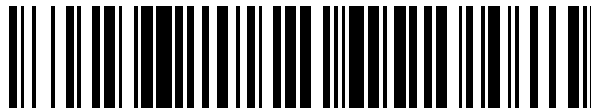


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 590**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2010 E 10153152 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2223686**

54 Título: **Parche y preparación de parche**

30 Prioridad:

10.02.2009 JP 2009028903

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

29.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TERASHI, SACHIKO;
HANATANI, AKINORI;
AKEMI, HITOSHI y
IWAO, YOSHIHIRO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 644 590 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 y preparación de parche

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a una preparación de parche que comprende un parche para la piel de baja estirabilidad que tiene un soporte y una capa adhesiva que contiene fármacos. La preparación de parche que tiene baja estirabilidad puede estar adherida continuamente a la piel durante un tiempo largo sin desprendimiento indeseable ni caída de la piel notable debida a diversos factores durante la adhesión.

Antecedentes de la invención

10 Las preparaciones de parche que tienen una forma exterior rectangular son conocidas convencionalmente. Sin embargo, el parche puede desprenderse indeseablemente y caerse de la piel notablemente debido a diversos factores durante la adhesión. Como referencias que tratan sobre los problemas de desprendimiento indeseable, por ejemplo, pueden mencionarse las siguientes referencias.

15 El documento JP-A-2000-109427 (documento de patente 1) describe un parche que tiene una capa adhesiva que contiene agua formada sobre una superficie de un soporte y un soporte que tiene una forma exterior atípica, y enseña que tal parche muestra buena adhesividad incluso sobre una superficie de piel curvada y no se desprende fácilmente de la misma.

Además, el documento JP-A-2000-297033 (documento de patente 2) describe un parche que tiene una capa adhesiva que contiene agua formada sobre una superficie de un soporte, y una forma exterior rectangular con esquinas redondas. Se enseña en el mismo que tal redondez impide el desprendimiento fácil.

20 Para incluso tales parches, sin embargo, cuando el parche está adherido durante un tiempo largo a la piel cubierta con ropa, el parche puede desprenderse debido a la fricción con la ropa. Además, los parches de las referencias mencionadas anteriormente tienen alta estirabilidad, y una operación de desprendimiento necesaria cuando se desea el desprendimiento es relativamente dificultosa. Las referencias no enseñan ningún medio de solución para proporcionar un parche con baja estirabilidad en donde el desprendimiento de la piel sea suprimido suficientemente, incluso cuando está adherido durante un tiempo largo a la piel cubierta con ropa.

El documento US-A-3.528.416 describe una venda hecha con polietileno celular con esquinas redondas.

El documento EP-A-1491219 describe un yeso de primeros auxilios con extremos redondos.

El documento WO-A-2007/065427 describe un parche de tabaco con esquinas redondas y un reservorio.

30 El documento EP-A-0569862 describe un parche con el mismo soporte que en la presente invención, es decir, una película laminada de poli(tereftalato de etileno) no poroso y tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) poroso.

Compendio de la invención

35 La presente invención se ha hecho en vista de tal situación, y el problema a ser solucionado es la provisión de un parche y una preparación de parche como se definen en las reivindicaciones adjuntas que tienen baja estirabilidad, que pueden estar adheridos continuamente a la piel durante un tiempo largo sin desprendimiento indeseable ni caída de la piel notable debida a diversos factores durante la adhesión.

Los presentes inventores han trabajado sobre el problema de que un parche de baja estirabilidad no puede evitar un desprendimiento indeseable incluso cuando la forma exterior del mismo tiene esquinas redondas, y encontraron inesperadamente que un desprendimiento indeseable del parche puede ser suprimido suficientemente asegurando la sección de línea recta de su forma exterior, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

40 La presente invención está dirigida a

1. Una preparación de parche que comprende un parche para la piel de baja estirabilidad que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre una superficie del soporte, en donde

la forma exterior plana del parche forma un polígono y las esquinas del parche son redondas,

45 la relación P de la longitud total W (mm) de las secciones curvadas de la forma exterior plana del parche a la longitud total S (mm) de las secciones de línea recta de la forma exterior plana del parche (W/S) no es más que 1,22,

las secciones curvadas están aproximadas por un arco circular,

el radio R (mm) del arco circular no es menos que 0,5 mm,

dos secciones de línea recta adyacentes emparedan una sección curvada de la forma exterior plana,

el soporte es una película laminada de una película de poli(tereftalato de etileno) no poroso de 1,5 - 6 μm de grosor y una tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) poroso,

la capa adhesiva está formada sobre la cara de la película porosa, y

5 la capa adhesiva contiene un fármaco.

2. La preparación de parche según 1, en donde la tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) tiene un peso de tela de 6 - 12 g/m^2 .

Según la presente invención, el parche tiene baja estirabilidad, y la forma exterior del parche tiene una longitud total de las secciones de línea recta y una longitud total de las secciones curvadas en una relación predeterminada. Como resultado, independientemente de la baja estirabilidad, un desprendimiento indeseable del parche no ocurre fácilmente incluso cuando está adherido a la piel debajo de la ropa durante un tiempo largo. Además, dado que el parche tiene baja estirabilidad, tiene un cierto nivel de rigidez, puede ser adherido a la piel con facilidad, y puede ser desprendido fácilmente cuando así se desee. Dado que tal parche permite un control estricto del tiempo de adhesión y desprendimiento, puede usarse ampliamente para un parche, así como particularmente superior para una preparación de parche destinada a controlar estrictamente la dosis de un fármaco.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista esquemática en sección de una realización del parche usado en la presente invención, en donde 1 es un soporte, 2 es una capa adhesiva, 3 es un forro desprendible, y 4 es un parche.

La Fig. 2 es una vista esquemática en plano de una realización del parche usado en la presente invención, en donde 4 es un parche, 5 es una sección curvada, 6 y 7 son secciones de línea recta, 8 y 9 son extensiones, 10 es el punto donde se cruzan las extensiones, y 11 es el radio R.

La Fig. 3 es una vista esquemática en plano de otra realización del parche usado en la presente invención, en donde 4 es un parche, 5 es una sección curvada, 6 y 7 son secciones de línea recta, 8 y 9 son extensiones, 10 es el punto donde se cruzan las extensiones, y 11 es el radio R.

La Fig. 4 es una vista esquemática en plano de aún otra realización del parche usado en la presente invención, en donde 4 es un parche, 5 es una sección curvada, 6 y 7 son secciones de línea recta, 8 y 9 son extensiones, 10 es el punto donde se cruzan las extensiones, y 11 es el radio R.

La Fig. 5 es una vista esquemática en plano de aún otra realización del parche usado en la presente invención, en donde 4 es un parche, 5 es una sección curvada, 6 y 7 son secciones de línea recta, 8 y 9 son extensiones, 10 es el punto donde se cruzan las extensiones, y 11 es el radio R.

La Fig. 6 es una vista esquemática en plano de una realización de un parche convencional, en donde 4 es un parche, y 6 y 7 son secciones de línea recta.

La Fig. 7 es una vista esquemática en plano de otra realización de un parche convencional, en donde 4 es un parche, y 5 es una sección curvada.

