

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 006**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2011 PCT/JP2011/072072**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13046335**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2011 E 11873101 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2823815**

54 Título: **Parque no acuoso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.09.2018

73 Titular/es:
ITOCHU CHEMICAL FRONTIER CORPORATION (50.0%)
5-1 Kita-Aoyama 2-chome, Minato-ku
Tokyo 107-0061, JP y
OISHI KOSEIDO CO., LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

MORI, TATSUYA y
SAIDA, NAOYUKI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 683 006 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 no acuoso

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche no acuoso para uso médico y doméstico que usa lidocaína.

Técnica anterior

10 Se usa lidocaína con el propósito de anestesia local o de anestesia tópica. La forma de uso de lidocaína es una preparación externa que comprende lidocaína o un parche que comprende lidocaína. Ejemplos de preparaciones externas incluyen pomada, crema, gel, pulverización, etc., que se usan, por ejemplo, para anestesia tópica de la piel en el tratamiento de neuralgia posherpética. Ejemplos de parches incluyen parches de base acuosa (cataplasmas) y parches no acuosos (cintas adhesivas).

15 Un ejemplo de parches de base acuosa es Lidoderm (marca registrada de Endo Pharmaceuticals (EE.UU.)), que se usa principalmente para anestesia tópica de la piel en el tratamiento de neuralgia posherpética, y se usa también para aliviar el dolor en diversos músculos. Los parches de base acuosa tienen apósitos gruesos porque contienen humedad; por lo tanto, los parches de base acuosa son escasamente compatibles con la piel. Asimismo, debido a muy poca adhesión, los parches de base acuosa son difíciles de fijar a la piel durante un periodo de tiempo prolongado. Además, la vaporización de la humedad provoca de forma problemática cambios en las propiedades de adhesión y físicas. Además, los parches de base acuosa no se aplican a un soporte estirable, y tales parches acuosos son propensos a retirarse después de fijarse a la piel.

20 Por lo tanto, es difícil garantizar una cantidad suficiente de lidocaína exudada a la piel. Adicionalmente, con el fin de hacer que la lidocaína penetre en el músculo, es necesario disolver la lidocaína, y por tanto se requiere humedad para disolver lidocaína.

25 A continuación, como parche no acuoso, por ejemplo, la patente japonesa con n.º de patente 3159688 (documento de patente 1) divulga una técnica para aliviar la neuralgia posherpética, en la que se añade del 5 al 30 % en peso de lidocaína como un anestésico local. La publicación de patente japonesa sin examinar n.º 7-215850 (documento de patente 2) divulga una técnica relacionada con una cinta adhesiva de absorción percutánea para anestesia local que comprende del 5 al 100 % en peso de lidocaína.

30 La publicación de patente japonesa sin examinar n.º 9-315964 (documento de patente 3) y la publicación de patente japonesa sin examinar n.º 2001-392501 (documento de patente 4) divulgan técnicas relativas a un parche que comprende del 0,5 al 5 % en masa de lidocaína. El documento WO 2009/060629 (documento de patente 5) divulga una técnica relativa a un parche que comprende del 10 al 40 % en masa de lidocaína. Estos parches no acuosos tienen escasa permeabilidad a la piel debido a que la lidocaína no se disuelve y está presente en un estado cristalino. Además, la técnica divulgada en el documento de patente 5 usa una concentración alta de lidocaína.

35 Se indica que la lidocaína tiene un efecto adverso sobre el corazón. El uso prolongado de una concentración alta de lidocaína provoca efectos secundarios, tales como choque, rubor y sensación irritante. Las preparaciones externas que comprenden más del 5 % en masa de lidocaína se designan como fármacos potentes y no pueden usarse como medicamento doméstico (sin receta).

40 En cambio, las técnicas divulgadas en los documentos de patente 3 y 4 usan una pequeña cantidad de lidocaína, y se pueden usar para uso doméstico; sin embargo, incluso después de disolverse completamente la pequeña cantidad de lidocaína, la lidocaína no puede liberarse de manera estable durante un periodo de tiempo prolongado (por ejemplo, 12 horas o más) y no puede penetrar en la piel. Por tanto, hay un problema con el efecto de alivio del dolor.

