adhesiva del mismo se puede almacenar de manera estable, y describe que, cuando la humedad relativa dentro de la bolsa de envase es a lo sumo 25%, entonces la estabilidad del bisoprolol o una sal del mismo llega a ser excelente. Sin embargo, la referencia de patente no describe nada que se refiera a la expulsión del bisoprolol o una sal del mismo en la bolsa de envase y que se refiera a la influencia del flujo frío del componente de la capa adhesiva sobre la estabilidad, la manejabilidad y la adhesividad del parche adhesivo, y aún más, no se investiga en ella nada relacionado con la forma del parche adhesivo para resolver los problemas.

### 30 **Listado de referencias**

#### **Referencias de patentes**

35 Referencia 1 de Patente: JP-A-2000-37413

Referencia de patente 2: WO 2005/072716

### 40 **Sumario de la invención**

#### **Problemas que resuelve la invención**

45 La presente invención se ha realizado a partir de la situación anterior y se está destinada para proporcionar un parche adhesivo que inhiba con eficacia el flujo frío durante el almacenamiento, o es decir, la ocurrencia de la expulsión o separación del componente de la capa adhesiva desde el área expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo, así como la ocurrencia de la expulsión de un fármaco de la capa adhesiva para de ese modo prevenir la reducción del contenido de fármaco.

### 50 **Medios para resolver los problemas**

Como resultado de las investigaciones asiduas que se hicieron para solucionar los problemas que se mencionaron anteriormente, los inventores han encontrado lo siguiente. En un parche adhesivo que contiene un fármaco distinto de bisoprolol, cuando el soporte, el revestimiento de liberación y la capa adhesiva que constituyen el parche adhesivo cada uno se forman para tener una forma plana rectangular mientras que el parche adhesivo completo se forma para tener una forma plana rectangular, y el parche adhesivo se forma para tener una parte que sobresale sobre la superficie lateral de soporte del mismo en una esquina del parche adhesivo, y además cuando el parche adhesivo se forma para tener una parte intermedia que tiene una forma plana rectangular y una parte periférica en las cuales el grosor del parche adhesivo es más pequeño que el grosor del parche adhesivo en la parte intermedia mientras que la parte que sobresale se forma en una esquina de la parte intermedia, y en el caso en el que el revestimiento de liberación se forma para tener una parte dividida y cuando la parte dividida no atraviesa la parte que sobresale de la esquina, entonces durante el almacenamiento del parche adhesivo en un envase, la oportunidad de que la parte expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo esté en contacto con la superficie interna del envase se puede reducir, y por lo tanto, se puede evitar que el fármaco y otros componentes de la capa adhesiva se impulsen o separen de la parte expuesta en el envase. En base a estos hallazgos, los inventores han concluido la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes [1] a [7].

[1] Un parche adhesivo que comprende un soporte, una capa adhesiva que contiene un fármaco distinto al bisoprolol y que se coloca en por lo menos un lado del soporte, y un revestimiento de liberación que se coloca sobre un lado de la capa adhesiva opuesto al lado del mismo en el cual se coloca el soporte,

en el que el soporte, el revestimiento de liberación y la capa adhesiva tienen cada uno una forma plana rectangular, y el parche adhesivo completo tiene una forma plana rectangular, y

en el que, en una esquina del parche adhesivo, el parche adhesivo comprende una parte que sobresale sobre una superficie lateral de soporte del mismo.

[2] El parche adhesivo de acuerdo con [1], en el que el parche adhesivo comprende una parte periférica y una parte intermedia que tienen una forma plana rectangular, y en el que un grosor del parche adhesivo en la parte periférica es más pequeño que un grosor del parche adhesivo en la parte intermedia, y la parte que sobresale se coloca en una esquina de la parte intermedia.

[3] El parche adhesivo de acuerdo con [1], en el que el parche adhesivo comprende por lo menos dos porciones sobresalientes y comprende, entre las partes que sobresalen adyacentes, una parte compuesta de conexión de tipo banda en la cual un grosor del parche adhesivo es más pequeño que un grosor del parche adhesivo en las partes que sobresalen.

[4] El parche adhesivo de acuerdo con [1], en el que la parte que sobresale tiene una forma plana que es triangular, trapezoidal, semilunar o semicircular.

[5] El parche adhesivo de acuerdo con [1], en el que el revestimiento de liberación comprende una parte dividida que no atraviesa la parte que sobresale.

[6] El parche adhesivo de acuerdo con [1], en el que la capa adhesiva contiene un componente líquido orgánico.

[7] El parche adhesivo de acuerdo con [1], en el que la capa adhesiva no está reticulada.

### Ventaja de la invención

De acuerdo con la invención, al almacenar el parche adhesivo en un envase, se puede reducir la oportunidad de que la parte expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo esté en contacto con la superficie interna del envase. Por lo tanto, incluso cuando el fármaco y los otros componentes de la capa adhesiva se han expulsado o se han separado de la parte expuesta del parche adhesivo en el envase, todavía se puede evitar que el parche adhesivo se adhiera a la superficie interna del envase, y por lo tanto se puede evitar que el contenido del fármaco en el parche adhesivo se reduzca, y el parche adhesivo se puede retirar fácilmente del envase. Además, durante la aplicación a la piel, se puede reducir la oportunidad de que los bordes del parche adhesivo se froten contra la ropa y otros materiales, y por lo tanto, es posible obtener un parche adhesivo en el que los bordes del mismo difícilmente se desprenden, la fuerza adhesiva a la piel es suficiente y raramente ocurre el desprendimiento de la superficie cutánea.

### Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La figura 1 es una vista en planta esquemática del parche adhesivo del ejemplo 1 de la invención.

[Figura 2] La figura 2(a) es una vista en sección transversal esquemática a lo largo de I-I del parche adhesivo de la figura 1; la figura 2(b) es una vista en sección transversal esquemática a lo largo de II-II del parche adhesivo de la figura 1.

[Figura 3] La figura 3 es una vista en planta esquemática del parche adhesivo del ejemplo 2 de la invención.

[Figura 4] La figura 4(a) es una vista en sección transversal esquemática a lo largo de I-I del parche adhesivo de la figura 3; la figura 4(b) es una vista en sección transversal esquemática a lo largo de II-II del parche adhesivo de la figura 3.

[Figura 5] La figura 5 es una vista en planta esquemática del parche adhesivo del Ejemplo Comparativo 2 de la invención.

[Figura] La figura 6(a) es una vista en sección transversal esquemática a lo largo de I-I del parche adhesivo de la figura 5; la figura 6(b) es una vista en sección transversal esquemática a lo largo de II-II del parche adhesivo de la figura 5.

### Modo de poner en práctica la invención

5 El parche adhesivo de la invención comprende un soporte, una capa adhesiva que contiene un fármaco distinto al bisoprolol y que se coloca en por lo menos un lado del soporte, y un revestimiento de liberación que se coloca en un lado de la capa adhesiva opuesto al lado de la misma en el cual se coloca el soporte. Los bordes de la capa adhesiva, más exactamente, los bordes laterales de la misma, están expuestos. El parche adhesivo de la invención se puede proporcionar en cualquier forma de un tipo de matriz o tipo de depósito, como un parche adhesivo transdérmico. Varias formas de dosificación se pueden utilizar en la presente memoria, que incluyen una forma de tipo parche, una forma de tipo cinta adhesiva, una forma de tipo lámina, etc.

15 El soporte, el revestimiento de liberación y la capa adhesiva se forman cada uno para que tengan una forma plana rectangular, y el parche adhesivo completo se forma para que tenga una forma plana rectangular. Además, el parche adhesivo de la invención se forma para que tenga una parte que sobresale sobre la superficie lateral de soporte del mismo en una esquina del mismo. El término "rectángulo (rectangular)" según lo que se mencionó en esta descripción significa que incluye un caso en el que la esquina no es redondeada, y también un caso en el que la esquina es parcialmente redondeada. En este caso, el perfil del rectángulo se compone de una parte curvada redondeada y una parte lineal. La expresión "parcialmente redondeada" según lo referido en la presente significa que la relación de la longitud total de la parte curvada a la longitud total de la parte lineal se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de 0,1% a 40%, más preferentemente de 0,5% a 30%. En la invención, preferentemente, el parche adhesivo tiene una forma plana rectangular que tiene una esquina parcialmente redondeada, desde el punto de vista de la protección de la superficie interna del envase o de la superficie cutánea contra el daño o herida mediante la esquina del parche adhesivo, y desde el punto de vista de la protección de la ropa contra la adhesión a la misma. La parte que sobresale que se proporciona sobre la superficie lateral de soporte se considera que cumple la función como un pilar para presionar y soportar el material de envase dentro del envase. La colocación de la parte que sobresale en la esquina del parche adhesivo comprende la estructura en la que la parte que sobresale del parche adhesivo puede soportar eficientemente el parche adhesivo completo, y permite que la parte que sobresale exhiba con más eficacia el efecto de pilar.

30 La parte que sobresale que se mencionó anteriormente en la invención se forma sobre la superficie lateral de soporte en la esquina del parche adhesivo. Se forma una porción sobresaliente pero preferentemente se forman múltiples partes que sobresalen, y más preferentemente, las partes que sobresalen se forman en las esquinas respectivas. La expresión "en la esquina" en esta descripción significa que incluye no solo la presencia de la parte que sobresale que colinda con la esquina del parche adhesivo rectangular sino también la presencia de la parte que sobresale en la cercanía de la esquina. La expresión "en la cercanía de" según lo referido en la presente significa que la distancia más estrecha entre el perfil de la esquina y el perfil de la parte que sobresale, o es decir, la distancia en el sitio más estrecho entre la parte perfilada de la esquina y la parte perfilada de la parte que sobresale es pequeña. En el parche adhesivo de la invención, la distancia es preferentemente de 0,29 mm a 5 mm. La forma plana de la parte que sobresale incluye una forma triangular, una forma trapezoidal, una forma semilunar, una forma semicircular, etc. En la invención, estas formas incluyen aquellas deformadas que tienen esquinas redondeadas. La "forma semilunar" según lo referido en la presente significa una forma rodeada mediante un pequeño arco que tiene un pequeño radio y un arco grande que tiene un radio grande; la "forma semicircular" significa una forma rodeada por un semicírculo y su diámetro. En el parche adhesivo de la invención, la parte que sobresale sobre la superficie lateral de soporte en la esquina se puede formar, por ejemplo, al engrosar el soporte en el sitio del mismo que corresponde a la parte que sobresale y/o al engrosar la capa adhesiva en el sitio de la misma que corresponde a la parte que sobresale. En el último caso, el grosor del soporte y el del revestimiento de liberación son sustancialmente uniformes. En el caso en el que el grosor de la parte central del parche adhesivo, o es decir, el grosor del sitio en el cual se cruzan las líneas diagonales del rectángulo se toma como 100%, el grosor del parche adhesivo en la parte que sobresale del mismo es preferentemente de 110% a 300%, más preferentemente de 120% a 250%. El "grosor del parche adhesivo" es el grosor total del soporte, de la capa adhesiva y del revestimiento de liberación que constituyen el parche adhesivo.