La Fig. 1 es una vista esquemática en sección de una realización del parche usado en la presente invención, en donde está incluido un forro 3 desprendible para fines de explicación. En la siguiente descripción, a menos que se interprete de manera diferente en el contexto, el "parche" de la presente invención significa un laminado de un soporte y una capa adhesiva.

Haciendo referencia a la Fig. 2 y la forma exterior plana del parche usado en la presente invención, cuando dos secciones 6 y 7 de línea recta adyacentes que emparedan una sección 5 curvada de la forma exterior plana están extendidas y un punto 10 en el que dos extensiones se cruzan se asume que son una esquina de la forma exterior del parche, la forma exterior forma un polígono. En la presente memoria descriptiva, polígono incluye una forma en un sentido estricto que tiene esquinas, así como la forma mencionada anteriormente (p.ej. cuadrángulo (por ejemplo, cuadrado, rectángulo), triángulo, pentágono, hexágono, etc.). La realización de la Fig. 2 es un cuadrado. En la realización de la Fig. 3, la forma exterior plana del parche es un rectángulo. En la realización de la Fig. 4, la forma exterior plana del parche es un triángulo. En la realización de la Fig. 5, la forma exterior plana del parche es un hexágono. En la presente invención, la forma exterior plana del parche es preferiblemente un rectángulo desde los aspectos de eficacia de utilización de materiales y manejo del parche.

El parche usado en la presente invención se explica haciendo referencia a la Fig. 2 de nuevo. Como resultado de los estudios de los presentes inventores, se ha encontrado que cuando un parche de baja estirabilidad está adherido a la piel y el parche es friccionado con ropa, el parche tiende a empezar a desprenderse desde una sección no de línea recta de la forma exterior del mismo, es decir, una esquina o una sección curvada. En la Fig. 6, el parche convencional tiene una esquina. Tal parche tiende a empezar a desprenderse desde una esquina durante la

adhesión a la piel. En la Fig. 7, el parche convencional no tiene una esquina en la forma exterior plana y está constituido con secciones curvadas solas. Tal parche tiende a empezar a desprenderse desde cualquier sección curvada durante la adhesión a la piel. En otras palabras, como se entiende convencionalmente, incluso cuando un parche tiene esquinas redondas, el desprendimiento del parche no puede ser suprimido suficientemente, contrariamente a la predicción. Por otra parte, se ha encontrado también que incluso cuando una sección de línea recta de la forma exterior del parche es friccionada con ropa, la sección de línea recta es más resistente al desprendimiento que una esquina o una sección curvada, y el desprendimiento empieza menos a menudo desde una sección de línea recta.

Se hace referencia a la Fig. 2 de nuevo, que muestra una realización del parche usado en la presente invención. En base a tal hallazgo, cuando un parche está bajo una fuerza de fricción en cualquier dirección desde la ropa, se considera útil diseñar el parche de tal modo que la sección de línea recta de la forma exterior soporte la fuerza de fricción más alta posible. Desde tales aspectos, una relación P de la longitud total W (mm) de las secciones curvadas de una forma exterior plana del parche a la longitud total S (mm) de las secciones de línea recta de la forma exterior plana del parche (W/S) necesita ser no más que 1,22. Esto es, en la presente invención, cuando P excede de 1,22, a saber, cuando la relación de la longitud total de las secciones curvadas a la longitud total de secciones de línea recta es más alta que el valor mencionado anteriormente, la sección curvada es friccionada con la ropa más frecuentemente durante la adhesión del parche, el parche tiende a empezar a desprenderse pronto desde las secciones curvadas. Como resultado, la parte desprendida producida aumenta gradualmente por la fricción repetida con la ropa, y finalmente, el parche cae de la piel en un tiempo indeseable.

Dado que la completa ausencia de una sección curvada facilita a la inversa el desprendimiento, P es más alto que 0, más preferiblemente más alto que 0,01.

Por otra parte, cuando las secciones 5 curvadas están aproximadas por un arco circular, y el radio R 11 (mm) del arco circular es demasiado pequeño, dado que la sección curvada se enreda con la fibra de la ropa, la tensión desde la ropa se concentra sobre la sección curvada, y el parche tiende a empezar a desprenderse pronto desde la sección 5 curvada. Desde tal aspecto, cuando las secciones 5 curvadas están aproximadas por un arco circular, el radio R (mm) necesita ser 0,5 o superior. Para exhibir un efecto de la invención suficiente, R (mm) es preferiblemente no menos que 0,75 mm, más preferiblemente no menos que 1,00 mm. El radio del arco circular de todas las secciones curvadas de la forma exterior del parche no es menos que 0,5 mm. Aunque R no está limitado particularmente siempre y cuando no sea menos que 0,5 mm, dado que P tiende a aumentar según R se hace más alto, es preferiblemente más pequeño que 40, más preferiblemente más pequeño que 20, lo más preferiblemente no más que 19,5.

En la presente invención, el parche necesita ser de baja estirabilidad. Cuando el parche es de baja estirabilidad, el parche adquiere rigidez, y se adhiere fácilmente a la piel. Típicamente, por lo tanto, la estirabilidad del parche puede ser conseguida mediante la selección de un soporte como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente invención, la "baja estirabilidad" significa un módulo a 5% no menor que 0,5 N, preferiblemente no menor que 1,0 N. En la presente memoria descriptiva, módulo a 5% significa la fuerza [N] necesaria para expandir una pieza de ensayo en un 5% mientras se proporciona una anchura de 10 mm y un intervalo de mandril de 10 mm. Para evitar dudas, la pieza de ensayo no tiene un forro desprendible. La influencia del tamaño de la pieza de ensayo sobre el módulo a 5% es despreciablemente pequeña, siempre y cuando el tamaño esté dentro del intervalo de tamaños de los parches convencionales. Cuando se obtiene una pieza de ensayo suficientemente grande, se corta una pieza de ensayo de parche de 25 mm de anchura, 100 mm de longitud, y se mide el módulo a 5% de la misma según el método de ensayo descrito en JIS Z 0237-2000.

La estirabilidad del parche puede ser ajustada mediante un método conocido por los expertos habituales en la técnica. El soporte puede ser un factor importante para definir la estirabilidad del parche, dado que la estirabilidad de una capa adhesiva flexible puede ser casi ignorada.

El soporte tiene deseablemente un cierto nivel de rigidez para permitir la fácil adhesión de un parche a la piel.

El soporte se define en las reivindicaciones adjuntas. También se describen ejemplos de soportes que incluyen películas únicas tales como películas de resina (p.ej., poliéster, nailon, Saran (marca comercial registrada), polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, Surlyn (marca comercial registrada) y similares), papel de metal y similares; películas laminadas de los mismos, y similares. El grosor del soporte es generalmente 10 - 500 μm , preferiblemente 10 - 300 μm .

Para conseguir una buena fuerza de adhesión (fuerza de anclaje) entre un soporte y una capa adhesiva, el soporte es una película laminada de una película plástica no porosa de poli(tereftalato de etileno) y una película porosa de poli(tereftalato de etileno) no tejido. En este caso, se forma preferiblemente una capa adhesiva sobre la cara de la película porosa. Por otra parte, para la textura y buena apariencia del parche, la superficie de la película porosa está expuesta deseablemente. Para este fin, la capa adhesiva se forma preferiblemente sobre la cara de la película plástica.

