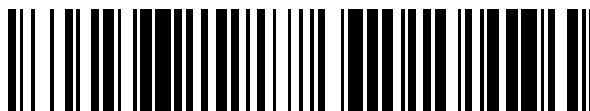


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 659**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61L 15/22 (2006.01)
A61L 15/58 (2006.01)
A61L 15/60 (2006.01)
C08L 33/08 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)
C08L 71/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2014** **PCT/JP2014/071940**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015** **WO15025935**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2014** **E 14837171 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 3037088**

54 Título: **Cataplasma y procedimiento para producir la misma**

30 Prioridad:

23.08.2013 JP 2013173664

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

26.04.2019

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:

TSURUSHIMA, KEIICHIRO;
KOSE, YASUHISA;
TSURU, SEIICHIRO;
YAMASOTO, SHINJI y
YOSHINAGA, TAKAAKI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 710 659 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

Cataplasma y procedimiento para producir la misma

Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche de gel y a un método para producirlo.

5 Técnica anterior

Los parches de gel son un tipo de apósito producido recubriendo un emplasto que contiene un fármaco sobre un soporte tal como un material textil, y generalmente incluyen una gran cantidad de agua, tienen un emplasto grueso y tienen una baja irritación de la piel. Sin embargo, la fuerza adhesiva se reduce habitualmente con el paso del tiempo después de que el parche de gel se haya aplicado, y por tanto se han estudiado maneras de minimizar la reducción de la fuerza adhesiva, tal como se describe en los documentos PTL 1 y 2, por ejemplo.

Lista de menciones**Bibliografía de patentes**

[PTL 1] JP HEI 9-208462 A

[PTL 2] WO 2006/090782 A

15 Sumario de la invención**Problema técnico**

En los parches de gel descritos en los PTL 1 y 2, la fuerza adhesiva es a menudo inadecuada cuando el grosor del emplasto se ha reducido o después del transcurso de periodos de tiempo prolongados. Además, en el apósito de uso externo que incluye agua que contiene poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado y poli(acrilato de sodio), descrito en el PTL 2, el pH es alto y la capacidad de moldeo, la retención de forma y la irritabilidad de la piel del apósito de uso externo siguen siendo problemas. Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un parche de gel que tiene suficiente fuerza adhesiva incluso cuando la cantidad de agua en el parche de gel se ha reducido después del paso del tiempo.

Solución al problema

La presente invención proporciona un parche de gel que comprende una capa de emplasto sobre un soporte: comprendiendo la capa de emplasto una mezcla de al menos poli(ácido acrílico) neutralizado, una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) (a continuación denominada también "emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo") y agua; en el que la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) está presente en una cantidad de al menos 2,5 veces y preferiblemente al menos 3 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado y la masa de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa de emplasto no es mayor de 10 veces la masa del poli(ácido acrílico) neutralizado.

El parche de gel de la invención tiene una capa de emplasto formada por al menos agua, un poli(ácido acrílico) neutralizado y una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), siendo la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) al menos 2,5 veces y preferiblemente al menos 3 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado, por lo cual puede mantenerse una fuerza adhesiva adecuada incluso después del transcurso de un periodo de tiempo largo tras la aplicación.

La emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) es preferiblemente una emulsión que contiene poli(oxietilen)nonilfenil éter. Lo más preferiblemente, la emulsión usa un poli(oxietilen)nonilfenil éter como tensioactivo o coloide protector. Usar una emulsión de este tipo aumentará la capacidad para mantener la fuerza adhesiva.

El poli(acrilato) es preferiblemente poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado. Usando poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado en vez de poli(ácido acrílico) totalmente neutralizado como poli(acrilato), es posible aumentar tanto la adhesión inicial como la adhesión después del transcurso de periodos largos tras la aplicación.

El agua presente en la capa de emplasto es preferiblemente mayor en masa que la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo).

El agua presente en la capa de emplasto es preferiblemente al menos 4 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado.

La capa de emplasto se obtiene preferiblemente mezclando el poli(ácido acrílico) neutralizado, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y agua en una razón en masa de poli(ácido acrílico)

neutralizado:emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo):agua = 1:2,5-7:5-16, y más preferiblemente se obtiene mezclando el poli(ácido acrílico) neutralizado, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y agua en una razón en masa de poli(ácido acrílico) neutralizado:emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo):agua = 1:2,5-7:7-16. Mezclar en este intervalo de razones aumentará adicionalmente la capacidad de

5 mantener la fuerza adhesiva.

El contenido en agua de la capa de emplasto es preferiblemente del 20 al 60% en masa, basándose en la masa total de la capa de emplasto. Si el contenido en agua está dentro de este intervalo, será más fácil obtener una fuerza adhesiva sinérgica mediante la fuerza adhesiva del poli(ácido acrílico) neutralizado y la fuerza adhesiva del poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo).

10 El contenido del poli(ácido acrílico) neutralizado en la capa de emplasto es preferiblemente del 1 al 6% en masa, basándose en la masa total de la capa de emplasto. Si el contenido del poli(ácido acrílico) neutralizado está dentro de este intervalo, será posible obtener una fuerza adhesiva adecuada cuando el contenido en agua es alto, y reducir la dureza del parche de gel. Además, al disminuir la dureza del parche de gel, aumenta la adhesividad con la piel y la fuerza adhesiva aumenta adicionalmente.

15 La capa de emplasto contiene preferiblemente además poli(ácido acrílico). Al contener poli(ácido acrílico), se retiene una alta capacidad para mantener la fuerza adhesiva, y aumentar además la retención de forma del parche de gel.

La masa de la capa de emplasto puede ser de 214 a 1000 g/m², de 400 a 1000 g/m² o incluso de 400 a 650 g/m², por ejemplo. En un parche de gel convencional, un peso bajo para la capa de emplasto tiende a disminuir el contenido en agua y a reducir la fuerza adhesiva. Según la invención, sin embargo, se mantiene una fuerza adhesiva

20 adecuada incluso después del transcurso de periodos largos, incluso cuando la masa de la capa de emplasto está dentro del intervalo relativamente bajo mencionado anteriormente.

En un parche de gel de la invención, la fuerza adhesiva se basa en el poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), y el poli(ácido acrílico) neutralizado, siendo mayor la fuerza adhesiva cuando el contenido en agua de la capa de emplasto es del 30% en masa o más alto con el

25 poli(ácido acrílico) neutralizado que con el poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), y siendo mayor la fuerza adhesiva con un contenido en agua de la capa de emplasto de menos del 25% en masa con el poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) que con el poli(ácido acrílico) neutralizado, de manera que se presenta una fuerza adhesiva adecuada incluso cuando el contenido en agua del parche de gel se ha reducido con el paso del tiempo.

La presente invención también proporciona un método según la presente reivindicación 12 para producir un parche de gel que comprende una capa de emplasto sobre un soporte, en el que la fuerza adhesiva sensible a la presión se mantiene incluso con un contenido en agua reducido. Es decir, si se obtiene la capa de emplasto que comprende al menos, además de agua y un poli(ácido acrílico) neutralizado, una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en una cantidad de al menos 2,5 veces la masa del poli(ácido acrílico) neutralizado, entonces el parche de gel resultante mantendrá su fuerza adhesiva sensible a la presión incluso con reducción en el contenido en agua.

35 **Efectos ventajosos de la invención**

Según el parche de gel de la invención, es posible mantener fuerza adhesiva adecuada incluso cuando ha transcurrido un periodo de tiempo largo tras la aplicación y se ha reducido la cantidad del agua en la capa de emplasto.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 es una gráfica que muestra el cambio dependiente del tiempo en la fuerza adhesiva del parche de gel producido en el ejemplo comparativo 1.

La figura 2 es una gráfica que muestra el cambio dependiente del tiempo en la fuerza adhesiva del parche de gel producido en el ejemplo 1.

45 La figura 3 es una gráfica que muestra el cambio dependiente del tiempo en la fuerza adhesiva del parche de gel producido en el ejemplo 2.

La figura 4 es una gráfica que muestra la relación entre fuerza adhesiva y contenido en agua para los parches de gel producidos en los ejemplos 1 y 2 y el ejemplo comparativo 1.

La figura 5 es una gráfica que muestra las resistencias al desprendimiento de los parches de gel producidos en los ejemplos 3 y 4 y el ejemplo comparativo 5, después de 8 horas.

50 La figura 6 es una gráfica que muestra el cambio dependiente del tiempo en la fuerza adhesiva de los parches de gel producidos en el ejemplo 6 y el ejemplo comparativo 6.

Descripción de realizaciones

Una realización preferida de la invención se describirá ahora en detalle.