55 Con respecto al tamaño de la parte que sobresale en el parche adhesivo de la invención, preferentemente, la relación del área ocupada de la parte que sobresale es de 2% a 90% más o menos de la superficie completa del soporte, preferentemente de 2% a 85% más o menos. En el caso en el que el tamaño de la parte que sobresale es tal que la relación del área ocupada de la misma es menor que 2%, y cuando el parche adhesivo se almacena en un envase, la parte que sobresale no podría soportar completamente la superficie interna del envase y no se podría esperar el efecto de pilar de la parte que sobresale. Por otra parte, cuando el tamaño de la parte que sobresale es tal que el área ocupada de la misma es mayor que 90%, entonces la cantidad necesaria de la capa adhesiva puede aumentar y por lo tanto el parche adhesivo puede ser poco económico.

65 En una forma de realización preferida del parche adhesivo de la invención, el parche adhesivo incluye una parte intermedia que tiene una forma plana rectangular y que tiene un grosor predeterminado del parche adhesivo, y también incluye una parte periférica en la cual el grosor del parche adhesivo es más pequeño que el grosor del parche adhesivo en la parte intermedia, y la parte que sobresale que se proporcionará sobre la superficie lateral de soporte se coloca en la esquina de la parte intermedia. En el caso en el que el parche adhesivo tenga una parte

intermedia, el grosor del parche adhesivo en la parte intermedia significa el grosor de la parte central anteriormente mencionada del parche adhesivo. Cuando se reduce el grosor del parche adhesivo en la parte periférica, especialmente el grosor de la capa adhesiva en el mismo, entonces se puede reducir la oportunidad de que los bordes laterales del parche adhesivo estén en contacto con la superficie interna del envase, y se puede evitar que el fármaco y otros componentes de la capa adhesiva se expulsen o separen del área expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo. Por consiguiente, de acuerdo con el parche adhesivo de la invención, se puede evitar la reducción del contenido de fármaco durante el almacenamiento, y el parche adhesivo se puede retirar fácilmente del envase.

Además, en la forma de realización que se mencionó anteriormente, incluso cuando la capacidad adhesiva de la parte periférica se podría reducir al disminuir el grosor de la capa adhesiva en la parte periférica del parche adhesivo, la parte que sobresale en la cual el grosor de la capa adhesiva se mantiene grande se proporciona en la esquina del parche adhesivo y, consecuentemente, aunque se mantenga adherida a la piel, la capacidad adhesiva a la piel de la capa adhesiva se puede compensar en la esquina de la parte periférica que podría ser el punto de inicio del desprendimiento de la piel, y por consiguiente, se puede evitar que el parche adhesivo se desprenda de la piel.

La forma plana de la parte periférica es preferentemente similar a una banda que tiene una anchura de 0,29 mm a 5 mm, más preferentemente de 0,29 mm a 3,5 mm. La anchura de la parte periférica que se ubica dentro del intervalo anterior hace posible evitar con más eficacia que el fármaco y otros componentes de la capa adhesiva se expulsen o separen del área expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo, y también permite evitar con más eficacia que se reduzca la capacidad adhesiva de la parte periférica del parche adhesivo. Para exhibir suficientemente el efecto de la invención, preferentemente, la parte similar a una banda se proporciona en cada lado periférico del parche adhesivo.

En el parche adhesivo que se mencionó anteriormente, el grosor en la parte periférica del parche adhesivo es preferentemente al menos 1,5  $\mu\text{m}$  desde el punto de vista de asegurar la capacidad adhesiva mínima del mismo a la piel. Por otra parte, el grosor en la parte intermedia del parche adhesivo es, por ejemplo, de 50  $\mu\text{m}$  a 5000  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 150  $\mu\text{m}$  a 4000  $\mu\text{m}$ . Dentro de los intervalos que se mencionaron anteriormente, se puede evitar con más eficacia que disminuya la capacidad adhesiva a la piel del parche adhesivo, y además, puesto que la capa adhesiva de tal modo puede conservar fácilmente la forma de la misma, se puede evitar con más eficacia que el fármaco y otros componentes de la capa adhesiva se expulsen o separen del área expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo. Preferentemente, la diferencia entre el grosor del parche adhesivo en la parte intermedia y el grosor del parche adhesivo en la parte periférica es de 20  $\mu\text{m}$  a 2000  $\mu\text{m}$ . En el caso que se mencionó anteriormente, se puede reducir la oportunidad de que los bordes del parche adhesivo se froten contra el envase o la ropa, y también se puede proporcionar una capacidad adhesiva necesaria a la capa adhesiva en la parte intermedia.

El parche adhesivo de la invención tiene una forma llana sustancialmente plana y, según lo que se describió anteriormente, la forma plana del mismo es rectangular. Preferentemente, la longitud de un lado del parche adhesivo es de 10 mm a 100 mm, más preferentemente de 15 mm a 80 mm. Con respecto a la expresión "longitud de un lado" según lo referido en la presente, en el caso en el que las esquinas del parche adhesivo estén redondeadas, tal parche adhesivo redondeado se convierte en la forma correspondiente completamente rectangular sin esquina redondeada, y la longitud indica la longitud de un lado de la forma rectangular.

Preferentemente, el parche adhesivo de la invención incluye por lo menos dos partes que sobresalen. También preferentemente, el parche adhesivo incluye, entre las partes que sobresalen adyacentes en el mismo, una parte compuesta de conexión en la cual el grosor del parche adhesivo es más pequeño que el grosor del parche adhesivo en las partes que sobresalen. Al tener la parte compuesta de conexión, el parche adhesivo se puede sujetar bien mediante los dedos cuando se retira del envase, y por lo tanto el parche adhesivo se puede retirar fácilmente del envase. El grosor del parche adhesivo en la parte compuesta de conexión es preferentemente de 105% a 250%, más preferentemente de 110% a 200%, con relación al grosor del parche adhesivo en la parte central, 100%. El término "adyacente" significa que las dos partes que sobresalen están en una relación en la que se proporcionan a lo largo de un lado del parche adhesivo.

Sin definirla específicamente, la forma plana de la parte compuesta de conexión es preferentemente una forma de tipo banda que tiene una anchura de 0,5 mm a 3 mm más o menos. La parte compuesta de conexión se puede formar al prolongar el tiempo de presión o al aumentar la presión o la temperatura en la formación mediante la presión de la parte periférica del parche adhesivo, o al repetir dos veces o más la etapa de presión, según lo que se describirá a continuación.

En el parche adhesivo de la invención, el revestimiento de liberación puede tener una parte dividida. En este caso, la parte dividida se proporciona así para no atravesar la parte que sobresale que se proporciona en la esquina del parche adhesivo. Al hacer que el revestimiento de liberación tenga una parte dividida, la capa adhesiva se puede exponer en la parte dividida. Sin embargo, la parte dividida se proporciona así para no atravesar la parte que sobresale que se mencionó anteriormente, y por lo tanto se puede evitar que la parte dividida reciba una carga externa desde el exterior del envase, y por consiguiente, se puede evitar que el componente de la capa adhesiva se expulse o separe a través de la parte dividida. Además, aunque el parche adhesivo se almacena en un envase, la presión que se proporciona a la parte dividida del envase se puede reducir con eficacia debido al efecto de pilar de

la parte que sobresale del parche adhesivo, y por lo tanto se puede evitar que el fármaco y otros componentes de la capa adhesiva se expulsen o separen a través de la parte dividida. Consecuentemente, el parche adhesivo se puede retirar fácilmente del envase y se puede evitar que se reduzca el contenido del fármaco.

5 La parte dividida del revestimiento de liberación se forma mediante la formación de una línea de corte sobre la superficie del revestimiento de liberación opuesta a la superficie de contacto con la capa adhesiva. La forma de la línea de corte puede ser lineal, curvada u ondulada, o puede también ser una combinación de esas formas. La línea de corte puede ser una línea continua o discontinua, o puede también ser una combinación de esas líneas. Al tener tal parte dividida, el revestimiento de liberación en uso se puede retirar fácilmente del parche adhesivo.

10 Sin definirse específicamente, el soporte para el uso en el parche adhesivo de la invención se forma preferentemente de un material a través del cual los componentes tal como el fármaco contenido en la capa adhesiva no penetran y se pierdan desde la parte trasera del soporte, provocando de ese modo la reducción del contenido de esos componentes, o es decir, se forma de un material impermeable a los componentes contenidos en la capa adhesiva.

15 El soporte usable en el parche adhesivo de la invención incluye una sola película de resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, etc.; resinas de poliamida tales como nilón, etc.; resinas olefinicas tales como polietileno, polipropileno, etc.; resinas vinílicas tales como copolímero de etileno-acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, resina de ionómero, etc.; resinas acrílicas tales como copolímero de etileno-acrilato de etilo, etc.; resinas de fluorocarbono tales como politetrafluoroetileno, etc.; lámina de metal o similares, y una película laminada de los mismos. El grosor del soporte es generalmente de 10  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 15  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 20  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ . Cuando el grosor de soporte es de por lo menos 10  $\mu\text{m}$ , entonces se puede evitar favorablemente que los componentes de la capa adhesiva que se han expulsado o separado del área expuesta de la capa adhesiva del parche adhesivo escurran a la superficie en el lado opuesto a la capa adhesiva. Por otra parte, cuando el grosor del soporte es de más de 200  $\mu\text{m}$ , entonces el parche adhesivo puede sentirse áspero cuando se adhiere a la piel.

20 Para mejorar la adhesividad (capacidad de anclaje) entre el soporte y la capa adhesiva, preferentemente, el soporte es una película laminada de una película no porosa formada del material que se mencionó anteriormente y una película porosa, en las cuales la capa adhesiva se forma sobre el lado de la película porosa. Sin definirse específicamente, la película porosa puede ser una cualquiera capaz de mejorar la capacidad de anclaje entre el soporte y la capa adhesiva, incluyendo, por ejemplo, papel, tela tejida, tela no tejida, película perforada mecánicamente, etc. Son especialmente preferidos el papel, tela tejida y la tela no tejida. El grosor de la película porosa es preferentemente de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  en consideración de la mejora de la capacidad de anclaje y de la flexibilidad de la capa adhesiva. En el caso en el que se utiliza como película porosa tela tejida o tela no tejida, su peso unitario es preferentemente de 3  $\text{g/m}^2$  a 50  $\text{g/m}^2$ , más preferentemente de 5  $\text{g/m}^2$  a 30  $\text{g/m}^2$  desde el punto de vista de la mejora de la capacidad de anclaje.

30 Del soporte que se mencionó anteriormente, el soporte más preferido es una película laminada de una película de resina a base de poliéster (preferiblemente una película de tereftalato de polietileno) que tiene un grosor de 1  $\mu\text{m}$  a 45  $\mu\text{m}$ , y una tela no tejida hecha de resina a base de poliéster (preferiblemente tereftalato de polietileno) que tiene un grosor de 10  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  y un peso unitario de 5  $\text{g/m}^2$  a 30  $\text{g/m}^2$ .