También se describen ejemplos de película porosa que incluyen papel, tela tejida, tela no tejida, tela tricotada,

lámina perforada mecánicamente y similares, que pueden ser laminados sobre la película mencionada anteriormente. En vista de la baja estirabilidad, son particularmente preferibles papel y tela no tejida entre aquellos. Para obtener fácilmente un soporte de baja estirabilidad, el soporte contiene preferiblemente una película de resina o un papel de metal.

- 5 Cuando se usa una tela tejida o una tela no tejida como película porosa, el peso de tela es 5 - 30 g/m², preferiblemente 6 - 20 g/m².

El soporte en la presente invención es una película laminada de una película de poliéster de 1,5 - 6 µm de grosor de poli(tereftalato de etileno) y tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) (peso de tela 6 - 12 g/m²).

- 10 El grosor del soporte mencionado anteriormente puede calcularse fotografiando la sección de un soporte usando un microscopio digital fabricado por KEYENCE (VHX-600, con lente VH-100, aumento x200), midiendo el grosor del soporte en la imagen en 3 o más puntos usando un microscopio digital con un programa informático de procesamiento de imágenes incorporado, y tomando la media.

- 15 Asumiendo que un parche está adherido a la piel y cubierto con la ropa, el coeficiente de fricción estática de la superficie de la capa más externa del soporte es preferiblemente 0,01 o más y 1,0 o menos. El coeficiente de fricción estática en tal intervalo preferible puede conseguirse seleccionando apropiadamente el material de los elementos que constituyen el soporte. Cuando el coeficiente de fricción estática es demasiado alto, el parche se desprende fácilmente debido a la fricción con la ropa. Para un parche que tiene un coeficiente de fricción estática del mismo menor que 0,01, el material del mismo es difícil de seleccionar. El coeficiente de fricción estática aquí se mide mediante el método de medida descrito en JIS P 8147-1994.

- 20 El adhesivo a ser usado para una capa adhesiva incluye adhesivo acrílico que comprende un polímero acrílico; adhesivos de caucho tales como copolímero de bloques de estireno-dieno-estireno (p.ej., copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno), poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno; adhesivos de silicona tales como caucho de silicona, base de dimetilsiloxano, base de difenilsiloxano; adhesivos de éter de vinilo tales como poli(éter vinilmetílico), poli(éter viniletílico), poli(éter vinilisobutilico); adhesivos de éster de vinilo tales como copolímero de acetato de vinilo-etileno; adhesivos de poliéster que comprenden un componente de ácido carboxílico tal como tereftalato de dimetilo, isoftalato de dimetilo, ftalato de dimetilo y un componente de alcohol polivalente tal como etilenglicol, que pueden usarse solos o como una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

- 30 Entre tales adhesivos, es preferible un adhesivo acrílico, particularmente un adhesivo acrílico que pueda reticularse fácilmente. Tal capa de adhesivo acrílico puede retener de este modo una gran cantidad de componente líquido, que puede proporcionar una sensación suave con la piel durante la adhesión a la piel. Cuando la capa de adhesivo contiene un fármaco, es preferible un adhesivo de caucho para asegurar la estabilidad del fármaco.

- 35 Ejemplos de tal adhesivo acrílico incluyen un adhesivo de éster de ácido acrílico que contiene, como componente principal, un polímero obtenido por polimerización de éster de alquilo C₂₋₁₈ de ácido (met)acrílico como componente polimerizable. Es preferible un adhesivo de éster de ácido acrílico que use un ácido acrílico como componente polimerizable, dado que la adhesividad a la piel humana es buena, y es preferible un adhesivo obtenido por copolimerización de una mezcla de acrilato de 2-etilhexilo como éster de alquilo de ácido (met)acrílico y ácido acrílico y N-vinil-2-pirrolidona en una relación de pesos de 40 - 99,9:0,1 - 10:0 - 50, dado que la adhesión y el desprendimiento pueden ser repetidos fácilmente. Cuando se desee, a estos adhesivos puede aplicarse reticulación física por irradiación tal como irradiación ultravioleta, irradiación de haces de electrones, o tratamiento de reticulación química usando un compuesto de isocianato tal como isocianato trifuncional y diversos agentes de reticulación tales como peróxido orgánico, sal metálica orgánica, alcoholato metálico, compuesto de quelato metálico, compuesto multifuncional (agente de reticulación externa multifuncional, o monómero reticulable interno multifuncional tal como diacrilato, dimetacrilato).

- 45 Ejemplos del adhesivo de caucho incluyen un adhesivo de caucho que comprende, como componente principal, al menos un tipo de elastómero seleccionado de poliisobutileno, poliisopreno y copolímero de estireno-dieno-estireno. Dado que puede proporcionarse simultáneamente alta estabilidad de fármaco, y fuerza de adhesión y fuerza de cohesión necesarias, es preferible un adhesivo obtenido mezclando poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio de viscosidad de 500.000 - 5.500.000, y poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio de viscosidad de 10.000 - 200.000 en una relación de pesos de 95:5 - 5:95 y, donde sea necesario, añadiendo un agente de pegajosidad. En la presente memoria descriptiva, el adhesivo de caucho significa un elastómero de caucho que es adhesivo por sí mismo, o una composición polimérica adhesiva que comprende un elastómero de caucho y un agente de pegajosidad.

- 55 Ejemplos del agente de pegajosidad incluyen polibutenos, resina de petróleo (p.ej., resina de petróleo aromática, resina de petróleo alifática), resina de terpeno, resina de rosina, resina de cumarona indeno, resina de estireno (p.ej., resina de estireno, α-metilestireno), resina de petróleo hidrogenada (p.ej., resina de hidrocarburo saturado alicíclico). Entre estos, son preferibles los polibutenos, dado que la estabilidad de conservación del fármaco es mejorada. Los agentes de pegajosidad pueden usarse en una combinación de uno o más tipos de los mismos.

La cantidad del agente de pegajosidad es preferiblemente 30 - 90% en peso, más preferiblemente 50 - 70% en peso, en relación al peso total de un adhesivo. Cuando la cantidad del agente de pegajosidad es menos que 30% en peso, la pegajosidad es a veces baja, y cuando excede de 90% en peso, la capa adhesiva se vuelve dura y la adhesividad a la piel tiende a disminuir.

- 5 El grosor de la capa adhesiva es generalmente 10 - 500 μm , preferiblemente 10 - 300 μm . En el parche de la presente invención, se lamina preferiblemente un forro desprendible sobre la cara adhesiva de la capa adhesiva para proteger la cara adhesiva hasta el uso.

Desde los aspectos de adhesividad a la piel, es preferible una capa adhesiva no acuosa. La capa adhesiva no acuosa aquí no está limitada necesariamente a una completamente exenta de agua, sino que incluye las que contienen una ligera cantidad de agua derivada de la humedad en el aire, la piel y similares. Para proporcionar suficiente adhesividad a la piel, es preferible un parche que tenga una capa adhesiva con un bajo contenido de agua, en donde el contenido de agua del parche es preferiblemente no más que 10% en peso, más preferiblemente no más que 5% en peso, lo más preferiblemente no más que 2% en peso. Aquí, el contenido de agua de un parche es una relación de pesos del agua contenida en un parche después del desprendimiento de un forro desprendible cuando esté presente (relación de pesos del agua en relación al peso total del parche) medida según el método de titulación colorimétrica de Karl Fischer y, en la presente memoria descriptiva, medida bajo las condiciones de medida descritas en los Ejemplos mencionados más adelante.

