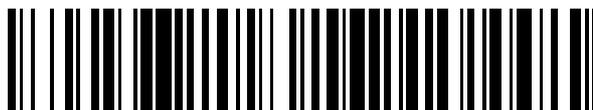


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 143**

51 Int. Cl.:

A61F 13/02	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61L 15/24	(2006.01)
A61L 15/26	(2006.01)
A61L 15/44	(2006.01)
A61L 15/58	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013 PCT/US2013/075631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14099894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013 E 13865975 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2934403**

54 Título: **Parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que contiene clobetasol**

30 Prioridad:

19.12.2012 US 201213719406

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2018

73 Titular/es:

**SENJU USA, INC. (50.0%)
21700 Oxnard Street, Suite 1070
Woodland Hills, CA 91367, US y
NICHIBAN CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OGAWA, TAKAHIRO;
ISOWAKI, AKIHARU;
KAWAHARA, KOJI;
HIRAOKA, TAKAO;
TANAKA, MARIKO y
KENMOCHI, CHIHIRO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 666 143 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 para el tratamiento de enfermedades de los párpados que contiene clobetasol

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que contiene clobetasol o uno de sus ésteres.

Antecedentes de la técnica

10 Un parche usado por aplicación sobre la piel tiene una estructura de capas que incluye un soporte, y una capa adhesiva sensible a la presión proporcionada en por lo menos una superficie del soporte. Además, para proteger la superficie frontal de la capa adhesiva sensible a la presión, se dispone una capa de desprendimiento, o, por ejemplo, cuando el soporte es extremadamente delgado, se puede proporcionar a menudo una estructura de capas en la que se proporciona una capa portadora de una película portadora o similares sobre el soporte.

15 Se aplica un parche sobre la piel y luego se retira, a continuación, en muchos casos, se aplica un nuevo parche, y de este modo el parche que no se desprende de la piel durante un período de tiempo determinado, se puede retirar fácil y excelentemente, y además no se requiere estimular fuertemente la piel. Además, cuando el parche se aplica sobre un área expuesta de la piel en la vida diaria, se puede demandar que el sitio aplicado no sea perceptible.

En otras palabras, se requiere que un parche tenga una fuerza adhesiva apropiada. Cuando la fuerza adhesiva es demasiado débil, el parche se puede retirar fácilmente de la superficie de la piel, o el parche no se puede aplicar a lo largo de una superficie de la piel con pequeñas irregularidades tales como sulcus cutis. Cuando la fuerza adhesiva es demasiado fuerte, el parche puede provocar irritación en la piel, o puede ser difícil la retirada después del uso.

20 Una superficie facial es un área donde se secreta sebo en gran medida en comparación con un brazo, un hombro, por ejemplo. Cuando se aplica un parche sobre una superficie facial donde se secreta sebo en gran medida, particularmente cuando se aplica un parche sobre un párpado, un adhesivo sensible a la presión de una capa adhesiva sensible a la presión absorbe el sebo que se ha secretado de la piel del párpado, y de este modo la fuerza de cohesión del adhesivo sensible a la presión disminuye, y puede haber una posibilidad de que el parche se retire fácilmente. Por lo tanto, para que el parche no se retire de la piel incluso cuando se absorbe una gran cantidad de sebo, se ha considerado que el grosor de la capa adhesiva sensible a la presión se necesita que sea suficientemente grueso.

30 En la superficie facial, el párpado es un área de la superficie facial que no solo llama especialmente la atención de otras personas sino que también tiene un número extremadamente grande de expansiones y contracciones por movimientos, tales como un parpadeo que se repite en todo momento. Por lo tanto, para un parche aplicado sobre un párpado, el párpado es un área donde no solo se requiere encarecidamente la adhesividad sino también la menor estimulación de la piel.

35 Por cierto, chalazión, blefaritis, disfunción de la glándula de Meibomio, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, conjuntivitis atópica, y similares se conocen como enfermedades que son provocadas por la inflamación del párpado y de la conjuntiva palpebral. Por ejemplo, el chalazión es una masa de una glándula de Meibomio que se encuentra en la parte posterior del párpado en el tejido de los párpados, y como método de tratamiento, además de la incisión y el raspado, se puede realizar una terapia con esteroides.

40 Como una terapia con esteroides, se ha realizado una inyección intralesional de esteroides. Sin embargo, en la inyección de esteroides, hay un dolor en el momento de la inyección, una formación de depósito subcutáneo (esteroide) blanco en el sitio de la inyección y una complicación después de la inyección de esteroides, tal como decoloración y atrofodermia, y en casos extremadamente raros, se pueden provocar oclusiones vasculares de la retina y la coroides después de la inyección de esteroides. Por lo tanto, se puede realizar un tratamiento de retirada por operación quirúrgica para la curación completa, sin embargo, impone una pesada carga al paciente.

45 Por lo tanto, para resolver estos problemas, se desea un parche que contiene esteroides para el tratamiento de la enfermedad del párpado. De la bibliografía de patentes 1 (documento WO 2004/064817), se conoce un parche en el que se mezcla un remedio para enfermedades de los párpados tal como hormona corticoadrenal. Un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se transfiere menos a los ojos (líquido lagrimal) en comparación con otras formulaciones de gotas oftálmicas tales como gotas para los ojos, y tiene la ventaja de que se puede reducir el riesgo de hipertensión ocular o catarata inducida por esteroides. Además, en el parche, no va acompañado de dolor por una inyección o una operación quirúrgica, se mantiene la sostenibilidad del fármaco y se espera un tratamiento a corto plazo.

55 Un parche para párpados a usar para el tratamiento de enfermedades de los párpados mediante una terapia con esteroides generalmente contiene esteroides en una capa adhesiva sensible a la presión. En la Bibliografía de patentes 2 (solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. S63-230635), se ha descrito un parche transdérmico que contiene corticosteroide tal como clobetasol en una capa adhesiva sensible a la presión, es

decir, un parche para el tratamiento, sin embargo, no se ha sugerido específicamente un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. De aquí en adelante, el clobetasol o uno de sus ésteres se puede denominar colectivamente simplemente "clobetasol". Por lo tanto, se ha requerido un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, que está provisto de una capa adhesiva sensible a la presión que contiene clobetasol, es capaz de aplicación sobre la piel del párpado durante un largo período de tiempo, y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel. Además, también se ha requerido un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que es imperceptible en un estado aplicado.

En la Bibliografía de patentes 1 mencionada anteriormente, se ha descrito un parche en el que se mezcla un fármaco para enfermedades de los párpados tal como corticoesteroide adrenal, es decir, un sistema de administración transdérmica de fármaco para el tratamiento de enfermedades oftálmicas y como capa adhesiva sensible a la presión, se ha descrito una capa adhesiva sensible a la presión compuesta de un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, un adhesivo acrílico sensible a la presión o un adhesivo sensible a la presión basado en silicona.

Además, en la Bibliografía de patentes 3 (solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. H05-17346), se ha descrito un parche para uso médico, en el que una capa adhesiva sensible a la presión que incluye una base adhesiva que contiene hidrocarburo parafínico y/o hidrocarburo nafténico y una resina hidrocarbonada alicíclica, y un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, se proporciona en una superficie de un soporte, y como soporte, se ha mencionado una película de resina sintética tal como poliéster, polietileno, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), copolímeros de etileno-acetato de vinilo y poliuretano; se han mencionado telas no tejidas; paño; papel de aluminio; y también se ha descrito específicamente el uso de una película de cloruro de vinilo blando con un grosor de 135 μm . Además, en la Bibliografía de patentes 4 (documento WO 2006/092829), se ha descrito un parche para uso externo estratificado con una capa adhesiva sensible a la presión en la que un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante se mezclan como componentes esenciales, y se mezcla flurbiprofeno como componente activo, sobre un soporte, y como soporte, se han mencionado telas no tejidas y telas. El documento EP 1 591 110 describe una preparación de absorción percutánea para tratar una enfermedad oftálmica que comprende una capa de emplaste que se aplica sobre una superficie de la piel que incluye una superficie frontal de un párpado en el que el sistema administra un fármaco tópicamente al tejido oftálmico. El documento WO 2012/177626 describe un sistema de administración de fármaco transdérmica que comprende un agente activo esteroide y en el que el sistema de administración de fármaco comprende también una capa adhesiva sensible a la presión y un soporte. El sistema se puede aplicar al párpado de un paciente.

Sin embargo, un parche convencional aún no ha tenido suficientes efectos como un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se ha requerido la mejora del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados proporcionada por una capa adhesiva sensible a la presión que contiene clobetasol. Además, es deseable que la cantidad de un fármaco tal como un esteroide se mantenga al mínimo, y se realice la alta permeabilidad percutánea. Por lo tanto, se ha requerido una combinación de un soporte y una capa adhesiva sensible a la presión apropiada para un parche para el tratamiento de una enfermedad de los párpados, que está provista de una capa adhesiva sensible a la presión que contiene una pequeña cantidad de clobetasol, es capaz de aplicación sobre la piel del párpado durante largas horas, y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

[Bibliografía de patentes 1] WO 2004/064817

[Bibliografía de patentes 2] Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. S63-230635

[Bibliografía de patentes 3] Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. H05-17346

[Bibliografía de patentes 4] WO 2006/092829

Sumario de la invención

Problema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un parche para el tratamiento de la enfermedad de los párpados que está provisto de una capa adhesiva sensible a la presión que contiene clobetasol, es capaz de aplicarse sobre la piel del párpado durante un largo periodo de tiempo y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel.

Solución del problema

Los presentes inventores han llevado a cabo una extensa investigación con miras a conseguir el objetivo anterior. Como resultado, los inventores descubrieron que el objetivo anterior se podría conseguir empleando la combinación

óptima de una capa adhesiva sensible a la presión y un soporte.

Es decir, según la presente invención, se proporciona un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden, en el que

- 5 (a) la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):
- (a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;
- (a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4;
- 10 (a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y
- (a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y
- (b-1) el soporte tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa.
- (b-2) se proporciona una película portadora retirable sobre una superficie del lado opuesto del lado de la capa adhesiva sensible a la presión del soporte.
- 15 (b-3) una superficie del lado del soporte de la película portadora retirable es de acabado mate.

