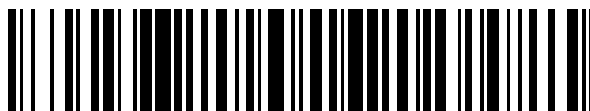


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 172**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61F 13/02** (2006.01)  
**B32B 3/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2011 PCT/JP2011/065762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12008395**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2011 E 11806725 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2594262**

54 Título: **Relleno que tiene una estructura de tres capas y parche adhesivo acuoso que incluye el relleno**

30 Prioridad:  
**12.07.2010 JP 2010157988**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.10.2018**

73 Titular/es:  
**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)  
567 Sanbonmatsu  
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP**

72 Inventor/es:  
**SHIRAI, SADANOBU;  
INAZUKI, MASAHIRO;  
ISHIGURE, MIHO;  
ISODA, HIDEO;  
SAKAMOTO, HIROYUKI;  
KOIDA, TAKASHI y  
SAKAGUCHI, HIROYASU**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 685 172 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**

Relleno que tiene una estructura de tres capas y parche adhesivo acuoso que incluye el relleno

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un relleno que tiene una estructura de tres capas preparadas por medio de adhesión conjunta de una capa de fibras interna para albergar una preparación pastosa, una capa de película que tiene orificios pasantes y una capa de fibras externa permeable al aire que evita la fuga de la preparación pastosa o un componente líquido exudado a partir de la preparación pastosa, y también se refiere a un parche acuoso que usa el relleno que se puede aplicar durante un tiempo prolongado.

**Técnica anterior**

15 En general, se considera que un parche acuoso no resulta apropiado para aplicación durante un tiempo prolongado con respecto a un parche oleoso. Uno de los motivos es la dificultad de controlar la evaporación de agua en el parche acuoso.

20 La permeabilidad a la humedad de un parche acuoso está correlacionada con las propiedades del relleno. Por ejemplo, cuando se usa un material textil tejido o no tejido como relleno, el problema es que su elevada permeabilidad a la humedad provoca una disminución del contenido de agua en la preparación pastosa en un corto período de tiempo y endurece la preparación pastosa, dando como resultado una disminución del poder adhesivo. Al mismo tiempo, cuando se usa una película tal como un plástico como relleno, puede bloquear significativamente la evaporación de agua. Sin embargo, cuando se aplica durante un largo período de tiempo, tiene lugar un fallo cohesivo de la preparación pastosa debido a la sudoración, exudada a partir del área afectada o similar, dando como resultado una disminución de la adhesividad del parche, una erupción provocada por la humedad y similares.

25 Como medio para solucionar los problemas anteriores, se propone un parche acuoso, que usa un relleno que tiene una estructura de dos capas que consiste en una película permeable a la humedad y una fibra donde se ajusta la permeabilidad a la humedad del relleno, (Documentos de Patente 1-3).

30 Sin embargo, durante el almacenamiento de dicho parche acuoso, un componente presente en la preparación pastosa, tal como una grasa, permea a través de la película dando como resultado defectos tales como una arruga, un pliegue y similares, o el componente exuda al interior de la superficie de la película dando como resultado problemas tales como adhesividad.

35 Asimismo, con respecto al relleno preparado por medio de laminación de la película y el material textil no tejido o un material textil tejido, se ha llevado a cabo un intento para controlar la humedad mediante la formación de orificios pasantes en la película (Documentos de Patente 4-5). Sin embargo, en dicho relleno, no se puede lograr un control suficiente de la permeabilidad a la humedad en algunos casos, dependiendo de las propiedades físicas de la preparación pastosa. Concretamente, una preparación pastosa dura que contiene una cantidad menor de componentes líquidos no exuda lo suficiente en el interior del material textil tejido o el material textil no tejido y, de este modo, no se puede utilizar la ventaja de los orificios pasantes de la película en algunos casos. Por el contrario, cuando se usa una preparación pastosa blanda que contiene una mayor cantidad de componentes líquidos, la preparación pastosa o el componente líquido exudan desde el material textil tejido o el material textil no tejido y la permeabilidad a la humedad se vuelve fuera de control, y además, el exudado procedente de los orificios pasantes puede provocar problemas tales como adhesividad. Se divulgan diversas estructuras de capas de relleno en los documentos US5336210, EP0484543 y WO2012008396.

**50 Documentos de la técnica anterior****Documentos de patente**

55 Documento de Patente 1: Publicación de Patente Japonesa A 8-217668  
Documento de Patente 2: Publicación de Patente Japonesa A 10-298065  
Documento de Patente 3: Publicación Internacional WO 2006/070672  
Documento de Patente 4: Publicación de Patente Japonesa A 6-116141  
Documento de Patente 5: Publicación de Patente Japonesa A 2000-143503

**60 Sumario de la invención****Problemas a resolver por la invención**

65 El objetivo de la presente invención es proporcionar un parche acuoso que tiene una apropiada permeabilidad al aire, donde, como resultado de la permeabilidad al aire, se ajusta la evaporación de agua procedente de la preparación pastosa, se puede mantener el poder adhesivo de la preparación pastosa durante un tiempo prolongado

y el parche se puede aplicar durante un tiempo prolongado, muestra una excelente propiedad de liberación de fármaco en un parche que contiene fármaco y una persistencia de larga duración de la eficacia del fármaco, y también proporciona un relleno usado en el parche acuoso.

## 5 Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han estudiado formalmente la solución de los problemas anteriormente mencionados, han descubierto que un relleno que tiene una estructura de tres capas preparado por medio de adhesión conjunta de una capa de fibras interna para albergar una preparación pastosa, una capa de película que tiene orificios pasantes y una capa de fibras externa permeable al aire que evita la fuga de la preparación pastosa o un componente líquido exudado a partir de la preparación pastosa, puede controlar de forma estable la humedad de la preparación pastosa, han encontrado que los problemas anteriormente mencionados se pueden solventar por medio del relleno, y finalmente han completado la presente invención.

## 15 Efecto de la invención

Un parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un relleno de una estructura de tres capas, donde el relleno consiste en una capa de fibras interna para albergar una preparación pastosa, una capa de película que tiene orificios pasantes para controlar la evaporación de agua, y una capa de fibras externa permeable al aire que evita el exudado de la preparación pastosa o un componente líquido exudado a partir de la preparación pastosa y se dispersa una preparación pastosa que contiene agua sobre el lado de la capa de fibras interna, puede controlar adecuadamente el contenido de agua con respecto a los parches acuosos convencionales y, de este modo, puede producir los siguientes efectos excelentes.

- El parche puede proporcionar a la piel un contenido de humedad de forma permanente.
- El parche es excelente en cuanto al uso ya que tiene resistencia a la sudoración, es menos susceptible de despegado incluso cuando se practica ejercicio durante la aplicación, y no genera un residuo de preparación pastoso sobre la piel una vez que se despega después de la aplicación.
- El parche puede mantener un efecto terapéutico durante un tiempo prolongado cuando está presente un fármaco en el mismo.
- Otros efectos resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción.

## Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra esquemáticamente cortes transversales del relleno que tiene la estructura de tres capas del parche acuoso descrito en el Ejemplo 1. (A) y (B) muestran esquemáticamente cortes transversales del relleno que tiene la estructura de tres capas de la presente invención. (C) muestra esquemáticamente el corte transversal del parche acuoso de la presente invención.

La Figura 2 muestra el cambio del contenido de agua de cada formulación del Ejemplo de Ensayo I-1.

La Figura 3 muestra el cambio del contenido de agua de cada formulación del Ejemplo de Ensayo II-1.

La Figura 4 muestra el resultado del ensayo de permeabilidad cutánea *in vitro* de cada formulación del Ejemplo de Ensayo II-3.

La Figura 5 muestra el resultado del ensayo de permeabilidad cutánea *in vitro* de cada formulación del Ejemplo de Ensayo III.

La Figura 6 muestra el cambio del contenido de agua de cada formulación del Ejemplo de Ensayo IV-1.

La Figura 7 muestra el resultado del ensayo de permeabilidad cutánea *in vitro* de cada formulación del Ejemplo de Ensayo IV-3A.

La Figura 8 muestra el resultado del ensayo de permeabilidad cutánea *in vitro* de cada formulación del Ejemplo de Ensayo IV-3B.

La Figura 9 muestra el resultado del ensayo de medición de la concentración en sangre de rata de cada formulación del Ejemplo de Ensayo IV-4.

## Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se presenta en los siguientes aspectos.

1. Un relleno para un parche acuoso que consiste en tres capas, donde la capa de película que tiene orificios pasantes se lamina entre una capa de fibras interna y una capa de fibras externa permeable al aire.
2. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con 1 anteriormente mencionado, donde la capa de fibras interna es una capa de fibras interna que tiene orificios pasantes.
3. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con 1 o 2 anteriormente mencionados, donde la permeabilidad a la humedad del relleno es de  $1000-5000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ .
4. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con una cualquiera de 1-3 anteriormente mencionados, donde el área de abertura de los orificios pasantes por  $1 \text{ cm}^2$  de la capa de película es de  $1-18 \text{ mm}^2$ .
5. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con una cualquiera de 1-4 anteriormente mencionados, donde el área de orificio pasante por orificio es de  $0,01-0,8 \text{ mm}^2$ .

6. Un parche acuoso que tiene un relleno que consiste en tres capas, donde la capa de película que tiene orificios pasantes se lamina entre una capa de fibras interna y una capa de fibras externa permeable al aire, y se dispersa una preparación pastosa sobre el lado de la capa de fibras interna del relleno.

7. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde la capa de fibras interna del relleno es una capa de fibras interna que tiene orificios pasantes.

8. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde la permeabilidad a la humedad del relleno es de  $1000-5000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ .

9. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde el área de abertura de los orificios pasantes del relleno por cada  $1 \text{ cm}^2$  de la capa de película es de  $1-18 \text{ mm}^2$ .

10. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde el área de abertura de los orificios pasantes del relleno es, un área de orificio pasante por orificio de  $0,01-0,8 \text{ mm}^2$ .

11. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde la capa de película del relleno está perforada de forma que un 30-90 % del contenido de agua de la preparación pastosa puede permanecer tras una incubación a  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 horas.

12. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde la preparación pastosa contiene un fármaco.

13. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde el fármaco de la preparación pastosa es un antiinflamatorio o un anestésico local.

14. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, donde el fármaco de la preparación pastosa es cetoprofeno o felbinaco.

15. El parche acuoso de acuerdo con 6 anteriormente mencionado, en el fármaco de la preparación pastosa contiene lidocaína.

El relleno que tiene la estructura de tres capas de la presente invención puede prepararse por medio de adhesión de la capa de película sobre la capa de fibras externa y adhiriendo la capa de fibras interna sobre la capa de película por medio de un método adhesivo apropiado.

La capa de fibras interna se lamina para albergar la preparación pastosa. El material de base usado en la capa de fibras interna puede ser un material textil no tejido o un material textil tejido, o se puede preparar por medio de dispersión directa del componente de fibra. El material y el peso de base de la capa de fibras interna no están limitados con tal de que la capa de fibras interna puede albergar la preparación pastosa que contiene agua, y el material puede ser, por ejemplo, polietileno, polipropileno, poliéster o un elastómero de olefina, y el peso de base preferido es de  $15-80 \text{ g/m}^2$ .

La capa de película se lamina principalmente para controlar la evaporación de agua. El material de base usado en la capa de película se puede ejemplificar por medio de polietileno, polipropileno o un elastómero de olefina, y el espesor no se encuentra limitado, pero es preferiblemente de  $5-50 \text{ }\mu\text{m}$ .

La capa de fibras externa se lamina para evitar la fuga de la preparación pastosa a partir del interior o del componente líquido exudado a partir de la composición pastosa. El material de base usado en dicha capa de fibras puede ser un material textil no tejido permeable al aire o un material textil tejido, o se puede preparar directamente por medio de pulverización de un componente de fibra. El material no se encuentra limitado, con tal de que sea un componente de fibra permeable al aire usado en un parche común, y se puede ejemplificar por medio de, por ejemplo, polietileno, polipropileno, poliéster o un elastómero de olefina. Asimismo, el peso de base preferido de la capa de fibras externa es de  $15-80 \text{ g/m}^2$ .

Las perforaciones en la capa de película se pueden formar por medio de una aguja, un procesado con láser o similar. El proceso de perforación viene determinado dependiendo del área de abertura por  $1 \text{ cm}^2$  de la película (en lo sucesivo denominado "área de abertura"), el número de orificios pasantes, y el área de orificio pasante por orificio. En el caso de un elastómero de olefina, si los orificios pasantes se abren por medio de un método mecánico tal como una perforación de aguja, la forma de la abertura no se puede mantener debido a la elasticidad de la película de elastómero y las aberturas se cierran. Por consiguiente, no se prefiere un método mecánico y, de este modo, se prefiere un procesado con aguja caliente. Debido a que el área de abertura, el número de orificios pasantes, y el área de orificio pasante por orificio son los factores que afectan a la resistencia de la película y la flexibilidad del relleno, se pueden ajustar en intervalos apropiados.

En el relleno que tiene la estructura de tres capas de la presente invención, el área de abertura por  $1 \text{ cm}^2$  de la capa de película es preferentemente de  $1-18 \text{ mm}^2$ , y más preferentemente de  $1-10 \text{ mm}^2$ . Cuando el área de abertura es menor de  $1 \text{ mm}^2$ , la permeabilidad a la humedad del relleno se hace demasiado baja, las propiedades físicas de la preparación pastosa se degradan debido a la humedad excesiva en la preparación pastosa, y surgen fácilmente problemas tales como el residuo de la preparación pastosa sobre la piel. Asimismo, cuando el área de abertura es mayor de  $18 \text{ mm}^2$ , tiene lugar una evaporación de humedad excesiva, y como resultado de ello, la preparación pastosa se vuelve dura, dando como resultado efectos desfavorables tales como disminución del poder adhesivo. Al mismo tiempo, a modo de recomendación, el número de orificios pasantes por  $1 \text{ cm}^2$  es preferentemente de 5-90, y más preferentemente de 10-80. Cuando el número de orificios pasantes por  $1 \text{ cm}^2$  es menor de 5, el área de abertura por orificio inevitablemente se hace grande, la humedad se evapora de manera no uniforme, y el control

estable de la humedad se vuelve imposible. Al mismo tiempo, cuando el número de orificios pasantes por  $1 \text{ cm}^2$  es mayor de 90, la resistencia de la película disminuye, y la película se encuentra en riesgo de rotura. Además, el área de orificio pasante por orificio es preferentemente de  $0,01-0,8 \text{ mm}^2$ , más preferentemente de  $0,01-0,5 \text{ mm}^2$ , y aún más preferentemente de  $0,02-0,18 \text{ mm}^2$ . Cuando el área de orificio pasante por orificio es menor de  $0,01 \text{ mm}^2$ , resulta difícil formar orificios pasantes uniformes. Por el contrario, cuando el área de orificio pasante por orificio es mayor de  $0,8 \text{ mm}^2$ , la preparación pastosa exuda a partir del relleno.

Adicionalmente, en el relleno de la presente invención, se pueden formar orificios pasantes en la capa de fibras interna. El relleno de la presente invención que tiene orificios pasantes en la capa de fibras interna se muestra esquemáticamente en la Figura 1 (B). En este caso, se pueden formar orificios pasantes por medio de una aguja, un procesado con láser o similar. Cuando se forman orificios pasantes tanto en la capa de película como en la capa de fibras interna, las posiciones de los orificios pasantes en la capa de película y las posiciones de los orificios pasantes en la capa de fibras internas pueden o no coincidir. Sin embargo, es preferible que las posiciones de los orificios pasantes en la capa de fibras interna y las posiciones de los orificios pasantes en la capa de película coinciden debido a la ventaja de que el proceso de perforación se requiere solo una vez en el proceso de fabricación del relleno, mediante perforación de la capa de fibras interna y la capa de película de manera conjunta. Además, como resultado, cuando se lamina una preparación pastosa sobre el lado de la capa de fibras interna, la preparación pastosa puede pasar a través de los orificios pasantes de la capa de fibras interna, llenar los orificios pasantes de la capa de película, y alcanzar inmediatamente debajo la capa de fibras externa. Por lo tanto, debido a que la preparación pastosa rellena los orificios pasantes, existe la ventaja de que los orificios pasantes no están cerrados por medio de estiramiento o contracción del relleno, incluso si el relleno se estira o contrae como consecuencia del movimiento del sitio aplicado y la humedad puede controlarse de forma estable.

El área de abertura de la capa de fibras interna, el número de orificios pasantes, y el área de orificio pasante por orificio en la capa de fibras interna dependen del área de abertura, el número de orificios pasantes, y el área de orificio pasante por orificio de la capa de película.

La permeabilidad a la humedad del propio relleno está preferentemente dentro del intervalo de  $1000-5000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ , y más preferentemente de  $2000-4000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ . Cuando la permeabilidad a la humedad es menor de  $1000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ , el contenido de agua en la preparación pastosa es demasiado elevado, dando como resultado una disminución de la resistencia de la preparación pastosa o efectos adversos tales como irritación cutánea provocados por la humedad etc. Cuando la permeabilidad a la humedad es mayor de  $5000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ , la adhesividad disminuye.

En el laminado de las tres capas del relleno de la presente invención, la capa de película y la capa de fibras interna se adhieren juntas usando un termo-sellado o un agente adhesivo, posteriormente se perforan y a continuación, la capa de fibras externa se adhiere sobre ellas usando un termo-sellado o un agente adhesivo, o la capa de película se perfora y posteriormente la capa de fibras interna y la capa de fibras externa se adhieren sobre la capa de película usando un termo-sellado o un agente adhesivo. En cualquier caso, no se debe formar un orificio pasante en la capa de fibras externa.

La preparación pastosa que se dispersa sobre el relleno de la presente invención, es decir, la preparación pastosa que se lamina sobre el lado de la capa de fibras interna contiene agua y un adherente soluble en agua como ingredientes principales y, si fuese necesario, contiene un espesante, un agente de reticulación, un agente de regulación de pH o similares. Se prefiere una preparación pastosa que tenga suficiente adhesividad y capacidad de retención de forma.

El agua es un medio para disolver el adhesivo y el espesante, y produce un efecto humectante proporcionando humedad a la piel. Preferentemente, la cantidad de agua con respecto a la cantidad total de la preparación pastosa es de un 20-70 % y más preferentemente de un 30-50 %.

El adherente ajusta la adhesividad de la preparación pastosa, y está seleccionado entre polímeros solubles en agua. El adherente puede ser un poli(ácido acrílico), poliacrilato de sodio, poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado o similares, y se puede usar solo o en combinación de dos o más de ellos. La cantidad de adherente con respecto a la cantidad total de la preparación pastosa es preferentemente de un 3-25 %.

El adherente ajusta la capacidad de retención de forma de la preparación pastosa y está seleccionado entre polímeros solubles en agua. El espesante puede ser carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa o similares, y se puede usar solo o en combinación de dos o más de ellos. La cantidad de espesante con respecto a la cantidad total, de la preparación pastosa es preferentemente de un 1-20 %.

El agente de reticulación además ajusta la adhesividad y la capacidad de retención de forma de la preparación pastosa por medio de reticulación de los polímeros solubles en agua. Como agente de reticulación, una sal metálica multivalente poco soluble resulta apropiada, y puede ser aminoacetato de dihidroxialuminio, aluminosilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, hidrotalcita sintética o similares, y se puede usar solo o en combinación de dos o más de ellos. La cantidad de agente de reticulación con respecto a la cantidad total de la preparación pastosa es preferentemente de un 0,01-5 %.