El parche de gel de la realización comprende una capa de emplasto sobre un soporte. El soporte puede ser uno que puede soportar un emplasto que contiene agua obtenido mezclando al menos un poli(ácido acrílico) neutralizado, una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y agua. Los ejemplos de tales soportes incluyen materiales textiles tejidos, materiales textiles no tejidos, películas de resina, láminas espumadas y láminas de papel, incluyendo los ejemplos de materiales textiles tejidos materiales textiles de punto. Cuando un material textil tejido, material textil no tejido o película de resina se usa como soporte, el material puede ser, por ejemplo, una poliolefina tal como polietileno, polipropileno o polibutileno, un poliéster tal como poli(tereftalato de etileno), o rayón, poliuretano o algodón, cualquiera de los cuales puede usarse solo o en combinaciones de dos o más. El soporte es más preferiblemente un poliéster.

El soporte es preferiblemente un material textil no tejido o material textil tejido, y lo más preferiblemente un material textil no tejido o material textil tejido que tiene una tasa de recuperación de elongación prescrita. La tasa de recuperación de elongación a la que se hace referencia en el presente documento es el valor medido según la norma "JIS L 1096: Testing Methods for Woven and Knitted Fabrics". Se prefiere usar un material textil no tejido o material textil tejido que tiene una tasa de recuperación de elongación de este tipo porque, cuando se aplica a partes móviles tales como articulaciones, el soporte se estirará en respuesta al movimiento del sitio de aplicación.

Cuando el soporte es un material textil no tejido, la carga a elongación del 50% es preferiblemente de 1 a 5 N/2,5 cm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y de 0,1 a 3 N/2,5 cm en la dirección transversal (dirección del eje corto). Además, la tasa de recuperación de elongación del 50% es, por ejemplo, del 60 al 99%, preferiblemente del 65 al 95% y más preferiblemente del 70 al 90%. Un gramaje deseable para el soporte es, por ejemplo, de 80 a 120 g/m², y preferiblemente de 90 a 110 g/m². Un grosor deseable para el soporte es, por ejemplo, de 0,5 a 2 mm. Además, la resistencia al doblado del soporte (donde el método de medición de la resistencia al doblado se basa en el método de voladizo a 45° de la norma JIS L 1096) puede ser, por ejemplo, de 20 a 40 mm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y 10 a 35 mm en la dirección transversal (dirección del eje corto), y es preferiblemente de 25 a 35 mm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y de 15 a 30 mm en la dirección transversal (dirección del eje corto).

Cuando un material textil tejido, y especialmente un material textil de punto se usa como soporte para la invención, este puede incluir materiales textiles de punto procesados para dar una lámina con ensamblaje mediante punto circular, punto por urdimbre, punto por trama o similares como forma de puntada. Los ejemplos de materiales textiles de punto preferidos incluyen materiales textiles de punto que comprenden combinaciones de uno o más materiales de entre materiales basados en poliéster, basados en nailon, basados en polipropileno y basados en rayón, de los cuales los materiales textiles basados en poliéster de punto que comprenden poli(tereftalato de etileno) se prefieren más ya que tienen una baja interacción con fármacos.

Cuando el soporte es un material textil tejido, la carga a elongación del 50% es preferiblemente de 1 a 5 N/2,5 cm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y de 0,1 a 3 N/2,5 cm en la dirección transversal (dirección del eje corto). Además, la tasa de recuperación de elongación del 50% es, por ejemplo, del 60 al 99%, preferiblemente del 65 al 95% y más preferiblemente del 70 al 90%. Además, la resistencia al doblado del soporte puede ser, por ejemplo, de 10 a 30 mm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y de 10 a 30 mm en la dirección transversal (dirección del eje corto), y es preferiblemente de 15 a 25 mm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y de 15 a 25 mm en la dirección transversal (dirección del eje corto).

Cuando un emplasto que contiene agua se esparce sobre un material textil tejido, el agua a menudo se filtra a través de la malla del material textil tejido, pero si el gramaje de un material textil tejido de poli(tereftalato de etileno) es de 80 a 150 g/m², el agua en el emplasto tenderá a esparcirse sin filtrarse a través de la malla del material textil tejido, ayudando a mantener el anclaje entre el material textil tejido y el emplasto.

Además, un material textil tejido de poli(tereftalato de etileno) tiene preferiblemente un módulo de 2 a 12 N/5 cm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y un módulo de 2 a 8 N/5 cm en la dirección transversal (dirección del eje corto) (donde el método de medición del módulo es según la norma JIS L 1018). Con un módulo menor de 2 N/5 cm, el material textil tejido puede alargarse cuando el emplasto se recubre, provocando que el adhesivo sensible a presión penetre en la maya y reduciendo potencialmente la función del parche de gel. Además, si el módulo es mayor de 12 N/5 cm (dirección longitudinal) u 8 N/5 cm (dirección transversal), la capacidad de estiramiento puede verse afectada, impidiendo potencialmente la capacidad para seguir el estiramiento de la piel cuando se aplica a secciones curvadas.

Esparcir el emplasto de la invención sobre un material textil tejido de este tipo, y especialmente material textil de punto, permitirá la unión durante periodos más largos.

La capa de emplasto que compone el parche de gel está hecha de un emplasto que contiene agua que puede obtenerse mezclando al menos un poli(ácido acrílico) neutralizado, una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y agua.

El poli(ácido acrílico) neutralizado puede ser un poli(ácido acrílico) totalmente neutralizado o un poli(ácido acrílico)

parcialmente neutralizado, o una mezcla de los mismos. El poli(ácido acrílico) neutralizado puede ser también una sal de poli(ácido acrílico), que puede ser una sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de amonio o similar.

El poli(ácido acrílico) neutralizado es preferiblemente un poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, dado que tanto la fuerza adhesiva inicial como la fuerza adhesiva aumentarán a lo largo del tiempo. El poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado tiene una unidad estructural de ácido acrílico y una unidad estructural de un acrilato en cualquier proporción deseada en una única cadena de polímero. El poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado usado es preferiblemente uno que tiene una neutralización de 50% en moles de los grupos carboxilo en una cadena de polímero.

El contenido del poli(ácido acrílico) neutralizado en la capa de emplasto es preferiblemente del 1 al 6% en masa, y más preferiblemente del 2 al 6% en masa, basándose en la masa total de la capa de emplasto. Si el contenido del poli(ácido acrílico) neutralizado es del 1% en masa o mayor, será posible obtener una fuerza adhesiva adecuada para el poli(ácido acrílico) neutralizado, y si el contenido del poli(ácido acrílico) neutralizado no es mayor del 6% en masa, se mejorará la capacidad de moldeo y retención de forma de la capa de emplasto.

La emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) (emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) que compone la capa de emplasto es preferiblemente una emulsión acuosa que incluye agua como medio. La emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) es también preferiblemente una emulsión que usa polioxietilen-nonilfenil éter como tensioactivo o coloide protector. También preferiblemente, comprende del 57 al 61% de un residuo de evaporación (componente no volátil) obtenido calentando a o por encima del punto de ebullición del medio (por ejemplo, a 105°C durante 3 horas). Una emulsión de este tipo es NIKASOL TS-620 (nombre comercial de Nippon Carbide Industries Co., Inc.). Según el documento Japanese Pharmaceutical Excipients (2013), secar NIKASOL TS-620 a 105°C durante 3 horas tras la evaporación hasta sequedad en un baño de agua produce un residuo de evaporación del 57 al 61%.

El contenido de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa de emplasto es del 5 al 25% en masa, preferiblemente del 10 al 20% en masa, más preferiblemente del 10 al 18% en masa e incluso más preferiblemente del 6 al 22% en masa, basándose en la masa total de la capa de emplasto.

El contenido en agua en la capa de emplasto es preferiblemente del 20 al 60% en masa, y más preferiblemente del 25 al 50% en masa, basándose en la masa total de la capa de emplasto. Si el contenido en agua es del 20 al 60% en masa, la fuerza adhesiva del poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) se presentará adecuadamente incluso cuando el agua se ha evaporado durante la aplicación, y será posible aumentar adicionalmente la adhesividad sobre la piel.

La emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa de emplasto es preferiblemente al menos 2,5 veces, más preferiblemente al menos 2,7 veces y más preferiblemente al menos 3 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado. La masa de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa de emplasto es preferiblemente no mayor de 10 veces, más preferiblemente no mayor de 7 veces e incluso más preferiblemente no mayor de 5 veces la masa del poli(ácido acrílico) neutralizado.

El agua en la capa de emplasto es preferiblemente al menos igual a, más preferiblemente al menos 1,5 veces e incluso más preferiblemente al menos 2 veces mayor en masa que la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo). La masa de agua en la capa de emplasto también es preferiblemente no mayor de 50 veces, más preferiblemente no mayor de 20 veces e incluso más preferiblemente no mayor de 7 veces la masa de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo).