Además, según la presente invención, como una realización, se proporcionan parches para el tratamiento de enfermedades de los párpados de los siguientes de (1) a (10).

- (1) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno tiene un contenido de estireno de 15% en masa o más y un contenido de dibloques de 30% en masa o menos.
- 20 (2) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que la capa adhesiva sensible a la presión incluye además los siguientes (a-2') y (a-3'):
- (a-2') una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2,4 a 1:3,5; y
- 25 (a-3') un contenido del agente suavizante es de 40% a 55% en masa.
- (3) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que la resina adhesiva es una resina de terpeno.
- (4) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que el agente suavizante es líquido a temperatura ambiente.
- 30 (5) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que el agente suavizante es parafina líquida.
- (6) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que el soporte es una película de polietileno con un grosor de 1 a 80 μm .
- 35 (7) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que la película portadora es una película de poliéster.
- (8) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que un área de aplicación por lámina es de 0,5 a 10 cm^2 .
- (9) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que una forma es un rectángulo, una elipse, una media luna, un círculo, una herradura o un anillo.
- 40 (10) El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, en el que una cantidad acumulada que penetró en la piel de clobetasol o uno de sus ésteres es de 1,0 a 3,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 24 horas en un ensayo de permeación percutánea in vitro usando una piel de ratón sin pelo.

Además, según la presente invención, se proporciona un método para producir el parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente, que contiene: formar una capa adhesiva sensible a la presión sobre una superficie superior de una capa de desprendimiento.

45

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión, y una capa de desprendimiento en este orden, en el que

(a) la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):

5 (a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4;

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

10 (a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y

(b) el soporte tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa

y una película portadora como se expone anteriormente;

15 ejerce los efectos de que se puede proporcionar un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, que es capaz de aplicación durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado donde se secreta sebo, y tiene menos adhesivo residual, es suave para la piel, y tiene una excelente permeabilidad al fármaco a baja concentración. Además, según la presente invención, se ejerce el efecto de que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados descrito anteriormente se puede producir fácilmente.

Descripción de realizaciones

20 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden, y tiene una característica de la combinación del soporte y la capa adhesiva sensible a la presión.

1. Soporte

25 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención está provisto de un soporte que tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa como soporte.

30 En cuanto al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, al estar provisto de un soporte que tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa como soporte, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se puede adherir estrechamente a la piel del párpado, y puede tener la flexibilidad hasta un punto de seguir el movimiento del párpado. Como resultado, se puede proporcionar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, que se puede aplicar durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado donde se secreta sebo, y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel. Además, como se describirá más adelante, como soporte, en muchos casos, se usa una película de plástico que tiene una transparencia sustancialmente alta, y de este modo se puede proporcionar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, que es imperceptible en un estado aplicado. Cuando el módulo de Young del soporte es demasiado bajo, la resistencia del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es insuficiente, y de este modo cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se aplica sobre el párpado o se retira el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados después del período de tiempo requerido, el parche se puede romper. Cuando el módulo de Young es demasiado alto, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados no se puede adherir a la piel del párpado ni puede seguir el movimiento del párpado, por lo que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados no se puede aplicar durante un largo período de tiempo.

40 El soporte proporcionado al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es tal que el módulo de Young del soporte es de 0,01 a 0,5 GPa, preferentemente de 0,03 a 0,48 GPa, y más preferentemente de 0,05 a 0,45 GPa como módulo elástico, sin embargo, en muchos casos, se usa apropiadamente una película de plástico que tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa. El módulo de Young de la película de plástico se mide de acuerdo con la ASTM-D-882, y el soporte proporcionado al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa en ambas direcciones MD (una dirección de extrusión en el momento de la formación de la película) y TD (una dirección perpendicular a la dirección de extrusión en el momento de la formación de la película) de la película.

Como plástico que se usa como material para la película de plástico a usar como soporte de un parche, hay resinas sintéticas que incluyen poliolefina tal como polietileno y polipropileno; poliéster tal como poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno) y poli(naftalato de etileno); poliestireno; poliamida tal como nailon 6, nailon 66 y MXD6; poli(alcohol vinílico); un copolímero de etileno-acetato de vinilo; poliuretano tal como poliuretano acrílico, poliéster poliuretano y poliéter poliuretano; caucho sintético tal como un copolímero de estireno-isopreno-estireno, un copolímero de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de estireno-etileno-propileno-estireno y caucho de estireno-butadieno; y se menciona una película de plástico formada usando una composición de resina sintética en la que varios aditivos orgánicos (pueden ser resinas) o aditivos inorgánicos están contenidos en las resinas sintéticas anteriores, solos o en combinación para moldear la película de plástico, y además un cuerpo estratificado de la película de plástico. Como estas películas de plástico, se pueden seleccionar una película no orientada, una película orientada uniaxial, una película orientada biaxialmente o similares.

Una película de plástico que tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa que se usa apropiadamente como el soporte del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se puede preparar seleccionando la composición del material o seleccionando las condiciones de formación para obtener una película plástica que tenga el módulo de Young requerido como módulo elástico usando un plástico tal como las resinas sintéticas descritas anteriormente como material principal.

Específicamente, desde los puntos de vista de la facilidad del ajuste del módulo de Young, y similares, como un material, se puede usar preferentemente poliolefina tal como polietileno (polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polietileno lineal de baja densidad), y polipropileno; y poliamida tal como nylon 6; en particular, son apropiadas una película de polietileno, una película de polipropileno no orientado, y una película de poliamida no orientada. Además, en la película de poliéster por ejemplo, cuando el poliéster se usa solo, el módulo de Young puede no ser de 0,01 a 0,5 GPa como módulo elástico, sin embargo, según la mezcla de resina, la formulación de los aditivos, puede haber un caso en el que el módulo de Young sea de 0,01 a 0,5 GPa como módulo elástico.

Como material para formar el soporte del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, las características preferidas del peso molecular, el punto de fusión, la temperatura de transición vítrea, la viscosidad en estado fundido se pueden seleccionar en un intervalo en el que la película de plástico obtenida tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa que se requiere para el soporte.

Grosor del soporte

El grosor del soporte que se proporciona al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención puede estar generalmente está en un intervalo de 1 a 80 μm , preferentemente de 3 a 70 μm , más preferentemente de 5 a 60 μm . Por lo tanto, el soporte más preferible es una película de polietileno con un grosor de 5 a 60 μm . Desde el punto de vista de la imperceptibilidad o la relajación de la incomodidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados durante la aplicación, el grosor del soporte se puede reducir en un intervalo hasta cierto punto de 2 a 20 μm , y preferentemente de 5 a 20 μm . Cuando el grosor del soporte es demasiado delgado, la resistencia del soporte es insuficiente y, de este modo, cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se aplica sobre el párpado o se retira el parche para tratar enfermedades de los párpados de la superficie facial, el soporte se puede romper, y además la producción del soporte se puede volver difícil. Cuando el grosor del soporte es demasiado grueso, el grosor del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se vuelve grueso, como resultado, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es difícil de adherir a la superficie de la piel del párpado con finas irregularidades tales como sulcus cutis, y en el estado aplicado se vuelve apreciable, la incomodidad se incrementa fácilmente, y el dolor en el momento de la retirada también aumenta. El grosor del soporte se mide usando un medidor de grosor con dial. Además, el grosor de otras capas del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se mide de la misma manera que se describe anteriormente.

Aditivos

En una composición de resina sintética para formar una película plástica que se convierte en un soporte, según sea necesario, se pueden añadir varios aditivos orgánicos o aditivos inorgánicos que incluyen un colorante tal como pigmento y colorante, un estabilizante, un absorbente ultravioleta, y un lubricante. El contenido de estos aditivos se puede seleccionar del intervalo óptimo según el tipo de aditivos, sin embargo, con relación a 100 partes en masa de la resina sintética que constituye la película plástica, a menudo puede estar en un intervalo generalmente de 0,001 a 30 partes en masa, preferentemente de 0,01 a 25 partes en masa, más preferentemente de 0,1 a 20 partes en masa.

Acabado mate

Cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se aplica sobre la superficie de la piel del párpado, con el fin de mejorar el tacto, el deslizamiento, y el aspecto del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, puede haber preferentemente un caso en el que se forman diminutas irregularidades en la superficie posterior del soporte (es decir, la superficie situada en el lado opuesto del lado de la capa adhesiva sensible a la presión del soporte) que constituye el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. Es

decir, el parche es un parche en el que la superficie del lado opuesto del lado de la capa adhesiva sensible a la presión del soporte tiene un acabado mate. Al realizar el acabado mate, un coeficiente de fricción dinámica en la superficie del soporte se puede reducir a menos de 1,0. Además, como se describirá más adelante, cuando se produce el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se forman diminutas irregularidades en una superficie de una película portadora realizando un acabado mate, y a continuación se forma un soporte sobre las diminutas irregularidades, y de este modo las diminutas irregularidades se pueden transferir sobre la superficie (superficie posterior) del soporte que es una película plástica.

Además, sobre el soporte se puede realizar un tratamiento de superficie tal como un tratamiento de chorro de arena, y un tratamiento de corona sobre una superficie o ambas superficies con el propósito de mejorar el anclaje con un adhesivo sensible a la presión. Además, para sacar fácilmente el parche del envase, las irregularidades se pueden proporcionar en una superficie o en ambas superficies del soporte mediante un método distinto al chorro de arena.

2. Capa adhesiva sensible a la presión

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se caracteriza por el hecho de que la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):

(a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4;

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

(a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres.

Adhesivo sensible a la presión

En general, una capa adhesiva sensible a la presión del parche se forma a partir de un adhesivo sensible a la presión que muestra adhesión sensible a la presión a temperatura normal, como un adhesivo sensible a la presión que tiene una irritación débil de la piel, por ejemplo, se puede usar un adhesivo acrílico sensible a la presión, un adhesivo sensible a la presión basado en caucho natural, un adhesivo sensible a la presión basado en caucho sintético, un adhesivo sensible a la presión de silicona, un adhesivo sensible a la presión basado en éster de vinilo, un adhesivo sensible a la presión de éter vinílico, y un adhesivo sensible a la presión de uretano. El adhesivo sensible a la presión que forma la capa adhesiva sensible a la presión que se proporciona al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención pertenece a la categoría de un adhesivo sensible a la presión basado en caucho sintético.