Si la preparación pastosa es un ácido o base fuerte, existe riesgo de daño excesivo a la piel durante la administración a largo plazo. Por consiguiente, la cantidad apropiada de agente de regulación de pH está presente en la preparación pastosa para ajustar el pH de la preparación pastosa a ácido débil, neutro o base débil.

5 Asimismo, el parche acuoso de la presente invención, donde se dispersa la preparación pastosa sobre el relleno de la presente invención se prepara de forma que el contenido de agua tras una incubación de 4 horas a 40 °C en un baño termostático sea preferentemente de un 30-90 % de la cantidad inicial, más preferentemente un 30-85 % y aún más preferentemente un 50-80 %.

10 Además, dicha preparación pastosa puede contener un fármaco terapéuticamente efectivo. El fármaco puede ser un analgésico anti-inflamatorio no esteroideo, un agente de corticoesteroides, un agente anti-histamínico, un agente anti-irritante, un agente hipertensor, un anestésico local, un agente antifúngico, un agente antiepiléptico, un agente vasodilatador, un agente hormonal, un agente relajante muscular, un agente estimulante, un agente antivirus y similar y uno o más de ellos pueden estar presentes.

15 Además, si fuese necesario, se puede incorporar un agente estabilizador, un conservante, una grasa, un tensioactivo o similar en la preparación pastosa.

20 Se cubre la preparación pastosa laminada sobre el relleno con un revestimiento. El revestimiento puede proteger de forma estable la superficie de la preparación pastosa, y puede ser una película de polietileno, una película de polipropileno, una película de poliéster., un papel procesado y similares.

25 El parche acuoso de la presente invención se prepara adhiriendo y dispersando la preparación pastosa entre el lado de la capa de fibras interna y el relleno que tiene la estructura de tres capas y el revestimiento. En ese momento, se puede ajustar el espesor de la preparación pastosa a un valor de 300-1500 g/m<sup>2</sup>. Especialmente, debido a que el relleno de la presente invención puede mostrar una estabilidad de adhesión excelente y un efecto farmacológico persistente del fármaco, incluso si se dispersa una preparación pastosa relativamente fina sobre el relleno, se puede ajustar el espesor de la preparación pastosa a un valor de 300-1000 g/m<sup>2</sup>, y más preferentemente de 300-700 mm<sup>2</sup>.  
30 A continuación, se perfora el parche acuoso con una forma apropiada dependiendo del sitio de aplicación, y se usa como parche.

### Ejemplos

35 Aunque se explica la presente invención con los Ejemplos siguientes, no se pretende que la presente invención quede limitada a estos Ejemplos en ningún caso.

#### Ejemplo (Ej.) 1

40 A un material textil no tejido de polietileno de 30 g/m<sup>2</sup> como capa de fibras se termo-sellaron 15 µm de una película de polietileno (copolímero de etileno-1-octeno) y se perforó por medio de una aguja caliente. Además, se adhirieron 30 g/m<sup>2</sup> de material textil no tejido de polietileno como capa de fibras externa por medio de un agente adhesivo sobre la película, superficie opuesta a la capa de fibras interna para obtener un relleno que tenía una estructura de tres capas con 16 orificios/cm<sup>2</sup>, un área de orificio de 0,13 mm<sup>2</sup>/orificio y el área de abertura de 2,5 mm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>.

45 La permeabilidad a la humedad del presente relleno se midió de acuerdo con el método descrito en las Normas Industriales Japonesas (JIS) L1099. La permeabilidad a la humedad del presente relleno fue de 994 g/m<sup>2</sup>·24 h.

50 A continuación, a 400,2 g de glicerina se añadieron 40 g de poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, 40 g de carboximetilcelulosa de sodio, 3 g de hidroxipropilcelulosa, 3 g de aceite de ricino, 1 g de monolaurato de polioxietileno sorbitán y 0,6 g de aminoacetato de dihidroxialuminio y se dispersión (dispersión polimérica). A 435 g de agua purificada se añadieron 50 g de poli(ácido acrílico), 5 g de ácido tartárico y 0,7 g de edetato de disodio y se mezcló, y a la disolución obtenida se añadió 1 g de metilparabeno y 0,5 g de propilparabeno en 20 g de propileno glicol y se mezcló. A esta disolución mixta se añadió lentamente la dispersión polimérica previamente preparada con agitación, y se agitó hasta que la mezcla se volvió homogénea para preparar una preparación pastosa.

55 Esta preparación se adhirió y se dispersó entre el lado de la capa de fibras interna y el relleno que tenía la estructura de tres capas y la película de polipropileno (50 µm) como revestimiento, de forma que el peso fuera de aproximadamente 500 g/m<sup>2</sup>, y se perforó con un tamaño de 10 cm x 14 cm para obtener el parche acuoso deseado. El parche obtenido se selló en una bolsa de envasado, y se almacenó a temperatura ambiente.

#### 60 Ejemplos 2-8

65 Se preparó el revestimiento que tenía la estructura de tres capas, donde el área de orificio y el área de abertura se ajustaron por medio de un proceso de perforación usando una aguja caliente, y se midió la permeabilidad a la humedad de cada relleno.

El área de orificio, el área de abertura y la permeabilidad de humedad medida de cada relleno se muestran en la Tabla 1.

- 5 Además, usando cada relleno, se dispersó la preparación pastosa preparada de la misma manera que en el Ejemplo 1 sobre el relleno, para preparar el parche acuoso de cada Ejemplo. Cada parche obtenido se selló en una bolsa de envasado, y se almacenó a temperatura ambiente.

Ejemplo comparativo (Comp.) 1

- 10 Usando un material textil no tejido de poliéster (peso de base: 100 g/m<sup>2</sup>) como relleno, se dispersó la preparación pastosa preparada de la misma manera que en el Ejemplo 1 sobre el relleno, para preparar el parche acuoso del Ejemplo Comparativo 1. El parche obtenido se selló en una bolsa de envasado, y se almacenó a temperatura ambiente.

15 Ejemplo comparativo 2

A un material textil no tejido que consistió en 60 % de rayón, 28 % de polietileno y 12 % de polipropileno, se termoselló metacrilato de etilenmetilo de forma que el espesor fuera de 15 µm para preparar un relleno.

- 20 La permeabilidad a la humedad del presente relleno se muestra en la Tabla 1.

Usando el presente relleno, se dispersó la preparación pastosa preparada de la misma manera que en el Ejemplo 1 sobre el relleno, para preparar el parche del Ejemplo Comparativo 2. El parche obtenido se selló en una bolsa de envasado, y se almacenó a temperatura ambiente.

25

Ejemplo comparativo 3

Se mezcló 50 % de carbonato de calcio con polietileno, y se estiró de forma que el espesor fuera de 40 µm para preparar una película de membrana microporosa. A esta película se adhirieron 45 g/m<sup>2</sup> de material textil no tejido de polietileno para preparar el relleno del Ejemplo Comparativo 3.

30

La permeabilidad a la humedad del presente relleno se muestra en la Tabla 1.

Usando el presente relleno, se dispersó la preparación pastosa preparada de la misma manera que en el Ejemplo 1 sobre el relleno, para preparar el parche del Ejemplo Comparativo 3. El parche obtenido se selló en una bolsa de envasado, y se almacenó a temperatura ambiente.

35

Se preparó el presente relleno en referencia a la descripción del Documento de Patente 5.

40 Ejemplo de Ensayo I-1. Medición del contenido de agua en el parche

Se almacenó cada parche de los Ejemplos 1-8 y Ejemplos Comparativos 1-3 en seco a 40 °C y se midió el peso de cada parche con el tiempo y se convirtió con una cantidad menor de agua para obtener el cambio del contenido de agua en la preparación pastosa. Los resultados se muestran en la Figura 2. En la figura, se ajusta el contenido inicial de agua en un 100 %, y se muestra el contenido de agua en % del valor inicial. Asimismo, el valor del contenido de agua en la preparación pastosa tras secado durante 4 horas se muestra en la Tabla 1.

45

Ejemplo de Ensayo I-2. Ensayo de poder adhesivo del parche

Con respecto a cada parche de los Ejemplos 4, 5 y 7 y Ejemplos Comparativos 1 y 3, se midió el poder adhesivo de acuerdo con el método descrito en las Normas Industriales Japonesas (JIS) Z0237.

50

Asimismo, se almacenó cada una de las formulaciones anteriormente mencionadas en seco a 40 °C y se determinó el cambio del poder adhesivo con el tiempo. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 2. El poder adhesivo de la Tabla se muestra en el peso (g) de una bola de acero que se detiene sobre la superficie de la preparación pastosa. Además, el valor entre paréntesis es el contenido de agua en la preparación pastosa de cada formulación tras secado durante 4 horas a 40 °C (% del valor inicial).