El agua en la capa de emplasto es preferiblemente al menos 4 veces, más preferiblemente al menos 5 veces e incluso más preferiblemente al menos 6 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado. La masa de agua en la capa de emplasto también es preferiblemente no mayor de 20 veces y más preferiblemente no mayor de 15 veces la masa del poli(ácido acrílico) neutralizado.

La capa de emplasto se obtiene preferiblemente mezclando el poli(ácido acrílico) neutralizado, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y agua a una razón en masa de poli(ácido acrílico) neutralizado:emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo):agua = 1:2,5-7:7-16. La proporción es más preferiblemente 1:3-5:7-12. Una proporción de este tipo dará como resultado un efecto más notable de la invención de mantenimiento de la fuerza adhesiva.

Dado que un parche de gel que tiene esta construcción experimenta evaporación de agua con el paso del tiempo, y el poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) presenta fuerza adhesiva incluso cuando el contenido en agua es de menos del 25% en masa, es posible mantener una fuerza adhesiva adecuada para el parche de gel como un todo.

La capa de emplasto puede contener también un fármaco además de los componentes esenciales mencionados anteriormente. Sólo es necesario que tales fármacos tengan propiedades de absorción percutánea, y los ejemplos de los mismos incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como felbinaco, flurbiprofeno, diclofenaco, diclofenaco sódico, salicilato de metilo, salicilato de glicol, indometacina y ketoprofeno, o sus ésteres, fármacos antihistamínicos tales como difenidramina, analgésicos tales como aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno y

loxoprofeno sódico, anestésicos locales tales como lidocaína, relajantes musculares tales como cloruro de suxametonio, agentes antifúngicos tales como clotrimazol, fármacos antihipertensores tales como clonidina, vasodilatadores tales como nitroglicerina y nitrato de isosorbida, vitaminas tales como vitamina A, vitamina E (tocoferol), acetato de tocoferol, vitamina K, octotiamina y butirato de riboflavina, prostaglandinas, escopolamina, fentanilo, 1-mentol, extracto de pimienta y nonilato de vainillilamida.

La capa de emplasto puede incluir también componentes derivados de frutas tales como extracto de fruta del rosal, extracto de naranja, zumo de naranja, zumo de frambuesa, extracto de kiwi, extracto de pepino, extracto de gardenia, extracto de pomelo, extracto de espinos, extracto de pimienta japonesa, extracto de espinos blancos, extracto de enebro común, extracto de azufaifa, extracto de *Lansium domesticum*, extracto de tomate, extracto de uva, extracto de *Luffa*, zumo de lima, extracto de manzana, zumo de manzana, extracto de limón y zumo de limón, extracto de placenta soluble en agua, alantoína, lecitina, aminoácidos, ácido fólico, proteínas, sacáridos, hormonas, extracto de placenta y componentes extraídos de diversas preparaciones galénicas tales como aloe y regaliz.

Los ejemplos de otros componentes que se pueden añadir a la capa de emplasto incluyen extracto de ashitaba, extracto de aguacate, extracto de hortensia dulce, extracto de malvavisco, extracto de árnica, extracto de ginkgo, extracto de hinojo, extracto de cúrcuma, extracto de té oolong, extracto de raíz de *Scutellaria*, extracto de corteza de *Phellodendron*, extracto de cebada, extracto de berro, extracto de algas, elastina hidrolizable, harina de trigo hidrolizada, seda hidrolizada, extracto de camomila, extracto de *Artemisia capillaris*, extracto de regaliz, extracto de *Hibiscus sabdariffa*, guanosina, extracto de hierba de bambú kuma, extracto de nuez, extracto de clemátide, extracto de levadura, extracto de bardana, extracto de consuelda, extracto de arándano rojo, extracto de raíz de *Bupleurum*, extracto de cordón umbilical, extracto de salvia, extracto de jabonera, extracto de hierba de bambú, extracto de espinos, extracto de shiitake, extracto de raíz de *Rehmannia*, extracto de raíz de *Lithospermum*, extracto de tilo, extracto de reina de los prados, extracto de cálamo, extracto de abedul blanco, extracto de cola de caballo común, extracto de madrelesva, extracto de hiedra común, extracto de espinos blancos, extracto de saúco, extracto de aquilea, extracto de menta, extracto de malva, extracto de *Swertia*, extracto de azufaifa, extracto de tomillo, extracto de clavo, extracto de cisca, extracto de *Citrus unshiu*, extracto de piel de naranja, extracto de dokudami, extracto de natto, extracto de ginseng, extracto de zarza, extracto de hibisco, extracto de tubérculo de *Ophiopogon*, extracto de perejil, miel, extracto de *Parietaria judaica*, extracto de *Isodon japonicus*, bisabolol, extracto de fáfara, extracto de petasita, extracto de hoelen, extracto de rusco, propóleo, extracto de menta, extracto de tilo de Miquel, extracto de lúpulo, extracto de pino, extracto de castaño de indias común, extracto de col de mofeta asiática, extracto jaboncillo de la India, extracto de hoja de melocotón, extracto de aciano, extracto de eucalipto, extracto de yuzu, extracto de artemisia del Japón, extracto de lavanda, extracto de lechuga, extracto de astrágalo chino, extracto de rosa, extracto de romero, extracto de camomila romana y extracto de jalea real.

La capa de emplasto puede contener además poli(ácido acrílico). El contenido del poli(ácido acrílico) es preferiblemente del 1 al 5% en masa, basándose en la masa total de la capa de emplasto. Si el contenido del poli(ácido acrílico) es de al menos el 1% en masa, se mejorará la capacidad de moldeo y la retención de forma de la capa de emplasto. Si el contenido del poli(ácido acrílico) no es mayor del 5% en masa, será difícil aumentar la dureza de la capa de emplasto y aumentará la adhesividad sobre la piel.

El pH de la capa de emplasto es preferiblemente de 4 a 8 y más preferiblemente de 4,5 a 6. Si el pH es de 4 o más alto la irritación de la piel se reducirá, y si el pH no es más alto de 8, puede mejorarse la capacidad de moldeo y retención de forma del parche de gel. Puede producirse filtración durante la formación de la capa de emplasto, particularmente cuando el soporte es un material textil tejido y especialmente a un material textil de punto, y tal filtración tenderá a suprimirse cuando el pH es de 5 a 6,5. El pH puede medirse, por ejemplo, según el método de medición del pH general de la Farmacopea japonesa, usando un electrodo compuesto de vidrio, con la muestra diluida 20 veces con agua purificada.

Pueden añadirse también otros componentes a la capa de emplasto, tales como polímeros solubles en agua, adyuvantes de disolución, humectantes, ambientadores, estabilizadores, polvos inorgánicos, agentes colorantes, sabores y reguladores del pH.

El polímero soluble en agua no está particularmente restringido siempre que pueda retener agua en el parche de gel, y puede usarse uno cualquiera comúnmente conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen gelatina, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (carmelosa sódica), metilcelulosa y carragenanos, cualquiera de los cuales puede usarse solo, o dos o más de los cuales pueden usarse en combinación. Se prefieren como polímeros solubles en agua carmelosa sódica, gelatina y poli(alcohol vinílico).

El contenido del polímero soluble en agua es preferiblemente del 3 al 10% en masa, basándose en la masa de la capa de emplasto.

El adyuvante de disolución no está particularmente restringido siempre que pueda disolver el fármaco, y los ejemplos incluyen crotamitón; N-metilpirrolidona; polialquilenglicoles tales como polietilenglicol (PEG) y polibutilenglicol; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo y adipato de dietilo; ésteres de ácidos grasos de oxialquilenos tales como monoestearato de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos tales como ésteres de

ácidos grasos de polioxialquilensorbitano; aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno; y tensioactivos tales como polisorbato 80. Estos adyuvantes de disolución pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más.

El contenido del adyuvante de disolución es preferiblemente del 0,1 al 10% en masa, basándose en la masa de la capa de emplasto.

- 5 El humectante no está particularmente restringido siempre que pueda suprimir la evaporación de agua a partir de la capa de emplasto con el paso del tiempo. Los ejemplos de humectantes incluyen alcoholes polihidroxilados tales como glicerina concentrada, sorbitol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, parafina líquida, 1,3-propanodiol y 1,4-butanodiol. Estos humectantes pueden usarse solos o en combinaciones de dos o más. El humectante es preferiblemente glicerina concentrada.

- 10 El contenido del humectante es preferiblemente del 20 al 40% en masa, basándose en la masa de la capa de emplasto.