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un adhesivo sensible a la presión basado en caucho sintético en el que como caucho sintético, están contenidos adicionalmente copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es suave para la piel y se aplica para adherirse a las irregularidades de la superficie de la piel, de este modo el sitio aplicado es imperceptible, y la adhesividad se controla fácilmente para que la aplicación pueda ser mantenida durante un largo período de tiempo, incluso en el área donde se secreta sebo. De este modo, la capa adhesiva sensible a la presión incluye la composición especial de los siguientes de (a-1) a (a-4):

(a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

(a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres.

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno

En el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, la capa adhesiva sensible a la presión contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno. El copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno puede ser un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno que se usa en un adhesivo sensible a la presión basado en caucho sintético en un parche, por ejemplo, el contenido de estireno en el que es de alrededor de 5% en masa o más. Sin embargo, el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno contiene preferentemente un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno en el que el contenido de estireno es 15% en masa o más y el contenido de dibloques es 30% en masa o menos. El contenido de estireno en el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno es más preferentemente 17% en masa o más, y aún más

preferentemente 20% en masa o más. El contenido de estireno no tiene particularmente límite superior, sin embargo, desde el punto de vista de la viscoelasticidad como adhesivo sensible a la presión, es generalmente del 30% en masa. El contenido de dibloques en el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno es más preferentemente de 25% en masa o menos, y más preferentemente de 20% en masa o menos. El contenido de dibloques no tiene particularmente límite inferior, sin embargo, generalmente es 5% en masa por el problema de la síntesis. En el caso de que el contenido de estireno sea demasiado bajo o el contenido de dibloques sea demasiado alto en el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, cuando se retira el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se puede transferir el adhesivo o se puede provocar la exacerbación debido al aumento de la estimulación de la piel. El copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno preferentemente usado en el que el contenido de estireno es 15% en masa o más y el contenido de dibloques es 30% en masa o menos se puede producir polimerizando el estireno y el isopreno que son monómeros ajustando las condiciones de polimerización, o se pueden seleccionar de entre los productos comerciales a usar. Como producto comercial, por ejemplo, se conocen el JSR SIS5002 (el contenido de estireno es 22% en masa, y el contenido de dibloques es 15% en masa) y JSR SIS5000 (el contenido de estireno es 14% en masa, y el contenido de dibloques es 26% en masa) que son fabricados por JSR Corporation. El copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno se puede usar con solo un tipo o varios tipos en combinación.

Como copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno que está contenido en la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno descrito anteriormente en el que el contenido de estireno es 15% en masa o más y el contenido de dibloques es 30% en masa o menos se puede usar solo, o con tal de que el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno descrito anteriormente en el que el contenido de estireno es 15% en masa o más y el contenido de dibloques es 30% en masa o menos, esté contenido en una cantidad de 50% en masa o más, más preferentemente 70% en masa o más, más preferentemente 90% en masa o más del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, otro copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno se pueden usar en combinación.

El contenido de estireno del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno se puede medir mediante espectroscopía de infrarrojos, y el contenido de dibloques se puede medir por un método de cromatografía de permeación en gel (GPC).

El peso molecular promedio en peso del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno está generalmente en un intervalo de 50.000 a 1.500.000, preferentemente de 80.000 a 1.000.000, más preferentemente de 100.000 a 400.000. Estableciendo el peso molecular promedio en peso del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno en el intervalo descrito anteriormente, la cohesión, la fuerza adhesiva, la actividad de mezcla con otros componentes y la afinidad con otros componentes se pueden equilibrar bien en el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno. El peso molecular promedio en peso del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno es un valor determinado en términos de un valor de poliestireno estándar por un método de GPC.

Resina adhesiva

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante, y tiene una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva de 1:2 a 1:4. Es decir, al contener la resina adhesiva de 2 a 4 veces la cantidad (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno en la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, se proporciona el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que se puede aplicar durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado donde se secreta sebo, y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel. La relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es preferentemente 1:2,2 a 1:3,8, y más preferentemente 1:2,4 a 1:3,5. Cuando la proporción de la resina adhesiva al copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno es demasiado baja, es posible que el parche no se pueda aplicar durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado, donde se secreta sebo. Cuando la proporción de la resina adhesiva es demasiado alta, el adhesivo se puede transferir en el momento de retirar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, o se puede provocar la exacerbación debido al aumento de la estimulación de la piel.

Como resina adhesiva, la resina adhesiva puede ser una resina adhesiva que se usa generalmente para un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, y se pueden mezclar un tipo o múltiples tipos. Por ejemplo, están incluidas una resina de terpeno [por ejemplo, YS RESIN PX, y CLEARON P (resina de terpeno hidrogenada) fabricada por Yasuhara Chemical Co. Ltd.], una resina de colofonia [por ejemplo, KE-311, KE-100, y SUPER ESTER S-100 (éster de colofonia) fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd., FORAL 105 (éster de colofonia hidrogenado) fabricado por Pinova Inc.], una resina de cumarona-indeno, una resina de petróleo, una resina hidrocarbonada saturada alicíclica [por ejemplo, ARKON (marca registrada) P-100 fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.], hidrocarburo alicíclico hidrogenado (por ejemplo, SCOREZ 5300 fabricado por Tonex Co., Ltd.). Desde el punto de vista de la fuerza de cohesión, es preferible una resina de terpeno.

Agente suavizante

- La capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante, y el contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa. Es decir, al contener el agente suavizante en una cantidad de 40% a 60% en masa en la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, se mejora la seguibilidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados a la piel, además se ajusta la fuerza adhesiva y se puede reducir la estimulación de la piel, por lo tanto, se proporciona un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que se puede aplicar durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado donde se secreta sebo y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel. El contenido del agente suavizante es preferentemente de 40% a 58% en masa, y más preferentemente de 40% a 55% en masa. Cuando la proporción del agente suavizante es demasiado baja, se reduce la seguibilidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados sobre la piel del párpado, y además puede aumentar el dolor en el momento de la retirada. Cuando la proporción del agente suavizante es demasiado alta, el adhesivo se puede transferirse en el momento de la retirada.
- El agente suavizante puede ser un agente suavizante que generalmente se usa para un adhesivo sensible a la presión basado en caucho. Por ejemplo, los ejemplos del agente suavizante incluyen parafina líquida, polibuteno líquido, poliisobutileno líquido, aceite de ricino, aceite de semilla de algodón, aceite de palma, aceite de coco, aceite de silicona y aceite de proceso. Desde el punto de vista de mostrar la acción suavizante efectiva, es preferible una acción suavizante que sea líquida a temperatura ambiente. Además, desde los puntos de vista de la seguridad y la compatibilidad con el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, es particularmente preferible la parafina líquida.

Clobetasol o uno de sus ésteres

- La capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se caracteriza por el hecho de que están contenidas una cantidad predeterminada y una proporción predeterminada de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante, y además, clobetasol o uno de sus ésteres está contenido en una cantidad de 0,005% a 5% en masa. El contenido de clobetasol o uno de sus ésteres es preferentemente de 0,05% a 3% en masa, y más preferentemente de 0,1% a 2% en masa. Cuando el contenido de clobetasol o uno de sus ésteres es demasiado alto, existe el riesgo de provocar un efecto secundario tal como dermatitis de contacto, atrofodermia y telangiectasia.
- El clobetasol o uno de sus ésteres que puede estar contenido en la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados quiere decir por lo menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en clobetasol y un éster de clobetasol. Como clobetasol o uno de sus ésteres, además de clobetasol, se puede usar, por ejemplo, butirato, acetato, formiato, propionato o dipropionato de clobetasol, o similares. Entre estos, es preferible el uso de éster de clobetasol tal como propionato de clobetasol, butirato de clobetasol y valerato de clobetasol.

Otro fármaco

- La capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención contiene una cantidad predeterminada y una proporción predeterminada de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante, contiene además clobetasol o uno de sus ésteres, y además puede contener varios aditivos según se necesite, particularmente, puede contener un fármaco distinto del clobetasol o uno de sus ésteres. Como el otro fármaco, el fármaco puede ser un fármaco que se use al estar contenido en una capa adhesiva sensible a la presión de un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. Por ejemplo, se mencionan un agente antiinflamatorio (dicaprilato de piridoxina, glicirricinato de dipotasio, dipalmitato de piridoxina, ácido glicirricóico, hidrocloreto de difenhidramina, extracto de corteza de alcornoque, estearato de glicirretinilo, cloruro de lisozima, ácido aminocaproico, extracto de hongo reishi, extracto de semilla de coix, extracto de meliloto, extracto de peonía, extracto de dong quai, extracto de raíz de dong quai, extracto de rizoma de cnidium, extracto de geranio, alantoína, extracto de árnica), un agente antibacteriano (shikonin, hinokitiol, cedrol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, el elemento fotosensible 201, ácido adípico), un inhibidor de la secreción de sebo (estradiol, vitamina B2, vitamina B6, extracto de jalea real, riboflavina), polvos porosos de absorción de aceite (polvos de nylon poroso, polvos de celulosa porosa), un absorbente de sebo (caolín, talco, arcilla, óxido de zinc), un eliminador de queratina (ácido salicílico, azufre, bentonita, ciclodextrina), un antioxidante (dibutilhidroxitolueno, acetato de tocoferol, ácido ascórbico, ácido benzoico, parabenos, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio), un agente de mejora de la rugosidad de la piel (extracto de árnica montana, extracto de regaliz, retinol, glicirrinato de dipotasio, extracto de peonía, extracto de hoja de salvia, extracto de hoja de nispero, extracto de romero), un antioxidante (vitaminas, butilhidroxitolueno), varios fármacos antiinflamatorios no esteroideos, un antihistamínico, un humectante, vitaminas, bases de perfume, un componente de belleza; y puede estar contenido otro esteroide.