El forro desprendible no está limitado particularmente siempre y cuando pueda asegurarse una capacidad de desprendimiento suficientemente ligera y, por ejemplo, pueden mencionarse películas de poliéster, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), poli(tereftalato de etileno), papel tal como papel de alta calidad, papel cristal, una película laminada de papel de alta calidad o papel cristal y poliolefina, en donde la superficie a estar en contacto con una capa adhesiva se trata para ser desprendible aplicando resina de silicona, fluororesina.

El grosor del forro desprendible es generalmente 10 - 200 μm , preferiblemente 25 - 100 μm .

Como forro desprendible para la presente invención, es preferible un forro producido a partir de una resina de poliéster (particularmente, poli(tereftalato de etileno)) en vista de la propiedad de barrera y coste. En este caso, además, es más preferible un forro que tenga un grosor de aproximadamente 25 - 100 μm desde los aspectos de la propiedad de manejo. Aunque la forma exterior plana del forro desprendible puede ser la misma que la de las otras partes del parche (soporte y capa adhesiva), puede sobresalir de la forma exterior plana del parche (soporte y capa adhesiva) (es decir, borde seco) para suprimir la protrusión de la capa adhesiva (es decir, extrusión de pegamento).

30 Cuando se desee, la capa adhesiva puede contener un fármaco para formar una preparación de parche para la piel. El fármaco en la presente memoria no está limitado particularmente, y es preferible un fármaco que pueda ser administrado a un mamífero tal como un ser humano a través de la piel del mismo, es decir, un fármaco absorbible transdérmicamente. Ejemplos específicos de tal fármaco incluyen anestésicos generales, sedantes hipnóticos, fármacos antiepilépticos, fármacos antipiréticos analgésicos antiflogísticos, fármacos antivertiginosos, fármacos psiconeuróticos, anestésicos tópicos, relajantes del músculo esquelético, fármacos autonómicos, fármacos antiepilépticos, fármacos antiparkinsonianos, fármacos antihistamina, estimulantes cardiacos, fármacos para la arritmia, diuréticos, fármaco hipotensivo, vasoconstrictores, vasodilatador coronario, vasodilatadores periféricos, fármacos para la arteriosclerosis, fármacos para órgano circulatorio, anapnoicos, expectorantes antitusivos, fármacos de hormonas, fármacos externos para enfermedades purulentas, fármacos analgésicos-antipruríticos-estípticos-antiflogísticos, fármacos para enfermedades dermatológicas parasíticas, fármacos para la detención del sangrado, fármacos para el tratamiento de la gota, fármacos para la diabetes, fármacos antitumores malignos, antibióticos, fármacos para quimioterapia, narcóticos, auxiliares para dejar de fumar, fármaco anti-Alzheimer.

45 Aunque el contenido del fármaco no está limitado particularmente siempre y cuando el efecto del fármaco absorbible transdérmicamente sea proporcionado y la propiedad adhesiva del adhesivo no sea perjudicada, es preferiblemente 0,1 - 60% en peso, más preferiblemente 0,5 - 40% en peso, de la capa adhesiva. Cuando el contenido es menos que 0,1% en peso, el efecto del tratamiento puede ser insuficiente. Cuando es más que 60% en peso, puede desarrollarse irritación de la piel y puede causarse desventaja económica.

50 Cuando se desee, la preparación de parche puede contener diversos aditivos en, por ejemplo, una capa adhesiva de la misma. Ejemplos de tales adhesivos incluyen plastificante, promotor de la absorción transdérmica, y diversos otros aditivos, tales como antioxidante. Desde los aspectos de compatibilidad con un adhesivo, es preferible un componente hidrófobo.

El plastificante puede ajustar la fuerza adhesiva al sitio de adhesión plastificando un adhesivo. Ejemplos del plastificante incluyen adipato de diisopropilo, sebacato de diacetilo, y los plastificantes pueden usarse en una combinación de uno o más tipos de los mismos.

55 Como potenciador de la absorción transdérmica, puede usarse un compuesto que tenga una función de mejorar la solubilidad y la capacidad de difusión de un fármaco en una capa adhesiva y mejorar la absorción transdérmica de un fármaco.

Ejemplos de tal potenciador de la absorción transdérmica incluyen un compuesto que potencia principalmente la propiedad de disolución de un fármaco, tales como glicoles (p.ej., etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol), un compuesto que potencia principalmente la capacidad de difusión de un fármaco, tales como grasas y aceites (p.ej., aceite de oliva, aceite de ricino, escualano, lanolina).

- 5 Además de los anteriores, hidrocarburos tales como parafina líquida, diversos tensioactivos, alcohol estearílico etoxilado, monoésteres de glicerol tales como monoglicérido de ácido oleico, monoglicérido de ácido caprílico y monoglicérido de ácido laurílico, diéster de glicerol, triéster de glicerol y una mezcla de los mismos, ésteres de ácidos grasos superiores tales como laurato de etilo, miristato de isopropilo, miristato de isotridecilo, palmitato de octilo, palmitato de isopropilo, oleato de etilo y adipato de diisopropilo, ácidos grasos superiores tales como ácido oleico y ácido caprílico, así como N-metilpirrolidona, 1,3-batanodiol.

Ejemplos

- 15 La presente invención se explica en detalle en lo que sigue haciendo referencia a Ejemplos. En lo que sigue, "partes" significa partes en peso. En las Tablas 1 y 2, los valores de curva (W) y línea recta (S) se obtuvieron redondeando los valores medidos, y el valor de P se obtuvo redondeando un valor obtenido por cálculo usando los valores de W y S antes de redondear.

(1) Preparación de disolución de adhesivo acrílico

En una atmósfera de gas inerte, acrilato de 2-etilhexilo (75 partes), N-vinil-2-pirrolidona (22 partes), ácido acrílico (3 partes) y azobisisobutironitrilo (0,2 partes) se sometieron a polimerización en disolución en acetato de etilo a 60°C para dar una disolución de adhesivo acrílico (concentración de sólidos del adhesivo: 28% en peso).

- 20 (2) Preparación de disolución de adhesivo de poliisobutileno

Se disolvieron en hexano poliisobutileno de alto peso molecular (peso molecular medio de viscosidad 900.000, 28,5 partes), poliisobutileno de bajo peso molecular (peso molecular medio de viscosidad 60.000, 43 partes), polibuteno (peso molecular medio numérico 1.400, 8,5 partes), y resina de petróleo alicíclica (punto de ablandamiento 100°C, 20 partes) para dar una disolución de adhesivo de poliisobutileno (concentración de sólidos 25%).