35 Sin definirse específicamente, el adhesivo que constituye la capa adhesiva en el parche adhesivo de la invención incluye un adhesivo acrílico que incluye un copolímero acrílico; un adhesivo de tipo goma tal como el copolímero de bloques de estireno-dieno-estireno (por ejemplo, copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, etc.), poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, etc.; un adhesivo a base de silicona tal como caucho de silicona, base de dimetilsiloxano, base de difenilsiloxano, etc.; un adhesivo a base de éter vinílico tal como polivinil metiléter, polivinil etiléter, polivinil isobutiléter, etc.; un adhesivo a base de éster vinílico tal como copolímero de acetato de vinilo-etileno, etc.; un adhesivo a base de poliéster que incluye un componente de ácido carboxílico tal como tereftalato de dimetilo, isoftalato de dimetilo, ftalato de dimetilo o similares, y un componente de polialcohol tal como etilenglicol o similares, etc. La capa adhesiva que se forma del adhesivo se puede reticular a través del tratamiento de reticulación física de exposición a radiación tal como irradiación UV, irradiación de haz electrónico o similares, o a través del tratamiento de reticulación química con varios agentes de reticulación, o puede ser también una capa adhesiva no reticulada sin ningún tratamiento de reticulación aplicado a la misma.

40 Particularmente, a partir de la capa adhesiva al usar un adhesivo similar al caucho, los componentes de la capa adhesiva tienden fácilmente a expulsarse o separarse. Por consiguiente, la invención que es capaz de inhibir con eficacia el fenómeno, es especialmente ventajosa en el caso en el que un adhesivo similar al caucho se utilice como el adhesivo para constituir la capa adhesiva. Por la misma razón, la invención es también ventajosa en el caso en el que se utilice una capa adhesiva no reticulada.

El adhesivo similar al caucho para el uso en la presente se puede preparar al mezclar los mismos componentes o diferentes componentes que se diferencian en el punto del peso molecular medio, con el fin de lograr la capacidad adhesiva y la solubilidad de fármaco convenientes. Por ejemplo, se describe un caso del poliisobutileno. Se prefiere una mezcla de un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 1.800.000 a 5.500.000, un poliisobutileno de peso molecular medio que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 40.000 a 85.000, y opcionalmente un poliisobutileno de bajo peso molecular. El peso molecular promedio en viscosidad según lo mencionado en la invención es un peso que se calcula como sigue: Al usar un viscosímetro de Ubbelohde, se calcula el tiempo de flujo a 20°C del polímero a través de un tubo capilar, y el índice de Staudinger ( $J_0$ ) se deriva del mismo de acuerdo con la siguiente fórmula de Schulz-Blaschke (fórmula 1), y el valor de  $J_0$  se introduce en la siguiente fórmula de Mark-Houwink-Sakurada (fórmula 2) para calcular el valor.

[Fórmula numérica 1]

$$J_0 = \eta_{sp}/c(1 + A\eta_{sp}) \quad (1)$$

En la fórmula anterior,  $\eta_{sp} = t/t_0 - 1$ ,

t: tiempo de flujo de la disolución (de acuerdo con la fórmula de compensación de Hagenbach-Couette),

$t_0$ : tiempo de flujo del disolvente (de acuerdo con la fórmula de compensación de Hagenbach-Couette),

c: concentración de la disolución ( $g/cm^3$ ),

A: número constante específico para la disolución de polímero.

[Fórmula numérica 2]

$$J_0 = kMv^\alpha \quad (2)$$

En la fórmula anterior,  $Mv$  es un peso molecular promedio en viscosidad, y cada uno de  $k$  y  $\alpha$  son un número constante específico para el polímero.

Para el poliisobutileno,  $A = 0,31$ ,  $k = 3,06 \times 10^{-2}$ , y  $\alpha = 0,65$  en las fórmulas mencionadas anteriormente 1 y 2, y el valor  $Mv$  se puede calcular a partir del valor  $J_0$ .

En el caso en el que el poliisobutileno se utilice como el adhesivo, un poliisobutileno de alto peso molecular se compone generalmente de una relación de 10% en peso a 80% en peso, preferentemente de 10% en peso a 50% en peso, un poliisobutileno de peso molecular medio está generalmente en una relación de 0% en peso a 90% en peso, preferentemente de 10% en peso a 80% en peso, y un poliisobutileno de bajo peso molecular está generalmente en una relación de 0% en peso a 80% en peso, preferentemente de 0% en peso a 60% en peso.

Para proporcionar el grosor conveniente a la misma, la capa adhesiva puede contener, por ejemplo, un agente de pegajosidad tal como una resina a base de colofonia, una resina de politerpeno, una resina de cromano-indeno, una resina a base de petróleo, una resina de terpeno-fenólica, una resina de xileno o similares. Un tipo solo o dos o más diferentes tipos de éstos se pueden utilizar en la presente. Los ejemplos de la resina a base de petróleo incluyen la resina de petróleo alifática (a base de C5), resina de petróleo aromática (a base de C9), resina de petróleo de tipo copolímero (a base de C5-C9), resina de hidrocarburo saturado alicíclico que se obtiene a través de la hidrogenación parcial o completa de la resina de petróleo aromática (a base de C9), etc. La resina de hidrocarburo saturado alicíclico es preferentemente una que tiene un punto de reblandecimiento, según lo medido de acuerdo con un método de anillo y bola, de 90°C a 150°C. El agente de pegajosidad se puede incluir en la capa adhesiva en una relación, por ejemplo, de 10% en peso a 40% en peso desde el punto de vista de la capacidad del mismo para impartir la pegajosidad conveniente a la capa y del efecto a la cantidad del mismo.

La capa adhesiva puede contener un componente líquido orgánico miscible con el adhesivo en la misma. El componente líquido orgánico puede plastificar la capa adhesiva y puede impartir una sensación suave a la capa. Consecuentemente, en el caso en el que un adhesivo, tal como el adhesivo acrílico o el adhesivo similar al caucho que se mencionaron anteriormente, se utilice como el adhesivo para constituir la capa adhesiva, se pueden reducir el dolor o la irritación de la piel que se causarán por la capacidad adhesiva a la piel del parche adhesivo al desprender el parche adhesivo de la piel. Por consiguiente, se puede utilizar en la presente sin limitación específica cualquier componente líquido orgánico que tenga un efecto plastificante. Desde el punto de vista de mejorar la capacidad de absorción transdérmica para el fármaco, se prefiere el uso de aquellos que tienen un efecto que promueve la absorción.

En la invención, el componente líquido orgánico combinado preferentemente en la capa adhesiva incluye los aceites vegetales tal como aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de palma, etc.; aceites animales y grasas tal como lanolina líquida, etc.; disolventes orgánicos tales como sulfóxido de dimetildeclilo, sulfóxido de metilooctilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetil-laurilamida, metilpirrolidona, dodecilpirrolidona, etc.; tensioactivos tales como éster de ácido graso con polioxietilen sorbitán, éster de ácido graso con sorbitán, éster de ácido graso con polioxietileno, etc.; plastificantes tales como adipato de diisopropilo, ftalato, sebacato de dietilo, etc.; hidrocarburos tales como escualeno, parafina líquida, etc.; ésteres alquílicos de ácidos grasos tales como oleato de etilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, miristato de isopropilo, miristato de isotrideclilo, laurato de etilo, etc.; ésteres de ácidos grasos con polialcoholes tales como éster de ácido graso con glicerina, éster de ácido graso con propilenglicol, etc.; alcohol de estearilo etoxilado; ésteres alquílicos de ácido pirrolidonacarboxílico; así como los alcoholes alifáticos de cadena larga que incluyen los alcoholes alifáticos lineales tales como 1-dodecanol, 1-tetradecanol, 1-hexadecanol, etc., y alcoholes alifáticos ramificados tal como 2-hexil-1-decanol, 2-octil-1-dodecanol, 2-hexil-1-tetradecanol, etc. Uno solo o dos o más diferentes tipos de éstos se pueden utilizar en la presente ya sea solos o combinados. El componente líquido orgánico puede contener, como ingrediente constitutivo del mismo, cualquier otro componente orgánico no líquido a temperatura ambiente (25°C) en tanto que el componente sea líquido a temperatura ambiente (25°C) como un todo.

El componente líquido orgánico se puede incluir en la capa adhesiva preferentemente en una relación de 10% en peso a 60% en peso, más preferentemente de 15% en peso a 60% en peso, lo más preferible de 20% en peso a 60% en peso, con respecto al peso total de la capa adhesiva. En el caso en el que una capa adhesiva contenga un componente líquido orgánico en una relación de por lo menos 10% en peso, la capa adhesiva se puede plastificar fácilmente, y los componentes de la capa adhesiva tienden a expulsarse o separarse. Por consiguiente, la invención es ventajosa para tal caso, en cuanto a inhibir con eficacia el fenómeno. En el caso en el que el componente líquido orgánico se incluya en una relación de más de 60% en peso, entonces la capa adhesiva podría conservar difícilmente la forma constante de la misma en algunos casos.

En el parche adhesivo de la invención, la capa adhesiva contiene un fármaco distinto al bisoprolol. Sin definirse específicamente, el fármaco puede ser uno cualquiera distinto al bisoprolol, y puede ser cualquiera de los fármacos sistémicos o fármacos de acción local. Se prefieren los fármacos transdérmicos que son administrables a mamíferos, incluyendo seres humanos, a través de la piel de los mismos. Específicamente, por ejemplo, los fármacos de ese tipo incluyen los anestésicos sistémicos, antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del humor, psicoestimulantes, narcóticos, ansiolíticos, fármacos antiépilépticos, medicamentos para migraña, antieméticos, fármacos anti-vértigo, anestésicos locales, relajantes musculares, agentes autonómicos, antiespasmódicos, remedios para la enfermedad de Parkinson, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos-antipiréticos, fármacos antirreumáticos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiaritmicos, diuréticos, antihipertensivos, vasoconstrictores, vasodilatadores, remedios para la angina, estimulantes respiratorios, broncodilatadores, remedios para el asma bronquial, antitusivos, expectorantes, preparaciones hormonales, hematínicos, hemostáticos, fármacos antitrombóticos, remedios para gota hiperuricémica, remedios para la diabetes, fármacos hipolipidémicos, antineoplásicos, inmunosupresores, antimicrobianos, quimioterapéuticos, antifúngicos, antivirales, antiparasitarios, narcóticos, auxiliares para dejar de fumar, etc. El parche adhesivo de la invención puede contener el fármaco distinto al bisoprolol como una forma libre o como una sal con un ácido o una base. La sal del fármaco incluye las sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio, etc.; sales de metales alcalino-térreos tales como sales de magnesio, sales de calcio, etc.; sales de ácidos inorgánicos tales como hidroclocloruros, nitratos, sulfatos, etc.; sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, citratos, fumaratos, maleatos, etc.; sales con bases inorgánicas tales como sales de amonio, etc.; sales con bases orgánicas tales como sales de trietanolamina, sales de piridina, sales de arginina, etc. Los fármacos se pueden producir de acuerdo con los métodos de producción que ya se conocen.

El contenido del fármaco distinto al bisoprolol no se define específicamente en tanto que se ubique en un intervalo capaz de presentar el efecto farmacéutico del mismo pero no la disminución de la adhesividad o de otras propiedades de la capa adhesiva. Preferentemente, está contenido en la capa adhesiva en una relación de 0,1% en peso a 60% en peso, más preferentemente de 0,5% en peso a 40% en peso. Cuando el contenido del fármaco es menor que 0,1% en peso, entonces la eficacia terapéutica no sería suficiente en algunos casos. Cuando es más del 60% en peso, puede ocurrir la irritación de la piel; y puesto que la eficacia terapéutica es limitada, el uso de tal gran cantidad sería económicamente desventajoso.