Otros aditivos

Además, la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados

según la presente invención puede contener otros aditivos según sea necesario. Como el otro aditivo, el aditivo puede ser un aditivo que se usa habitualmente estando contenido en una capa adhesiva sensible a la presión de un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. Por ejemplo, se mencionan un potenciador de la absorción percutánea, una carga, un absorbente de ultravioleta, un solubilizante, un colorante, un plastificante. En particular, preferentemente está contenido un potenciador de la absorción percutánea, y se puede usar un alcohol alifático superior tal como alcohol laurílico; ácido graso tal como ácido isoesteárico; alcoholamina tal como diisopropanolamina; éster de ácido graso tal como miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo; polioxialquilenol-alquil-éter tal como polioxietileno-oleil-éter.

Grosor de la capa adhesiva sensible a la presión

10 El grosor de la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención está en un intervalo de 1 a 50 μm , preferentemente de 3 a 45 μm , y más preferentemente 5 a 40 μm . La capa adhesiva sensible a la presión proporcionada al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención incluye los anteriormente descritos siguientes de (a-1) a (a-4):

15 (a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

20 (a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y de este modo tiene la adhesividad apropiada, por lo tanto, se puede proporcionar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que se puede aplicar durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado donde se secreta sebo, y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel. La capa adhesiva sensible a la presión proporcionada al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención incluye además los siguientes (a-2') y (a-3'):

25 (a-2') una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2,4 a 1:3,5; y

(a-3') un contenido del agente suavizante es de 40% a 55% en masa; y de este modo se puede ejercer un efecto más excelente.

30 Grosor del soporte y capa adhesiva sensible a la presión

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención tiene un grosor total del soporte y la capa adhesiva sensible a la presión en un intervalo de 2 a 120 μm , preferentemente en un intervalo de 6 a 100 μm , y más preferentemente de 10 a 80 μm . Cuando el grosor total del soporte y la capa adhesiva sensible a la presión es demasiado delgado, la resistencia del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es insuficiente, y de este modo en el momento de aplicar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados sobre la piel del párpado o en el momento de retirar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la piel del párpado, el parche se puede romper y además la adherencia a la piel del párpado se vuelve insuficiente, y de este modo la adherencia a la superficie facial donde el sebo se secreta en gran parte se puede volver insuficiente. Por otra parte, cuando el grosor total del soporte y la capa adhesiva sensible a la presión es demasiado grueso, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es difícil de adherir a las finas irregularidades en la superficie de la piel de los párpados, como el sulcus cutis, y el estado aplicado se vuelve visible, la incomodidad aumenta fácilmente, y en el momento de quitar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la piel del párpado, la piel se puede dañar, o se puede sentir dolor.

3. Capa de desprendimiento

45 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden. Es decir, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención está provisto de una capa de desprendimiento adyacente a la capa adhesiva sensible a la presión con el fin de proteger la capa adhesiva sensible a la presión hasta que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, específicamente la capa adhesiva sensible a la presión, se aplica sobre la piel.

55 La capa de desprendimiento de la presente invención, puede ser cualquier capa de desprendimiento usada en el campo técnico de un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados y además un parche (cinta adhesiva sensible a la presión), generalmente se puede emplear el que se usa con el nombre de papel desprendido, película de desprendimiento de molde, papel de desprendimiento, película de desprendimiento, revestimiento de

desprendimiento. Específicamente, por ejemplo, se mencionan una película de poli(tereftalato de etileno), cuya superficie se sometió a un tratamiento de silicona; un cuerpo estratificado del polietileno, cuya superficie se sometió a un tratamiento de silicona, y papel. La capa de desprendimiento puede proteger la capa adhesiva sensible a la presión como dos o más de las láminas que tienen el mismo grosor o diferente grosor una de la otra. Además, la capa de desprendimiento puede tener una abertura para mejorar la manipulación (es decir, la capacidad de separación de la capa adhesiva sensible a la presión), o se puede formar más grande que el área del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, y de este modo estar provista de una sección de agarre en la periferia de la misma. Además, con el fin de mejorar la manipulación, o mejorar la capacidad de impresión, la capa de desprendimiento puede tener irregularidades mediante un tratamiento con chorro de arena, por ejemplo, proporcionadas en una superficie de la capa de desprendimiento, que está frente a la capa adhesiva sensible a la presión, o sobre una superficie del lado opuesto del lado de la capa adhesiva sensible a la presión. Además, la capa de desprendimiento se proporciona en forma de una lámina grande, sobre la que se puede disponer una combinación de una capa adhesiva sensible a la presión, un soporte y una película portadora en un número plural, en este caso, la capa de desprendimiento es compartida por un número plural de parches.

Además, la capa de desprendimiento, como se describirá más adelante, se puede usar para formar fácilmente la capa adhesiva sensible a la presión en un método para producir el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención. Es decir, sobre una superficie de la capa de desprendimiento preparada de antemano, mediante un método para aplicar la composición adhesiva que contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante, que se usan para formar una capa adhesiva sensible a la presión, se produce una lámina de estratificación que está provista de una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento, a continuación se estratifica un soporte sobre una superficie de la capa adhesiva sensible a la presión, y de este modo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden.

El grosor de la capa de desprendimiento se puede determinar de manera apropiada, sin embargo, generalmente es de 20 μm o más, y preferentemente 40 μm o más, y el límite superior es de alrededor de 500 μm .

4. Película portadora

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden. Además, al proporcionar una película portadora retirable que está adyacente a un soporte, sobre una superficie del lado opuesto del lado de la capa adhesiva sensible a la presión del soporte, el manejo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados y las características de aplicación a la piel se pueden mejorar. Es decir, cuando se aplica el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se pueden formar arrugas en el soporte, o el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se puede doblar y la capa adhesiva sensible a la presión se pueden adherir entre sí, sin embargo, proporcionando una película portadora adyacente al soporte del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados está provisto de una película portadora, un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden, la retención de forma del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados mejora y, de este modo, se puede prevenir tal problema. Se usa una película portadora de manera que la película portadora se retira del soporte después de primero, retirar la capa de desprendimiento del parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados, y aplicar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados mientras se presiona la capa adhesiva sensible a la presión contra la piel del párpado.

El material para formar la película portadora puede ser similar al material para formar la capa de desprendimiento descrita anteriormente. Por ejemplo, la película portadora se puede formar usando una película compuesta de varias resinas termoplásticas, por ejemplo, se puede usar una película compuesta de poliuretano, polietileno, polipropileno, ionómero, poliamida, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, poliéster termoplástico, politetrafluoroetileno. Además, se puede usar un cuerpo estratificado de estas películas y papel. Una película portadora es preferentemente una película de poliéster, desde el punto de vista de la manipulación o la mejora de las características de aplicación a la piel. Además, para retirar fácilmente la película portadora del soporte después de la aplicación del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se realiza un acabado mate preferentemente en una superficie del lado del soporte. La película portadora y el soporte se forman de manera desprendible mediante unión por termocompresión, adhesión o similares. Para ajustar la fuerza de pelado de la película portadora y el soporte, se puede aplicar un adhesivo sensible a la presión, un plastificante líquido, un agente de desprendimiento del molde, por ejemplo, sobre una superficie de la película portadora, que está de cara al soporte, o se pueden realizar otros tratamientos superficiales.

El grosor de la película portadora se puede determinar de forma apropiada, sin embargo, generalmente es de 20 μm o más, y preferentemente de 40 μm o más, y el límite superior es de alrededor de 500 μm .

Tamaño de la película portadora

5 Cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención está provisto de una película portadora, el tamaño de la película portadora puede ser el mismo que el del soporte, o puede ser mayor que el del soporte. Cuando la película portadora es más grande que el soporte, usando la película portadora como una sección de agarre del parche, la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se puede retirar fácilmente de la capa de desprendimiento, además, sin tocar el adhesivo sensible a la presión con los dedos, la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se puede aplicar sobre la piel. Aquí, "la película portadora es más grande que el soporte" quiere decir el estado en el que el área completa de la película portadora no cubre el soporte, en otras palabras, quiere decir el estado en el que la película portadora tiene algún área que no cubre el soporte. Por ejemplo, además del aspecto de un caso en el que el área de la película portadora es más grande que el área del soporte (en este caso, parte de la película portadora cubre el soporte), se puede suponer que se proporciona un aspecto tal como un caso en el que la película portadora se forma con una forma de patrón tal como un patrón enrejado, y el borde de la red reticulada sobresale del soporte, un caso en el que la película portadora cubre el soporte tal que la parte marginal del soporte sobresalga del soporte, o similares. La película portadora se puede proporcionar para cubrir de tal manera que el soporte se divide en múltiples láminas, o se encuentra en un estado de superposición parcial. Además, en la superficie superior de la película portadora (en la superficie del lado opuesto del lado de soporte), se puede disponer una lámina provista de la punta o la muesca para mejorar más la manipulación.

20 Fuerza de pelado de la capa de desprendimiento y fuerza de pelado de la película portadora

Una fuerza (fuerza de pelado de la capa de desprendimiento) requerida para retirar la capa de desprendimiento de la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se establece más débil que la fuerza (fuerza de pelado de la película portadora) que retira la película portadora del soporte del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. Estableciendo la fuerza como se describe anteriormente, después de retirar la capa de desprendimiento de la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, la película portadora se queda integralmente en el soporte, por lo tanto, hasta que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se aplique sobre la piel, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados tiene un cierto grado de rigidez, y de este modo puede ser bueno para el manejo.

30 5. Parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden, en el que (a) la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):

35 (a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4;

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

40 (a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y

(b) el soporte tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 Gpa y una película portadora como se expone anteriormente. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención puede ejercer los efectos de que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, que se puede aplicar durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado donde se secreta sebo combinando específicamente la capa adhesiva sensible a la presión y el soporte provisto de la constitución descrita anteriormente, y tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel, y tiene una excelente permeabilidad al fármaco a baja concentración. En particular, cuando el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno descrito anteriormente incluye un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno en el que el contenido de estireno es 15% en masa o más y un contenido de dibloques es 30% en masa o menos, más excelente efecto se puede ejercer.