55

Tabla 1

	Área de orificio (mm <sup>2</sup> )	Área de abertura (mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> )	Permeabilidad a la humedad del relleno (g/m <sup>2</sup> •24 h)	El contenido de agua en la preparación pastosa secada durante 4 horas a 40 °C (% del valor inicial)
Ej. 1	0,131	2,5	944	86,6
Ej. 2	0,330	6,2	1540	82,6

	Área de orificio (mm <sup>2</sup> )	Área de abertura (mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> )	Permeabilidad a la humedad del relleno (g/m <sup>2</sup> ·24 h)	El contenido de agua en la preparación pastosa secada durante 4 horas a 40 °C (% del valor inicial)
Ej. 3	0,157	5,9	1695	81,0
Ej. 4	0,106	2,0	2610	75,1
Ej. 5	0,099	3,7	3681	59,4
Ej. 6	0,070	2,1	4000	50,3
Ej. 7	0,081	2,4	4475	47,4
Ej. 8	0,061	2,7	4903	37,4
Comp. 1	-	-	-	6,0
Comp. 2	-	-	224	90,2
Comp. 3	-	-	4500	11,8

Tabla 2

n= 3				
Tiempo de secado	0 h	2 h	4 h	8 h
Ej. 4 (75,1 %)	28 g	28 g	28 g	22 g
Ej. 5 (59,4 %)	28 g	28 g	28 g	22 g
Ej. 7 (47,4 %)	28 g	28 g	16 g	16 g
Comp. 1 (6,0 %)	16 g	4 g	4 g	4 g
Comp. 3 (11,8 %)	28 g	6 g	2 g	2 g

Ejemplo de Ensayo I-3. Ensayo de evaluación de aplicabilidad del parche

5 Se aplicó la formulación de ensayo de cada parche de los Ejemplos 4 y 5 y Ejemplo Comparativo 1 y 2 a tres machos adultos sanos durante 24 horas para evaluar la aplicabilidad de cada parche. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

10

Tabla 3

Sujeto	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3
Ej. 4	No se apreciaron despegado durante la aplicación ni residuo de preparación pastoso sobre la piel al despegar.	No se apreciaron despegado durante la aplicación ni residuo de preparación pastoso sobre la piel al despegar.	La circunferencia del parche se despegó ligeramente aproximadamente 15 horas después de la aplicación. No se apreció residuo de preparación pastosa sobre la piel al despegar.
Ej. 5	No se apreciaron despegado durante la aplicación ni residuo de preparación pastoso sobre la piel al despegar.	No se apreciaron despegado durante la aplicación ni residuo de preparación pastoso sobre la piel al despegar.	La circunferencia del parche se despegó ligeramente aproximadamente 20 horas después de la aplicación. Aproximadamente un 5 % de la preparación pastosa quedó sobre la piel al despegar.
Comp. 1	El parche se despegó completamente aproximadamente 9 horas después de la aplicación.	El parche se despegó completamente aproximadamente 13 horas después de la aplicación.	Aproximadamente un 50 % del parche se despegó 24 horas después de la aplicación. La preparación pastosa se adhirió de forma extrema a la piel al despegar y causó dolor.
Comp. 2	No se apreció despegado durante la aplicación. Aproximadamente un 10 % de la preparación pastosa quedó sobre la piel al despegar.	El parche se despegó completamente aproximadamente 17 horas después de la aplicación.	La preparación pastosa se hinchó significativamente y experimentó deslizamiento del relleno aproximadamente 15 horas después de la aplicación. Aproximadamente un 30 % de la preparación pastosa quedó sobre la piel al despegar.



[Discusión]

5 Como se muestra en la tabla 2, todos los parches de los Ejemplos mantuvieron un poder adhesivo excelente. Se puede considerar que este resultado se debió al pequeño cambio en la adhesividad de la preparación pastosa debido a la evaporación de agua estable y gradual a partir de la preparación pastosa de cada parche de los Ejemplos como se muestra en la Figura 2.

10 Al mismo tiempo, el poder adhesivo de ambos parches de los Ejemplos Comparativos 1 y 3 disminuyó de forma significativa. Se considera que este resultado relativo a estas formulaciones de los Ejemplos Comparativos fue provocado por la rápida evaporación a partir de la preparación pastosa, dando como resultado un fenómeno tal como la semi-solidificación de los polímeros solubles en agua disueltos en la preparación pastosa.

15 Asimismo, el resultado del ensayo de aplicabilidad mostrado en la Tabla 3 demostró que los parches de los Ejemplos fueron mucho más excelentes en cuanto a aplicabilidad que los parches de los Ejemplos Comparativos. Concretamente, mientras que un parche de los Ejemplos de la presente invención apenas provocó despegado de la formulación y prácticamente nada de residuo de preparación pastoso tras el despegado 24 horas después de la aplicación, cada parche de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 provocó un despegado significativo de la formulación de la piel y se comprobó que resultaba inapropiado durante una aplicación de 24 horas en algunos casos.

20 Especialmente, con respecto a la formulación del Ejemplo Comparativo 1, algunos sujetos experimentaron dolor durante el despegado y se apreció un gran cambio en las propiedades físicas de la preparación pastosa debido a la rápida evaporación de agua durante la aplicación. Asimismo, el residuo significativo de preparación pastosa durante el despegado del parche del Ejemplo Comparativo 2 demostró que el relleno del parche del Ejemplo Comparativo 2 no podía controlar de forma suficiente la humedad de la preparación pastosa y dio como resultado una degradación

25 significativa de las propiedades físicas de la preparación pastosa.

**Ejemplo 9**

30 A un material textil no tejido de polietileno de 30 g/m<sup>2</sup> como capa de fibras se termo-sellaron 20 µm de una película de polietileno (copolímero de etileno-1-octeno) y se perforó por medio de una aguja caliente. Además, se adhirió parcialmente 50 g/m<sup>2</sup> de material textil no tejido de polietileno como capa de fibras externa por medio de un agente adhesivo sobre la superficie de película opuesta a la capa de fibras interna para obtener un relleno que tenía una estructura de tres capas con 32 orificios/cm<sup>2</sup>, un área media de orificio de 0,099 mm<sup>2</sup>/orificio, y un área de abertura de 3,7 mm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>. La permeabilidad a la humedad del presente relleno fue de 3700 g/m<sup>2</sup>•24 h.

35 A continuación, se preparó una preparación pastosa. A 390 g de glicerina se añadieron 40 g de poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, 40 g de carboximetilcelulosa de sodio, 2,5 g de hidroxipropilcelulosa y 0,7 g de aminoacetato de dihidroxialuminio y se dispersó (dispersión polimérica).

40 A una disolución mixta de 436,7 g de agua purificada, 50 g de poli(ácido acrílico), 50 g de ácido tartárico y 0,6 g de edetato de disodio se añadió una disolución de 3 g de cetoprofeno disuelto en una mezcla de 5 g de crotamiton, 5 g de diisopropanolamina, 5 g de N-metil-2-pirrolidona y 5 g de agua purificada, y una disolución de 1 g de metilparabeno y 0,5 g de propilparabeno disuelto en 10 g de propilen glicol, y se mezcló.

45 A esta mezcla se añadió lentamente la dispersión polimérica previamente preparada con agitación, y se agitó hasta que la mezcla se volvió homogénea para preparar una preparación pastosa.

50 Esta preparación se adhirió y se dispersó entre el lado de la capa de fibras interna y el relleno que tenía la estructura de tres capas y la película de 50 µm de polipropileno, de forma que el peso fuera de aproximadamente 300 g/m<sup>2</sup>, y se perforó con un tamaño de 10 cm x 14 cm para obtener el parche del Ejemplo 9. El parche obtenido se selló en una bolsa de envasado, y se almacenó a temperatura ambiente.

**Ejemplos 10-18**

55 De acuerdo con la composición de preparación pastosa mostrada en la Tabla 4, se preparó cada parche con el mismo método que en el Ejemplo 9.

Tabla 4

	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado		4	4	4	4		4	4	4	4
Poli(ácido acrílico)	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4
Carboximetilcelulosa de sodio	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Hidroxipropilcelulosa	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

ES 2 685 172 T3

	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17	Ej. 18
Glicerina	39	39	39	39	33,17	33,17	33,17	33,17	14,16	14,16
Propilenglicol		1	1		1	1	1	1	1	1
Sorbitol					20	20				
Crotamitón	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Diisopropanolamina	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
N-metil-2-pirrolidona	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido tartárico	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Edetato de disodio	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Aminoacetato de hidroxialuminio	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,08	0,08
Metilparabeno	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Agua purificada	44,17	44,17	44,17	44,17	30,0	30,0	50,0	50,0	70,0	70,0
Cetoprofeno	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Peso de la preparación pastosa (g/m <sup>2</sup> )	300	500	700	1000	500	1000	500	1000	500	1000
Contenido de agua (%)	-	-	-	-	30,0	30,0	50,0	50,0	70,0	70,0

Ejemplos comparativos 4-7

- 5 Usando un material textil no tejido de poliéster (peso de base: 100 g/m<sup>2</sup>) como relleno, se preparó cada parche de los Ejemplos Comparativos con el mismo método que en el Ejemplo 9 de acuerdo con la composición de la preparación pastosa mostrada en la Tabla 5.

Tabla 5

	Comp. 4	Comp. 5	Comp. 6	Comp. 7
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	4	4	4	4
Poli(ácido acrílico)	5	5	5	5
Sodio Carboximetilcelulosa de sodio	4	4	4	4
Hidroxipropilcelulosa	0,25		0,25	0,25
Glicerina	39	39	39	39
Propilenglicol	1	1	1	1
Sorbitol				
Crotamitón	0,5	0,5	0,5	0,5
Diisopropanolamina	0,5	0,5	0,5	0,5
N-metil-2-pirrolidona	0,5	0,5	0,5	0,5
Ácido tartárico	0,5	0,5	0,5	0,5
Edetato de disodio	0,06	0,06	0,06	0,06
Aminoacetato de hidroxialuminio	0,07	0,07	0,07	0,07
Metilparabeno	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilparabeno	0,05		0,05	0,05
Agua purificada	44,17	44,17	44,17	44,17
Cetoprofeno	0,3	0,3	0,3	0,3
Total	100	100	100	100
Peso de la preparación pastosa (g/m <sup>2</sup> )	300	500	700	1000
Contenido de agua (%)	-	-	-	-

10 Ejemplo de Ensayo II-1. Ensayo de medición del contenido de agua del parche

Se almacenó cada parche de los Ejemplos 9-12 y Ejemplos Comparativos 4-7 en seco a 40 °C y se pesó cada parche con el tiempo y se convirtió a una cantidad menor de agua para obtener el cambio del contenido de agua en la preparación pastosa. Los resultados se muestran en la Figura 3. En la figura, se ajusta el contenido inicial de agua

en un 100 %, y se muestra el contenido de agua en % del valor inicial.