45 Aunque no se refiere a lidocaína, la patente japonesa n.º 2816765 (documento de patente 6) muestra una técnica, que usa al menos uno de ketoprofeno, flurbiprofeno, loxoprofeno y ketorolaco, como analgésico antiflogístico, y que usa tela de poliéster cuya resistencia a un estiramiento del 50 % es menor de 0,3 kg/cm en promedio.

Problema técnico

50 Una preparación que contiene lidocaína con base acuosa tiene una escasa propiedad adhesiva fácil de desprender, y su disponibilidad de lidocaína es menor del 5 % de la cantidad que contiene de lidocaína. Además, los componentes básicos de lidocaína son fáciles de disolver en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, dietil éter y similares, y difíciles de disolver en agua.

65 Las características de la técnica de liberación de fármacos de parche con base acuosa no se han formulado. De un modo práctico, no se considera qué soporte tiene la preparación, cómo se garantiza que el parche se fija de manera

estable a la piel y cómo mantener una liberación de componentes eficaz favorable.

Si la lidocaína está compuesta por un parche no acuoso, la fuerza adhesiva de la preparación tiende a disminuir, a medida que aumenta la cantidad de composición de lidocaína. Esto se deduce por la siguiente razón: la lidocaína por sí misma tiene una compatibilidad parcial con resina fijadora soluble en lípidos de forma que la propiedad de adhesión de la resina fijadora disminuye. Está generalizado disolver lidocaína en agente de disolución con el fin de componer lidocaína en un parche y liberar una cantidad eficaz de lidocaína en la piel. Sin embargo, si la cantidad de agente de disolución aumenta, la fuerza adhesiva disminuye extremadamente.

5 El propósito de la presente invención es obtener una base no acuosa, según se usa por un parche no acuoso, que se puede usar con el fin de aliviar el dolor muscular durante muchas horas. La presente invención compone una pequeña cantidad de lidocaína, no una alta cantidad de lidocaína, en un apósito, y tal pequeña cantidad de lidocaína se transfiere de forma prolongada y estable al músculo por medio de absorción transdérmica.

15 Sumario de la invención

La presente invención está compuesta por tela elástica orientada biaxialmente como soporte de parche no acuoso. Después de aplicarse como parche a la piel, el parche sigue la expansión y la contracción de la piel de modo que es poco probable que el parche se retire. Y además, la presente invención regula en cierto grado la fuerza adhesiva de forma que la adhesión a la piel es segura y la preparación se proporciona de forma prolongada y eficaz mediante absorción transdérmica.

20 La tela elástica orientada biaxialmente de la presente invención se usa para soportar, y su resistencia al estiramiento hasta una extensión longitudinal del 50 % es menor de 2000 g/50 mm (tamaño de muestra de ensayo: anchura de 50 mm, longitud de 300 mm, longitud de ensayo de 200 mm, velocidad de tensión de 500 mm/min).

Una fuerza adhesiva, según el método de despegue de 180 grados definido en la norma Z0237 of JIS (normas industriales japonesas), de la presente invención es de desde 0,4 N/25 mm de anchura hasta 5 N/25 mm de anchura. Si la fuerza adhesiva es mayor de 5 N/25 mm, puede dañarse la piel cuando se retira la preparación, y puede provocarse dermatitis por contacto por una tensión adicional sobre un apósito a la piel. Si la fuerza adhesiva es menor de 0,4 N/25 mm de anchura, el soporte se retira fácilmente, especialmente en el momento de sudoración de la piel, de modo que la preparación del soporte no puede mantenerse en la piel.

35 Tal como se mencionó anteriormente, está generalizado disolver lidocaína en agente de disolución con el fin de componer lidocaína en un parche y liberar una cantidad eficaz de lidocaína en la piel.

Sin embargo, si la cantidad de agente de disolución aumenta, la fuerza adhesiva disminuye extremadamente.

40 Por lo tanto, se requiere seleccionar un soporte apropiado tal como se mencionó anteriormente, y controlar la fuerza adhesiva de la preparación.

Se seleccionan materiales de apósito apropiados con respecto a la compatibilidad y miscibilidad con lidocaína.