50 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se usa por aplicación sobre la superficie de la piel del párpado, para administrar percutáneamente a los tejidos como tópico oftálmico el clobetasol o uno de sus ésteres que es un remedio para las enfermedades oftálmicas contenido en la capa adhesiva sensible a la presión. La superficie de la piel del párpado quiere decir una superficie (superficie de la piel) frontal de un párpado superior, un párpado inferior o ambos párpados, o superficies de la piel de estos párpados y las superficies de la piel a su alrededor. Por lo tanto, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención preferentemente tiene una forma y un tamaño que es capaz de ser aplicado a lo largo

5 de la superficie de la piel del párpado superior, del párpado inferior o de ambos párpados. Los ejemplos específicos de tal forma incluyen formas tales como un rectángulo, una elipse, una media luna, un círculo, una herradura y un anillo a lo largo de la forma de la superficie frontal del párpado. El grosor del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención (el grosor total del soporte, la capa adhesiva sensible a la presión y la capa de desprendimiento) está generalmente en un intervalo de 22 a 400 μm , y en muchos casos de 40 a 300 μm .

10 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es bueno en la adhesividad y la flexibilidad, causa menos dolor en el momento de la retirada y deja menos adhesivo residual después de la retirada. Además, más específicamente, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención puede confirmar los efectos por la fuerza adhesiva medida mediante un método predeterminado, adherencia de sonda, el área de corneocitos retirados, y un ensayo de permeación percutánea del clobetasol o uno de sus ésteres.

Adhesividad

15 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es excelente en la adhesividad que se evalúa mediante los siguientes métodos. Es decir, las muestras de ensayo (un rectángulo con un área de 2 cm^2) que se han cortado con un tamaño de ancho de 10 mm x 20 mm de largo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se aplican sobre los párpados inferiores de los que se ha quitado el agua después del lavado de cara de los sujetos que son 7 adultos de ambos sexos, y se recogen las evaluaciones de la adhesividad 12 horas después de la aplicación (de aquí en adelante, se hará referencia a "12 horas después de la aplicación"). A la luz de los siguientes criterios, se evalúa la adhesividad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. Si la evaluación es AA o A, se puede decir que la adhesividad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es excelente.

<Criterios de evaluación de adhesividad>

AA: de 6 a 7 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

25 A: de 4 a 5 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

B: de 2 a 3 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

C: 1 o 0 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

Flexibilidad

30 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es excelente en la flexibilidad que se evalúa mediante los siguientes métodos. Es decir, las evaluaciones de la flexibilidad 12 horas después de la aplicación se recogen de 7 sujetos a los que se aplicaron las muestras de ensayo del parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados. A la luz de los siguientes criterios, se evalúa la flexibilidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. Si la evaluación es AA o A, se puede decir que la flexibilidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es excelente.

35 <Criterios de evaluación de flexibilidad>

AA: de 6 a 7 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

A: de 4 a 5 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

B: de 2 a 3 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

C: 1 o 0 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

40 Dolor en el momento de la retirada

45 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es excelente en el sentido de que el dolor en el momento de la retirada, que se evalúa mediante los siguientes métodos, es menor. Es decir, las evaluaciones de la presencia o ausencia del dolor en el momento de la retirada 12 horas después de la aplicación se recogen de 7 sujetos a los que se aplicaron las sustancias de ensayo del parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados. El dolor en el momento de la retirada se evalúa según la siguiente escala de 4 puntos: 0 (No siente dolor), 1 (Siente un poco de dolor), 2 (Siente un dolor más fuerte que en 1), 3 (Siente un dolor fuerte), y el valor medio de 7 sujetos se redondea. A la luz de los siguientes criterios, se evalúa el dolor en el momento de la retirada del parche. Si la evaluación es AA o A, el dolor en el momento de la retirada es menor y se puede decir que es excelente.

50 <Criterios de evaluación del dolor en el momento de la retirada>

AA: el valor medio en la escala de 4 puntos era 0.

R: el valor medio en la escala de 4 puntos era 1.

B: el valor medio en la escala de 4 puntos era 2.

C: el valor medio en la escala de 4 puntos era 3.

5 Adhesivo residual después de la retirada

Los estados del adhesivo residual en los párpados inferiores a los que se aplicó el parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados (de aquí en adelante, se pueden denominar simplemente "adhesivo residual") de los 7 sujetos a los que se aplicaron las muestras de ensayo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, después de retirar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados 12 horas después de aplicar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se observan visualmente. El adhesivo residual después de la retirada se evalúa según la siguiente escala de 4 puntos: 0 (sin adhesivo residual), 1 (se observa adhesivo residual ligeramente), 2 (se observa más adhesivo residual que en 1), 3 (se observa adhesivo residual con frecuencia), y el valor medio de 7 sujetos se redondea. A la luz de los siguientes criterios, se evalúa el adhesivo residual del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. Si la evaluación del adhesivo residual es AA o A, se puede decir que la utilidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es excelente.

<Criterios de evaluación del adhesivo residual>

AA: el valor medio en la escala de 4 puntos era 0.

R: el valor medio en la escala de 4 puntos era 1.

20 B: el valor medio en la escala de 4 puntos era 2.

C: el valor medio en la escala de 4 puntos era 3.

Fuerza adhesiva

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención tiene una fuerza adhesiva en un intervalo de 0,5 a 3 N/15 mm, preferentemente de 0,5 a 2,7 N/15 mm, más preferentemente de 0,6 a 2,5 N/15 mm en un ensayo de pelado a 180 grados contra una placa de BA-SUS (acero inoxidable recocido brillante) de acuerdo con las normas industriales japonesas (JIS) Z0237. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención tiene una fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS en el intervalo descrito anteriormente, y de este modo cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se aplica sobre la piel del párpado, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados no se desprende fácilmente por una fuerza externa tal como el movimiento del párpado, y al mismo tiempo, cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se retira de la superficie de la piel del párpado, no se siente resistencia o dolor. Cuando la fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS es demasiado alta, se puede sentir resistencia o dolor en el momento de retirar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la superficie de la piel del párpado. El ensayo de pelado a 180 grados contra una placa de BA-SUS mide la fuerza adhesiva en el momento de arrancar la muestra de ensayo que se había cortado con una anchura de 15 mm del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, y se unió a una placa de BA-SUS, y en la que se realizaron movimientos de ida y vuelta dos veces con un rodillo de caucho de 2 kg a una velocidad de 300 mm/min, bajo la condición de velocidad de pelado a 300 mm/min en la dirección de 180 grados en un minuto mediante una máquina de ensayo de tracción del tipo Instron (el valor medio de n = 3).

40 Adhesión de sonda

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención tiene una adhesión de sonda de la capa adhesiva sensible a la presión preferentemente en un intervalo de 1,5 a 5 N/5 mm \varnothing , y más preferentemente de 1,6 a 4 N/5mm \varnothing . Cuando el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se aplica sobre la piel del párpado, teniendo una adhesión de sonda de la capa adhesiva sensible a la presión en el intervalo descrito anteriormente, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados no se desprende fácilmente por una fuerza externa, tal como el movimiento del párpado, y en el momento de retirar de la piel el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, no hay riesgo de que se sienta resistencia o dolor. La adhesión de sonda descrita anteriormente se determina usando un medidor de adhesión de sonda fabricado por Nichiban Co., Ltd. de acuerdo con un método de ensayo de adhesión de sonda que se describe en JIS Z0237 (la edición de 1996) como referencia, y midiendo la resistencia requerida para arrancar una sonda cilíndrica con un diámetro de 5 mm en una dirección vertical respecto a la cara adhesiva (el valor medio de n = 3).

Área de corneocitos retirados

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se puede aplicar durante un largo período de tiempo en la piel del párpado, y además tiene menos adhesivo residual y es suave para la piel, y el área de corneocitos retirados en el momento de la retirada del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la piel del párpado al que se aplica el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es del 45% o menos, preferentemente del 40% o menos, y más preferentemente del 35% o menos. El área de corneocitos retirados del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se mide mediante el siguiente método. Es decir, las muestras de ensayo que se cortaron con tamaño de una anchura de 10 mm x 20 mm de largo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se aplican a los párpados inferiores de los que se ha quitado el agua después del lavado de la cara de los sujetos que son 7 adultos de ambos sexos, y las muestras de ensayo se retiran 12 horas después de la aplicación, y a continuación el total del área de corneocitos eliminados que se adhirió (la capa adhesiva sensible a la presión) al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se mide después de la retirada, y se calcula la relación con el área del parche (unidad:%).

Ensayo de permeación percutánea de clobetasol o uno de sus ésteres

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un parche que es excelente en permeabilidad percutánea de clobetasol o uno de sus ésteres. La cantidad de clobetasol o uno de sus ésteres que ha penetrado en la piel se mide mediante el siguiente método. Es decir, en un ensayo de permeabilidad percutánea in vitro usando una piel de ratón sin pelo, la cantidad acumulada de clobetasol o uno de sus ésteres, que ha penetrado en la piel, es de 1,0 a 3,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 24 horas. En un ensayo de permeabilidad percutánea in vitro usando una piel de ratón sin pelo, la cantidad acumulada de clobetasol o uno de sus ésteres, que ha penetrado en la piel, es preferentemente de 1,1 a 2,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y más preferentemente de 1,2 a 2,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 24 horas. El ensayo de permeabilidad percutánea in vitro usando una piel de ratón sin pelo se realiza mediante el siguiente método. Es decir, se monta una piel abdominal de un ratón sin pelo (macho, 7 semanas de edad) en una celda de difusión horizontal que tiene un diámetro de 20 mm \varnothing con el lado de la dermis en el lado de la capa receptora. Se hace circular agua caliente a una temperatura de 32°C en una celda de doble estructura, y el interior de la celda se mantiene en un cierto estado de temperatura. En el lado del estrato córneo de la piel, se aplica el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de 15 mm \varnothing obtenido con un sacabocados. En el lado receptor, se impregna una disolución receptora (20% en masa de polietilenglicol / agua purificada), mientras se agita con una barra de agitación, cada 6 horas desde el comienzo de la aplicación se recogen muestras de la disolución receptora de 1,0 ml y se añaden 0,5 ml de metanol a cada muestra de disolución receptora recogida, el resultante se agita y se centrifuga para desproteinizar. La disolución desproteinizada se cuantifica por HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), y se mide la concentración de clobetasol o uno de sus ésteres y, de este modo, la cantidad acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de clobetasol o uno de sus ésteres, que ha penetrado en la piel se determina en 6, 12 y 24 horas, y se determina cada valor medio (n = 3). Además, en la celda de difusión horizontal después de la recogida de muestras, se repone una cantidad equivalente de la disolución receptora.