Sin definirse específicamente, el revestimiento de liberación incluye papel translúcido, polietileno, polipropileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno, etc., poliestireno, película de aluminio, película de polietileno espumada, película de polipropileno espumada, etc.; así como los laminados que se seleccionan de éstos, productos procesados o texturizados con silicona de éstos, etc. El grosor del revestimiento de liberación es generalmente de 10 µm a 200 µm, preferentemente de 25 µm a 100 µm.

Entre los revestimientos de liberación que se mencionaron anteriormente, los preferidos son aquellos que se formaron de una resina de poliéster (especialmente, tereftalato de polietileno) desde el punto de vista de la propiedad de barrera y de su coste. Particularmente, en este caso, el grosor del revestimiento es preferentemente de 25 µm a 100 µm, más o menos, desde el punto de vista de su manejabilidad.

Preferentemente, el revestimiento de liberación se procesa para el tratamiento de mejora de la capacidad de liberación en su interfaz con la capa adhesiva, para que el revestimiento de liberación se pueda liberar fácilmente de la capa adhesiva. El tratamiento de mejora de la capacidad de liberación se puede lograr de acuerdo con los métodos conocidos. Por ejemplo, se puede mencionar un tratamiento para formar una capa de mejora de la capacidad de liberación de acuerdo con un método de recubrimiento del recubrimiento de barra, recubrimiento de 5  
fotograbado o similares, que usa un agente de liberación que incluye una resina de silicona curable como su ingrediente principal. El grosor de la capa de mejora de la capacidad de liberación es preferentemente de 0,01  $\mu\text{m}$  a 5  $\mu\text{m}$  desde el punto de vista de asegurar la capacidad de liberación y la uniformidad de la capa de recubrimiento. El grosor del revestimiento de liberación que tiene una capa de mejora de la capacidad de liberación que se forma 10  
sobre el mismo es generalmente de 10  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , preferentemente de 25  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$  desde el punto de vista de la manejabilidad del revestimiento.

En el parche adhesivo de la invención, el revestimiento de liberación se puede formar para que tenga una parte extensible que se extiende fuera del cuerpo del parche adhesivo (laminado de la capa adhesiva que contiene un fármaco distinto al bisoprolol y el soporte). Cuando el parche adhesivo se envasa en un envase, la parte extensible reduce la oportunidad de que los bordes del cuerpo del parche adhesivo lleguen a estar en contacto con la superficie interna del envase; y por lo tanto, incluso cuando los componentes de la capa adhesiva se expulsan o se separan del área expuesta de la capa adhesiva en el borde del parche adhesivo, se puede evitar que se adhieran a la superficie interna del envase de manera que el parche adhesivo apenas se pueda retirar del envase. A la vista del efecto, preferentemente, el revestimiento de liberación tiene tal parte extendida por lo menos parcialmente en la parte periférica del cuerpo del parche adhesivo de la invención, más preferentemente tiene la parte extendida en su parte periférica completa. La longitud de la parte extensible del revestimiento de liberación es preferentemente de 0,5 mm a 10 mm más o menos, más preferentemente de 1 mm a 3 mm más o menos, al considerar que la parte puede exhibir el efecto mencionado anteriormente sin que tenga ninguna influencia negativa sobre el envasado de los parches adhesivos. 15  
20  
25

El método para producir el parche adhesivo de la invención no se define específicamente, por lo cual, por lo tanto, en la presente se utiliza cualquier método conocido que se utiliza generalmente en la técnica. Por ejemplo, el adhesivo mencionado anteriormente, el componente líquido orgánico y otros, y un fármaco distinto al bisoprolol, se disuelven o dispersan en un disolvente en ese orden. Después, si se desea, se añade un agente de reticulación a la disolución o a la dispersión para preparar una composición para formar una capa adhesiva. Esta se aplica sobre por lo menos un lado de un soporte y se seca para formar una capa adhesiva sobre el mismo, y entonces un revestimiento de liberación se lamina bajo presión sobre el mismo para producir el parche adhesivo. Alternativamente, la disolución o dispersión se puede aplicar sobre un revestimiento de liberación y se seca para formar la capa adhesiva en la superficie del revestimiento de liberación, y después de lo anterior un soporte se lamina bajo presión sobre la capa adhesiva para producir el parche adhesivo. 30  
35

Para recubrir con la composición a modo de formar una capa adhesiva, por ejemplo, se puede utilizar cualquier aplicador de recubrimiento conocido tal como un aplicador de recubrimiento de rodillo de fotograbado, un aplicador de recubrimiento de rodillo inverso, un aplicador de recubrimiento de rodillo de contacto, un aplicador de recubrimiento de rodillo de inmersión, un aplicador de recubrimiento de barra, un aplicador de recubrimiento de cuchilla, un aplicador de recubrimiento de rocío, etc. Desde el punto de vista de la aceleración de la reacción de reticulación y de la mejora de la eficacia de producción, preferentemente, la composición se seca bajo calor. Dependiendo del tipo del soporte que se recubrirá con la composición, por ejemplo, se puede utilizar en la presente una temperatura de secado de aproximadamente 40°C a 150°C más o menos. 40  
45

Después de que se ha producido el parche adhesivo de acuerdo con el método que se mencionó anteriormente, se puede envejecer a una temperatura no menor que la temperatura ambiente con el fin de completar la reacción de reticulación o para mejorar la capacidad de anclaje entre la capa adhesiva y el soporte. La temperatura de envejecimiento está generalmente dentro de un intervalo de 25°C a 80°C, preferentemente dentro de un intervalo de 40°C a 70°C. 50

En el parche adhesivo de la invención, con el fin de formar las partes que sobresalen en la superficie lateral del soporte en las esquinas del mismo, se puede utilizar cualquier método conocido. Por ejemplo, se puede utilizar un método de engrosamiento del soporte en el sitio del mismo que corresponde a la parte que sobresale, y/o un método de engrosamiento de la capa adhesiva en el sitio de la misma que corresponde a la parte que sobresale. 55

Para engrosar el soporte en el sitio del mismo que corresponde a la parte que sobresale, se puede colocar cualquier otro miembro en ese sitio del soporte, o el soporte en sí se puede formar para que tenga la parte que sobresale. Similarmente, para engrosar la capa adhesiva en el sitio de la misma que corresponde a la parte que sobresale, la composición que forma la capa adhesiva se puede aplicar dos veces a ese sitio, o se puede adherir a ese sitio una capa adhesiva que se forma por separado. 60

Después, se puede producir el parche adhesivo de otra forma de realización de la invención, que tiene una parte periférica y una parte intermedia que tiene una forma plana rectangular y en la cual el grosor del parche adhesivo en la parte periférica es más pequeño que el grosor del parche adhesivo en la parte intermedia y la parte que sobresale 65

que se coloca en una esquina de la parte intermedia, por ejemplo de acuerdo con el método mencionado posteriormente.

5 Como se describe anteriormente, una capa adhesiva se forma en por lo menos un lado de un soporte y entonces se lamina sobre el mismo un revestimiento de liberación, o una capa adhesiva se forma en un lado de un revestimiento de liberación y entonces se lamina un soporte en el mismo, preparando de tal modo una lámina precursora de estampado de parche adhesivo (más adelante designada simplemente como "lámina precursora"). La lámina precursora se coloca en un lecho de prensa de manera que el revestimiento de liberación de la misma pueda estar opuesto al lecho de prensa, y se presiona para conformarla contra una matriz de prensa calentada que tiene una forma predeterminada, en el lado de soporte de la misma. Después de ser prensada así para conformarla, la lámina se estampa en una posición de estampado predeterminada. La forma predeterminada de la matriz de prensa es una forma capaz de presionar por lo menos la región que corresponde a la parte periférica rectangular. Así, al presionar la región que corresponde a la parte periférica, se forma la parte periférica en la cual el grosor del parche adhesivo es más pequeño que el grosor en la parte intermedia. La posición de estampado predeterminada es una posición que delinea el perfil del parche adhesivo de manera que la región que corresponde a la parte periférica rectangular del parche adhesivo se podría incluir en el parche adhesivo. Además, la lámina así estampada se presiona entonces y se calienta contra una matriz de prensa calentada, para de tal modo formar en la misma una parte que sobresale en la esquina de la parte intermedia, o además formar una parte compuesta en el sitio que corresponde a la parte de conexión entre las partes que sobresalen. La forma de la matriz de prensa calentada depende de la forma del parche adhesivo que se formará, y como un ejemplo de la misma, se puede mencionar una forma plana según lo delimitado mediante dos rectángulos concéntricos. Para la producción continua de los parches adhesivos, una posición de estampado para formar las series de parches adhesivos se simula sobre la lámina precursora, y el prensado y estampado se pueden repetir continuamente produciendo de ese modo eficientemente los parches adhesivos a partir de la lámina precursora.

25 Al producir los parches adhesivos de la invención de acuerdo con el método mencionado anteriormente, preferentemente, en el prensado se utiliza una matriz de prensa calentada. El prensado con una matriz de prensa calentada ablanda por calor el soporte adyacente a la región presionada, por lo cual la capa adhesiva en la región presionada se mueve a las esquinas del parche adhesivo y a la parte de conexión entre las partes que sobresalen formadas para de tal modo promover la proyección en las esquinas y el gravado de la parte de conexión. La parte que sobresale y la parte compuesta formada mediante lo anterior pueden conservar la forma de las mismas mediante enfriamiento, por ejemplo, mediante enfriamiento espontáneo o similares.

35 La temperatura de la matriz de prensa calentada es preferentemente de 90°C a 180°C, más preferentemente de 120°C a 150°C. La presión en el prensado es preferentemente de  $1 \times 10^4 \text{ N/m}^2$  a  $1 \times 10^9 \text{ N/m}^2$ , más preferentemente de  $1 \times 10^6 \text{ N/m}^2$  a  $1 \times 10^8 \text{ N/m}^2$ . El tiempo de prensado es preferentemente de 0,05 segundos a 5 segundos, más preferentemente de 0,1 segundos a 1 segundo. Para formar la parte compuesta de conexión, la temperatura de la matriz de prensa varía dependiendo del grosor y de la composición de la capa adhesiva y de la forma, el grosor y el material del soporte, pero es preferentemente mayor. Por ejemplo, la temperatura de la matriz de prensa es de 110°C a 180°C, la presión en el prensado es de  $1 \times 10^6 \text{ N/m}^2$  a  $1 \times 10^8 \text{ N/m}^2$ , y el tiempo de prensado es de 0,05 segundos a 5 segundos. Para formar eficientemente la parte compuesta de conexión, preferentemente, la temperatura del lecho de prensa está dentro de un intervalo de 25°C a 50°C. Cuando la temperatura del lecho de prensa se controla para que esté dentro del intervalo anterior, se puede considerar que se puede evitar que la capa adhesiva tenga demasiada fluidez debido a la influencia sobre la misma de la matriz de prensa calentada en el prensado, y por lo tanto, la forma mencionada anteriormente del parche adhesivo se puede formar de tal modo eficientemente.