45 Por ejemplo, puede usarse caucho de poliisopreno, poliisobutileno, caucho de estireno-isopreno, caucho de estireno-butadieno, como material a base de caucho. Especialmente, una combinación de poliisopreno y copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno pueden mantener una dureza apropiada de apósito, y el apósito puede colocarse sobre la piel.

50 Con respecto a la cantidad de material a base de caucho, la cantidad apropiada es de desde el 10 hasta el 50 por ciento en masa con respecto al 100 por ciento en masa de apósito, especialmente se prefiere más desde el 20 hasta el 40 por ciento en masa.

55 Puede componerse de manera arbitraria resina fijadora de control de la fuerza adhesiva. Por ejemplo, resina a base de colofonia, resina de petróleo sintética, resina de terpeno, resina de fenol, resina de petróleo alicíclica y otras resinas que se usan generalmente en parches. Con respecto al parche no acuoso que contiene lidocaína, la resina de terpeno que tiene una ligera polaridad es una buena correspondencia, y la preparación no se separa por flotación de la piel en el momento de la sudoración sobre la adhesión a la piel, de modo que resulta fácil mantener la adhesión. La cantidad de composición de dicha resina fijadora es preferiblemente de desde el 5 hasta el 50 por ciento en masa con respecto al 100 por ciento en masa de apósito, y especialmente se prefiere más desde el 10 hasta el 40 por ciento en masa.

60 Como un suavizante, puede añadirse polibuteno o parafina líquida. Si se compone copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, añadir parafina líquida proporciona un buen apósito. La parafina líquida tiene compatibilidad con grupos isopreno del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, y puede proporcionar hinchamiento de apósito y naturaleza suave de modo que dicho apósito tiene una fuerza elástica cuando se aplica como parche cutáneo. La cantidad de composición de parafina líquida es habitualmente el doble de la cantidad de

composición de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno. En general, desde aproximadamente una vez y media hasta tres veces de composición de parafina líquida con respecto a la cantidad de composición de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno puede mantener la fuerza elástica del apósito.

5 Como un regulador, puede usarse ácido silícico anhidro, óxido de cinc u otras sustancias inorgánicas, estearato de cinc, o similares. Especialmente, el ácido silícico anhidro tiene capacidad de adsorción de líquido, de modo que es una sustancia ventajosa, que funciona como supresión de filtración de líquido (lixiviación) y conservación de fuerza adhesiva, si se compone una sustancia líquida de agente de disolución. La cantidad de composición de ácido silícico anhidro puede funcionar bien en la cantidad baja del 0,05 % en masa con respecto al 100 % en masa de apósito. Sin embargo, el ácido silícico anhidro tiene una alta área de superficie específica y una baja densidad relativa. Por lo tanto, cuanto mayor es la cantidad de composición, más débil se vuelve la fuerza cohesiva del apósito, y más débil se vuelve la fuerza adhesiva. La cantidad de composición de ácido silícico anhidro puede funcionar bien a una cantidad alta del 9 % en masa con respecto al 100 % en masa de apósito. Una cantidad de composición preferible de ácido silícico anhidro es de desde el 0,1 hasta el 6 % en masa con respecto al 100 % en masa de apósito.

15 La lidocaína puede comprenderse en un estado cristalino. En tal estado, la tasa de liberación a la piel es tan baja que la preparación de lidocaína no puede usarse de manera eficaz. Por lo tanto, se prefiere comprender lidocaína en un estado disuelto. Se compone agente de disolución eficaz de modo que la lidocaína se incluye a desde el 0,5 hasta el 7 % en masa en el apósito. De tal manera, la lidocaína se disuelve completamente y es eficaz para aliviar el dolor muscular respectivo durante un tiempo prolongado.

20 Como un agente de disolución, se usan ácido isoesteárico y dipropilenglicol. El uso combinado de ácido isoesteárico y dipropilenglicol produce la disolución de lidocaína con menos composición de agente de disolución, y no lixivia (sangra) lidocaína a partir de la preparación, de modo que contribuye a mantener la liberación de lidocaína durante un tiempo prolongado. Se considera que se inhibe el efecto negativo sobre la fuerza adhesiva de la preparación, dado que un ácido graso superior insoluble en agua, ácido isoesteárico, y un glicol soluble en agua, dipropilenglicol, mantienen un estado disuelto de lidocaína, y mantienen un estado mixto en un material de base no acuosa sin separación.