Forma y tamaño del parche

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados puede ser de cualquier forma y tamaño apropiados. El parche puede ser un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados con una forma predeterminada, un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en un estado enrollado, o adicionalmente un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados encerrado en una bolsa. Preferentemente, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados es el que tiene forma de rectángulo, elipse, media luna, círculo, herradura, anillo o similares a lo largo de la forma de la superficie frontal del párpado. Además, en el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que tiene una forma predeterminada con una esquina en su periferia, la esquina en la periferia se puede redondear apropiadamente. El área de aplicación por lámina puede estar generalmente en un intervalo de 0,5 a 10 cm^2 , preferentemente de 1 a 5 cm^2 , y más preferentemente de 1 a 3 cm^2 .

6. Un método para producir el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados

El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden, en el que

(a) la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):

(a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

(a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y

(b) el soporte tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 Gpa.

y una película portadora como se expone anteriormente.

5 Desde el punto de vista de la producibilidad, es preferible un método para producir el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que contiene una etapa de formación de la capa adhesiva sensible a la presión sobre una superficie superior de la capa de desprendimiento. Específicamente, es preferible un método en el que mientras se permite que la capa de desprendimiento que se ha formado previamente avance en una dirección, en una superficie superior de la capa de desprendimiento, se reviste un adhesivo sensible a la presión que forma la capa adhesiva sensible a la presión, es decir, un adhesivo sensible a la presión que contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante, y además clobetasol o uno de sus ésteres, se realiza la retirada en seco y de este modo se forma una capa adhesiva sensible a la presión, y a continuación se estratifica un soporte que tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa (puede ser aquel sobre el que se estratifica una película portadora).

15 El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se puede obtener, por ejemplo, en forma de un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en un estado enrollado, según el método descrito anteriormente, en el que se produce uno que está provisto de una película portadora, un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión, y una capa de desprendimiento en este orden, y a continuación ese uno se puede enrollar en un estado de rodillo; o el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se puede obtener en un tamaño y forma predeterminados, por ejemplo, cortando en una forma tal como un rectángulo, una elipse, una media luna, un círculo, una herradura y un anillo a lo largo de la forma de la superficie frontal del párpado. Además, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se puede obtener posteriormente encerrándolo en una bolsa. Para mantener la estabilidad del fármaco, el aire en una bolsa se puede sustituir con nitrógeno, según sea necesario.

25 Como se describió anteriormente, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención se usa por aplicación sobre la superficie de la piel del párpado, para administrar percutáneamente clobetasol o uno de sus ésteres que es un remedio para enfermedades oftálmicas contenido en la capa adhesiva sensible a la presión a los tejidos locales oculares. Por consiguiente, el clobetasol o uno de sus ésteres que es un remedio para enfermedades oftálmicas llega al tejido que conduce a un segmento ocular externo o segmento ocular anterior, tal como la conjuntiva, lágrimas, córnea, iris, cuerpo ciliar o esclerótica, principalmente por permeación percutánea. De este modo, el parche según la presente invención que está provisto de la estructura descrita anteriormente en detalle y contiene clobetasol o uno de sus ésteres en la capa adhesiva sensible a la presión es un parche para el tratamiento de enfermedades oftálmicas que es efectivo para el tratamiento de enfermedades de los párpados tales como chalazión, blefaritis, disfunción de la glándula de Meibomio, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral y conjuntivitis atópica, y adicionalmente de tejidos que rodean los párpados, tales como queratitis, escleritis, ojo seco, epiescleritis, uveítis anterior, inflamación posoperatoria, iritis e iridociclitis.

El parche para el tratamiento de enfermedades oftálmicas según la presente invención se puede proporcionar en forma de los mismos parches que los de las realizaciones descritas anteriormente y proporcionados de la misma manera que se describe anteriormente.

40 Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se explica específicamente haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos Comparativos. El método de medida de las características y propiedades del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención y cada capa proporcionada al parche es el siguiente.

Grosor

45 Cada grosor del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados; y una película portadora, un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento que se proporcionaron al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se midió usando un medidor de grosor con dial.

Módulo de Young

El módulo de Young del soporte se midió de acuerdo con la ASTM-D-882.

50 Contenido de estireno y contenido de dibloques

El contenido de estireno del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno se midió mediante espectroscopía de infrarrojos, y el contenido de dibloques se midió mediante un método de GPC.

Adhesividad

5 La adhesividad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se evaluó mediante el siguiente método. Es decir, se aplicaron muestras de ensayo (un rectángulo con un área de 2 cm²) que se habían cortado con un tamaño de ancho de 10 mm x 20 mm de largo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados a los párpados inferiores a los que se había retirado el agua después del lavado de la cara de los sujetos que eran 7 adultos de ambos sexos, y se recogieron las evaluaciones de la adhesividad 12 horas después de la aplicación (12 horas después de la aplicación). A la luz de los siguientes criterios, se evaluó la adhesividad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados.

<Criterios de evaluación de adhesividad>

10 AA: de 6 a 7 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

A: de 4 a 5 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

B: de 2 a 3 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

C: 1 o 0 sujetos evaluaron la adhesividad como fuerte.

Flexibilidad

15 La flexibilidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se evaluó mediante el siguiente método. Es decir, de los 7 sujetos a los que se les habían aplicado las muestras de ensayo del parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se recogieron las evaluaciones de la flexibilidad 12 horas después de la aplicación. A la luz de los siguientes criterios, se evaluó la flexibilidad del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados.

20 <Criterios de evaluación de flexibilidad>

AA: de 6 a 7 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

A: de 4 a 5 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

B: de 2 a 3 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

C: 1 o 0 sujetos evaluaron que había flexibilidad.

25 Dolor en el momento de la retirada

30 El dolor en el momento de la retirada del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se evaluó mediante el siguiente método. Es decir, de los 7 sujetos a los que se les habían aplicado las muestras de ensayo del parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se recogieron las evaluaciones de la presencia o ausencia del dolor en el momento de la retirada 12 horas después de la aplicación. El dolor en el momento de retirar el parche se evaluó según la siguiente escala de 4 puntos: 0 (No siente dolor), 1 (Siente un poco de dolor), 2 (Siente un dolor más fuerte que en 1), 3 (Siente un dolor muy fuerte), y el valor medio de 7 sujetos se redondeó. A la luz de los siguientes criterios, se evaluó el dolor en el momento de retirar el parche.

<Criterios de evaluación del dolor en el momento de la retirada>

AA: el valor medio en la escala de 4 puntos era 0.

35 R: el valor medio en la escala de 4 puntos era 1.

B: el valor medio en la escala de 4 puntos era 2.

C: el valor medio en la escala de 4 puntos era 3.

Adhesivo residual después de la retirada

40 El adhesivo residual después de la retirada del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se evaluó mediante el siguiente método. Es decir, se observaron visualmente los estados del adhesivo residual sobre los párpados inferiores a los que se había aplicado el parche descrito anteriormente para el tratamiento de enfermedades de los párpados de los 7 sujetos a los que se habían aplicado las muestras de ensayo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, después de retirar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados 12 horas después de aplicar el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados. El estado del adhesivo residual r se evaluó según la siguiente escala de 4 puntos: 0 (sin adhesivo residual), 1 (se observa adhesivo residual ligeramente), 2 (se observa más adhesivo residual r que en 1), 3 (se observa adhesivo residual frecuentemente), y el valor medio de 7 sujetos se redondeó. A la luz de los siguientes criterios, se evaluó el adhesivo residual del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados.

<Criterios de evaluación del adhesivo residual>

AA: el valor medio en la escala de 4 puntos era 0.

R: el valor medio en la escala de 4 puntos era 1.

B: el valor medio en la escala de 4 puntos era 2.

5 C: el valor medio en la escala de 4 puntos era 3.

Fuerza adhesiva (fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS)

10 La fuerza adhesiva del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados (fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS) se midió realizando un ensayo de pelado a 180 grados de acuerdo con JIS Z0237. Es decir, la fuerza adhesiva en el momento de despegar la muestra de ensayo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, que se había cortado con un tamaño de ancho de 15 mm x longitud de 70 mm, se unió a una placa de BA-SUS, y en la que se realizaron movimientos de ida y vuelta dos veces con un rodillo de caucho de 2 kg a una velocidad de 300 mm/min con la condición de una velocidad de pelado de 300 mm/min en la dirección de 180 grados en un minuto mediante una máquina de ensayo de tracción Instron (unidad: N/15 mm) (el valor medio de n = 3).

15 Adhesión de sonda de la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados

20 La adhesión de sonda de la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se determinó usando un medidor de adhesión de sonda fabricado por Nichiban Co., Ltd. de acuerdo con un método de ensayo de adhesión descrito en JIS Z0237 (la edición de 1996) como referencia, y midiendo la resistencia requerida para arrancar una sonda cilíndrica con un diámetro de 5 mm en dirección vertical respecto de la cara adhesiva (el valor medio de n = 3).