- 25 (Ejemplo 1)

Se agitaron en un recipiente una disolución de adhesivo acrílico en una cantidad para ajustar un contenido de sólidos de adhesivo a 44 partes y miristato de isopropilo (54 partes) hasta dar una mezcla uniforme. A esta mezcla se añadió diisopropilato de etilacetatoaluminio en la proporción de 0,4 partes por 100 partes del contenido de sólidos de la disolución de adhesivo acrílico, la viscosidad se ajustó con acetato de etilo, el líquido se laminó sobre una película de PET (75 µm de grosor) como forro desprendible de tal modo que el grosor de la capa adhesiva después del secado fue 200 µm, se adhirió a una cara de tela no tejida de un soporte ((grosor total 54 µm) que consistía en película de poli(tereftalato de etileno) (en lo sucesivo a ser indicado como "PET") de 2 µm de grosor/tela no tejida de PET (peso de tela 12 g/m²), y se envejeció (tratamiento de reticulación de la capa adhesiva) a 70°C durante 48 h. La lámina laminada después del envejecimiento se cortó de tal modo que, cuando dos secciones de línea recta adyacentes de las secciones curvadas de la forma exterior plana están extendidas y el punto en el que dos extensiones se cruzan se asume que son una esquina de la forma exterior del parche, la forma exterior del parche formó un cuadrado, la longitud del lado del cuadrado que contiene la extensión fue 63 mm, y las secciones curvadas forman un arco circular con un radio de 0,5 mm, por lo cual se obtuvo el parche del Ejemplo 1.

40 Esto es para ser indicado que el parche del Ejemplo 1 se obtuvo cortando en un cuadrado de longitud y anchura 63 mm (la esquina es un arco circular con radio 0,5 mm). Lo mismo se aplica a los Ejemplos 1 - 10 y los Ejemplos Comparativos 1 - 10.

(Ejemplo 2)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó de tal modo que la esquina fue un arco circular con radio de 1,0 mm.

- 45 (Ejemplo 3)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 63,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 5 mm).

(Ejemplo 4)

50 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 63,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 10 mm).

(Ejemplo 5)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 64,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 15 mm).

(Ejemplo 6)

- 5 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 65,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 19,5 mm).

(Ejemplo Comparativo 1)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 63 mm (la esquina no fue un arco circular).

- 10 (Ejemplo Comparativo 2)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 65,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 20 mm).

(Ejemplo Comparativo 3)

- 15 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 65,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 20,5 mm).

(Ejemplo Comparativo 4)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 69 mm (la esquina fue un arco circular con radio 30 mm).

(Ejemplo Comparativo 5)

- 20 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en un círculo con radio 35,7 mm.

(Ejemplo 7)

- 25 Una solución adhesiva de poliisobutileno se laminó sobre una película de PET (75 μm de grosor) de tal modo que el grosor después del secado fue 20 μm , y se secó para formar una capa adhesiva. Esta se adhirió a una cara superficial de una película de PET de un soporte (grosor total 71 μm) que consistía en película de PET de 6 μm de grosor/tela no tejida de PET (peso de tela 20 g/m^2), y se envejeció a 25°C durante 7 días.

La lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 16 mm (la esquina fue un arco circular con radio 0,5 mm) para dar el parche del Ejemplo 7.

(Ejemplo 8)

- 30 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó de tal modo que la esquina fue un arco circular con radio 1,0 mm.

(Ejemplo 9)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó de tal modo que la esquina fue un arco circular con radio 2,4 mm.

- 35 (Ejemplo 10)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 16,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 5 mm).

(Ejemplo Comparativo 6)

- 40 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 16 mm (la esquina no fue un arco circular).

(Ejemplo Comparativo 7)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en longitud y anchura 17 mm (la esquina fue un arco circular con radio 6,7 mm).

(Ejemplo Comparativo 8)

Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto que la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en un círculo con radio 9 mm.

(Ejemplo Comparativo 9)

- 5 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que el soporte fue una tela tricotada (grosor 565 μm) de poliéster estirable y la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en un cuadrado con longitud y anchura 63,5 mm (la esquina fue un arco circular con radio 5 mm).

(Ejemplo Comparativo 10)

- 10 Se obtuvo un parche de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que el soporte fue una tela tricotada (grosor 565 μm) de poliéster estirable y la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en un cuadrado con longitud y anchura 16 mm (la esquina fue un arco circular con radio 2,4 mm).

Tabla 1

	área (mm ²)	longitud lateral (mm)	R (mm)	curva (W) (mm)	línea recta (S) (mm)	P	módulo a 5% (N)	coeficiente de fricción estática	área desprendida frente a área de parche	capacidad de pelado después de la adhesión		
Ejemplo Comparativo 1	3.969	63	0,0	0	252	0	longitud 20 anchura 11	0,16	53%	-		
Ejemplo 1	3.969	63	0,5	3	248	0,01			22%	-		
Ejemplo 2	3.968	63	1,0	6	244	0,03			18%	-		
Ejemplo 3	4.011	63,5	5	31	214	0,15			12%	o		
Ejemplo 4	3.946	63,5	10	63	174	0,36			24%	-		
Ejemplo 5	3.967	64,5	15	94	138	0,68			19%	-		
Ejemplo 6	3.963	65,5	19,5	122	106	1,16			29%	-		
Ejemplo Comparativo 2	3.946	65,5	20	126	102	1,23			40%	-		
Ejemplo Comparativo 3	3.929	65,5	20,5	129	98	1,31			43%	-		
Ejemplo Comparativo 4	3.987	69	30	188	36	5,23			56%	-		
Ejemplo Comparativo 5	4.002	71,4	35,7	224	0		64%	-				
Ejemplo Comparativo 6	256	16	0	0	64	0	longitud 23 anchura 44	0,52	43%	-		
Ejemplo 7	256	16	0,5	3	60	0,05			21%	-		
Ejemplo 8	256	16	1,0	6	56	0,11			19%	-		
Ejemplo 9	251	16	2,4	15	44,8	0,34			18%	o		
Ejemplo 10	251	16,5	5,0	31	26	1,21			23%	-		
Ejemplo Comparativo 7	250	17	6,7	42	14,4	2,92			43%	-		
Ejemplo Comparativo 8	254	18	9,0	57	0				68%	-		
Ejemplo Comparativo 9	4.011	63,5	5	31	214	0,15			longitud 0,05 anchura 0,15	1,03	-	x
Ejemplo Comparativo 10	251	16	2,4	15	45	0,34					-	-

El contenido de agua del parche fue 1,0% en peso o menos en todos los casos.

<<Ejemplo de producción que contiene un fármaco>>

(Ejemplos 11 - 13, Ejemplos Comparativos 11 - 14)

5 Se agitaron en un recipiente una disolución de adhesivo acrílico en una cantidad para ajustar un contenido de sólidos de adhesivo a 40 partes y miristato de isopropilo (10 partes) y lidocaína (50 partes) hasta dar una mezcla uniforme. A esta mezcla se añadió diisopropilato de etilacetatoaluminio en la proporción de 0,4 partes por 100 partes del contenido de sólidos de la disolución de adhesivo acrílico, la viscosidad se ajustó con acetato de etilo, el líquido se aplicó a una película de PET (75 μm de grosor) como forro desprendible de tal modo que el grosor después del secado fue 60 μm , y se secó para dar una capa adhesiva. La capa adhesiva se adhirió a una cara de tela no tejida de un soporte que consistía en película de PET de 2 μm de grosor/tela no tejida de PET (peso de tela 8 g/m^2), y se envejeció (tratamiento de reticulación de la capa adhesiva) a 25°C durante 24 h. La lámina laminada después del envejecimiento se cortó en rectángulos mostrados en la Tabla, por lo cual se obtuvieron los parches de los Ejemplos 11 - 13, Ejemplos Comparativos 11 - 14.