25 Como otro material, puede usarse algún agente aditivo. Con el fin de prevenir que se degenera el fármaco, puede usarse un agente antioxidante tal como dibutilhidroxitolueno, y un agente secuestrante y similares. Además, puede añadirse un irritante de la piel tal como mentol y alcanfor.

30 Como un sustrato que retiene un apósito mezclado de estos materiales, se usa tela elástica orientada biaxialmente. Específicamente, si la resistencia del sustrato del parche de preparación a la expansión longitudinal del 50 % es menor de 2.000 g/50 mm, el parche sigue la expansión y contracción de la piel. Si la resistencia del sustrato de la preparación de parche es mayor de 2.000 g/50 mm, la elasticidad del parche no es suficiente de modo que el parche puede retirarse fácilmente de la piel cuando está fijado a la piel.

35 Además, resulta importante garantizar que la fuerza adhesiva del apósito de parche con respecto a la dirección longitudinal está en un intervalo de 0,4 N/25 mm de anchura con respecto a 5 N/25 mm de anchura, mediante el ensayo de resistencia al desprendimiento adhesivo de 180 grados que se define por la norma JIS (normas industriales japonesas) n.º Z0237. Según el intervalo de fuerza adhesiva, el parche no se retira fácilmente cuando se mueve la piel en gran medida. Por tanto, el parche logra una capacidad de fijación durante un periodo de tiempo prolongado, se mantiene la liberación de lidocaína en un buen grado, y la preparación puede ser un producto seguro que no daña a la piel.

40 Una buena liberación de lidocaína significa específicamente una relación de liberación de más del 6 % según la presente invención. La relación de liberación se calcula con respecto a la lidocaína liberada y la relación liberada de la preparación. La relación de liberación se mide realmente mediante la diferencia entre la cantidad restante de lidocaína tras 12 horas de fijación a la piel y la cantidad de composición de lidocaína en el producto de preparación.

45 La piel actúa como barrera frente a la penetración de fármaco de apósito. Diferentes personas tienen diversas cantidades de penetración de fármaco unas con respecto a otras. Además, la cantidad de penetración de fármaco puede variar sobre una parte/posición fijada. Cuando se determina un principio de diseño del parche, la penetración en la piel del fármaco influye significativamente sobre el diseño. Es preferible una tasa de uso eficaz del fármaco que garantice una relación de liberación de más del 6 % como parche que contiene lidocaína eficaz para el alivio del dolor muscular. No hay necesidad de contener lidocaína a una alta concentración sin motivo, y puede evitarse un efecto secundario de la alta concentración. De tal manera, la presente invención puede proporcionar un parche seguro eficaz para el alivio del dolor muscular.

50 Se requiere que la cantidad de composición de lidocaína sea lo suficientemente eficaz como para liberar la cantidad de principio activo a la piel. Según la presente invención, se garantiza la adhesión a la piel durante un periodo de tiempo prolongado de modo que no se necesita una alta cantidad de lidocaína, y una baja cantidad de lidocaína puede tener un efecto medicinal. Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención puede evitar un efecto secundario de modo que puede proporcionar un uso continuo de administración de fármaco. Como decisión

alternativa, resulta significativo proporcionar un uso continuo a largo plazo de administración de fármaco, dado que el dolor muscular tal como dolor por artritis y lumbago siguen siendo un trastorno persistente en muchos casos. Tal como se mencionó anteriormente, la cantidad de composición de lidocaína es del 0,5 al 7,0 % en masa, como cantidad de beneficios medicinales suficientes y efectos secundarios insuficientes.

5 Como una película desgarrable que cubre la superficie de apósito, generalmente se usa una película moderadamente sometida a un tratamiento de desmoldeo. Dado que el fármaco puede adsorberse en el sustrato o la película desgarrable, generalmente se usa poliéster como su material.