Ejemplo de Ensayo II-2A. Ensayo de poder adhesivo del parche

- 5 Con respecto a cada parche de los Ejemplos 9-12 y Ejemplos Comparativos 4-7, se midió el poder adhesivo de acuerdo con el método descrito en las Normas Industriales Japonesas (JIS) Z0237. Asimismo, se almacenó cada parche en seco a 40 °C y se determinó el cambio del poder adhesivo con el tiempo. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 6. El poder adhesivo de la Tabla se muestra en el peso (g) de una bola de acero que se detiene sobre la superficie de la preparación pastosa. Además, el valor entre paréntesis es el contenido de agua en la preparación pastosa de cada formulación tras secado durante 4 horas a 40 °C (% del valor inicial).

Tabla 6

	n= 3			
Tiempo de secado	0 h	2 h	4 h	8 h
Ej. 9 (63,1 %)	16 g	16 g	12 g	12 g
Ej. 10 (66,8 %)	16 g	16 g	16 g	12 g
Ej. 11 (74,1 %)	22 g	22 g	22 g	16 g
Ej. 12 (81,9 %)	28 g	28 g	22 g	22 g
Comp. 4 (8,7 %)	12 g	4 g	2 g	2 g
Comp. 5 (11,5 %)	12 g	4 g	2 g	2 g
Comp. 6 (14,5 %)	16 g	8 g	6 g	6 g
Comp. 7 (19,2 %)	22 g	12 g	8 g	8 g

Ejemplo de Ensayo II-2B. Ensayo de poder adhesivo del parche

- 15 Con respecto a cada parche de los Ejemplos 13-18, se midió el poder adhesivo de acuerdo con el método descrito en las Normas Industriales Japonesas (JIS) Z0237. Asimismo, se almacenó cada parche en seco a 40 °C y se determinó el cambio del poder adhesivo con el tiempo. Los resultados se muestran en la Tabla 7. El poder adhesivo de la Tabla se muestra en el peso (g) de una bola de acero que se detiene sobre la superficie de la preparación pastosa. Además, el valor entre paréntesis es el contenido de agua en la preparación pastosa de cada formulación tras secado durante 4 horas a 40 °C (% del valor inicial).

Tabla 7

	n= 3			
Tiempo de secado	0 h	2 h	4 h	8 h
Ej. 13 (78,7 %)	22 g	22 g	22 g	22 g
Ej. 14 (87,4 %)	45 g	45 g	36 g	36 g
Ej. 15 (66,9 %)	28 g	28 g	22 g	22 g
Ej. 16 (80,4 %)	45 g	45 g	45 g	36 g
Ej. 17 (55,4 %)	28 g	28 g	16 g	16 g
Ej. 18 (73,1 %)	45 g	45 g	36 g	36 g

25 Ejemplo de Ensayo II-3. Ensayo de permeabilidad cutánea con escisión *in vitro* de parche que contiene cetoprofeno en rata sin pelo

Cada parche de los Ejemplos 10 y 12 y Ejemplos Comparativos 5 y 7 se perforó con forma redonda de 14 mm de diámetro para obtener la formulación de ensayo.

30 Se depositó piel sometida a escisión de una rata sin pelo sobre una célula de difusión de Franz, y se aplicó cada formulación de ensayo en la parte superior de la piel sometida a escisión. Se llenó el receptor con tampón de fosfato, se tomó una muestra de la disolución de receptor con el tiempo, y se midió la cantidad de cetoprofeno en la disolución de muestra y se convirtió a la cantidad que permeó la piel sometida a escisión. Los resultados se muestran en la Figura 4.

[Discusión]

40 i) Adhesividad

(1) Espesor y poder adhesivo de la preparación pastosa

Como se muestra en el resultado de la Tabla 6, los parches de los Ejemplos fueron más excelentes en cuanto a

adhesividad que los parches de los Ejemplos Comparativos en todos los espesores de preparación pastosa. Especialmente, aunque las formulaciones de los Ejemplos Comparativos que tienen el espesor de preparación pastosa de 500 g/m<sup>2</sup> o menos apenas mostraron poder adhesivo tras secado durante 8 horas, las formulaciones de los Ejemplos que tienen un espesor de preparación pastosa de 300 g/m<sup>2</sup> mostraron un poder adhesivo igual o más excelente que la formulación del Ejemplo Comparativo que tenía el espesor de 1000 g/m<sup>2</sup>.

(2) Contenido de agua y poder adhesivo de la preparación pastosa

Como se muestra en la tabla 7, se demostró que todas las formulaciones de los Ejemplos presentaban adhesividad excelente. Especialmente, se demostró que las formulaciones de los Ejemplos 13-16 que tenían un contenido de agua relativamente bajo (contenido de agua inicial: un 30 % o un 50 %) resultaron excelentes en cuanto a estabilidad de adhesión.

ii) Propiedad de liberación de fármaco

Como se muestra en la Figura 4, cada formulación de los Ejemplos mostró una propiedad más excelente de liberación de cetoprofeno que cada una de las formulaciones de los Ejemplos Comparativos. Especialmente, cuando se comparó el parche del Ejemplo con el parche del Ejemplo Comparativo que tenía el mismo espesor de preparación pastosa (cantidad acumulada de fármaco permeado tras 24 horas desde el comienzo del ensayo del parche del Ejemplo/cantidad acumulada de fármaco permeado tras 24 horas desde el comienzo del ensayo del parche del Ejemplo Comparativo), la comparación entre las formulaciones finas (500 g/m<sup>2</sup>) mostró una permeabilidad 2,7 más elevada y la comparación entre las formulaciones gruesas (1000 g/m<sup>2</sup>) mostró una permeabilidad 1,8 más elevada en el parche del Ejemplo que en el parche del Ejemplo Comparativo. Concretamente, se comprobó que la formulación del Ejemplo mostró una propiedad de liberación de fármaco más elevada que la formulación del Ejemplo Comparativo especialmente en comparación entre las formulaciones finas.

**Ejemplos 19 y 20**

Se preparó cada parche de los Ejemplos con el mismo método que en el Ejemplo 9 de acuerdo con la fórmula mostrada en la Tabla 8.

Ejemplos comparativos 8 y 9

Usando un material textil no tejido de poliéster (peso de base: 115 g/m<sup>2</sup>) como relleno, se preparó cada parche de los Ejemplos con el mismo método que en el Ejemplo 8 de acuerdo con la fórmula mostrada en la Tabla 8.

Tabla 8

	Ej. 19	Ej. 20	Comp. 8	Comp. 9
Poli(ácido acrílico) parcialmente reticulado	2	2	2	2
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	1,5	1,5	1,5	1,5
Glicerina	15	15	15	15
Propilenglicol	3,0	3,0	3,0	3,0
Sorbitol	21,5	21,5	21,5	21,5
Crotamitón	0,5	0,5	0,5	0,5
Diisopropanolamina	3,0	3,0	3,0	3,0
Ácido tartárico	0,2	0,2	0,2	0,2
Edetato de disodio	0,1	0,1	0,1	0,1
Aluminosilicato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Metilparabeno	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilparabeno	0,05	0,05	0,05	0,05
Agua purificada	51,55	51,55	51,55	51,55
Felbinaco	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100
Peso de la preparación pastosa (g/m <sup>2</sup> )	500	1000	500	1000
Contenido de agua (%)	-	-	-	-

Ejemplo de ensayo III. Ensayo de permeabilidad cutánea con escisión de parche que contiene felbinaco

Cada parche de los Ejemplos 19 y 20 y Ejemplos Comparativos 8 y 9 se perforó con forma redonda de 14 mm de diámetro, se sometió al mismo ensayo que en el Ejemplo de Ensayo II-3 y se investigó la propiedad de liberación de felbinaco a partir de cada formulación. Los resultados se muestran en la Figura 5.

[Discusión]

• Propiedad de liberación de fármaco

5 Como se muestra en la Figura 5, las formulaciones de los Ejemplos mostraron una propiedad más excelente de liberación de felbinaco que cada una de las formulaciones de los Ejemplos Comparativos. Cuando se comparó el parche del Ejemplo con el parche del Ejemplo Comparativo en cuanto a cantidad de liberación de fármaco (cantidad acumulada de fármaco permeado tras 24 horas desde el comienzo del ensayo del parche del Ejemplo/cantidad acumulada de fármaco permeado tras 24 horas desde el comienzo del ensayo del parche del Ejemplo Comparativo),  
 10 las formulaciones de los Ejemplos mostraron propiedades de liberación 2,7 veces más elevada que las formulaciones de los Ejemplos Comparativos en la comparación entre las formulaciones finas (500 g/m<sup>2</sup>) y la comparación entre las formulaciones gruesas (1000 g/m<sup>2</sup>), y de este modo, quedó probado que eran formulaciones excelentes en cuanto a la propiedad de liberación de felbinaco.

15 Ejemplos 21-23

Se preparó cada parche de los Ejemplos con el mismo método que en el Ejemplo 9 de acuerdo con la fórmula mostrada en la Tabla 9.

20 Ejemplos comparativos 11-13

Usando un material textil no tejido de poliéster (peso de base: 125 g/m<sup>2</sup>) como relleno, se preparó cada parche de los Ejemplos Comparativos con el mismo método que en el Ejemplo 9 de acuerdo con la fórmula mostrada en la Tabla 9.

25

Tabla 9

	Ej. 21	Ej. 22	Ej. 23	Comp. 10	Comp. 11	Comp. 12
Poli(ácido acrílico)	2	2	2	2	2	2
Poliacrilato de sodio	5	5	5	5	5	5
Carboximetilcelulosa de sodio	5	5	5	5	5	5
Poli(alcohol vinílico)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Glicerina	18	18	18	18	18	18
Propilenglicol	5	5	5	5	5	5
Sorbitol	19	19	19	19	19	19
Ácido tartárico	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Edetato de disodio	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hidróxido de aluminio	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Agua purificada	38,6	38,6	38,6	38,6	38,6	38,6
Lidocaína	5	5	5	5	5	5
Total	100	100	100	100	100	100
Peso de la preparación pastosa (g/m <sup>2</sup> )	500	1000	300	500	1000	300
Contenido de agua (%)	-	-	-	-	-	-

Ejemplo de Ensayo IV-1. Ensayo de medición del contenido de agua del parche

30 Se almacenó cada parche de los Ejemplos 21 y 22 y Ejemplos Comparativos 10 y 11 en seco a 40 °C y se pesó cada parche con el tiempo y se convirtió a una cantidad menor de agua para obtener el cambio del contenido de agua en la preparación pastosa. Los resultados se muestran en la Figura 6. En la figura, se ajusta el contenido inicial de agua en un 100 %, y se muestra el contenido de agua en % del valor inicial.