Los ejemplos de ambientadores incluyen timol, 1-mentol, dl-mentol, 1-isopulegol y aceite de menta, entre los que se prefiere para su uso 1-mentol.

- 15 El contenido del ambientador es preferiblemente del 0,5 al 3% en masa, basándose en la masa de la capa de emplasto.

Los ejemplos de estabilizadores incluyen oxibenzona, dibutilhidroxitolueno (BHT), edetato de sodio y absorbentes de UV (por ejemplo, derivados de dibenzoilmetano).

- 20 El parche de gel puede comprender también un revestimiento antiadherente. El revestimiento antiadherente se lamina sobre la capa de emplasto, en el lado opuesto al soporte. Si se proporciona un revestimiento antiadherente, será posible inhibir la reducción en el contenido en agua de la capa de emplasto durante el almacenamiento, tendiendo a reducir la adhesión de suciedad y similares sobre la capa de emplasto.

- 25 No hay restricciones particulares sobre el material del revestimiento antiadherente, y el revestimiento usado puede ser uno que usan generalmente los expertos en la técnica. Cuando un material textil tejido, material textil no tejido, material textil de punto o película de resina se usa como soporte, el material puede ser, por ejemplo, polietileno, polipropileno, polibutileno, poli(tereftalato de etileno), rayón o poliuretano, cualquiera de los cuales puede usarse solo o en combinaciones de dos o más. El material del revestimiento antiadherente es preferiblemente una película de polipropileno.

- 30 El parche de gel puede almacenarse dentro de una bolsa. El almacenamiento dentro de una bolsa puede minimizar la reducción en el contenido en agua de la capa de emplasto y puede reducir la adhesión de suciedad y similares sobre la capa de emplasto.

- 35 La masa de la capa de emplasto del parche de gel puede ser de 214 a 1000 g/m², de 400 a 1000 g/m² o incluso de 400 a 650 g/m², por ejemplo. Es preferiblemente de 400 a 650 g/m² para proporcionar una sensación ajustada más satisfactoria y para permitir que la adhesión se mejore durante periodos más largos. Si la masa de la capa de emplasto está dentro de este intervalo, es posible reducir el grosor del parche de gel como un todo, ayudando a seguir la piel mientras que también se reduce la diferencia de nivel con las secciones de perímetro durante la unión, y tendiendo de ese modo a minimizar el desprendimiento.

- 40 En particular, tal como se mencionó anteriormente, cuando el parche de gel se mezcla a una razón en masa de poli(ácido acrílico) neutralizado:emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo):agua = 1:2,5-7:7 a 16, y especialmente cuando el parche de gel tiene el poli(ácido acrílico) neutralizado, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y agua mezclados en una razón en masa de poli(ácido acrílico) neutralizado:emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo):agua = 1:2,5-7:5-16, el agua en el emplasto tenderá a volatilizarse más fácilmente y la fuerza adhesiva tenderá a reducirse cuando la masa del emplasto es menor de 400 g/m², y por tanto la masa del emplasto es preferiblemente de 400 g/m² o mayor.

- 45 El parche de gel puede obtenerse mezclando el poli(ácido acrílico) neutralizado, una cantidad de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) de al menos 2,5 veces la masa del poli(ácido acrílico) neutralizado y agua, añadiendo los otros componentes anteriormente mencionados, según sea necesario, para obtener un emplasto que contiene agua, y entonces esparciendo uniformemente el emplasto que contiene agua sobre el revestimiento antiadherente y laminando el soporte sobre el mismo, liberando el revestimiento antiadherente para formar una capa de emplasto sobre el soporte.

- 50 El parche de gel descrito anteriormente puede mantener una fuerza adhesiva adecuada incluso después del transcurso de periodos largos tras la aplicación, y la fuerza adhesiva puede medirse, por ejemplo, basándose en la puntuación de adhesión y resistencia al desprendimiento, descritas a continuación. La puntuación de adhesión es preferiblemente de 75 o mayor.

Ejemplos

Se explicará ahora en mayor detalle el parche de gel de la invención usando ejemplos y ejemplos de prueba, entendiendo que la invención no se limita de ninguna manera a los ejemplos. Los contenidos enumerados en las tablas 1 a 12 se expresan como % en masa, a menos que se especifique otra cosa. El método de preparación de los parches de gel y el método de medición de la fuerza adhesiva en los ejemplos y ejemplos comparativos fueron tal como sigue.

(Método de preparación del parche de gel)

Se agitan los componentes necesarios y se mezclan durante un periodo de tiempo prescrito para obtener un emplasto. El emplasto obtenido se esparce uniformemente sobre el revestimiento antiadherente de modo que la masa del emplasto es de 5 g por parche de gel (140 mm x 100 mm), y entonces se lamina inmediatamente un material textil no tejido sobre el mismo para preparar un parche de gel.

[Ejemplo comparativo 1]

Cambio dependiente del tiempo en la fuerza adhesiva en un parche de gel convencional

(1) Muestra de prueba

Se agitaron los componentes enumerados en la tabla 1 y se mezclaron durante un periodo de tiempo prescrito para obtener un emplasto. Se espació uniformemente el emplasto obtenido sobre el revestimiento antiadherente de modo que la masa del emplasto fue de 5 g por parche de gel (140 mm x 100 mm). Tras esparcir, se laminó inmediatamente el material textil no tejido sobre el mismo para preparar un parche de gel (ejemplo comparativo 1).

[Tabla 1]

Nombre del componente	Contenido (% en masa)
Salicilato de glicol	2,0
Mentol	1,0
Gelatina	2,5
Silicato de aluminio sintético	1,0
Poli(alcohol vinílico)	2,5
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	4,0
Glicerina concentrada	40,0
Agua purificada	44,4
Poli(ácido acrílico)	2,0
Otros componentes	Resto
Total	100,0

(2) Método de prueba

Se aplicó el parche de gel obtenido sobre las rodillas de 10 sujetos, se evaluó el estado unido del parche de gel después de 0 (inmediatamente después de la aplicación), 2, 4, 8 y 12 horas como puntuación de adhesión basándose en la siguiente escala de evaluación, y se calculó el valor promedio.

Escala de evaluación

100: sin desprendimiento de la preparación

80: desprendimiento de los bordes de la preparación

60: desprendimiento de la preparación por encima de 1/4 del área de aplicación sobre la piel

40: desprendimiento de la preparación por encima de 1/3 del área de aplicación sobre la piel

20: desprendimiento de la preparación por encima de 1/2 del área de aplicación sobre la piel

0: caída de la preparación

(3) Resultados de prueba

Tal como se muestra en la figura 1, la fuerza adhesiva en el ejemplo comparativo 1 disminuyó con el paso del tiempo. La puntuación de adhesión en el ejemplo comparativo 1 fue de 100 inmediatamente después de la aplicación, y la puntuación de adhesión disminuyó en aproximadamente el 50% después de 12 horas tras la aplicación.

[Ejemplo 1]

Cambio dependiente del tiempo en la fuerza adhesiva de parche del gel que comprende poli(ácido acrílico)

totalmente neutralizado y emulsión de copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo

(1) Muestra de prueba

5 Se preparó un parche de gel (ejemplo 1) de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1, excepto porque en vez de poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado se usó poli(ácido acrílico) totalmente neutralizado (nombre comercial: VISCOMATE F480SS de Showa Denko K.K.), y se añadió emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo (nombre comercial: NIKASOL TS-620 de Nippon Carbide Industries Co., Inc.) al 16,7% en masa, la cantidad de glicerina fue del 30% en masa y la cantidad de agua purificada fue del 37,8% en masa.

(2) Método de prueba

10 Se llevó a cabo una prueba mediante el mismo método que el ejemplo comparativo 1.

(3) Resultados de prueba

Tal como se muestra en la figura 2, la puntuación de adhesión en el ejemplo comparativo 2 fue de 90 inmediatamente después de aplicación, y la puntuación de adhesión disminuyó en aproximadamente el 10% después de 12 horas tras la aplicación.

15 [Ejemplo 2]

Cambio dependiente del tiempo en la fuerza adhesiva del parche de gel que comprende poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado y emulsión de copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo

(1) Muestra de prueba

20 Se obtuvo un parche de gel (ejemplo 2) de la misma manera que en el ejemplo comparativo 1, excepto porque se añadió copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo (nombre comercial: NIKASOL TS-620 de Nippon Carbide Industries Co., Inc.) al 16,7% en masa, la cantidad de glicerina fue del 30% en masa y la cantidad de agua purificada fue del 37,8% en masa.

(2) Método de prueba

Se llevó a cabo una prueba mediante el mismo método que en el ejemplo comparativo 1.