10 La masa del apósito está preferiblemente en el intervalo de 60 a 200 g/m², y más preferiblemente de 80 a 180 g/m². Cuando la masa del apósito es menor de 60 g/m², es necesario aumentar la proporción de lidocaína con respecto al apósito completo, con el fin de mantener una eficacia suficiente de lidocaína. Sin embargo, en este caso, la lidocaína no se disuelve suficientemente y cristaliza; la lidocaína cristalizada no puede transferirse eficazmente a la piel. Adicionalmente, resulta difícil controlar la adhesión del parche, y el apósito no es flexible contra la piel y no logra mantener una adhesión moderada. En cambio, cuando la masa del apósito es mayor de 200 g/m², el apósito es tan pesado que se produce fácilmente goteo de apósito.

El método de producción del parche no acuoso de la presente invención puede ser un método general que se usa convencionalmente, tal como un método de fundido en caliente o un método de disolvente.

20 **Efectos ventajosos de la invención**

Según el parche no acuoso de la presente invención, el parche puede mantenerse fijado durante un periodo de tiempo prolongado, después de fijarse el parche a la piel, de modo que puede garantizarse una relación de liberación de lidocaína en el apósito de más del 6 %. Por tanto, si se compone una pequeña cantidad de lidocaína en el apósito, la presente invención puede proporcionar liberación a largo plazo de lidocaína a la piel y un efecto medicinal continuo.

30 El parche no acuoso de la presente invención es un parche seguro y eficaz para aliviar el dolor muscular respectivo. Puede diseñarse para componer lidocaína a una tasa baja, de modo que puede evitar una penetración en la piel anómala con la fijación a largo plazo o daño a la piel, y un rápido aumento del nivel en sangre.

Breve descripción de los dibujos

35 La figura 1 muestra la relación del fármaco restante.

Descripción de las realizaciones

Se describen ejemplos de la presente invención con referencia a la tabla 1.

40 Ejemplo 1:

45 Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 20 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 10 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 20 % en masa

50 Parafina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 47,6 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 0,9 % en masa

55 Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 0,2 % en masa

Lidocaína: 0,5 % en masa

60 Ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial "Silysia 350", producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.): 0,5 % en masa

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,3 % en masa

El método de producción usando estos materiales según la formulación anterior fue el siguiente. Se colocaron el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y parafina líquida en una mezcladora de disolución y se disolvieron con calentamiento a 150°C. Una disolución preparada por separado mezclando la lidocaína, dipropilenglicol y ácido isoesteárico, seguido por

ES 2 683 006 T3

disolución a 80°C se añadió a lo mismo, y se mezcló la mezcla con calentamiento a 140°C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo así una disolución de apósito.

5 Se aplicó la disolución de apósito a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso de apósito era de 140 g/m². Un material textil tejido de poliéster, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal era de 1600 g/50 mm, se pegó a la película y se enfrió. Después se cortó lo resultante en un rectángulo (aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Ejemplo 2:

10 Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 20 % en masa

15 Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 10 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 20 % en masa

Parafina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 45,4 % en masa

20 Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 1,8 % en masa

Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 0,5 % en masa

25 Lidocaína: 1,5 % en masa

Ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial "Silysia 350", producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.): 0,5 % en masa

30 Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,3 % en masa

El método de producción usando estos materiales según la formulación anterior fue el siguiente. Se colocaron el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y parafina líquida en una mezcladora de disolución y se disolvieron con calentamiento a 150°C. Una disolución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, dipropilenglicol y lidocaína, seguido por disolución a 80°C se añadió a lo mismo, y se mezcló la mezcla con calentamiento a 140°C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo así una disolución de apósito.