50 La distancia entre la matriz de prensa y el lecho de prensa es preferentemente el grosor total del soporte, la capa adhesiva en la parte periférica y el revestimiento de liberación  $\pm 10 \mu\text{m}$  más o menos.

55 El material de la matriz de prensa para el prensado no se define específicamente, pero preferentemente la matriz de prensa es una hecha de hierro. Una hecha de acero inoxidable se deformaría por el calor y sería difícil de trabajar. Una hecha de aluminio y una hecha de latón serían fáciles de trabajar pero podrían tener poca durabilidad de matriz, y por lo tanto frecuentemente serían desfavorables.

60 Después del prensado, el estampado para proporcionar los parches adhesivos se puede lograr de acuerdo con los métodos ordinarios que usan un láser, una cuchilla prensadora o similares. Se prefiere el uso de un conjunto de matriz de cuchilla prensadora (matriz macho y matriz hembra) que facilite el control de la dimensión de corte y la alineación de la posición y que proporcione buenos bordes de corte.

65 En el caso en el que el revestimiento de liberación tiene una parte extensible, solo el cuerpo de parche adhesivo se estampa primero, y después se estampa el revestimiento de liberación, de manera que se forma fácilmente la parte extensible. La longitud de la parte extensible se puede controlar al controlar la diferencia dimensional entre la matriz macho y la matriz hembra del conjunto de matriz de cuchilla prensadora. La parte dividida del revestimiento de liberación se puede formar al cortar por la mitad la parte intermedia del revestimiento de liberación con un rodillo de matriz para de tal modo introducir una línea de corte solamente en el revestimiento de liberación.

Preferiblemente, el parche adhesivo de la invención se envasa en un envase y se almacena como tal. El envase se puede producir al usar un material de envase usado generalmente para envasar los parches adhesivos. El material de envase incluye, por ejemplo, las películas de resinas poliolefínicas tales como la película de polietileno, película de polipropileno, película de polimetilpenteno, etc.; películas de resinas vinílicas tales como película de cloruro de polivinilo, película de cloruro de polivinilideno, película de alcohol de polivinilo, película de poliestireno, película de poliacrilonitrilo, película de ionómero, etc.; películas de resinas a base de poliésteres tales como película de tereftalato de polietileno, etc.; películas de resinas a base de poliamidas tales como película de nilón, etc.; películas de resinas celulósicas tales como celofán, etc.; películas de resinas de policarbonato, y sus películas laminadas, y además las películas laminadas de las mismas y aluminio. El envasado del parche adhesivo en el envase formado del material de envase anterior, y sellado de acuerdo con un método de sellado térmico conocido o similares.

### Ejemplos

La invención se describe con mayor detalle haciendo referencia a los siguientes Ejemplos y a los Ejemplos Comparativos; sin embargo, la invención no se limita mediante los siguientes Ejemplos.

<Preparación de la composición A que forma la capa adhesiva>

(i) 95 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo (de Toa Gosei), 5 partes en peso de ácido de acrílico (de Toa Gosei), 100 partes en peso de acetato de etilo y 0,2 partes en peso de peróxido de benzoílo ("NYSER BW", de NOF) se hicieron reaccionar en un matraz separable equipado con un condensador de reflujo, un agitador, un termómetro, un embudo de goteo y un conducto de introducción de nitrógeno, en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 15 horas, para preparar una disolución de adhesivo acrílico.

(ii) Con respecto a 40 partes en peso del contenido sólido de la disolución de adhesivo acrílico, 40 partes en peso de palmitato de isopropilo (de Croda Japan) como un componente líquido orgánico y 20 partes en peso de nitrato de isosorbida (de DKSH Japan) como fármaco, se mezclaron con la disolución. Además, como agente de reticulación, un agente de reticulación a base de isocianato ("CORONATE HL", de Nippon Polyurethane Industry) se mezcló en la disolución en una relación de 0,05% en peso con respecto al contenido sólido de la disolución de adhesivo acrílico, y el acetato de etilo se le añadió adicionalmente para el control de viscosidad para preparar una composición A que forma la capa adhesiva. <Preparación de la composición B que forma la capa adhesiva>

<Preparación de la composición B que forma la capa adhesiva>

Un poliisobutileno de alto peso molecular (peso molecular promedio en viscosidad =  $4 \times 10^6$ , "OPPANOL B200", de BASF), un poliisobutileno de peso molecular medio (peso molecular promedio en viscosidad =  $8,5 \times 10^4$ , "OPPANOL B15N", de BASF), como agente de pegajosidad, una resina de hidrocarburo saturado alicíclico ("ARCON P-100", de Arakawa Chemical Industry, punto de reblandecimiento (mediante el método de anillo y bola) =  $100 \pm 5^\circ\text{C}$ ), como un componente líquido orgánico, palmitato de isopropilo (de Croda Japan), y como un fármaco, tulobuterol (de Sumitomo Chemical), se mezclaron en hexano en una relación en peso de 15/20/25/30/10, y se procesaron para el control de viscosidad para preparar una composición B que forma la capa adhesiva.

<Preparación de la lámina adhesiva A>

La composición A que forma la capa adhesiva se aplicó sobre la cara de liberación de un revestimiento de liberación (grosor de 75  $\mu\text{m}$ ) formado de tereftalato de polietileno (en lo sucesivo éste se puede designar como "PET") de manera que el grosor de la capa adhesiva después de que se secó pudiera ser de 200  $\mu\text{m}$ , y entonces se secó con un secador (100°C, 3 minutos), formando de ese modo una capa adhesiva sobre el revestimiento de liberación. Después, como un soporte, un laminado de una película hecha con PET que tiene un grosor de 3,5  $\mu\text{m}$  y una tela no tejida hecha con PET que tiene un grosor de aproximadamente 35  $\mu\text{m}$  y un peso unitario de 12  $\text{g/m}^2$  (grosor total, aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ ) se adhirieron bajo presión a la cara del revestimiento formada por la capa adhesiva manteniéndose la tela no tejida hecha de PET de cara a la capa adhesiva, preparando de ese modo una lámina adhesiva. La lámina adhesiva se mantuvo estáticamente en una cámara termostática a 70°C durante 48 horas para promover de ese modo la reacción de reticulación de la capa adhesiva. El revestimiento de liberación solo de la lámina adhesiva que se preparó de ese modo se cortó a lo largo de una línea ondulada, preparando de ese modo una lámina adhesiva A que tiene una parte dividida.

<Preparación de la lámina adhesiva B>

La composición B que forma la capa adhesiva se aplicó sobre la cara de liberación de un revestimiento de liberación hecho de PET (grosor 75  $\mu\text{m}$ ) de manera que el grosor de la capa adhesiva después de que se secó pudiera ser de 200  $\mu\text{m}$ , y entonces se secó con un secador (70°C, 2 minutos), formando de ese modo una capa adhesiva sobre el revestimiento de liberación. Como un soporte, un laminado de una película hecha de PET que tiene un grosor de 3,5

5  $\mu\text{m}$  y una tela no tejida hecha de PET que tiene un grosor de aproximadamente  $35 \mu\text{m}$  y un peso unitario de  $12 \text{ g/m}^2$  (grosor total, aproximadamente  $40 \mu\text{m}$ ) se adhirieron bajo presión a la cara del revestimiento formada por la capa adhesiva manteniéndose la tela no tejida hecha de PET de cara a la capa adhesiva, preparando de ese modo una lámina adhesiva. El revestimiento de liberación solo de la lámina adhesiva que se preparó de ese modo se cortó a lo largo de una línea ondulada, preparando de ese modo una lámina adhesiva B que tiene una parte dividida.

#### <Preparación de la lámina adhesiva C>

10 La composición A que forma la capa adhesiva se aplicó sobre la cara de liberación de un revestimiento de liberación hecho de PET (grosor  $75 \mu\text{m}$ ) de manera que el grosor de la capa adhesiva después de que se secó pudiera ser de  $180 \mu\text{m}$ , y entonces se secó con un secador ( $100^\circ\text{C}$ , 3 minutos), produciendo de ese modo un laminado A que tiene la capa adhesiva laminada sobre el revestimiento de liberación. Un laminado de una película hecha de PET que tiene un grosor de  $3,5 \mu\text{m}$  y una tela no tejida hecha de PET que tiene un grosor de aproximadamente  $35 \mu\text{m}$  y un peso unitario de  $12 \text{ g/m}^2$  (grosor total, aproximadamente  $40 \mu\text{m}$ ) se utilizó como un soporte, y la composición A que forma la capa adhesiva se aplicó sobre el lado de tela no tejida hecha de PET del laminado de manera que el grosor de la capa adhesiva después de que se secó pudiera ser de  $60 \mu\text{m}$  y la anchura de la misma pudiera ser de  $10 \text{ mm}$ , y se secó con un secador ( $100^\circ\text{C}$ , 3 minutos), produciendo de ese modo un laminado B que tiene la capa adhesiva laminada sobre el soporte. El laminado A y el laminado B se adhirieron juntos bajo presión de manera que los lados de la capa adhesiva de los dos pudieran estar opuestos, produciendo de ese modo una lámina adhesiva. La lámina adhesiva se mantuvo estáticamente en una cámara termostática a  $70^\circ\text{C}$  durante 48 horas para promover de ese modo la reacción de reticulación de la capa adhesiva. La parte intermedia del revestimiento de liberación que corresponde al laminado B (parte gruesa) de la lámina adhesiva preparada se cortó a lo largo de una línea ondulada, produciendo de ese modo una lámina adhesiva C que tiene una parte dividida.

#### 25 <Preparación de la lámina adhesiva D>

30 La composición B que forma la capa adhesiva se aplicó sobre la cara de liberación de un revestimiento de liberación hecho de PET (grosor de  $75 \mu\text{m}$ ) de manera que el grosor de la capa adhesiva después de secarse pudiera ser de  $180 \mu\text{m}$ , y entonces se secó con un secador ( $70^\circ\text{C}$ , 2 minutos), produciendo de ese modo un laminado C que tiene la capa adhesiva laminada sobre el revestimiento de liberación. Un laminado de una película hecha de PET que tiene un grosor de  $3,5 \mu\text{m}$  y una tela no tejida hecha de PET que tiene un grosor de aproximadamente  $35 \mu\text{m}$  y un peso unitario de  $12 \text{ g/m}^2$  (grosor total, aproximadamente  $40 \mu\text{m}$ ) se utilizó como un soporte, y la composición B que forma la capa adhesiva se aplicó sobre el lado de tela no tejida hecha de PET del laminado de manera que el grosor de la capa adhesiva después de secarse pudiera ser de  $60 \mu\text{m}$  y la anchura del mismo pudiera ser de  $10 \text{ mm}$ , y se secó con un secador ( $70^\circ\text{C}$ , 2 minutos), para produciendo de ese modo un laminado D que tiene la capa adhesiva laminada sobre el soporte. El laminado C y el laminado D se adhirieron juntos bajo presión de manera que los lados de la capa adhesiva de los dos pudieran estar opuestos, produciendo de ese modo una lámina adhesiva. La parte intermedia del revestimiento de liberación que corresponde al laminado D (parte gruesa) de la lámina adhesiva preparada se cortó a lo largo de una línea ondulada, produciendo de ese modo una lámina adhesiva D que tiene una parte dividida.