25 (3) Resultados de prueba

Tal como se muestra en la figura 3, la puntuación de adhesión en el ejemplo 1 fue de 100 inmediatamente después de la aplicación, y la puntuación de adhesión disminuyó en aproximadamente el 9% después de 12 horas tras la aplicación. La puntuación de adhesión en el ejemplo 1 no disminuyó entre 4 horas y 12 horas tras la aplicación.

[Ejemplos 1 y 2, ejemplo comparativo 1]

30 Se midió el cambio en la fuerza adhesiva del parche de gel con respecto al contenido en agua de la capa de emplasto de la siguiente manera.

(1) Muestra de prueba

Se llevó a cabo la prueba para los ejemplos 1 y 2 y el ejemplo comparativo 1.

(2) Método de prueba

35 Se llevó a cabo la prueba mediante el mismo método que en el ejemplo 1, midiendo simultáneamente el contenido en agua en la preparación.

(3) Resultados de prueba

40 Tal como se muestra en la figura 4, en el ejemplo comparativo 1 la fuerza adhesiva continuó disminuyendo a medida que disminuía el contenido en agua de la capa de emplasto, mientras que en el ejemplo 1 y ejemplo 2, no se observó una disminución significativa en la fuerza adhesiva incluso con un contenido en agua decreciente de la capa de emplasto. Esto demostró que cuando se añade una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) a la capa de emplasto, la fuerza adhesiva sensible a presión de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) es un factor contribuyente cuando el contenido en agua es bajo.

[Ejemplos comparativos 2, 3 y 4]

45 Se midió el cambio en fuerza adhesiva, con respecto a los cambios en la concentración del poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y el agua en el parche de gel,

de la siguiente manera.

(1) Muestra de prueba

- 5 Se agitaron los componentes enumerados en la tabla 2 y se mezclaron durante un periodo de tiempo prescrito para obtener un emplasto. Se esparció uniformemente el emplasto obtenido sobre el revestimiento antiadherente de modo que la masa del emplasto fue de 5 g por parche de gel (140 mm x 100 mm). Tras esparcir, se laminó inmediatamente un material textil no tejido sobre el mismo para preparar un parche de gel (ejemplos comparativos 2 a 4).

[Tabla 2]

Nombre del componente	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	6,0	6,0	6,0
Glicerina	30,0	29,0	20,0
NIKASOL TS-620	0,0	1,0	10,0
Agua purificada	63,9	63,9	63,9
Otros componentes	0,1	0,1	0,1
Total	100,0	100,0	100,0

(2) Método de prueba

- 10 Se observaron los parches de gel (ejemplos comparativos 2 a 4) después de la aplicación durante 12 horas. Además, se midió el contenido en agua de cada parche de gel (ejemplos comparativos 2 a 4) después del transcurso de un periodo de tiempo prescrito tras la aplicación, y se calcularon las concentraciones del poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado y NIKASOL TS-620 en el parche de gel a diferentes puntos de tiempo. En las tablas 3 a 5, los valores de la fila "Adhesión" son "+" para una puntuación de adhesión de 75 o mayor, y "-" para una puntuación de menos de 75.

(3) Resultados de prueba

Se muestran los resultados para los parches de gel (ejemplos comparativos 2 a 4) en las tablas 3 a 5. Los resultados en las tablas 3 y 4 indican que cuando el agua de la capa de emplasto es al menos 4 veces la masa del poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, se mantiene una puntuación de adhesión de 70 o mayor para el parche de gel.

20 [Tabla 3]

Tiempo de aplicación (h)		0	1	2	4	8
Concentración	Agua	63,9	55,5	44,9	21,5	18,9
	NIKASOL TS-620	0	0	0	0	0
	Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	6	7,4	9,2	13,1	13,5
	Glicerina	30	37,3	46,1	65,8	68
Puntuación de adhesión		92	84	80	64	56
Adhesión		+	+	+	-	-
Agua:poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado		10,6:1	7,9:1	5:1	1,6:1	1,5:1
Agua:NIKASOL TS-620		0	0	0	0	0
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado:NIKASOL TS-620		1:0	1:0	1:0	1:0	1:0

[Tabla 4]

Tiempo de aplicación (h)		0	1	2	4	8
Concentración	Agua	63,9	53,9	42,3	22,9	22,6
	NIKASOL TS-620	1,0	1,3	1,6	2,1	2,1
	Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	6	7,7	9,6	12,8	12,9
	Glicerina	29	36,6	45,9	61,3	61,5
Puntuación de adhesión		92	76	72	68	56
Adhesión		+	+	-	-	-
Agua:poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado		10,6:1	7:1	4,4:1	1,8:1	1,8:1
Agua:NIKASOL TS-620		64:1	12:1	26:1	11:1	11:1
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado:NIKASOL TS-620		6:1	5,9:1	6:1	6,1:1	6,1:1

[Tabla 5]

Tiempo de aplicación (h)		0	1	2	4	8
Concentración	Agua	63,9	54,7	43,2	22,5	18,1
	NIKASOL TS-620	10	12,5	15,7	21,5	22,7
	Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	6	7,5	9,4	12,9	13,6
	Glicerina	20	27,8	37,4	54,8	58,4
Puntuación de adhesión		96	92	88	80	72
Adhesión		+	+	+	+	-
Agua:poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado		10,6:1	7,3:1	4,6:1	1,7:1	1,3:1
Agua:NIKASOL TS-620		6,4:1	4,4:1	2,8:1	1:1	0,7:1
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado:NIKASOL TS-620		0,6:1	0,6:1	0,6:1	0,6:1	0,6:1

[Ejemplos 3 y 4, ejemplo comparativo 5]

Relación entre la razón de mezcla de poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado y emulsión de copolímero de acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo, y resistencia al desprendimiento después de 8 horas

(1) Muestra de prueba

- 5 Se agitaron los componentes enumerados en la tabla 6 y se mezclaron durante un periodo de tiempo prescrito para obtener un emplasto. Se esparció uniformemente el emplasto obtenido sobre el revestimiento antiadherente de modo que la masa del emplasto fue de 5 g por parche de gel (140 mm x 100 mm). Tras esparcir, se laminó inmediatamente un material textil no tejido sobre el mismo para preparar un parche de gel (ejemplo comparativo 5 y ejemplos 3 y 4).

10 [Tabla 6]

Nombre del componente	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	3,00	3,00	3,00
Poli(ácido acrílico)	3,00	3,00	3,00
NIKASOL TS-620	5,00	10,00	20,00
Glicerina concentrada	30,00	30,00	24,00
Agua purificada	49,95	47,95	43,95
Otros componentes	Resto	Resto	Resto
Total	100,00	100,00	100,00

(2) Método de prueba

- 15 Se cortó un apósito en un rectángulo de 2 cm x 7,5 cm, se retiró el revestimiento antiadherente y se unió el apósito a una placa de polietileno y se dejó reposar durante 8 horas en condiciones con una temperatura de 25°C y una humedad del 60%. A continuación, se separó el apósito a una velocidad de 30 cm/min, y se midió la carga (N) en los puntos donde el borde de separación delantero del apósito se movió 20, 40, 60, 80 y 100 mm. La medición se repitió 3 veces, y se calculó el valor promedio para las cargas obtenidas y se registró como valor de prueba de desprendimiento después de 8 horas.

(3) Resultados de prueba

- 20 Tal como se muestra en la figura 5, los ejemplos 3 y 4 presentaron un nivel de fuerza adhesiva al menos dos veces el del ejemplo comparativo 5. Incluso con el parche de gel en el que el contenido del poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado es del 5% basándose en la masa del parche de gel como un todo, se presentó fuerza adhesiva alta cuando la masa del NIKASOL TS-620 fue 2,5 veces o mayor en comparación con la masa del poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado.

[Ejemplo 5 y ejemplo comparativo 6]

25 (1) Muestra de prueba

Se mezclaron los componentes enumerados en la tabla 7 para preparar un emplasto para un parche de gel. Se esparció el emplasto obtenido sobre una película de plástico (revestimiento antiadherente) hasta 7 g cada uno (14 cm x 10 cm), y después de laminar un material textil no tejido (soporte) sobre el mismo, se cortó apropiadamente para preparar parches de gel para el ejemplo comparativo 6 y el ejemplo 5.

30 [Tabla 7]

	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo 5
--	-----------------------	-----------

Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	3,0	3,0
Poli(ácido acrílico)	3,0	3,0
NIKASOL TS-620	6,0	7,5
Gelatina	2,5	2,5
Poli(alcohol vinílico)	2,5	2,5
Glicerina concentrada	20,0	20,0
Salicilato de glicol	2,0	2,0
Agua purificada	57,45	55,95
Otros componentes	3,55	3,55
Total	100	100

(2) Método para la prueba 1

Se aplicó cada parche de gel obtenido sobre el codo de 15 sujetos, y se evaluó la puntuación de adhesión mediante el estado de adhesión del parche de gel, basándose en la siguiente escala de evaluación.