35 Ejemplo de Ensayo IV-2. Ensayo de poder adhesivo del parche

Con respecto a cada parche de los Ejemplos 21 y 22 y Ejemplos Comparativos 10 y 11, se midió el poder adhesivo de acuerdo con el método descrito en las Normas Industriales Japonesas (JIS) Z0237. Asimismo, se almacenó cada parche acuoso en seco a 40 °C y se determinó el cambio del poder adhesivo con el tiempo. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 10. El poder adhesivo de la Tabla se muestra en el peso (g) de una bola de acero que se detiene sobre la superficie de la preparación pastosa. Además, el valor entre paréntesis es el contenido de agua en la preparación pastosa de cada formulación tras secado durante 4 horas a 40 °C (% del valor inicial).

40

Tabla 10

Tiempo de secado	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h
Ej. 21 (71,0 %)	150 g	111 g	111 g	95 g	95 g
Ej. 22 (80,8 %)	253 g	253 g	253 g	253 g	253 g
Comp. 10 (19,6 %)	111 g	16 g	16 g	13 g	13 g
Comp. 11 (26,5 %)	224 g	224 g	224 g	111 g	111 g

Ejemplo de Ensayo IV-3A. Ensayo de permeabilidad cutánea con escisión de parche que contiene lidocaína

- 5 Cada parche del Ejemplo 21 y Ejemplo Comparativo 10 se perforó con forma redonda de 14 mm de diámetro, se sometió al mismo ensayo que en el Ejemplo de Ensayo II-3 y se investigó la propiedad de liberación de lidocaína de cada formulación. Los resultados se muestran en la Figura 7.

Ejemplo de Ensayo IV-3B. Ensayo de permeabilidad cutánea con escisión de parche que contiene lidocaína

- 10 Cada parche de los Ejemplos 22 y 23 y Ejemplos Comparativos 11 y 12 se perforó con forma redonda de 14 mm de diámetro, se sometió al mismo ensayo que en el Ejemplo de Ensayo II-3 y se investigó la propiedad de liberación de lidocaína de cada formulación. Los resultados se muestran en la Figura 8.

Ejemplo de Ensayo IV-4. Concentración de lidocaína en sangre de parche que contiene lidocaína

- 15 Cada parche del Ejemplo 23 y Ejemplo Comparativo 12 se perforó con un tamaño de 2 cm x 3 cm para obtener la formulación de ensayo. Se aplicó cada formulación de ensayo al lomo de ratas sin pelo, a continuación se recogió sangre de la rata con el tiempo, y se midió la cantidad de lidocaína en la sangre recogida. Los resultados se muestran en la Figura 9.

[Discusión]

## i) Adhesividad

- 25 Como se muestra en la tabla 10, los parches de los Ejemplos fueron más excelentes en cuanto a adhesividad que los parches de los Ejemplos Comparativos en todos los espesores de preparación pastosa. Tras el secado durante 8 horas a 40 °C, aunque las formulaciones de los Ejemplos Comparativos mostraron disminuciones rápidas en el poder adhesivo, las formulaciones de los Ejemplos no mostraron disminución del poder adhesivo. Por lo tanto, el efecto de los rellenos usados en los Ejemplos sobre la estabilidad de adhesión de la preparación pastosa quedó demostrado. Especialmente, también se encontró que dicho efecto se hizo más significativo en la formulación que tenía el espesor de preparación pastosa de 500 g/m<sup>2</sup>.

## ii) Propiedad de liberación de fármaco

- 35 Como se muestra en las Tablas 7 y 8, las formulaciones de los Ejemplos mostraron propiedades de liberación de lidocaína más excelentes que cada una de las formulaciones de los Ejemplos Comparativos. Especialmente, cuando se comparó el parche del Ejemplo con el parche del Ejemplo Comparativo que tenía el mismo espesor de preparación pastosa (cantidad acumulada de fármaco permeado tras 24 horas desde el comienzo del ensayo del parche del Ejemplo/cantidad acumulada de fármaco permeado tras 24 horas desde el comienzo del ensayo del parche del Ejemplo Comparativo), aunque la comparación entre las formulaciones finas (500 g/m<sup>2</sup>) mostró una propiedad de liberación de fármaco 3,4 más elevada y la comparación entre las formulaciones más finas (300 g/m<sup>2</sup>) mostró una propiedad de liberación de fármaco 2,8 más elevada, la comparación entre las formulaciones gruesas (1000 g/m<sup>2</sup>) mostró una propiedad de liberación de fármaco 1,3 veces más elevada en el parche del Ejemplo que en el parche del Ejemplo Comparativo. Por lo tanto, el efecto del parche de la presente invención se hizo más significativo en la formulación fina.

- 50 Asimismo, tal como se muestra en la Figura 9, durante la última etapa de la aplicación, aunque se mantuvo la concentración de fármaco en sangre de la formulación del Ejemplo 23, la concentración de fármaco en sangre de la formulación del Ejemplo Comparativo 12 disminuyó. Por lo tanto, también se demostró que la formulación del Ejemplo fue la formulación que tuvo la persistencia de eficacia de fármaco a más largo plazo.

- 55 Como se muestra en los resultados descritos anteriormente, se confirmó que debido a su capacidad de controlar definitivamente la evaporación de agua por medio de relleno, independientemente de la composición de preparación pastosa, el parche de la presente invención mostró un poder adhesivo excelente y estabilidad de adhesión, y además, una propiedad de liberación de fármaco excelente y persistencia de la eficacia de fármaco cuando el fármaco se incorporó en la preparación pastosa.

**Aplicabilidad industrial**

60

Un parche acuoso que tiene un relleno de una estructura de tres capas de la presente invención, donde el relleno consiste en una capa de fibras interna para albergar una preparación pastosa, una capa de película que tiene orificios pasantes para controlar la evaporación de agua, y una capa de fibras externa permeable al aire que evita el exudado de la preparación pastosa o un componente líquido exudado a partir de la preparación pastosa y se dispersa una preparación pastosa que contiene agua entre el lado de la capa de fibras interna y un revestimiento, es capaz de ajustar adecuadamente la evaporación de agua procedente de la preparación pastosa, tiene un excelente poder adhesivo y capacidad de retención de forma y es muy útil como parche que se puede aplicar durante un tiempo prolongado. Asimismo, cuando está presente un fármaco en la preparación pastosa, el parche también es excelente en cuanto a la propiedad de liberación de fármaco y la persistencia de eficacia del fármaco.

5

10

**REIVINDICACIONES**

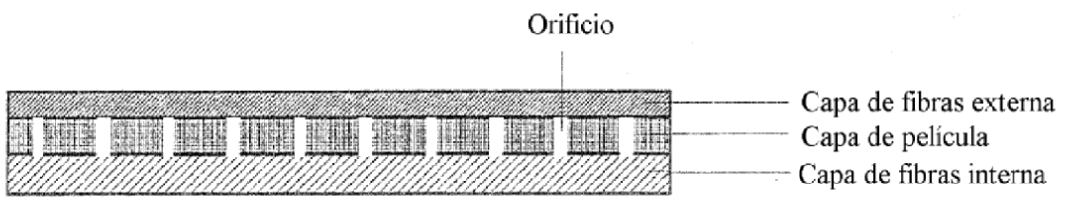
1. Un relleno para una parche acuoso que consiste en tres capas, donde la capa de película que tiene orificios pasantes se lamina entre una capa de fibras interna y una capa de fibras externa permeable al aire, donde el material de base usado en la capa de fibras interna es un material textil no tejido o un material textil tejido, o se prepara por medio de pulverización directa de un componente de fibra, y el material usado en la capa de fibra externa permeable al aire es un material textil no tejido permeable al aire o un material textil tejido permeable al aire, o se prepara por medio de pulverización directa de un componente de fibra permeable al aire, y donde el material de la capa de fibras interna es polietileno, polipropileno, poliéster o un elastómero de olefina y el material de la capa de fibras externa permeable al aire es polietileno, polipropileno, poliéster o un elastómero de olefina y el material de la capa de película es polietileno, polipropileno o un elastómero de olefina.
2. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa de fibras interna es una capa de fibras interna que tiene orificios pasantes.
3. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la permeabilidad a la humedad del relleno es de  $1000-5000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ .
4. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el área de abertura de los orificios pasantes por  $1 \text{ cm}^2$  de la capa de película es de  $1-18 \text{ mm}^2$ .
5. El relleno para un parche acuoso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el área de orificio pasante por orificio es de  $0,01-0,8 \text{ mm}^2$ .
6. Un parche acuoso que tiene un relleno que consiste en tres capas, donde la capa de película que tiene orificios pasantes se lamina entre una capa de fibras interna y una capa de fibras externa permeable al aire, y se dispersa una preparación pastosa sobre el lado de la capa de fibras interna del relleno, donde el material de base usado en la capa de fibras interna es un material textil no tejido o un material textil tejido, o se prepara por medio de pulverización directa de un componente de fibra, y el material usado en la capa de fibra externa permeable al aire es un material textil no tejido permeable al aire o un material textil tejido permeable al aire, o se prepara por medio de pulverización directa de un componente de fibra permeable al aire, y donde el material de la capa de fibras interna es polietileno, polipropileno, poliéster o un elastómero de olefina y el material de la capa de fibras externa permeable al aire es polietileno, polipropileno, poliéster o un elastómero de olefina y el material de la capa de película es polietileno, polipropileno o un elastómero de olefina.
7. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la capa de fibras interna del relleno es una capa de fibras interna que tiene orificios pasantes.
8. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, donde la permeabilidad a la humedad del relleno es de  $1000-5000 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ .
9. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el área de abertura de los orificios pasantes del relleno por cada  $1 \text{ cm}^2$  de la capa de película es de  $1-18 \text{ mm}^2$ .
10. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el área de orificio pasante por orificio es de  $0,01-0,8 \text{ mm}^2$ .
11. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la capa de película del relleno está perforada de forma que un 30-90 % del contenido de agua de la preparación pastosa puede permanecer tras una incubación a  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 4 horas.
12. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la preparación pastosa contiene un fármaco.
13. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el fármaco de la preparación pastosa contiene un antiflogístico no esteroideo o un anestésico local.
14. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 12, donde el fármaco de la preparación pastosa contiene cetoprofeno o felbinaco.
15. El parche acuoso de acuerdo con la reivindicación 12, en el fármaco de la preparación pastosa contiene lidocaína.