(Ejemplos 14 -17, Ejemplos Comparativos 15 - 18)

15 A una disolución de adhesivo de poliisobutileno se añadió indometacina de tal modo que la capa adhesiva tuviera un contenido de indometacina de 20%, se mezclaron, se agitaron suficientemente, se aplicaron a un forro desprendible de tal modo que el grosor después del secado fue 100 μm y se secaron para dar una capa adhesiva. La capa adhesiva se adhirió a una cara de tela no tejida de un soporte que consistía en película de PET de 6 μm de grosor/tela no tejida de PET (peso de tela 8 g/m^2), y se envejeció (tratamiento de reticulación de la capa adhesiva) a 25°C durante 2 días. Además, la lámina laminada después del envejecimiento se cortó en rectángulos mostrados en la Tabla, por lo cual se obtuvieron los parches de los Ejemplos 14 - 17, Ejemplos Comparativos 15 - 18.

Las preparaciones de parche (parches que contienen tales fármacos) mostraron un efecto similar al de un parche.

Tabla 2

	área (mm ²)	lado largo (mm)	lado corto (mm)	R (mm)	curva (W) (mm)	línea recta (S) (mm)	P
Ejemplo Comparativo 11	80	10	8	0,0	0	36	0,00
Ejemplo 11	80	10	8	0,5	3	32	0,10
Ejemplo 12	79	10	8	1,0	6	28	0,22
Ejemplo 13	81	10,5	8	2	13	21	0,60
Ejemplo Comparativo 12	82	10,5	8,5	3	19	14	1,35
Ejemplo Comparativo 13	81	10,5	9	4	25	7	3,59
Ejemplo Comparativo 14	78	10,5	9,5	5	31	0	
Ejemplo Comparativo 15	1.500	50	30	0	0	160	0,00
Ejemplo 14	1.500	50	30	0,5	3	156	0,02
Ejemplo 15	1.499	50	30	1	6	152	0,04
Ejemplo 16	1.494	50,5	30	5,0	31	121	0,26
Ejemplo 17	1.495	51	31	10	63	84	0,75
Ejemplo Comparativo 16	1.487	52,5	32	15	94	49	1,92
Ejemplo Comparativo 17	1.492	54	34	20,0	126	16	7,85
Ejemplo Comparativo 18	1.509	55	35	22,0	138	4	

Nota: Con respecto a la sección curvada en la forma exterior plana, cuando dos secciones de línea recta adyacentes están extendidas y el punto en el que dos extensiones se cruzan se asume que es una esquina de la forma exterior del parche, la forma exterior del parche forma un rectángulo que tiene un lado largo y un lado corto. Las longitudes del lado largo y lado corto del rectángulo que contiene las extensiones se muestran en la Tabla.

(Método de ensayo)

Módulo a 5%

El módulo a 5% se midió según el método de ensayo descrito en JIS Z 0237-2000. La pieza de ensayo usada fue un parche con anchura 25 μm , longitud 100 μm .

Coeficiente de fricción estática

El coeficiente de fricción estática se midió según el método de ensayo descrito en JIS P 8147-1994.

Ensayo de adhesión

Se prepararon diez parches cada uno de los Ejemplos 1 - 10 y Ejemplos Comparativos 1 - 8 mencionados anteriormente. Cada parche de los Ejemplos respectivos se adhirió al pecho o espalda de 30 personas, y llevaron una vida normal. A los 4 días después de la adhesión, se registró el área desprendida en relación al área del parche.

Se prepararon diez parches cada uno de los Ejemplos 3 y 9, y los Ejemplos Comparativos 9 y 10 mencionados anteriormente. Cada parche de los Ejemplos respectivos se adhirió al pecho o espalda de 10 personas, y llevaron una vida normal. Después de la adhesión durante 4 días, los desprendidos fácilmente se marcaron con o, y los difíciles de desprender se marcaron con x.

Los parches que contenían fármaco de los Ejemplos 11 - 17 y los Ejemplos Comparativos 11 - 18 se sometieron también a un ensayo de adhesión, y se evalúan el área desprendida en relación al área de parche y la capacidad de pelado después de la adhesión. Por consiguiente, se obtienen resultados similares a los de un parche sin un fármaco.

Porcentaje de contenido de agua

En un entorno de temperatura $23\pm 2^\circ\text{C}$ y humedad relativa $40\pm 5\% \text{RH}$, un parche que tenía un forro desprendible se perforó en $7,5 \text{ cm}^2$ para dar una pieza de ensayo. Después, se retiró un forro desprendible de la pieza de ensayo y la pieza se colocó en un aparato de evaporación de agua. La pieza de ensayo se calentó a 140°C en el aparato, el agua desarrollada de este modo se introdujo en un matraz de titulación con nitrógeno como portador, y el contenido de agua del parche (% en peso; relación de peso del agua al peso total del parche) se midió por el método de titulación colorimétrica de Karl Fischer.

El "lado" en la descripción de los presentes Ejemplos significa una distancia entre las dos esquinas adyacentes cuando dos secciones de línea recta adyacentes están extendidas y el punto en el que dos extensiones se cruzan se asume que es una esquina en el polígono en el párrafo [0013]. Las áreas en la descripción de los presentes Ejemplos son áreas reales.

Explicación de los símbolos

- 1 soporte
- 2 capa adhesiva
- 3 forro desprendible
- 4 parche
- 5 sección curvada
- 6 sección de línea recta
- 7 sección de línea recta
- 8 extensión
- 9 extensión
- 10 punto en el que dos secciones de línea recta adyacentes se cruzan
- 11 radio R

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de parche que comprende un parche para la piel de baja estirabilidad que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre una superficie del soporte, en donde

la forma exterior plana del parche forma un polígono y las esquinas del parche son redondas,

la relación P de la longitud total W (mm) de las secciones (5) curvadas de la forma exterior plana del parche a la longitud total S (mm) de las secciones (6, 7) de línea recta de la forma exterior plana del parche (W/S) no es más que 1,22,

las secciones (5) curvadas están aproximadas por un arco circular,

el radio R (11) (mm) del arco circular no es menos que 0,5 mm,

dos secciones (6, 7) de línea recta adyacentes emparedan una sección (5) curvada de la forma exterior plana,

el soporte es una película laminada de una película de poli(tereftalato de etileno) no poroso de 1,5 - 6 μm de grosor y una tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) poroso,

la capa adhesiva está formada sobre la cara de la película porosa, y

la capa adhesiva contiene un fármaco.

2. La preparación de parche según la reivindicación 1, en donde la tela no tejida de poli(tereftalato de etileno) tiene un peso de tela de 6 - 12 g/m^2 .