Escala de evaluación

5 100: sin desprendimiento de la preparación

80: desprendimiento de los bordes de la preparación

60: desprendimiento de la preparación por encima de 1/4 del área de aplicación sobre la piel

40: desprendimiento de la preparación por encima de 1/3 del área de aplicación sobre la piel

20: desprendimiento de la preparación por encima de 1/2 del área de aplicación sobre la piel

10 0: caída de la preparación

(3) Resultados para la prueba 1

Se muestran los resultados de evaluación para la prueba de adhesión a piel humana en la tabla 8 y la figura 6. La puntuación de adhesión para el parche de gel del ejemplo comparativo 6 estaba por debajo de 70 después de 12 horas tras la aplicación, y por debajo de 50 después de 18 horas. Por otro lado, la puntuación de adhesión para el parche de gel del ejemplo 5 era de aproximadamente 70 incluso después de 24 horas tras la aplicación.

[Tabla 8]

Tiempo transcurrido [h]	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo 5
0	97	95
4	87	91
12	69	83
18	49	75
24	43	69

(4) Método para la prueba 2

Se dispusieron los parches de gel del ejemplo comparativo 6 y el ejemplo 5 sobre una mesa de experimentos a temperatura ambiente (temperatura: 25°C, humedad relativa: 60%), con las capas de emplasto en contacto, y se examinó el cambio en masa de los parches de gel con el paso del tiempo.

(5) Resultados para la prueba 2

La tabla 9 muestra los resultados de la medición de las masas globales de los parches de gel del ejemplo comparativo 6 y el ejemplo 5. Ambos tuvieron aproximadamente la misma tasa de reducción de masa.

[Tabla 9]

Tiempo transcurrido [h]	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo 5
0	6,81	6,85
4	4,61	4,70
18	3,46	3,64
24	3,45	3,63

Se muestran los cambios dependientes del tiempo en la masa de cada componente de los parches de gel del

ejemplo comparativo 6 y el ejemplo 5 en las tablas 10 y 11. Basándose en los resultados para el parche de gel del ejemplo 5 después de 4 horas tras la aplicación, se observó que la masa de agua purificada era aproximadamente 7,5 veces la masa del poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, y la adhesión se mantuvo de manera continua durante 20 horas después de eso. Además, basándose en los resultados para el parche de gel del ejemplo 5 después de 18 horas tras la aplicación, se observa que la masa de agua purificada era aproximadamente 2 veces la masa del poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, y la adhesión se mantuvo de manera continua durante 6 horas después de eso. Por otro lado, basándose en los resultados para el parche de gel del ejemplo comparativo 6, cuando la razón de contenido entre el poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado y NIKASOL TS-620 era de 1:2, la adhesión disminuyó a medida que el contenido en agua disminuía.

[Tabla 10]

	Tiempo transcurrido [tiempo]			
	0	4	18	24
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	3,0	4,57	6,29	6,32
Poli(ácido acrílico)	3,0	4,57	6,29	6,32
NIKASOL TS-620	6,0	9,14	12,58	12,63
Gelatina	2,5	3,81	5,24	5,26
Poli(alcohol vinílico)	2,5	3,81	5,24	5,26
Glicerina concentrada	20,0	30,47	41,93	42,10
Salicilato de glicol	2,0	3,05	4,19	4,21
Agua purificada	57,45	35,18	10,79	10,43
Otros componentes	3,55	5,40	7,45	7,47
Total	100	100	100	100

[Tabla 11]

	Tiempo transcurrido [tiempo]			
	0	4	18	24
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	3,0	4,50	5,97	5,98
Poli(ácido acrílico)	3,0	4,50	5,97	5,98
NIKASOL TS-620	7,5	11,25	14,91	14,96
Gelatina	2,5	3,75	4,97	4,99
Poli(alcohol vinílico)	2,5	3,75	4,97	4,99
Glicerina concentrada	20,0	30,00	39,77	39,90
Salicilato de glicol	2,0	3,00	3,98	3,99
Agua purificada	55,95	33,92	12,40	12,13
Otros componentes	3,55	5,33	7,06	7,08
Total	100	100	100	100

[Ejemplos 6 a 13]

Se mezclaron los componentes enumerados en la tabla 12 para preparar un emplasto para un parche de gel. Se esparció cada mezcla sobre un material textil de punto de poli(tereftalato de etileno) hasta 500 g/m² para obtener un parche de gel (ejemplos 6 a 13). Los parches de gel mostraron adhesión altamente satisfactoria incluso después de 8 horas de aplicación.

[Tabla 12]

Componente	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Ketoprofeno	2	2	2	2	-	-	-	-
Felbinaco	-	-	-	-	1	-	-	-
Diclofenaco sódico	-	-	-	-	-	1	-	-
Loxoprofeno sódico	-	-	-	-	-	-	1	-
Salicilato de glicol	-	-	-	-	-	-	-	2
Ester de acetato de tocoferol	-	-	-	-	-	-	-	1
Oxibenzona	-	-	1	-	-	-	-	-
BHT	-	-	-	-	-	0,1	-	-
L-Mentol	2	2	0,5	0,5	1	0,5	-	1
Crotamitón	2,5	2,5	2,5	2	1,5	1	0,5	-
Aceite de menta	-	-	-	-	-	-	1	-
Miristato de isopropilo	-	-	-	-	1	-	-	-
Óxido de titanio	-	-	-	-	-	1	1	-
Gelatina	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	-	2,5
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	4	4	5	5	4	2,5	3	3
Carmelosa sódica	-	-	-	-	-	4	5	-
Poli(alcohol vinílico)	2,5	2,5	2,5	2	2	-	-	3,5
Poli(ácido acrílico)	2	2	1	2	3	3	1	4
Glicerina concentrada	15	20	30	15	20	25	30	27
Propilenglicol	15	5	-	15	10	10	-	-
NIKASOL TS-620	17	17	12,5	17	10	8,4	12,5	8,5
Monosteato de PEG	0,5	-	-	0,5	-	-	-	-
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno	-	0,5	-	-	0,5	-	-	0,5
Polisorbato 80	-	-	0,5	-	-	0,5	-	-
Edetato de sodio	-	-	0,2	6,1	0,1	0,3	0,2	-
Otros componentes	1	1	1	2	1	1	1,5	1
Agua purificada	34	39	38,8	34,4	42,4	39,2	43,3	46
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

Además, para los ejemplos 6, 10 y 13 se prepararon parches de gel que comprendían capas de emplasto a 3 g (214 g/m²), 5 g (357 g/m²), 6 g (429 g/m²), 7 g (500 g/m²) o 14 g (1000 g/m²) por 140 cm² de área de aplicación del emplasto.

5 El valor de pH fue de 5 para los parches de gel de los ejemplos 1 a 13, y no se observó filtración de agua desde la capa de emplasto en el soporte. Asimismo, no se observó ninguna filtración incluso cuando la producción fue del tipo para un pH de 6,5.

Se preparan también parches de gel usando un material textil tejido, material textil no tejido o lámina espumada como soporte, teniendo capas de emplasto con las mismas composiciones que los ejemplos 1 a 13 y gramajes de 100 g/m².

10

REIVINDICACIONES

1. Parche de gel que comprende una capa de emplasto sobre un soporte;
comprendiendo la capa de emplasto:
una mezcla de al menos un poli(ácido acrílico) neutralizado, una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y agua;
en el que la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) es una emulsión que tiene un residuo de evaporación del 57 al 61% calentando a o por encima del punto de ebullición del medio y está presente en una cantidad de al menos 2,5 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado y la masa de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa de emplasto no es mayor de 10 veces la masa del poli(ácido acrílico) neutralizado.
2. Parche de gel según la reivindicación 1, en el que la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) comprende poli(oxietilen)nonilfenil éter.
3. Parche de gel según la reivindicación 1 o 2, en el que el poli(ácido acrílico) neutralizado es poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado.
4. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agua presente en la capa de emplasto es mayor en masa que la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo).
5. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agua presente en la capa de emplasto es al menos 4 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado.
6. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el poli(ácido acrílico) neutralizado, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y el agua se mezclan en una razón en masa de poli(ácido acrílico) neutralizado:emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo):agua = 1:2,5-7:5-16.
7. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el poli(ácido acrílico) neutralizado, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y el agua se mezclan en una razón en masa de poli(ácido acrílico) neutralizado:emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo):agua = 1:2,5-7:7-16.
8. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el agua presente en la capa de emplasto es del 20 al 60% en masa de la masa total de la capa de emplasto.
9. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el poli(ácido acrílico) neutralizado presente en la capa de emplasto es del 1 al 6% en masa de la masa total de la capa de emplasto.
10. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la capa de emplasto comprende además un poli(ácido acrílico).
11. Parche de gel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la masa de la capa de emplasto es de 214 a 1000 g/m².
12. Método para producir un parche de gel que comprende una capa de emplasto sobre un soporte,
en el que la capa de emplasto se obtiene añadiendo al menos a agua y un poli(ácido acrílico) neutralizado, una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en una cantidad de al menos 2,5 veces mayor en masa que el poli(ácido acrílico) neutralizado y la masa de la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa de emplasto no es mayor de 10 veces la masa del poli(ácido acrílico) neutralizado,
en el que la fuerza adhesiva del parche de gel puede mantenerse incluso con una reducción del contenido en agua.