Fig. 1

(A)

Relleno que tiene estructura de tres capas



(B)

Relleno que tiene estructura de tres capas



(C)

Parche acuoso

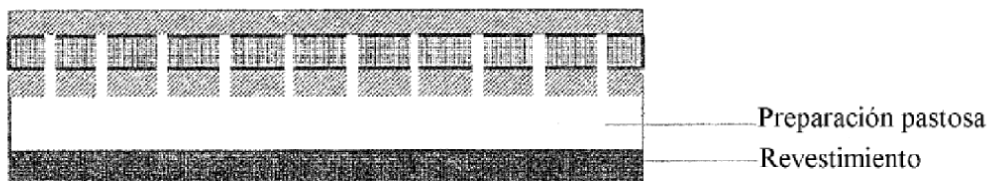


Fig. 2

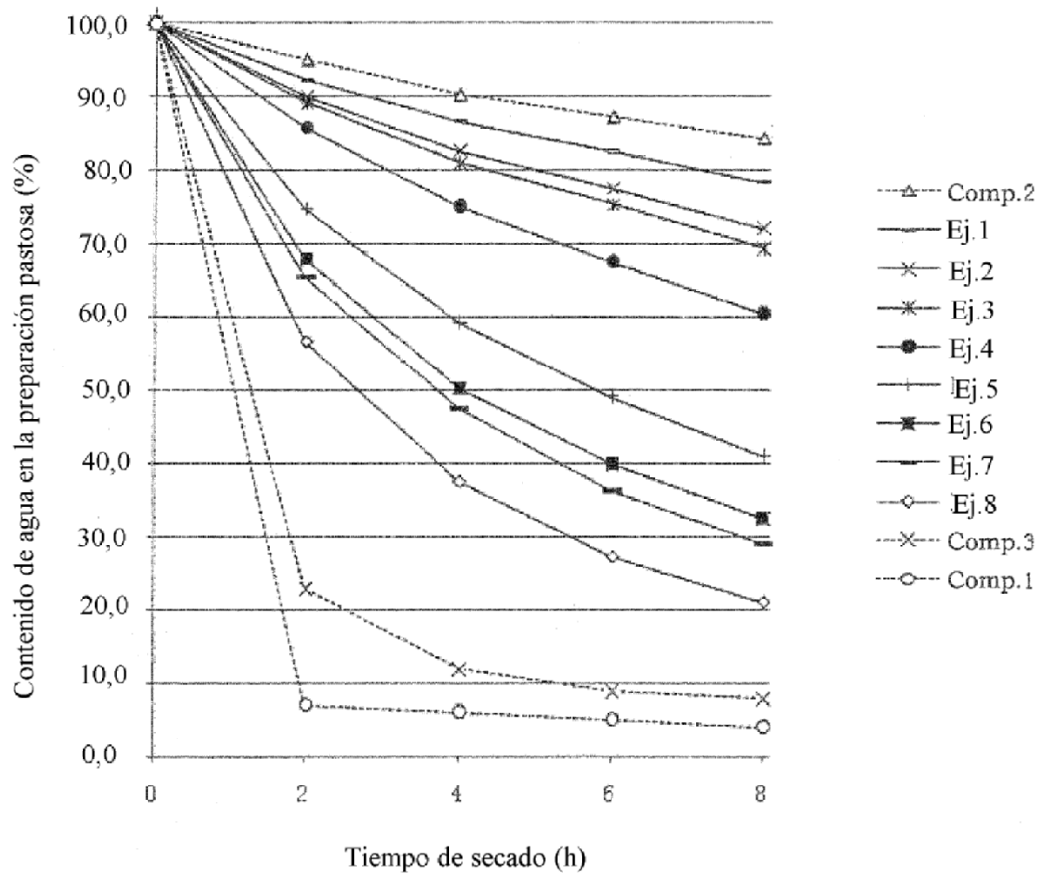


Fig. 3

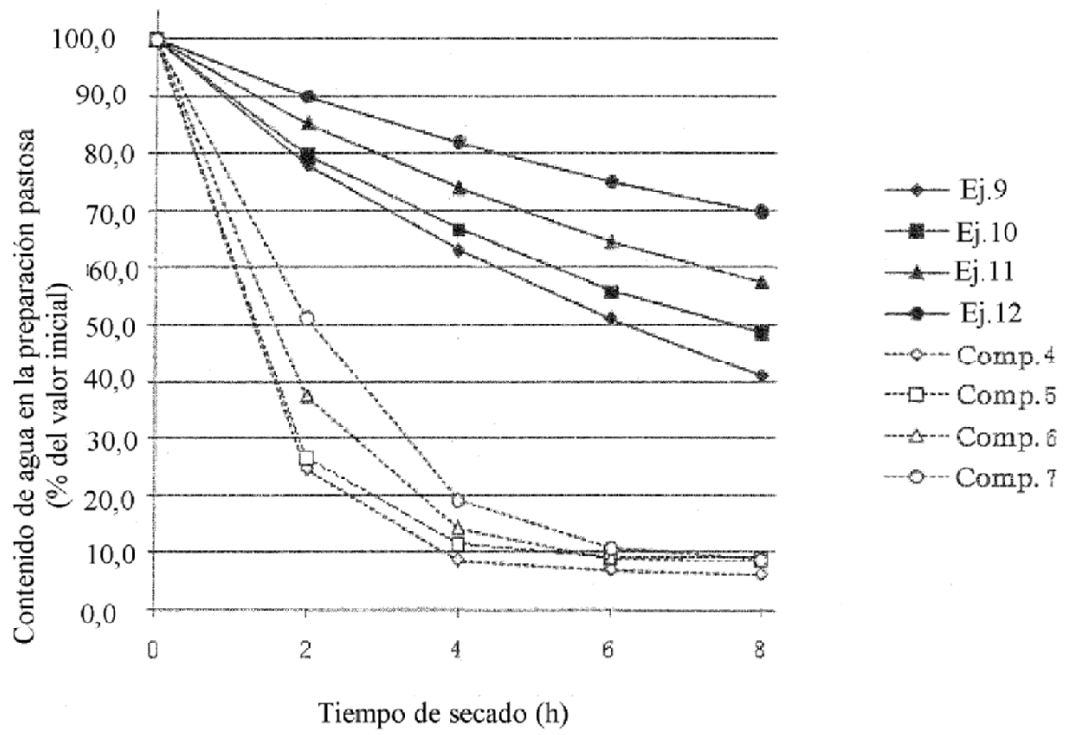