40 Se aplicó la disolución de apósito a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso de apósito era de 140 g/m². Un material textil no tejido de poliéster, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal era de 1000 g/50 mm, se pegó a la película y se enfrió. Después se cortó lo resultante en un rectángulo (aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Ejemplo 3:

45 Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 20 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 10 % en masa

50 Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 20 % en masa

Parafina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 44,9 % en masa

55 Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 1,8 % en masa

Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 0,5 % en masa

Lidocaína: 2 % en masa

60 Ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial "Silysia 350", producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.): 0,5 % en masa

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,3 % en masa

65 El método de producción usando estos materiales según la formulación anterior fue el siguiente. Se colocaron el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero,

dibutilhidroxitolueno y parafina líquida en una mezcladora de disolución y se disolvieron con calentamiento a 150°C. Una disolución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, dipropilenglicol y lidocaína seguido por disolución a 80°C, se añadió a lo mismo, y se mezcló la mezcla con calentamiento a 140°C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo así una disolución de apósito. Se aplicó la disolución de apósito a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso de apósito era de 160 g/m². Un material textil no tejido de poliéster, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal era de 500 g/50 mm, se pegó a la película y se enfrió. Después se cortó lo resultante en un rectángulo (aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Ejemplo 4:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 20 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 10 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 20 % en masa

Parafina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 38 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 2,5 % en masa

Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 1,5 % en masa

Lidocaína: 7 % en masa

Ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial "Silysia 350", producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.): 0,7 % en masa

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,3 % en masa

El método de producción usando estos materiales según la formulación anterior fue el siguiente. Se colocaron el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y parafina líquida en una mezcladora de disolución y se disolvieron con calentamiento a 150°C. Una disolución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, dipropilenglicol y lidocaína, seguido por disolución a 80°C, se añadió a lo mismo, y se mezcló la mezcla con calentamiento a 140°C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo así una disolución de apósito. Se aplicó la disolución de apósito a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso de apósito era de 160 g/m². Un material textil no tejido de poliéster, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal era de 500 g/50 mm, se pegó a la película y se enfrió. Después se cortó lo resultante en un rectángulo (aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Ejemplo comparativo 1:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 20 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 10 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 2 % en masa

Parafina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 63,4 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 1,8 % en masa

Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 0,5 % en masa

Lidocaína: 1,5 % en masa

Ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial "Silysia 350", producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.): 0,5 % en masa

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,3 % en masa

El método de producción usando estos materiales según la formulación anterior fue el siguiente. Se colocaron el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisopreno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y parafina líquida en una mezcladora de disolución y se disolvieron con calentamiento a 150°C. Una disolución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, dipropilenglicol y lidocaína, seguido por

ES 2 683 006 T3

disolución a 80°C, se añadió a lo mismo, y se mezcló la mezcla con calentamiento a 140°C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo así una disolución de apósito. Se aplicó la disolución de apósito a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso de apósito era de 140 g/m². Un material textil no tejido de poliéster, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal era de 3000 g/50 mm, se pegó a la película y se enfrió. Después se cortó lo resultante en un rectángulo (aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Ejemplo comparativo 2:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 20 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 10 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 20 % en masa

Parafina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 28,2 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 12 % en masa

Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 7 % en masa

Lidocaína: 2 % en masa

Ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial "Silysia 350", producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.): 0,5 % en masa

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,3 % en masa

El método de producción usando estos materiales según la formulación anterior fue el siguiente. Se colocaron el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y parafina líquida en una mezcladora de disolución y se disolvieron con calentamiento a 150°C. Una disolución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, dipropilenglicol y lidocaína, seguido por disolución a 80°C, se añadió a lo mismo, y se mezcló la mezcla con calentamiento a 140°C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo así una disolución de apósito. Se aplicó la disolución de apósito a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso de apósito era de 140 g/m². Un material textil no tejido de poliéster, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal era de 3000 g/50 mm, se pegó a la película y se enfrió. Después se cortó lo resultante en un rectángulo (aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Ejemplo comparativo 3:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 20 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 10 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 20 % en masa

Parafina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 44,9 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 1,8 % en masa

Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 0,5 % en masa

Lidocaína: 2 % en masa

Ácido silícico anhidro ligero (nombre comercial "Silysia 350", producido por Fuji Silysia Chemical Ltd.): 0,5 % en masa

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,3 % en masa

El método de producción usando estos materiales según la formulación anterior fue el siguiente. Se colocaron el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y parafina líquida en una mezcladora de disolución y se disolvieron con calentamiento a 150°C. Una disolución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, dipropilenglicol y lidocaína, seguido por disolución a 80°C, se añadió a lo mismo, y se mezcló la mezcla con calentamiento a 140°C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo así una disolución de apósito.