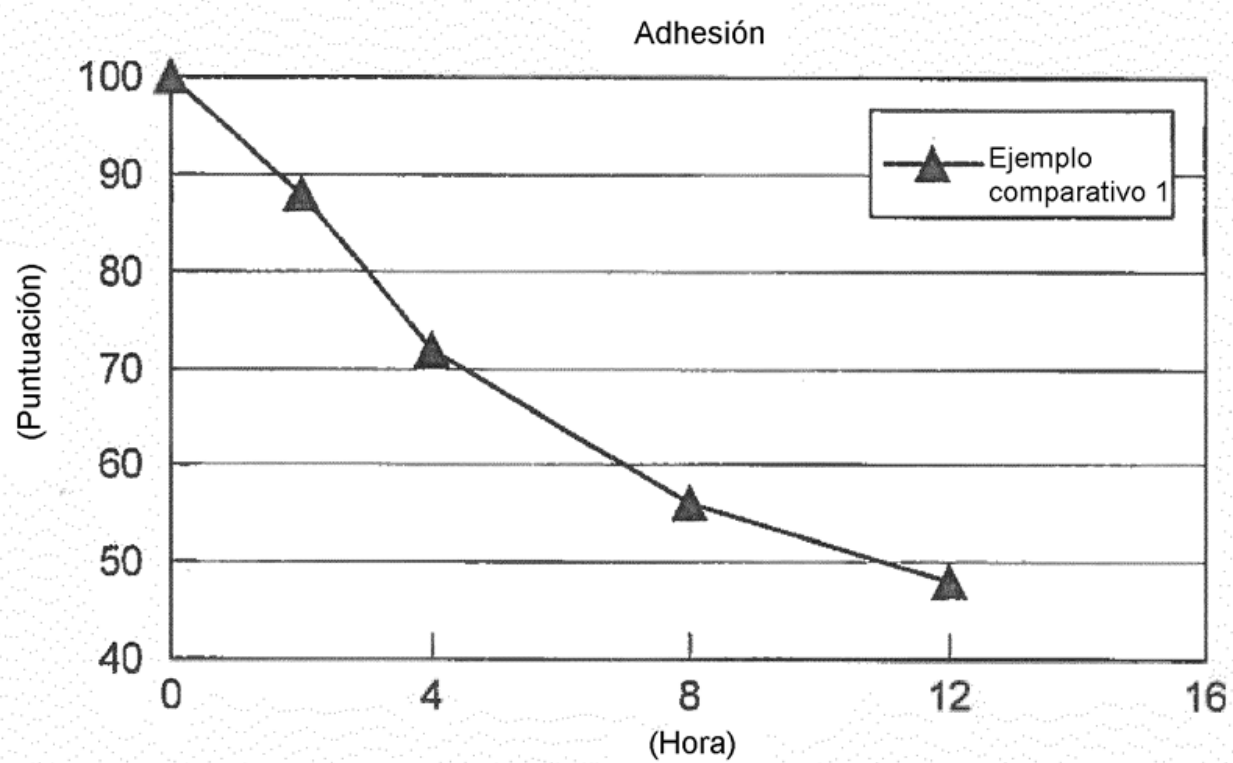
Fig.1

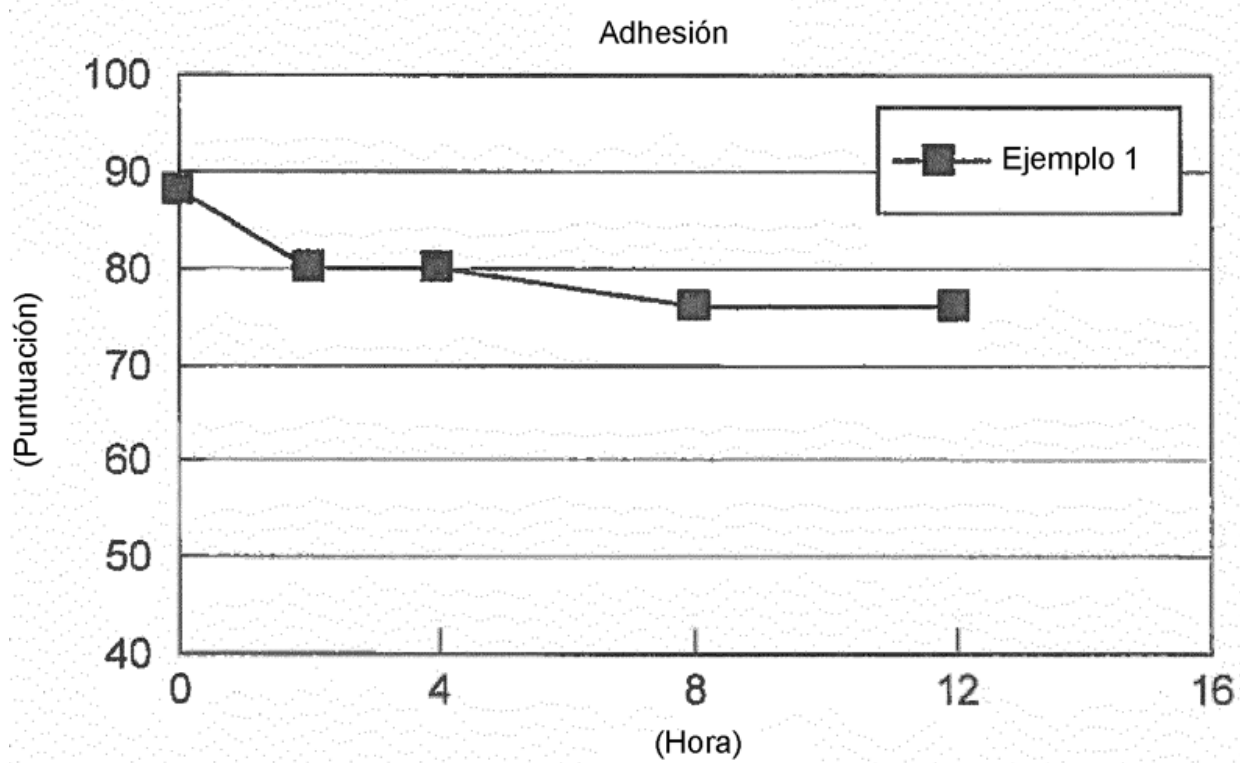
Fig.2

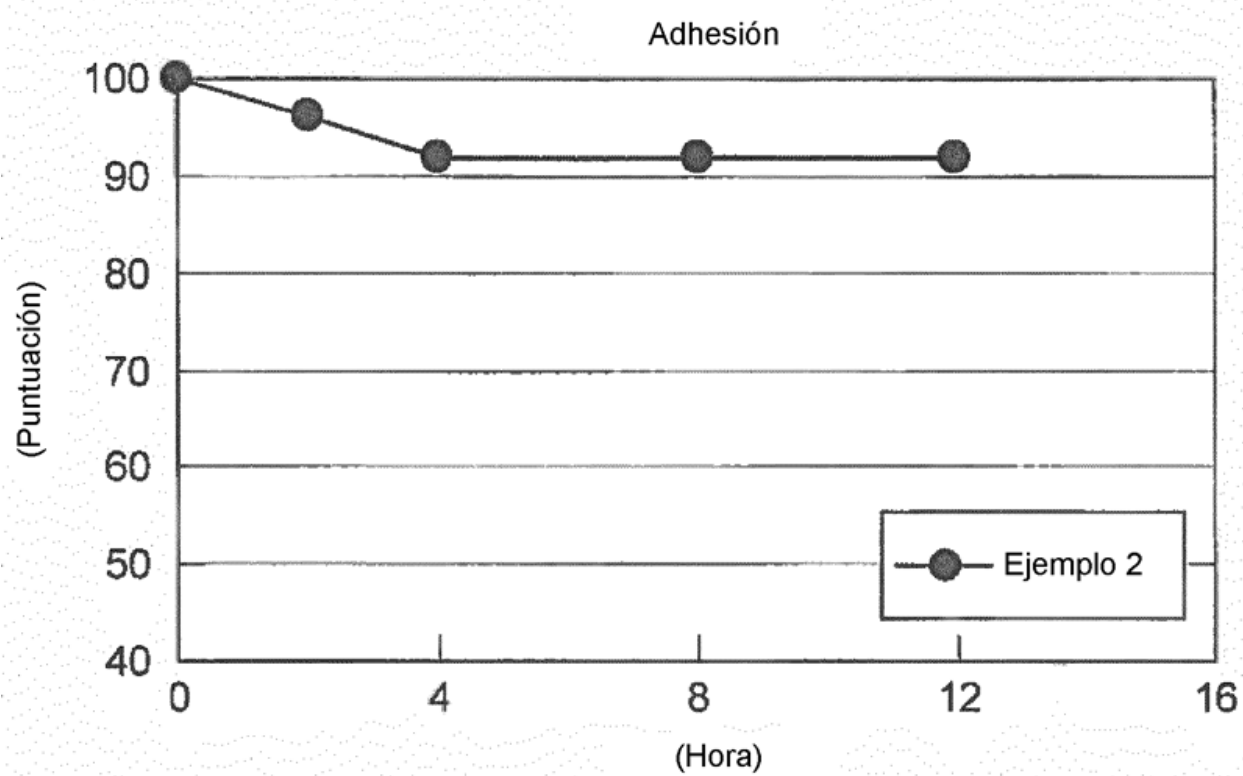