#### 40 <Producción del parche adhesivo>

##### 45 [Ejemplo 1]

La lámina adhesiva A se colocó en un lecho de prensa que tiene una temperatura superficial de  $30^\circ\text{C}$ . Usando una matriz de prensa rectangular calentada (dimensión externa:  $32 \text{ mm} \times 32 \text{ mm}$ , radio de la parte curvada arqueada (más adelante designada como simplemente "R"):  $5 \text{ mm}$ , dimensión interna:  $28 \text{ mm} \times 28 \text{ mm}$ , R:  $1 \text{ mm}$ , hecha de hierro), la superficie de soporte de la lámina adhesiva A se calentó bajo presión (temperatura de calentamiento:  $150^\circ\text{C}$ , presión de la matriz de prensa:  $2 \times 10^7 \text{ N/m}^2$ , tiempo de calentamiento y prensado:  $0,3$  segundos) de manera que la parte dividida del revestimiento de liberación pudiera estar casi en el centro del parche adhesivo. Usando una cuchilla prensadora, el cuerpo del parche adhesivo y el revestimiento de liberación se estamparon juntos desde la lámina adhesiva A calentada y prensada de manera que la región calentada y prensada pudiera corresponder a la parte periférica del parche adhesivo que se obtendrá más adelante, produciendo de ese modo un parche adhesivo del Ejemplo 1.

##### 55 [Ejemplo 2]

60 Un parche adhesivo del Ejemplo 2 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1, salvo que las condiciones de calentamiento y presión se cambiaron a: una temperatura de calentamiento de  $100^\circ\text{C}$ , una presión de la matriz de prensa de  $2 \times 10^7 \text{ N/m}^2$ , y un tiempo de calentamiento y prensado de  $0,3$  segundos.

**[Ejemplo 3]**

Un parche adhesivo del Ejemplo 3 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1, para el cual, sin embargo, se utilizó la lámina adhesiva B en lugar de la lámina adhesiva A.

**[Ejemplo 4]**

Un parche adhesivo del Ejemplo 4 se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 2, para el cual, sin embargo, se utilizó la lámina adhesiva B en lugar de la lámina adhesiva A.

**[Ejemplo 1 Comparativo]**

Un parche adhesivo del Ejemplo 1 Comparativo se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1, para el cual, sin embargo, se omitió el tratamiento de calentamiento y prensado con la matriz de prensa.

**[Ejemplo 2 Comparativo]**

Un parche adhesivo del Ejemplo 2 Comparativo se produjo al estampar la lámina adhesiva C para tener una forma plana, como en el Ejemplo 1 Comparativo.

**[Ejemplo 3 Comparativo]**

Un parche adhesivo del Ejemplo 3 Comparativo se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 3, para el cual, sin embargo, se omitió el tratamiento de calentamiento y prensado con la matriz de prensa.

**[Ejemplo 4 Comparativo]**

Un parche adhesivo del Ejemplo 4 Comparativo se produjo al estampar la lámina adhesiva D para tener una forma plana, como en el Ejemplo 2 Comparativo.

<Envasado del parche adhesivo>

El parche adhesivo de los Ejemplos 1 y 2 y de los Ejemplos 1 y 2 Comparativos se cerró herméticamente y envasó en un envase (dimensión externa: 95 mm x 95 mm, dimensión interna: 85 mm x 85 mm) formado de un material de envase cuya capa externa fue una película de PET que tiene un grosor de 12 µm, la capa interna fue una película de resina a base de poliacrilonitrilo que tiene un grosor de 30 µm, y la capa central fue aluminio que tiene un grosor de 7 µm. El parche adhesivo de los Ejemplos 3 y 4 y de los Ejemplos 3 y 4 Comparativos se cerró herméticamente y se envasó en un envase formado del material de envase mencionado anteriormente y que tiene una dimensión externa de 65 mm x 65 mm y una dimensión interna: 55 mm x 55 mm.

**[Ejemplo 1 de Ensayo] Evaluación de la forma del parche adhesivo:**

Se observó la forma plana del parche adhesivo de los Ejemplos 1 a 4 y de los Ejemplos 1 a 4 Comparativos. Además, el parche adhesivo se congeló en nitrógeno líquido y se extrajo rápidamente, y se cortó con una cuchilla recortadora a baja temperatura en la dirección vertical de la cara del soporte (6). Usando un microscopio digital, se observó la cara de corte para medir cada grosor (grosor total del soporte (6), de la capa adhesiva (7) y del revestimiento de liberación (8) en la parte periférica (1), parte intermedia (2), parte que sobresale (3) y en la parte compuesta de conexión (4). Al mismo tiempo, se midió la anchura de la parte periférica (1). Los resultados se muestran en la Tabla 1, y en las figuras 1 a 6.

Tabla 1

Muestra	Forma del parche adhesivo	Parte que sobresale		Parte compuesta de conexión		Parte intermedia		Parte periférica	
		Posición, número, forma	Relación de área de grosor ocupada (µm) (%)	Anchura del grosor (µm)	Grosor (µm)	Grosor (µm)	Anchura (mm)	Grosor (µm)	Anchura (mm)
Ejemplo 1	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	en las esquinas de la parte intermedia, cuatro, forma semilunar	16	520	400	1.5	310	120	2
Ejemplo 2	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	en las esquinas de la parte intermedia, cuatro, forma semilunar	11	460	-	-	310	180	2
Ejemplo 1 Comparativo	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	ninguna	-	-	-	-	310	-	-
Ejemplo 2 Comparativo	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	en la parte dividida del revestimiento de liberación, tipo banda (anchura de 10 mm)	34	340	-	-	280	-	-
Ejemplo 3	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	en las esquinas de la parte intermedia, cuatro, forma semilunar	16	510	380	1.5	300	120	2
Ejemplo 4	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	en las esquinas de la parte intermedia, cuatro, forma semilunar	11	460	-	-	300	180	2
Ejemplo 3 Comparativo	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	ninguna	-	-	-	-	300	-	-
Ejemplo 4 Comparativo	Rectángulo (cuadrado de 30 mm) R = 3 mm	en la parte dividida del revestimiento de liberación, tipo banda (anchura de 10 mm)	34	340	-	-	280	-	-

\* En la Tabla, "forma semilunar" significa una forma semilunar redondeada en la esquina

La figura 1 muestra esquemáticamente la forma plana del parche adhesivo del Ejemplo 1. Las figuras 2(a) y (b) muestran cada una esquemáticamente el perfil de la sección transversal del parche adhesivo del Ejemplo 1, según lo cortado desde la superficie de soporte (6) en la dirección vertical a lo largo de la línea I-I y la línea II-II, respectivamente, en la figura 1. Como es evidente a partir de la Tabla 1 y de las figuras 1 y 2, el parche adhesivo de este Ejemplo tiene una parte periférica (1) que tiene una anchura de 2 mm y una parte intermedia (2) dentro de la parte periférica. La forma externa del parche adhesivo es un rectángulo (30 mm x 30 mm) redondeado en las esquinas del mismo (R = 3 mm), y en el contorno del mismo, la relación de la longitud total de las partes curvadas a la longitud total de las partes lineales fue de aproximadamente 19,6%. Cada forma plana del soporte (6), del revestimiento de liberación (8) y de la capa adhesiva (7) fue también un rectángulo redondeado en las esquinas, y la forma plana de la parte intermedia (2) fue también un rectángulo redondeado en las esquinas. En cada esquina del mismo, el parche adhesivo rectangular tiene una parte que sobresale semilunar (3) redondeada en la esquina del mismo, teniendo por lo tanto cuatro de tales partes que sobresalen en total. Entre las partes que sobresalen adyacentes (3), el parche adhesivo tuvo una parte compuesta de conexión de tipo banda (4) en la cual el grosor del parche adhesivo fue más pequeño que el grosor del parche adhesivo en la parte que sobresale (3). Además, la parte dividida (5) del revestimiento de liberación se dispuso así para no solaparse con las cuatro partes que sobresalen (3). La parte que sobresale (3) y la parte compuesta de conexión (4) se formaron mediante el cambio en el grosor de la capa adhesiva (7) en la superficie lateral del soporte (6) del parche adhesivo.

Después, la figura 3 muestra esquemáticamente la forma plana del parche adhesivo del Ejemplo 2. Las figuras 4(a) y (b) muestran cada una esquemáticamente el perfil de la sección transversal del parche adhesivo del Ejemplo 2, según lo cortado desde la superficie del soporte (6) en la dirección vertical a lo largo de la línea I-I y la línea II-II, respectivamente, en la figura 3. Como es evidente a partir de la Tabla 1 y de las figuras 3 y 4, la forma y similares del parche adhesivo de este Ejemplo fueron iguales que la forma y similares del parche adhesivo del Ejemplo 1 salvo que el primero no tuvo la parte compuesta de conexión de tipo banda (4) entre las partes que sobresalen adyacentes (3).

Por otra parte, según lo que se mostró en la Tabla 1, cada forma externa del parche adhesivo y similares del Ejemplo 1 Comparativo tuvo una forma plana rectangular redondeada en las esquinas del mismo. Sin embargo, el parche adhesivo que se produce en la presente no tuvo la parte periférica (1) y la parte intermedia interna (2) que tuvo el parche adhesivo del Ejemplo 1, y además, el parche adhesivo que se produce en la presente no tuvo la parte que sobresale (3) en la parte de esquina del rectángulo del mismo. En el contorno de la forma externa del parche adhesivo de este Ejemplo Comparativo, la relación de la longitud total de las partes curvadas a la longitud total de las partes lineales fue de aproximadamente 19,6%, y estuvo en el mismo nivel que en el parche adhesivo del Ejemplo 1.

La figura 5 muestra esquemáticamente la forma plana del parche adhesivo del Ejemplo 2 Comparativo. Las figuras 6(a) y (b) muestran cada una esquemáticamente el perfil de la sección transversal del parche adhesivo del Ejemplo 2 Comparativo, según lo cortado a partir de la superficie del soporte (6) en la dirección vertical a lo largo de la línea I-I y la línea II-II, respectivamente, en la figura 5. Como es evidente a partir de la Tabla 1 y de las figuras 5 y 6, cada forma externa del parche adhesivo y similares del Ejemplo 2 Comparativo tuvo una forma plana rectangular redondeada en las esquinas del mismo, y tuvo la parte que sobresale (3) que tiene una anchura de 10 mm, en los cuales, sin embargo, la parte que sobresale (3) se dispuso en la parte dividida (5) del revestimiento de liberación. En el contorno de la forma externa del parche adhesivo de este Ejemplo Comparativo, la relación de longitud total de las partes curvadas a la longitud total de las partes lineales fue de aproximadamente 19,6%, y estuvo en el mismo nivel que en el parche adhesivo del Ejemplo 1.

Después, según lo que se mostró en la Tabla 1, la forma y otros del parche adhesivo del Ejemplo 3 fueron iguales que la forma y otros del parche adhesivo del Ejemplo 1; y la forma y otros del parche adhesivo del Ejemplo 4 fueron iguales que la forma y otros del parche adhesivo del Ejemplo 2.