Se aplicó la disolución de apósito a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso de apósito era de 160 g/m². Un material textil no tejido de poliéster, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal era de 5000 g/50 mm, se pegó a la película y se enfrió. Después se cortó lo resultante en un rectángulo (aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Tabla 1:

N.º de ejemplo	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
Componente							
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	20	20	20	20	20	20	20
Poliisobutileno	10	10	10	10	10	10	10
Resina de terpeno	20	20	20	20	2	20	20
Parafina líquida	47,6	45,4	44,9	38	63,4	28,2	44,9
Ácido isoesteárico	0,9	1,8	1,8	2,5	1,8	12	1,8
Dipropilenglicol	0,2	0,5	0,5	1,5	0,5	7	0,5
Ácido silícico anhidro ligero	0,5	0,5	0,5	0,7	0,5	0,5	0,5
Dibutilhidrotolueno	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Lidocaína	0,5	1,5	2	7	1,5	2	2
Total	100	100	100	100	100	100	100

10 Se sometieron las preparaciones obtenidas en los ejemplos 1 a 4 y los ejemplos comparativos 1 a 3 a los siguientes ensayos.

Ensayo de fuerza adhesiva:

15 Se realizó el método de despegue de 180 grados de ensayo de fuerza adhesiva definido en la norma Z0237 de JIS (normas industriales japonesas).

20 Tal como se muestra en la tabla 2, del ejemplo 1 al ejemplo 4 (a los que se hace referencia a continuación en el presente documento para la presente invención) indicaron una buena fuerza adhesiva. Pero el ejemplo comparativo 1 y el ejemplo comparativo 2 indicaron una puntuación baja. Dado que la preparación del ejemplo comparativo 3 es similar a la de la presente invención, su fuerza adhesiva es buena en este ensayo, sin embargo la fuerza adhesiva del ejemplo comparativo 3 no puede mantenerse en un ensayo adhesivo en piel humana descrito a continuación.

Tabla 2:

Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
2,4	1,9	1,8	1,6	0,1	0,2	1,4

Ensayo adhesivo en piel humana:

30 Se fijó el producto de preparación (14 cm x 10 cm/una lámina) a la espalda de los sujetos durante 12 horas, con una condición de temperatura de desde 25 hasta 28 grados centígrados, dentro de la sala, y sin movimiento activo. Tras transcurrir 12 horas, se midió el área aproximada de producto restante sobre la piel como "relación restante de adhesión".

35 Si la porción adhesiva permanecía curva, se midió el área de adhesión mediante una línea recta en el punto central. La relación restante de adhesión de la presente invención era de más del 90 %. En comparación, el producto de preparación de los ejemplos comparativos 1 y 3 se desprendió completamente, y el ejemplo comparativo 2 se desprendió parcialmente en el ensayo de adhesión, y la mayor parte del ejemplo comparativo 2 se separó por flotación de la piel, con una relación de adhesión restante del 14 %.

40 Tabla 3

Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3
96 %	94 %	96 %	93 %	0 %	14 %	0 %

Ensayo de fármaco restante:

5 Tal como se muestra en la figura 1, se fijó el producto de preparación (14 cm x 10 cm/una lámina) a la espalda de los sujetos durante 4 horas, 8 horas y 12 horas. Tras transcurrir cada periodo de tiempo, se retiró la preparación. Se midió la cantidad de fármaco restante en cada preparación para determinar la relación restante de fármaco con la premisa de que la cantidad de fármaco antes de la fijación era del 100 %. En caso de retirada del producto de preparación, tal producto de preparación retirado permaneció sobre la espalda de los sujetos y se hizo que los sujetos se tumbaran boca abajo con relajación. Después, se continuó el ensayo de fármaco restante.

10 La relación restante de fármaco tras la fijación durante 12 horas era del 96 al 99 % en los ejemplos comparativos, mientras que los resultados de todos los productos de la presente invención eran del 80 % o menos. Según estos resultados, la cantidad de fármaco liberado en la piel humana era del 20 % o más.