Fig.3

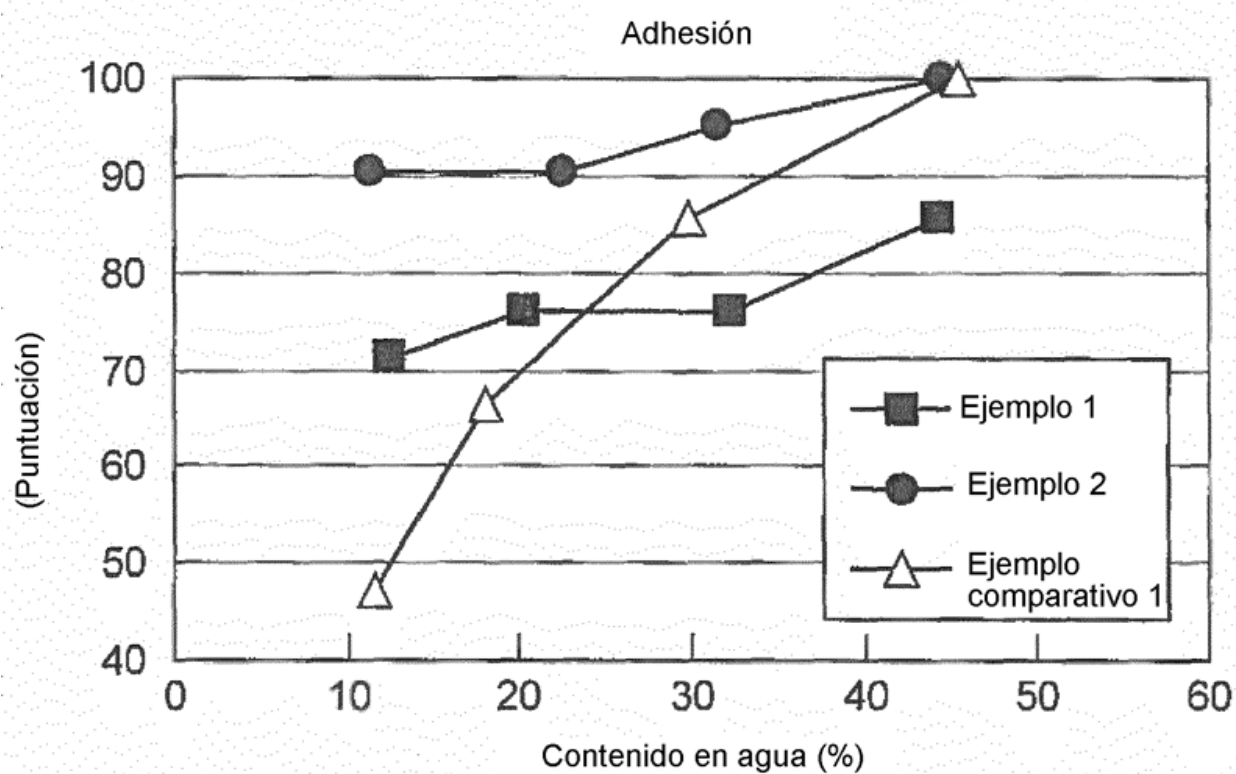
Fig.4

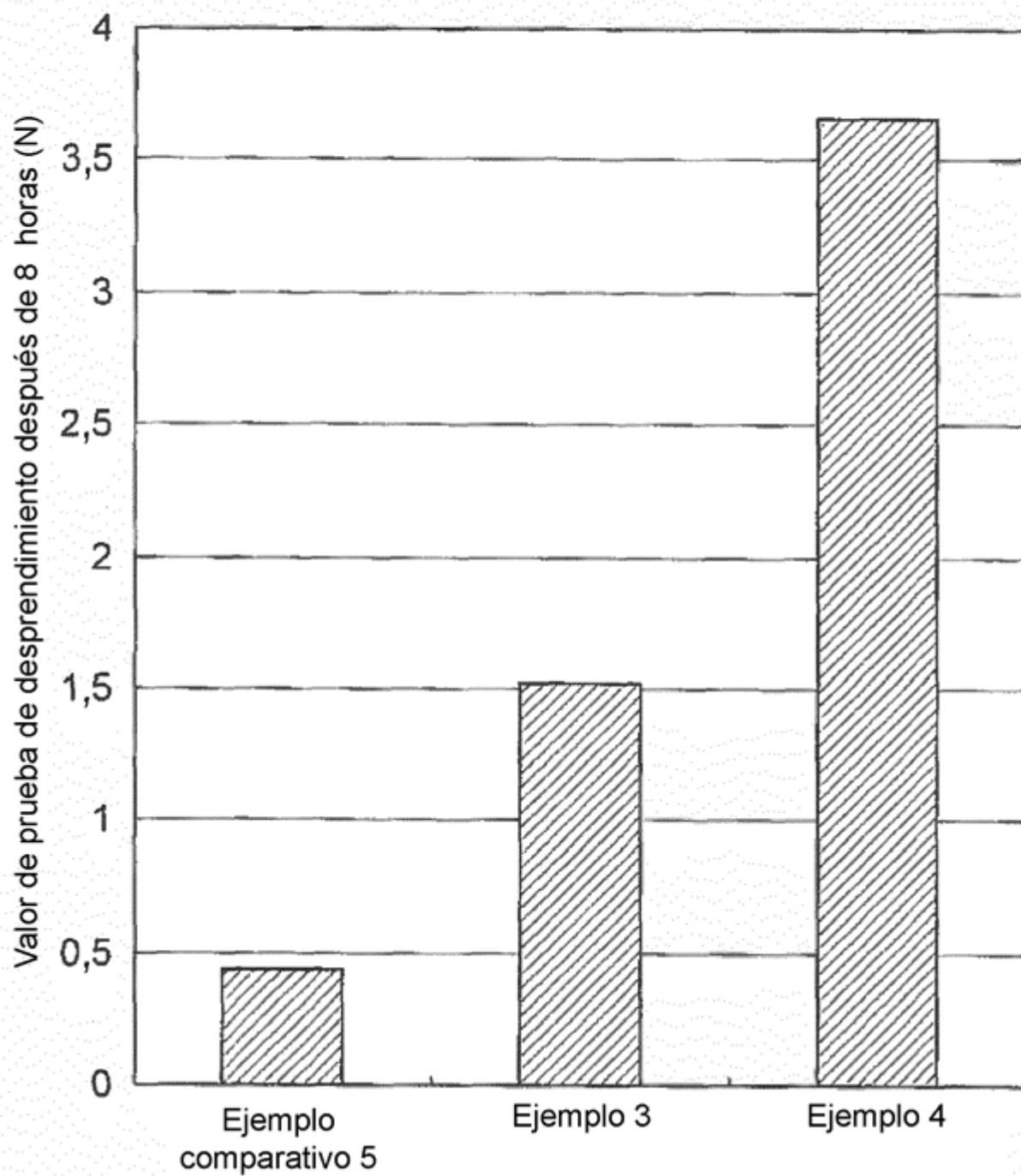
Fig.5

Fig.6