También según lo evidente a partir de la Tabla 1, similarmente al parche adhesivo del Ejemplo 1 Comparativo, el parche adhesivo del Ejemplo 3 Comparativo no tuvo la parte periférica (1), la parte intermedia interna (2) y las partes que sobresalen (3) en las esquinas del rectángulo. Similarmente al parche adhesivo del Ejemplo 2 Comparativo, el parche adhesivo del Ejemplo 4 Comparativo tuvo la parte que sobresale (3) que tiene una anchura de 10 mm, en el cual, sin embargo, la parte que sobresale se colocó en la parte dividida (5) del revestimiento de liberación. En el contorno de la forma externa del parche adhesivo de estos Ejemplos Comparativos, la relación de la longitud total de las partes curvadas a la longitud total de las partes lineales fue de aproximadamente 19,6%, y estaba en el mismo nivel que en el parche adhesivo del Ejemplo 1.

#### **[Ejemplo 2 de Ensayo] Evaluación de la cantidad de fármaco expulsada del parche adhesivo:**

El parche adhesivo de los Ejemplos 1 a 4 y de los Ejemplos 1 a 4 Comparativos se almacenó a 60°C durante 1 mes, y entonces en el envase en el cual el parche adhesivo se había envasado, el fármaco que se adhirió al material del envase se extrajo con metanol y se cuantificó a través de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). En la Tabla 2 se muestra La relación de la cantidad de fármaco que se adhiere al envase a la cantidad de fármaco en el parche adhesivo de los Ejemplos y de los Ejemplos Comparativos.

Tabla 2

Muestra	Cantidad de fármaco adherido al envase ( $\mu\text{g}/\text{bolsa}$ )	Relación de fármaco adherido al envase a fármaco contenido en el parche adhesivo (%)
Ejemplo 1	68	0,2
Ejemplo 2	123	0,4
Ejemplo 1 Comparativo	514	1,6
Ejemplo 2 Comparativo	826	2,8
Ejemplo 3	14	0,1
Ejemplo 4	22	0,1
Ejemplo 3 Comparativo	90	0,5
Ejemplo 4 Comparativo	123	0,7

5 La Tabla 2 muestra que, en los parches adhesivos de los Ejemplos 1 y 2, la cantidad de nitrato de isosorbida que se adhirió al envase fue 1/4 o menos, en comparación con aquella en los parches adhesivos de los Ejemplos 1 y 2 Comparativos. También en los parches adhesivos de los Ejemplos 3 y 4, la cantidad de tulobuterol que se adhirió al envase fue de 1/5 o menos de la cantidad del mismo en los parches adhesivos de los Ejemplos 3 y 4 Comparativos. En los parches adhesivos de los Ejemplos 2 y 4 Comparativos, que tuvieron la parte que sobresale (3) en la parte dividida (5), no solo fue notable que el fármaco se expulsó del área expuesta de la capa adhesiva en el borde de la parte periférica del parche adhesivo sino también que el fármaco se expulsó del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida (5), y por lo tanto, la relación del fármaco que se adhirió al envase fue alta. Los resultados en la Tabla 2 confirman que en los parches adhesivos de la invención, no solo se evitó favorablemente que el fármaco se expulsara del área expuesta de la capa adhesiva en el borde de la parte periférica del parche adhesivo sino también que el fármaco se expulsara del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida (5).

#### [Ejemplo de 3 Ensayo] Evaluación de la retirada fácil del parche adhesivo del envase:

20 El parche adhesivo de los Ejemplos 1 a 4 y de los Ejemplos 1 a 4 Comparativos se almacenó a 60°C durante 1 mes, según se envasó en un envase. Después, el envase se abrió al cortar con las tijeras dos lados del mismo. Desde la parte abierta, el parche adhesivo se retiró al presionar la esquina del mismo, y se evaluó para determinar la facilidad para retirar el parche adhesivo del envase, de acuerdo con los siguientes criterios de evaluación con 1 a 5 puntos de evaluación. Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 3.

25 <Criterios de evaluación>

- 5: Extremadamente fácil de retirar.
- 4: Ligeramente atrapado, pero es posible retirarlo.
- 3: Atrapado, pero es posible retirarlo.
- 2: Visiblemente atrapado, pero es posible retirarlo.
- 35 1: El parche adhesivo está adherido al envase y fue difícil retirarlo.

Tabla 3

Muestra	Facilidad para retirar el parche adhesivo del envase
Ejemplo 1	5
Ejemplo 2	4
Ejemplo 1 Comparativo	1
Ejemplo 2 Comparativo	1
Ejemplo 3	5
Ejemplo 4	4
Ejemplo 3 Comparativo	1
Ejemplo 4 Comparativo	1

40 Como puede apreciarse a partir de la Tabla 3, los parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 4 fueron fáciles de retirar del envase, pero los parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 4 Comparativos se adhirieron a la superficie interna del envase y fueron difíciles de retirar del envase. Los parches adhesivos de los Ejemplos 1 y 3 tuvieron la parte compuesta de conexión (4), y por lo tanto fueron más fáciles de retirar del envase que los parches adhesivos de los Ejemplos 2 y 4 que no tienen la parte compuesta de conexión (4).

45

**[Ejemplo 4 de ensayo] Evaluación de la expulsión o separación de los componentes de la capa adhesiva del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida y en el borde periférico del parche adhesivo:**

El parche adhesivo que se retiró del envase en el Ejemplo 3 de Ensayo se comprobó visualmente para determinar el estado de expulsión o separación de los componentes de la capa adhesiva del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida (5) y en el borde periférico del parche adhesivo, y se evaluó según los siguientes criterios de evaluación con 1 a 5 puntos de evaluación. Los resultados de la evaluación se muestran en la Tabla 4.

<Criterios de evaluación>

5: En el área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida y en el borde periférico del parche adhesivo, absolutamente ningún componente de la capa adhesiva se expulsó o se separó.

4: De la longitud completa del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida y en el borde periférico del parche adhesivo, los componentes de la capa adhesiva se expulsaron o se separaron en menos de 1/4.

3: De la longitud completa del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida y en el borde periférico del parche adhesivo, los componentes de la capa adhesiva se expulsaron o se separaron en 1/4 a menos de 1/2.

2: De la longitud completa del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida y en el borde periférico del parche adhesivo, los componentes de la capa adhesiva se expulsaron o se separaron en 1/2 a menos de 3/4.

1: De la longitud completa del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida y en el borde periférico del parche adhesivo, los componentes de la capa adhesiva se expulsaron o se separaron en 3/4 o más.

Tabla 4

Muestra	Expulsión o separación de los componentes de la capa adhesiva	
	Parte dividida	Borde periférico del parche adhesivo
Ejemplo 1	5	5
Ejemplo 2	5	4
Ejemplo 1 Comparativo	2	1
Ejemplo 2 Comparativo	1	1
Ejemplo 3	5	5
Ejemplo 4	5	4
Ejemplo 3 Comparativo	3	1
Ejemplo 4 Comparativo	2	1

Como puede apreciarse a partir de la Tabla 4, en los parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 4, los componentes de la capa adhesiva se expulsaron o separaron poco del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida (5) y en el borde periférico del parche adhesivo. Por otra parte, en los parches adhesivos de los Ejemplos 1 a 4 Comparativos, los componentes de la capa adhesiva se expulsaron o se separaron visiblemente del área expuesta de la capa adhesiva y en el borde periférico del parche adhesivo, y especialmente en los parches adhesivos de los Ejemplos 2 y 4 Comparativos, los componentes de la capa adhesiva también se expulsaron o se separaron visiblemente del área expuesta de la capa adhesiva en la parte dividida (5) en comparación con los parches adhesivos de los Ejemplos 1 y 3 Comparativos.

Aunque la invención se ha descrito con detalle y haciendo referencia a las formas de realización específicas de la misma, será evidente para el experto en la materia que pueden introducirse varios cambios y modificaciones en la misma sin apartarse del alcance de la invención. Esta solicitud se basa en la solicitud de patente japonesa nº 2010-043100 presentada el 26 de febrero de 2010, incorporándose como referencia en la presente sus contenidos completos.

**Aplicabilidad industrial**

Según lo descrito con detalle anteriormente de acuerdo con la invención, se proporciona un parche adhesivo que contiene un fármaco distinto al bisoprolol y se evita que el fármaco y otros componentes de la capa adhesiva se expulsen o separen del área expuesta de la capa adhesiva tal como el borde del parche adhesivo o la parte dividida. Como resultado, cuando el parche adhesivo se envasa en un envase y se almacena en el envase durante un largo período de tiempo, se evita que el parche adhesivo se adhiera a la cara interna del envase y se evita que se reduzca el contenido de fármaco en el parche adhesivo durante el almacenamiento. Además, la invención proporciona un parche adhesivo que se puede retirar fácilmente del envase, y mientras está adherido a la piel, se reduce la oportunidad de que el parche adhesivo se frote contra la ropa y otros, y por lo tanto el borde del mismo difícilmente

se desprende y el parche adhesivo puede tener una suficiente capacidad adhesiva a la piel y difícilmente se desprende de la superficie cutánea.

**Descripción de las referencias numéricas**

5	1 Parte periférica
	2 Parte intermedia
10	3 Parte que sobresale
	4 Parte compuesta de conexión
	5 Parte dividida
15	6 Soporte
	7 Capa adhesiva
20	8 Revestimiento de liberación

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Parche adhesivo que comprende un soporte, una capa adhesiva que contiene un fármaco que excluye al bisoprolol y dispuesta sobre por lo menos un lado del soporte, y un revestimiento de liberación dispuesto sobre un lado de la capa adhesiva opuesto al lado de la misma sobre el que está dispuesto el soporte,
- 10 en el que el soporte, el revestimiento de liberación y la capa adhesiva presentan cada uno una forma plana rectangular y el parche adhesivo en conjunto presenta una forma plana rectangular, y
- 10 en el que, en una esquina del parche adhesivo, el parche adhesivo comprende una parte que sobresale sobre una superficie lateral de soporte del mismo formada engrosando el soporte y/o engrosando la capa adhesiva.
- 15 2. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que el parche adhesivo comprende una parte periférica y una parte intermedia que presentan una forma plana rectangular, y en el que un grosor del parche adhesivo en la parte periférica es más pequeño que un grosor del parche adhesivo en la parte intermedia, y la parte que sobresale se coloca en una esquina de la parte intermedia.
- 20 3. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que el parche adhesivo comprende por lo menos dos partes que sobresalen y comprende, entre dichas partes que sobresalen adyacentes, una parte compuesta de conexión de tipo banda en la que un grosor del parche adhesivo es más pequeño que un grosor del parche adhesivo en las partes que sobresalen.
- 25 4. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que la parte que sobresale presenta una forma plana que es triangular, trapezoidal, semilunar o semicircular.
5. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que el revestimiento de liberación comprende una parte dividida que no atraviesa la parte que sobresale.
- 30 6. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva contiene un componente líquido orgánico.
7. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva no está reticulada.