FIG. 1

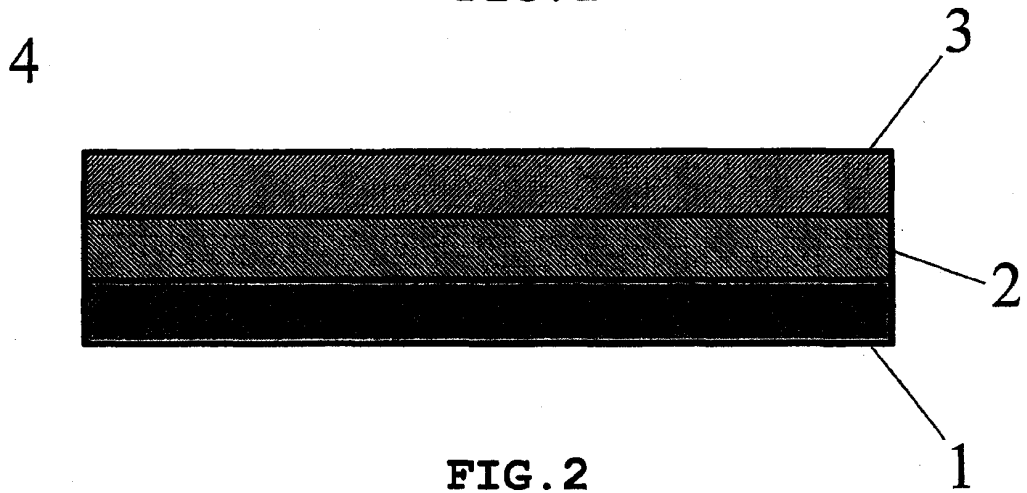


FIG. 2

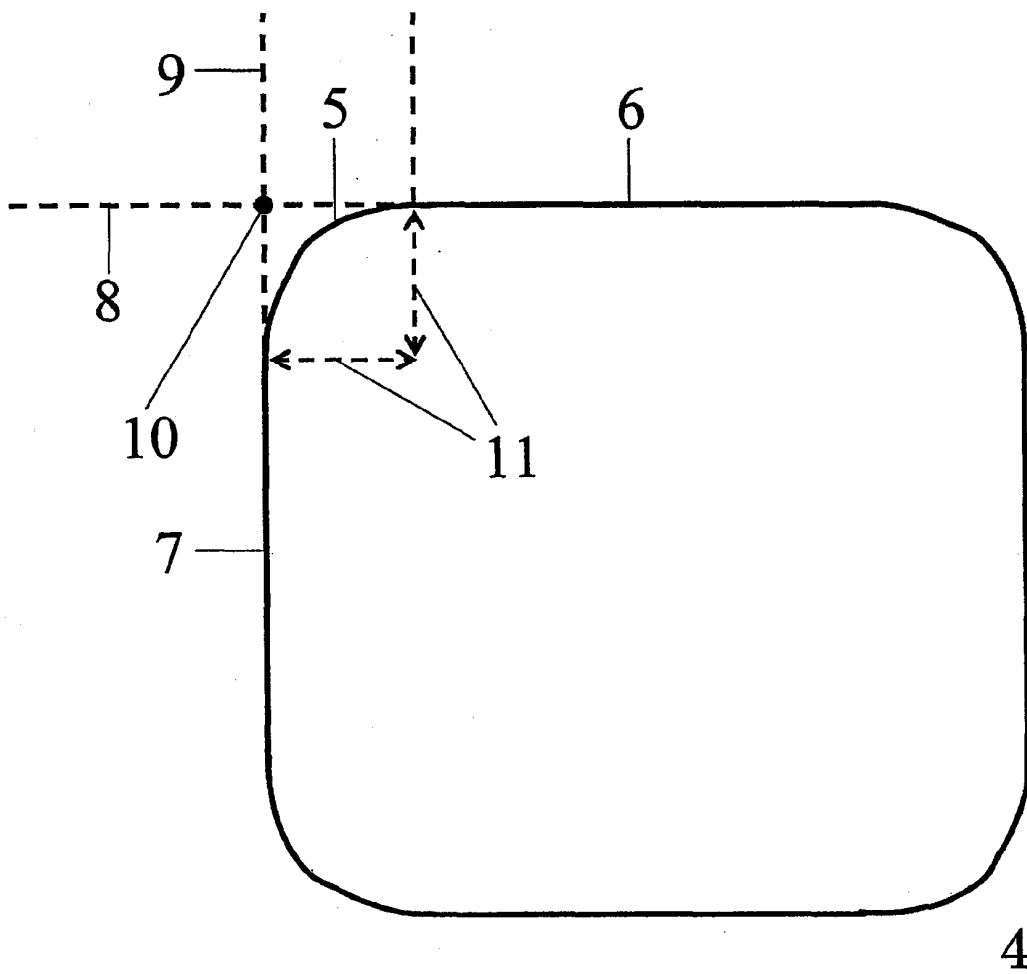


FIG. 3

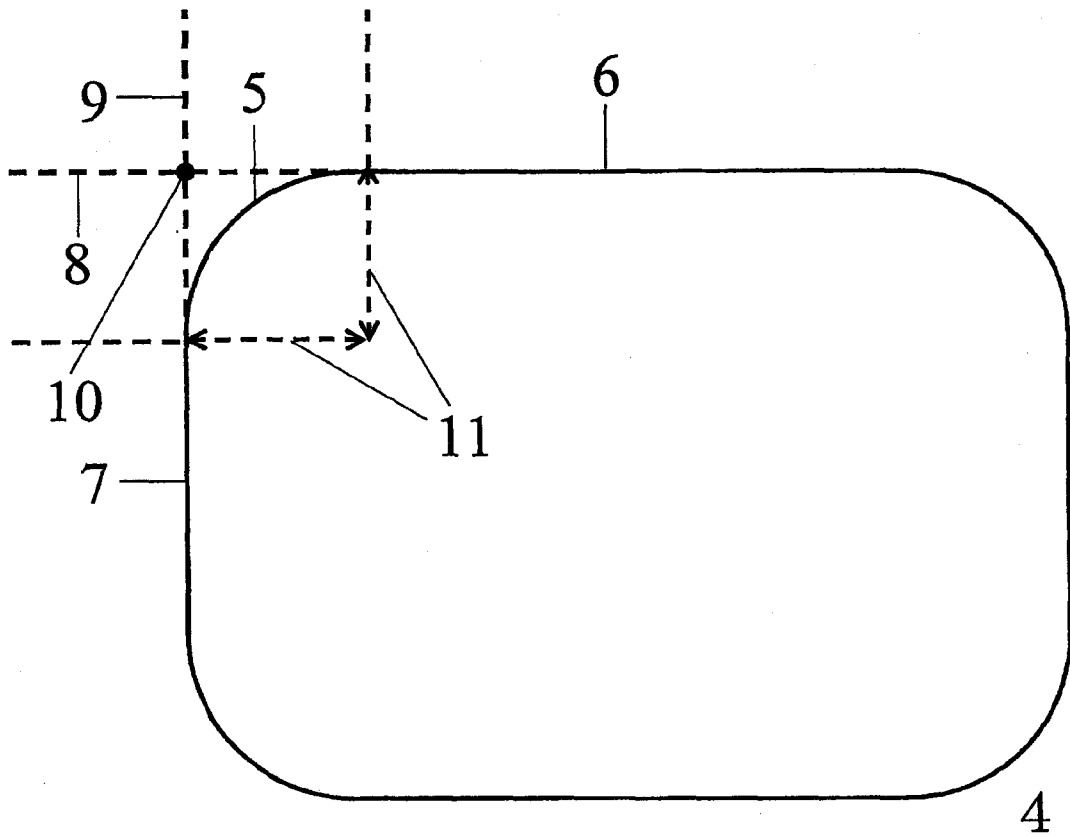