Lista de referencias:

15 **Bibliografía de patentes:**

Documento de patente 1: Patente japonesa n.º 3159688

20 Documento de patente 2: Publicación de patente japonesa sin examinar n.º 7-215850

Documento de patente 3: Publicación de patente japonesa sin examinar n.º 9-315964

Documento de patente 4: Publicación de patente japonesa sin examinar n.º 2001-392501

25 Documento de patente 5: Documento WO 2009/060629

Documento de patente 6: Patente japonesa n.º 2816765

REIVINDICACIONES

1. Un parche no acuoso que comprende del 0,5 al 7 % en masa de lidocaína, y un agente de disolución compuesto por ácido isoesteárico y dipropilenglicol que están contenidos en una base de apósito, sosteniéndose el apósito por un soporte, cuya resistencia a un estiramiento del 50 % con respecto a la dirección longitudinal es menor de 2.000g/50 mm y de tela elástica orientada biaxialmente,
- 5
- en el que la fuerza adhesiva del parche, de método de despegue de 180 grados definido en la norma Z0237 de JIS (normas industriales japonesas), es de desde 0,4 N/25 mm de anchura hasta 5 N/25 mm de anchura,
- 10
- y
- en el que la proporción de agente de disolución y lidocaína es del 0,5 al 5 % en masa de agente de disolución con respecto al 1 % en masa de lidocaína.
- 15
2. El parche no acuoso según la reivindicación 1, en el que la relación de liberación de lidocaína a partir del apósito es de más del 6 %, después de 12 horas de fijación a la piel.

razón restante de fármaco	0	4	8	12
Ejemplo 1	100	76.5	68.2	64.9
Ejemplo 2	100	83.2	72.7	70.2
Ejemplo 3	100	85.9	74.7	73.5
Ejemplo 4	100	89.4	83.7	79.1
Ejemplo comparativo 1	100	97.9	97.6	97.5
Ejemplo comparativo 2	100	98.3	96.3	96.1
Ejemplo comparativo 3	100	96.7	96.3	96.7

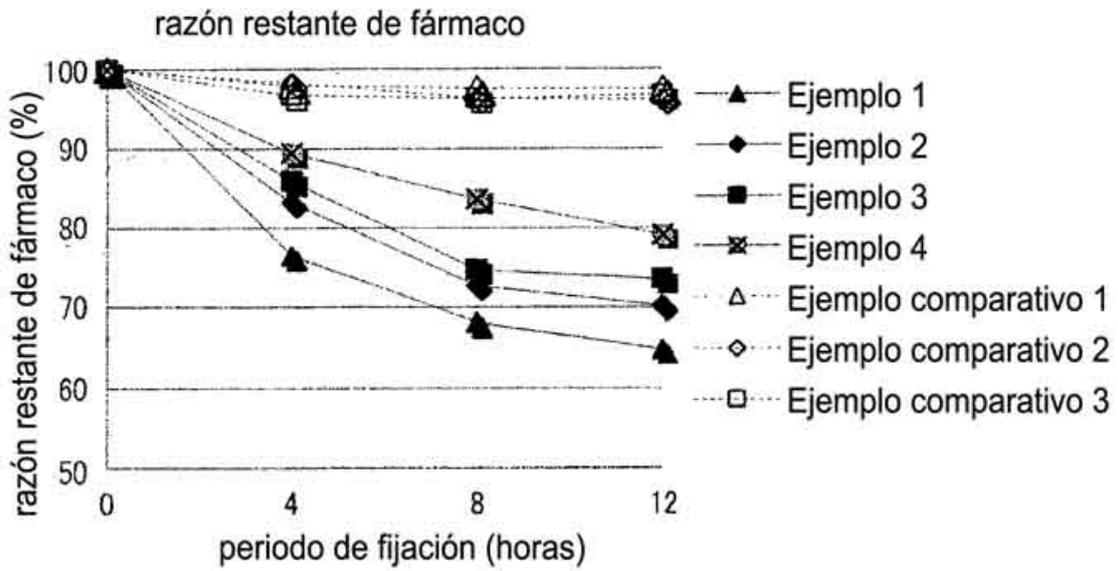


FIG. 1