Área de corneocitos retirados

25 En cuanto al área de corneocitos retirados del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se aplicaron muestras de ensayo que se habían cortado con un tamaño de un ancho de 10 mm x 20 mm de largo del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados a los párpados inferiores de los que se había quitado el agua después del lavado de la cara de los sujetos que eran 7 adultos de ambos sexos, y las muestras de ensayo se eliminaron 12 horas después de la aplicación, y a continuación se midió el total del área de los corneocitos que se habían adherido (capa adhesiva sensible a la presión) al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados después de la retirada, y se calculó la relación con el área del parche (unidad:%).

Ensayo de permeación percutánea de clobetasol o uno de sus ésteres

30 Se monta una piel abdominal de un ratón sin pelo (macho, 7 semanas de edad) en una celda de difusión horizontal que tiene un diámetro de 20 mm \varnothing con el lado de la dermis en el lado receptor. Se hace circular agua caliente a una temperatura de 32°C en una celda de doble estructura, y el interior de la celda se mantuvo en un cierto estado de temperatura. En el lado del estrato córneo de la piel, se aplica el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de 15 mm \varnothing obtenido con un sacabocados. Sobre la capa del lado receptor, se impregna una disolución receptora (20% en masa de polietilenglicol / agua purificada), mientras se agita con una barra de agitación, cada 6 horas desde el comienzo de la aplicación se recogen muestras de la disolución receptora de 1,0 ml y se añaden 0,5 ml de metanol a cada muestra de disolución receptora recogida, el resultante se agita y se centrifuga para desproteinizar. La disolución desproteinizada se cuantifica por HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), y se mide la concentración de clobetasol o uno de sus ésteres y, de este modo, la cantidad acumulada $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de clobetasol o uno de sus ésteres, que ha penetrado en la piel se determina en 6, 12 y 24 horas, y se determina cada valor medio (“una cantidad acumulada que ha penetrado en la piel en 6 horas”, “una cantidad acumulada que ha penetrado en la piel en 12 horas” y “una cantidad acumulada que ha penetrado en la piel en 24 horas”) (n = 3). Además, en la celda de difusión horizontal después de la recogida de muestras, se repone una cantidad equivalente de la disolución receptora.

45 Ejemplo 1

50 Se mezclaron 100 partes en masa de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (JSR SIS5002 fabricado por JSR Corporation, el contenido de estireno de 22% en masa, y el contenido de dibloques de 15% en masa), 250 partes en masa de una resina de terpeno (YS RESIN fabricada por Yasuhara Chemical Co. Ltd.) que era una resina adhesiva, y 350 partes en masa de parafina líquida [HICALL (marca registrada) M-352 fabricada por Kaneda Co., Ltd.] que era un agente suavizante; y propionato de clobetasol en una cantidad proporcional en la que el contenido de propionato de clobetasol en una capa adhesiva sensible a la presión era 0,7% en masa (en el Ejemplo 1, 5 partes en masa), y la mezcla se disolvió en una disolución de tolueno/acetona = 8/2, y de este modo se preparó un fluido de revestimiento para formar una capa adhesiva sensible a la presión con un contenido sólido de 57% en masa. El fluido de revestimiento se aplicó sobre una superficie del papel de desprendimiento (una película

de poli(tereftalato de etileno) siliconado, grosor de 75 μm) que forma una capa de desprendimiento para dar un grosor de capa de 20 μm después del secado, usando una barra revestidora, a continuación la superficie se secó, y de este modo se obtuvo un cuerpo estratificado compuesto de una capa de desprendimiento y una capa adhesiva sensible a la presión. Subsecuentemente, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados con un grosor de 130 μm , en el que sobre una superficie superior de la capa adhesiva sensible a la presión, como soporte, una película de polietileno de baja densidad (el módulo de Young de 0,12 GPa) con un grosor de 35 μm se transportó y estratificó, y a continuación se produjeron el soporte, la capa adhesiva sensible a la presión y la capa de desprendimiento en este orden. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de la adhesividad, la flexibilidad, el dolor en el momento de la retirada, el adhesivo residual después de la retirada, la fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS, la adhesión de sonda, y el área de corneocitos eliminados (de aquí en adelante, se pueden denominar colectivamente "características"), y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 2

Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que estaban contenidas 300 partes en masa de parafina líquida que era un agente suavizante. Además, el propionato de clobetasol se mezcló en una cantidad proporcional en la que el contenido de propionato de clobetasol en una capa adhesiva sensible a la presión era del 0,7% en masa. En los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos, se aplicó de la misma manera que se describe anteriormente. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3

Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que estaban contenidas 250 partes en masa de parafina líquida que era un agente suavizante. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 4

Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que el soporte se cambió por una película de polietileno de baja densidad (el módulo de Young de 0,13 GPa) con un grosor de 15 μm . En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 5

Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que estaban contenidas 100 partes en masa de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (JSR SIS5000 fabricado por JSR Corporation, el contenido de estireno de 14% en masa, y el contenido de dibloques del 26% en masa). En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 6

Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que estaban contenidas 200 partes en masa de una resina de terpeno que era una resina adhesiva. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 7

Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que la resina de terpeno que era una resina adhesiva se cambió por una resina de colofonia (KE-311 fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.). En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo comparativo 1

Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que estaban contenidas 150 partes en masa de parafina líquida que era un agente suavizante. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones

de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo comparativo 2

5 Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que estaban contenidas 817 partes en masa de parafina líquida que era un agente suavizante. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo comparativo 3

10 Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 3, excepto que estaban contenidas 150 partes en masa de una resina de terpeno que era una resina adhesiva. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo comparativo 4

15 Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados de la misma manera que en el Ejemplo 2, excepto que el soporte se cambió por una película de poli(tereftalato de etileno) con un grosor de 25 µm [LUMIRROR (marca registrada) S-10 fabricada por Toray Industries Inc., y el módulo de Young de 4,7 GPa]. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

20 Ejemplo comparativo 5

25 Mezclando un adhesivo sensible a la presión basado en silicona (BIO-PSA4501 fabricado por Dow Corning Corporation, de aquí en adelante se puede denominar "Si-1"), y propionato de clobetasol en una proporción en la que el contenido de propionato de clobetasol en una capa adhesiva sensible a la presión era del 0,7% en masa, y la mezcla se disolvió en una disolución de acetato de etilo, y de este modo se preparó un fluido de revestimiento para formar una capa adhesiva sensible a la presión con un contenido sólido del 50% en masa. El fluido de revestimiento se aplicó en una superficie del papel de desprendimiento (una película de poli(tereftalato de etileno) sometida a una fluoración, el grosor de 75 µm) que forma una capa de desprendimiento para dar un grosor de capa de 20 µm después del secado, usando una barra revestidora, a continuación la superficie se secó, y de este modo se obtuvo un cuerpo estratificado compuesto por la capa de desprendimiento y la capa adhesiva sensible a la presión (99,3% en masa de Si-1, y 0,7% en masa de propionato de clobetasol). Subsecuentemente, se llevó y estratificó un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados con un grosor de 130 µm, en el que sobre una superficie superior de la capa adhesiva sensible a la presión, como soporte, una película de polietileno de baja densidad (el módulo de Young de 0,12 GPa) con un grosor de 35 µm, y a continuación se proporcionó el soporte, la capa adhesiva sensible a la presión y la capa de desprendimiento en este orden. En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo Comparativo 6

40 Se produjo un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados (la capa adhesiva sensible a la presión contenía 99,3% en masa de Si-2 y 0,7% en masa de propionato de clobetasol) de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 5, excepto que el adhesivo sensible a la presión basado en silicona (Si-1) se cambió por un adhesivo sensible a la presión basado en silicona (BIO-PSA4102 fabricado por Dow Corning Corporation, de aquí en adelante se puede denominar "Si-2"). En cuanto a este parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, los resultados de las medidas y evaluaciones de las características, y la composición de la capa adhesiva sensible a la presión se muestran en la Tabla 1.

45

Tabla 1

Ej. / Ej. Comp.	Soporte	Composición de la capa adhesiva sensible a la presión (partes en masa)				Composición de la capa adhesiva sensible a la presión (% en masa)			
		SIS	Resina adhesiva	Agente suavizante	SIS	Resina adhesiva	Agente suavizante	Clobetasol	
Ej. 1	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	250	350	14,2	35,5	49,7	0,7	
Ej. 2	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	250	300	15,3	38,2	45,8	0,7	
Ej. 3	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	250	250	16,6	41,4	41,4	0,7	
Ej. 4	Polietileno (con un grosor de 15 µm)	100	250	300	15,3	38,2	45,8	0,7	
Ej. 5	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100 (con un contenido de estireno de 14% en masa)	250	300	15,3	38,2	45,8	0,7	
Ej. 6	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	200	350	15,3	30,6	53,5	0,7	
Ej. 7	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	250 (resina se colofonia)	250	16,6	41,4	41,4	0,7	
Ej. Comp. 1	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	250	150	19,9	49,7	29,8	0,7	
Ej. Comp. 2	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	250	817	8,5	21,3	69,5	0,7	
Ej. Comp. 3	Polietileno (con un grosor de 35 µm)	100	150	250	19,9	29,8	49,7	0,7	
Ej. Comp. 4	Poli(terefalato de etileno) (con un grosor de 25 µm)	100	250	300	15,3	38,2	45,8	0,7	
Ej. Comp. 5	Polietileno (con un grosor de 35 µm)					(Si-1: 99,3)			
Ej. Comp. 6	Polietileno (con un grosor de 35 µm)					(Si-2: 99,3)			

Tabla 1 (continuación)

Ej. / Ej. Comp.	Adhesividad	Flexibilidad	Dolor en el momento de la retirada	Adhesivo residual después de la retirada	Fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS (N/15 mm)	Adhesividad de sonda (N/5 mm \varnothing)	Area de comeocitos retirados (%)
Ej. 1	A	AA	A	AA	0,7	2,0	12
Ej. 2	AA	AA	A	AA	2,0	2,5	21
Ej. 3	AA	AA	A	AA	2,4	2,8	-
Ej. 4	AA	AA	AA	A	2,0	2,5	8
Ej. 5	AA	AA	AA	A	2,5	3,8	23
Ej. 6	AA	AA	A	AA	0,6	1,8	23
Ej. 7	AA	AA	A	A	1,2	4,5	16
Ej. Comp. 1	A	AA	B	AA	5,6	4,4	-
Ej. Comp. 2	B	AA	AA	B	-	-	-
Ej. Comp. 3	B	AA	AA	AA	0,4	1,9	-
Ej. Comp. 4	B	B	AA	AA	-	-	-
Ej. Comp. 5	AA	AA	B	A	-	-	83
Ej. Comp. 6	B	AA	AA	A	1,0	0,1	-

A partir de la Tabla 1, se encontró que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en los Ejemplos 1 a 7, que es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión y una capa de desprendimiento en este orden,

(a) la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):

5 (a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

10 (a-4) está contenido adicionalmente de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y

(b) el soporte tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa;

tenía una excelente adhesividad y flexibilidad para la piel del párpado, menos dolor en el momento de la retirada y menos adhesivo residual después de la retirada. Además, se encontró que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados tenía una fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS de 0,6 a 2,5 N/15 mm, una adhesión de sonda de 1,8 a 4,5 N/5 mm \varnothing , y una adhesividad apropiada, y características excelentes adicionales en las que el área retirada de corneocitos era del 8% al 23% y de este modo la capacidad de desprendimiento era menor, por lo tanto, se proporcionó el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que podría aplicarse durante un largo período de tiempo en la piel del párpado donde se secretaba sebo, y tenía menos adhesivo residual y era suave para la piel.