FIG. 1

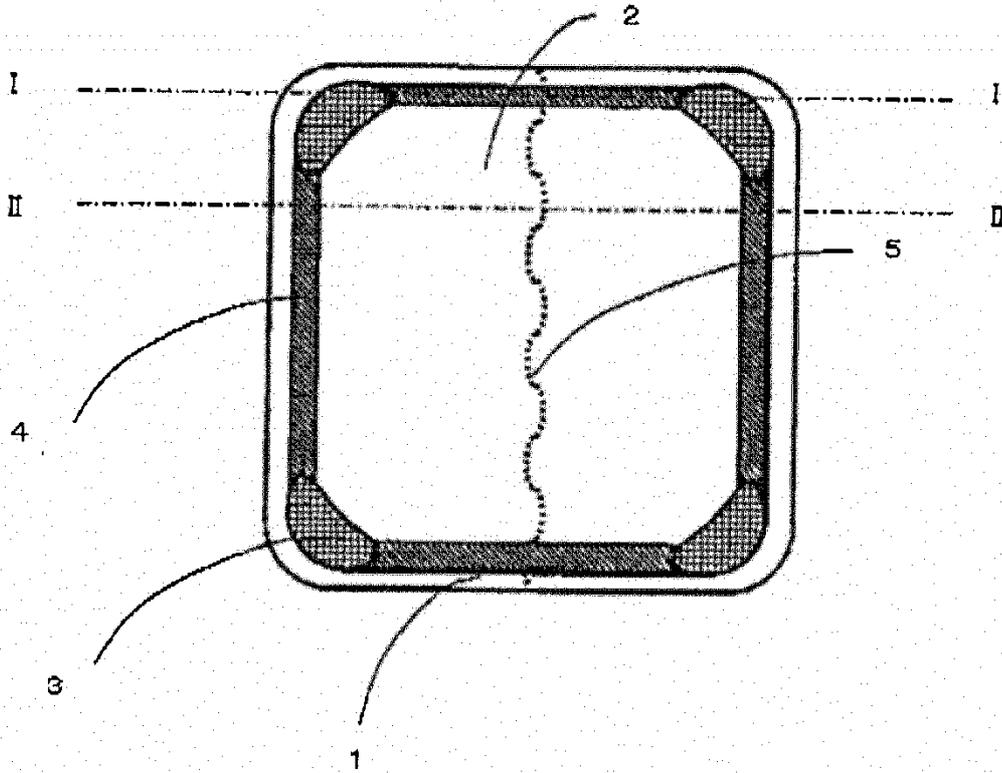


FIG. 2

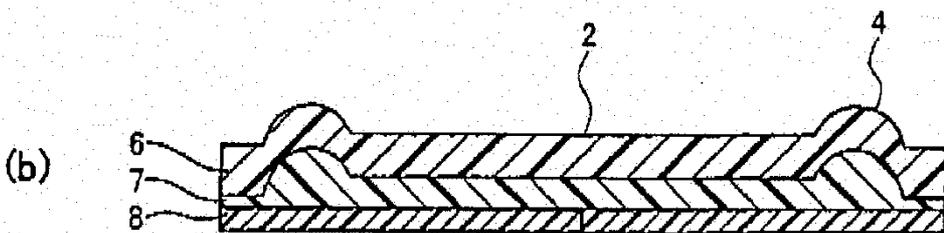
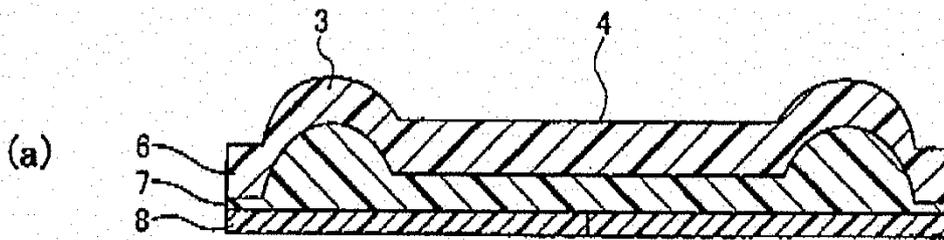


FIG. 3

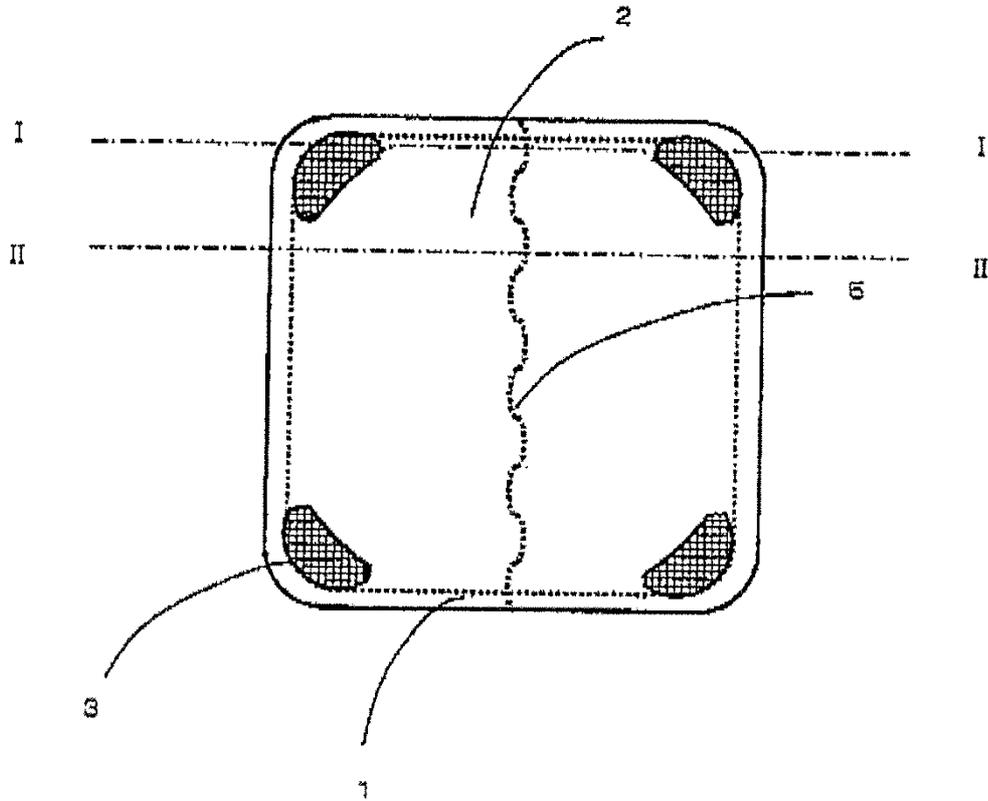


FIG. 4

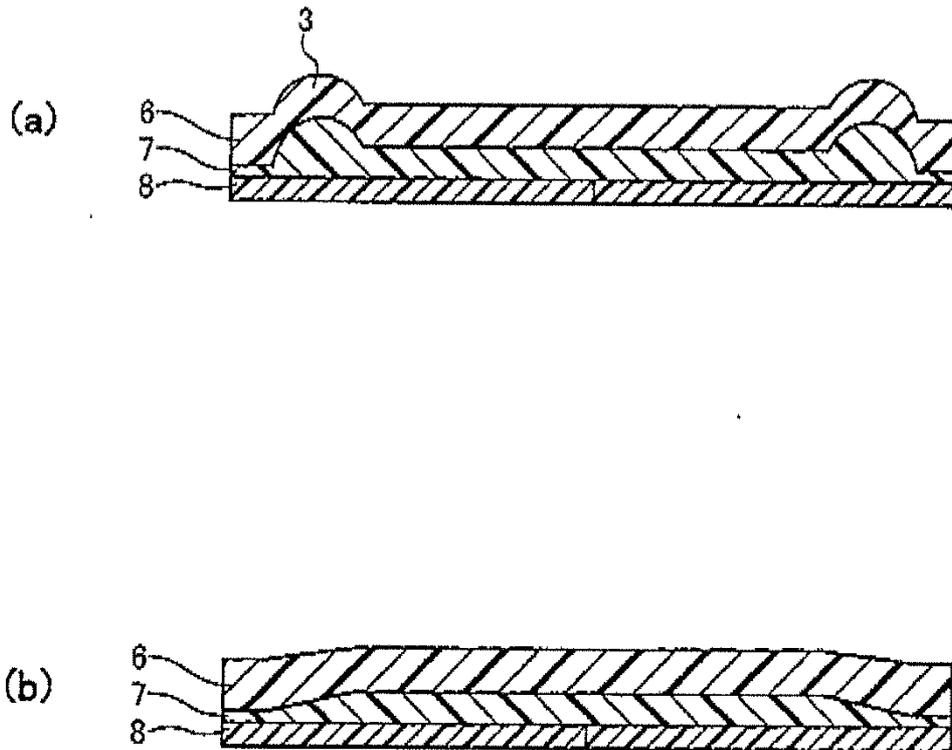


FIG. 5

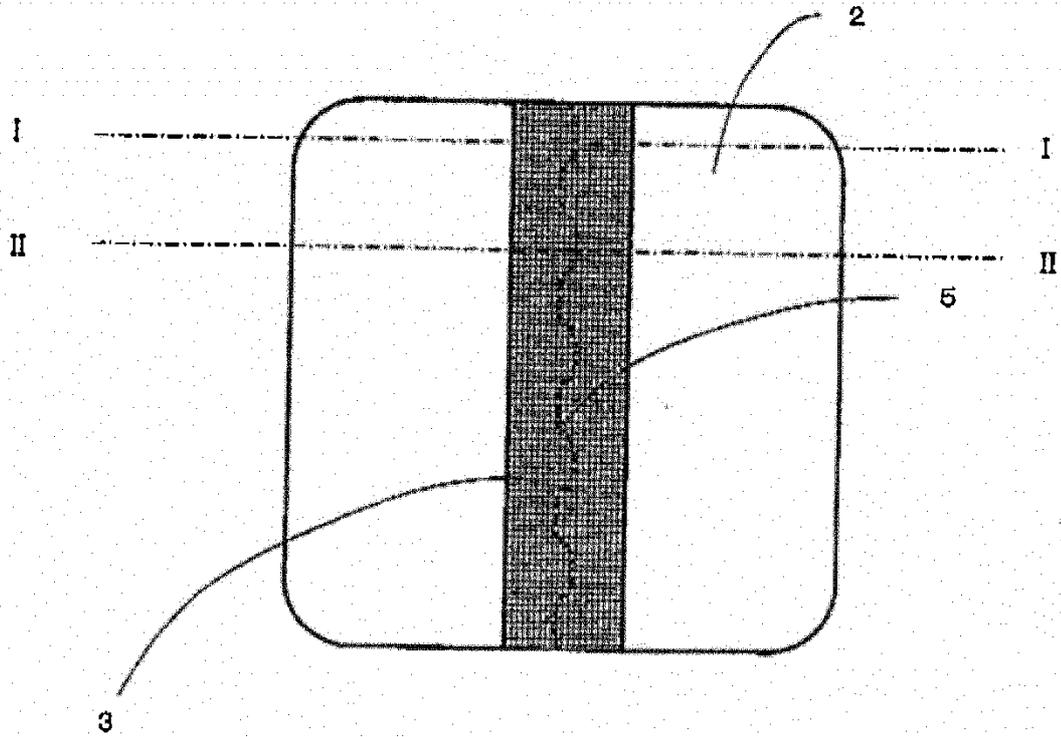


FIG. 6