Fig. 4

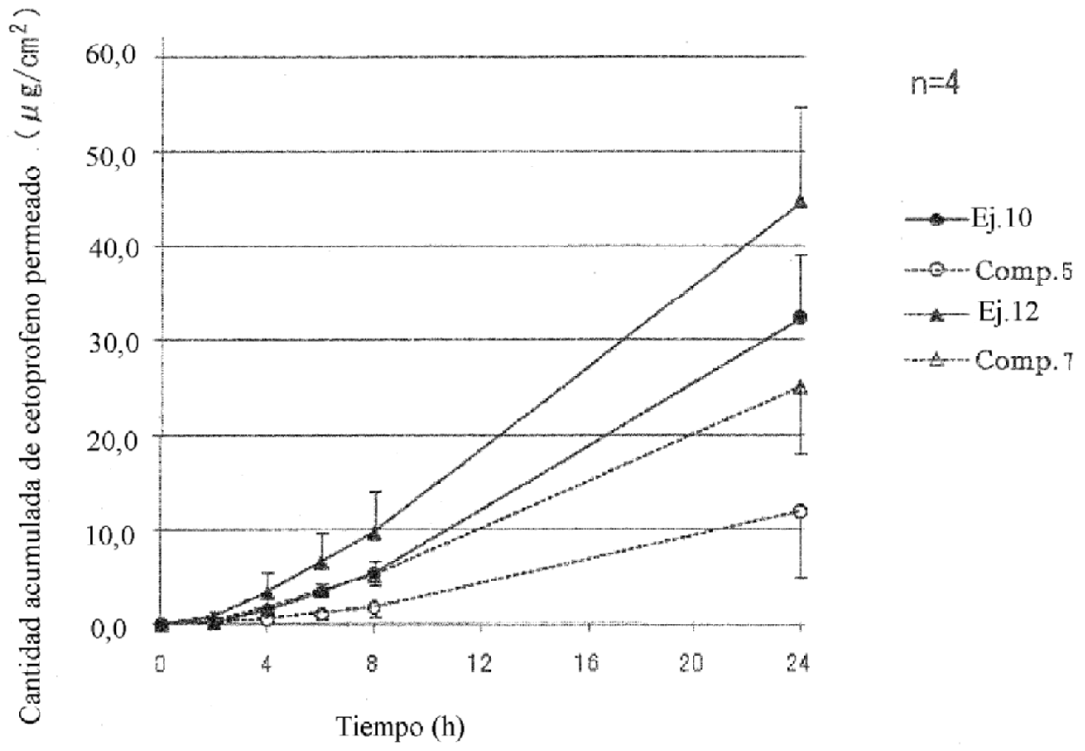


Fig. 5

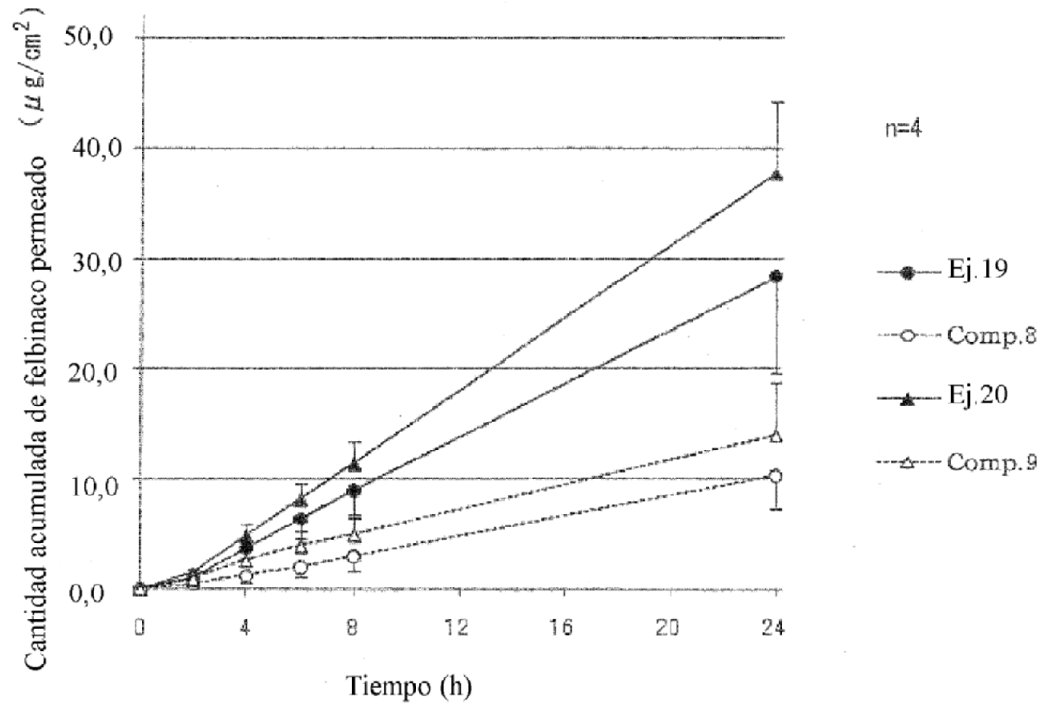


Fig. 6

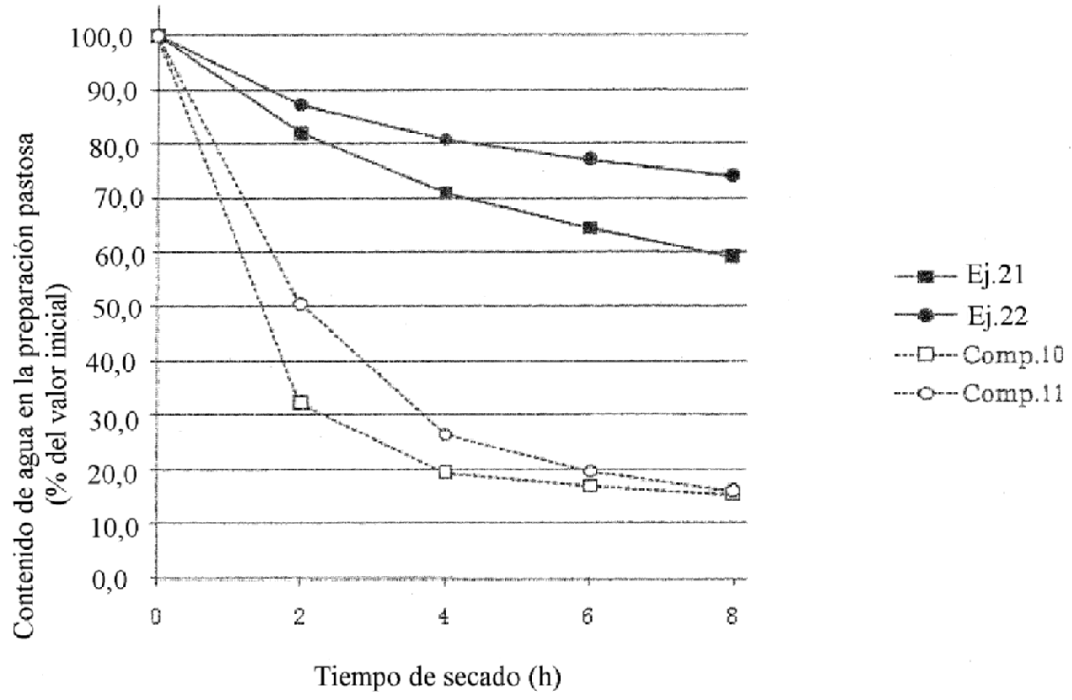


Fig. 7

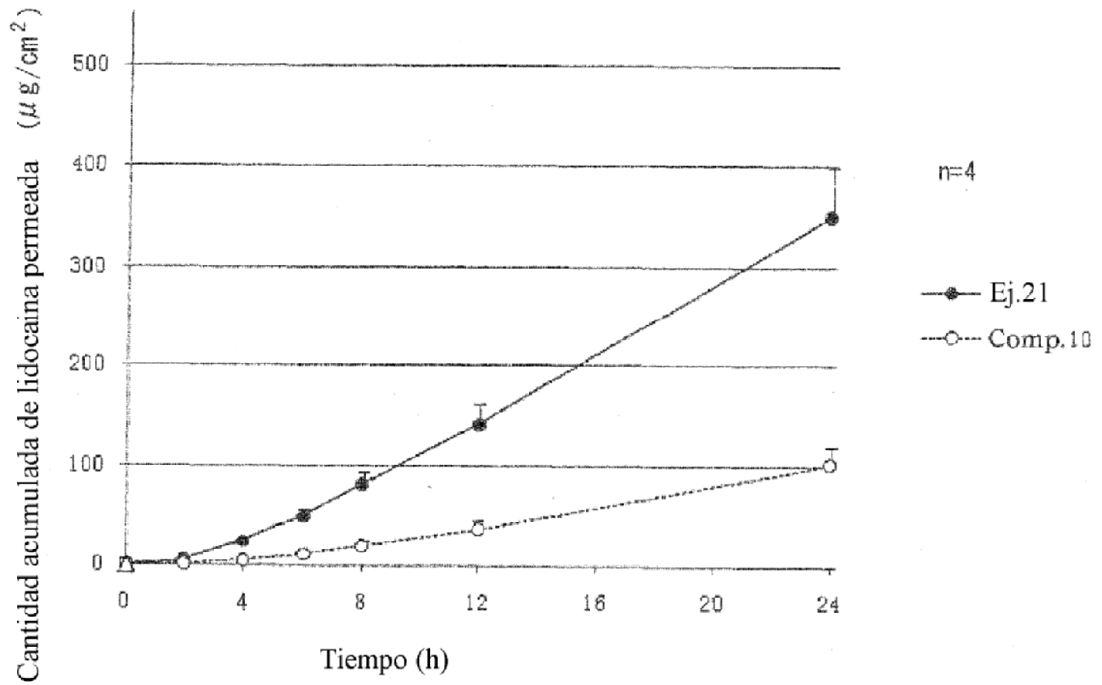


Fig. 8

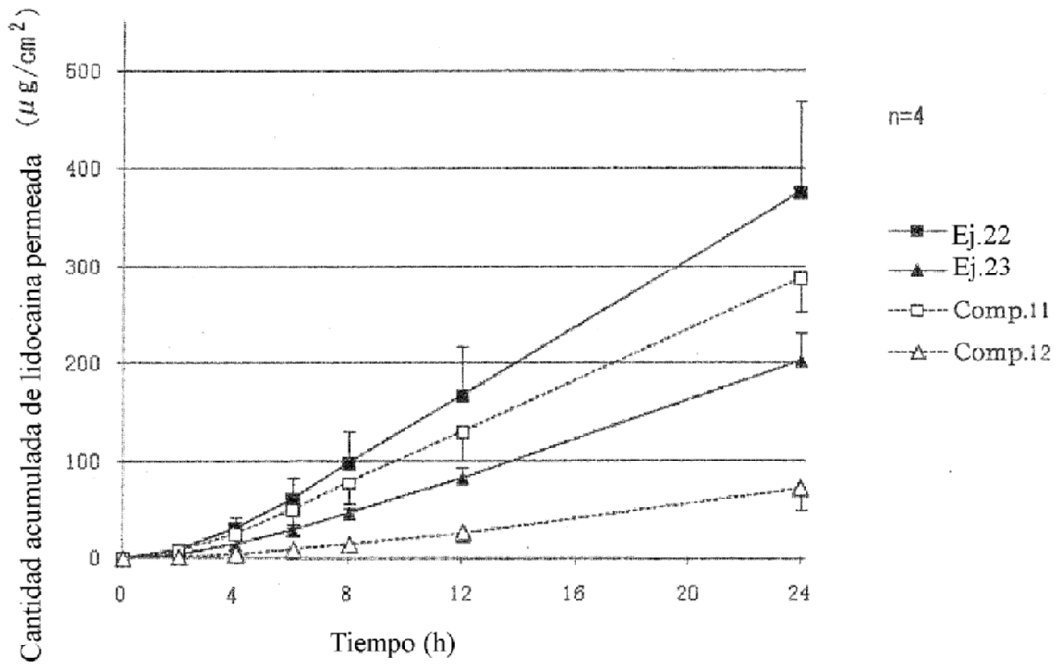




Fig. 9