FIG. 4

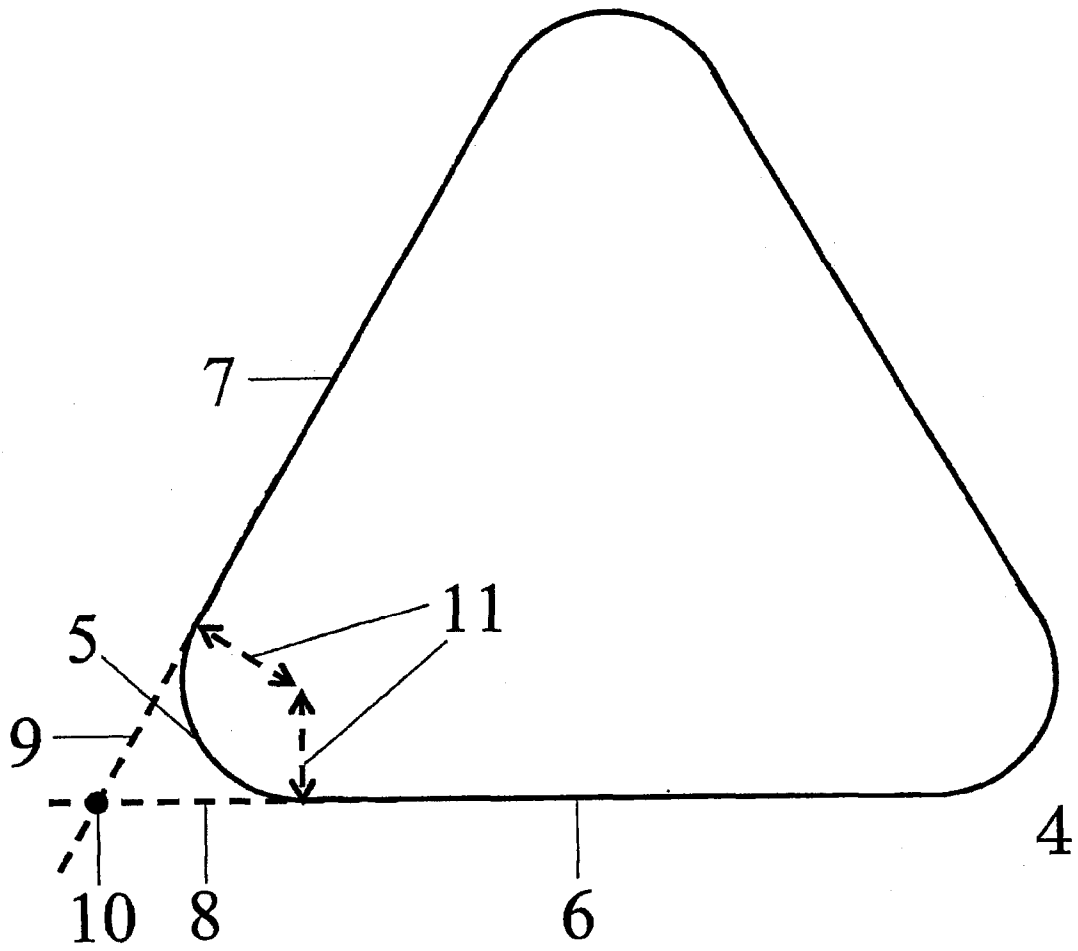


FIG. 5

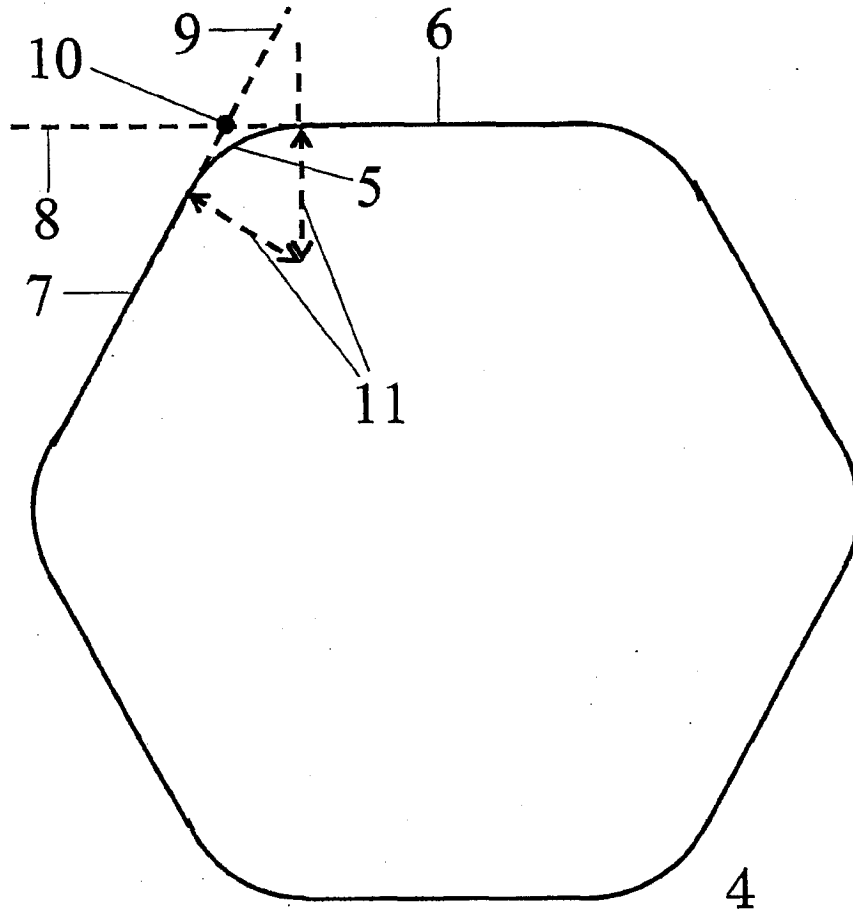


FIG. 6

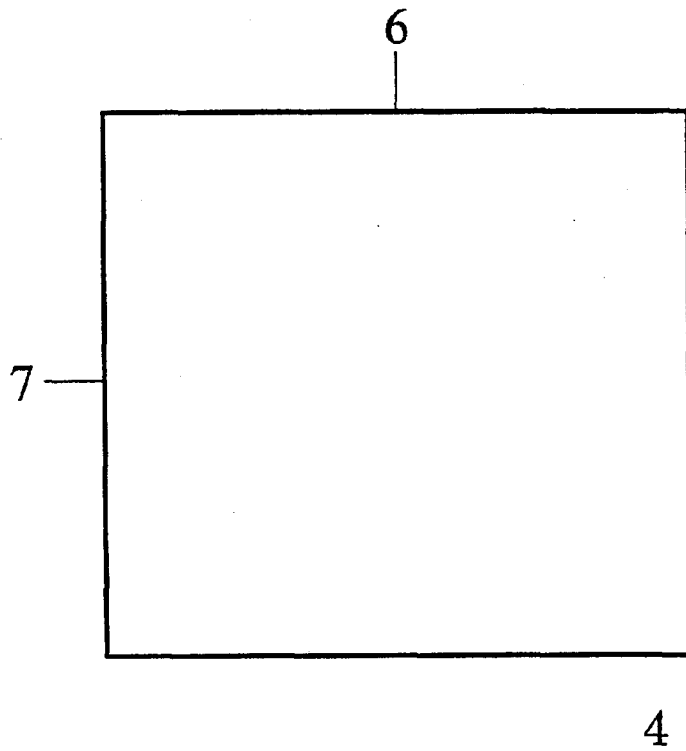


FIG. 7