20 En particular, se encontró que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en los Ejemplos 1 a 3, en el que la capa adhesiva sensible a la presión estaba compuesta de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno que tenía un contenido de estireno del 22% en masa y un contenido de dibloques del 15% en masa, era un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que además era excelente en el sentido de que el adhesivo residual era extremadamente menos. También se encontró que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo 4, en el que estaba contenido el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y además el soporte era una película de polietileno de baja densidad con un grosor de 15 μ m, era un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que además era excelente en el sentido de que el dolor en el momento de la retirada era menor y el área de corneocitos eliminados era menor en comparación con el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el ejemplo 2, en el que la capa adhesiva sensible a la presión tenía la misma composición que la de la capa adhesiva sensible a la presión en el Ejemplo 4. Además, se encontró que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo 1, en el que una relación del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva era 1:2,5, era un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que era particularmente excelente en el punto en que el área de los corneocitos eliminados era del 12% y esto era extremadamente menos en comparación con el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo 6, en el que la relación era de 1:2. Además, también se encontró que cuando se comparó el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo 3 con el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo 7, el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo 3, en el que estaba contenida una resina de terpeno como resina adhesiva, tenía un adhesivo sensible a la presión con una alta fuerza de cohesión y, por lo tanto, el adhesivo residual es menos después de la retirada.

Por el contrario, se descubrió que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo Comparativo 1, en el que el contenido del agente suavizante en una capa adhesiva sensible a la presión era tan pequeño como alrededor del 30% en masa, causaba dolor en el momento de la retirada, y la fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS era demasiado alta, y de este modo la estimulación de la piel era grande. También se descubrió que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo Comparativo 2, en el que el contenido del agente suavizante en una capa adhesiva sensible a la presión era de alrededor del 70% en masa, tenía poca adhesividad al párpado, y de este modo, es posible que el parche no se pueda aplicar durante un largo período de tiempo sobre la piel del párpado, donde se secretó sebo. Además, se descubrió que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo comparativo 3, en el que la capa adhesiva sensible a la presión tenía una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva de 1:1,5, tenía una pequeña fuerza adhesiva contra una placa de BA-SUS, y mala adherencia al párpado, y de este modo, la fuerza adhesiva era insuficiente, y es posible que no se pueda aplicar el parche durante un período prolongado en la piel del párpado donde se secretó sebo. Además, se encontró que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados en el Ejemplo comparativo 4, en el que el soporte era una película de poli(tereftalato de etileno) con un módulo de Young de 4,7 Gpa, tenía una adhesividad pobre al párpado, y de este modo, es posible que el parche no se pueda aplicar durante un largo período en la piel del párpado donde se secretó sebo. Además, como el adhesivo sensible a la presión contenido en la capa adhesiva sensible a la presión, en el caso de usar un adhesivo sensible a la presión basado en silicona, cuando estaba contenido el adhesivo sensible a

la presión basado en silicona del Ejemplo Comparativo 5, la cantidad de desprendimiento de corneocitos era grande, cuando estaba contenido el adhesivo sensible a la presión basado en silicona del Ejemplo Comparativo 6, no se pudo obtener suficiente adhesividad, se infirió que la mejora tanto de la adhesividad como de la cantidad de desprendimiento de corneocitos era difícil.

5 Ensayo de permeación percutánea de clobetasol o uno de sus ésteres

Ejemplo 8

En cuanto a un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que se produjo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se preparó de manera que el contenido de propionato de clobetasol que estaba contenido en una capa adhesiva sensible a la presión era de 0,5% en masa, se midió la cantidad de propionato de clobetasol que penetró en la piel. Los resultados de las cantidades acumuladas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de propionato de clobetasol en 6, 12 y 24 horas, que se midieron para el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo comparativo 7

En cuanto a un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados (de aquí en adelante, se puede denominar "parche acrílico para el tratamiento de enfermedades de los párpados") que se produjo de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 5, excepto que el adhesivo sensible a la presión basado en silicona que estaba contenido en una capa adhesiva sensible a la presión se cambió por copolímero de (met)acrilato de alquilo - acetato de vinilo [DURO-TAK (marca registrada) 87-4098 fabricado por Henkel Corporation] que era un polímero acrílico basado en disolución, que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados se preparó de modo que el contenido del propionato de clobetasol que estaba contenido en una capa adhesiva sensible a la presión fuera del 0,5% en masa, y que el papel de desprendimiento a usar se cambió por poli(tereftalato de etileno) siliconado, se midió la cantidad de propionato de clobetasol que penetró en la piel. Los resultados de las cantidades acumuladas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de propionato de clobetasol en 6, 12 y 24 horas, que se midieron para el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, se muestran en la Tabla 2.

25 Tabla 2

Ejemplo /Ej. comp.	Parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados	Cantidad acumulada que penetró dentro de la piel en 6 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad acumulada que penetró dentro de la piel en 12 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad acumulada que penetró dentro de la piel en 24 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Ejemplo 8	Parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención	0,20	0,58	1,56
Ej. Comp. 7	Parche acrílico para el tratamiento de enfermedades de los párpados	0,00	0,04	0,14

De la Tabla 2, como se muestra en la comparación de los resultados del Ejemplo 8 en el que se usó el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, en el que la capa adhesiva sensible a la presión contenía un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, y un agente suavizante, y los resultados del Ejemplo comparativo 7 en el que se usó el parche acrílico para el tratamiento de enfermedades de los párpados, en el que la capa adhesiva sensible a la presión contenía un polímero de sistema acrílico, en cuanto al parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención, se confirmó que la permeabilidad percutánea de clobetasol o uno de sus ésteres era extremadamente excelente, y de este modo se encontró que el parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la presente invención tenía suficiente permeabilidad percutánea incluso cuando el clobetasol que estaba contenido en la capa adhesiva sensible a la presión del parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados era de baja concentración.

Aplicabilidad industrial

La presente invención es un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión, y una capa de desprendimiento en este orden, en el que

- (a) la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):

(a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva y un agente suavizante;

(a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4

5

(a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y

(a-4) está contenido además de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y

(b) el soporte tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa

10

y una película portadora como se expone anteriormente, por lo tanto, se proporciona un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados, que se puede aplicar durante un largo período de tiempo a la piel del párpado donde se secreta sebo, y tiene menos adhesivo residual, es suave para la piel, y tiene una excelente permeabilidad al fármaco a baja concentración, y de este modo la aplicabilidad industrial es alta.

REIVINDICACIONES

1. Un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados que está provisto de un soporte, una capa adhesiva sensible a la presión, y una capa de desprendimiento en este orden, en el que
- 5 (a) la capa adhesiva sensible a la presión incluye los siguientes de (a-1) a (a-4):
- (a-1) están contenidos un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, y un agente suavizante;
- (a-2) una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2 a 1:4;
- 10 (a-3) un contenido del agente suavizante es de 40% a 60% en masa; y
- (a-4) está contenido adicionalmente de 0,005% a 5% en masa de clobetasol o uno de sus ésteres; y
- (b-1) el soporte tiene un módulo elástico con un módulo de Young de 0,01 a 0,5 GPa
- (b-2) se proporciona una película portadora retirable sobre una superficie del lado opuesto del lado de la capa adhesiva sensible a la presión del soporte.
- 15 (b-3) una superficie del lado del soporte de la película portadora retirable es de un acabado mate.
2. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno tiene un contenido de estireno de 15% en masa o más, y un contenido de dibloques de 30% en masa o menos.
- 20 3. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva sensible a la presión incluye además los siguientes (a-2') y (a-3'):
- (a-2') una relación (relación en masa) del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y la resina adhesiva es de 1:2,4 a 1:3,5; y
- (a-3') un contenido del agente suavizante es de 40% a 55% en masa.
- 25 4. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que la resina adhesiva es una resina de terpeno.
5. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que el agente suavizante es líquido a temperatura ambiente.
6. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que
- 30 el agente suavizante es parafina líquida.
7. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que el soporte es una película de polietileno con un grosor de 1 a 80 μm .
8. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que la película portadora retirable es una película de poliéster.
- 35 9. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que un área de aplicación por lámina es de 0,5 a 10 cm^2 .
10. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que una forma es un rectángulo, una elipse, una media luna, un círculo, una herradura, o un anillo.

11. El parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según la reivindicación 1, en el que una cantidad acumulada de clobetasol o uno de sus ésteres, que penetró dentro de la piel, es de 1,0 a 3,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 24 horas en un ensayo de permeabilidad percutánea in vitro usando una piel de ratón sin pelo.

5 12. Un método para producir un parche para el tratamiento de enfermedades de los párpados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:

formar la capa adhesiva sensible a la presión sobre una superficie superior de la capa de desprendimiento.