

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 524**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2011** **PCT/JP2011/060781**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012** **WO12153396**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2011** **E 11865320 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019** **EP 2708229**

54 Título: **Parche no acuoso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MORI, TATSUYA y
SAIDA, NAOYUKI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 743 524 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Parche no acuoso

5 Campo técnico

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

Técnica anterior

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

Un ejemplo de parches con base acuosa es Lidoderm (marca registrada de Endo Pharmaceuticals (EE. UU.)), que se usa principalmente para la anestesia tópica de la piel en el tratamiento de la neuralgia posherpética y también se usa para aliviar el dolor en diversos músculos. Los parches con base acuosa tienen emplastos gruesos porque
20 contienen humedad; por lo tanto, los parches con base acuosa son escasamente compatibles con la piel. Además, debido a la muy poca adhesión, los parches con base acuosa son difíciles de fijar a la piel durante un largo periodo de tiempo. Además, la vaporización de la humedad de forma problemática provoca cambios en las propiedades físicas y de adhesión. Adicionalmente, para hacer que la lidocaína penetre en el músculo, es necesario disolver la lidocaína y, por tanto, se requiere humedad para disolver la lidocaína.

25 Luego, como parche no acuoso, por ejemplo, la patente japonesa n.º 3159688 (documento de patente 1) divulga una técnica para aliviar la neuralgia posherpética, en la que se añade de un 5 a un 30 % en peso de lidocaína como anestésico local. La publicación de patente japonesa no examinada n.º 7-215850 (documento de patente 2) divulga una técnica relacionada con una cinta de absorción percutánea para la anestesia local que comprende de un 5 a un
30 100 % en peso de lidocaína. La publicación de patente japonesa no examinada n.º 9-315964 (documento de patente 3) y la publicación de patente japonesa no examinada n.º 2001-392501 (documento de patente 4) divulgan técnicas relacionadas con un parche que comprende de un 0,5 a un 5 % en masa de lidocaína. El documento WO 2009/060629 (documento de patente 5) divulga una técnica relacionada con un parche que comprende de un 10 a un 40 % en masa de lidocaína. Estos parches no acuosos tienen escasa permeabilidad con respecto a la piel porque
35 la lidocaína no está disuelta y está presente en un estado cristalino.

Además, la técnica divulgada en el documento de patente 5 usa una concentración alta de lidocaína. Se indica que la lidocaína tiene un efecto adverso sobre el corazón. El uso prolongado de una concentración alta de lidocaína provoca efectos secundarios, tales como choque, rubor y sensación de irritación. Las preparaciones externas que
40 comprenden más de un 5 % en masa de lidocaína se designan como fármacos potentes y no se pueden usar como medicamentos de uso doméstico (de venta sin receta).

Por el contrario, las técnicas divulgadas en los documentos de patente 3 y 4 usan una cantidad pequeña de lidocaína y se puede usar para uso doméstico; sin embargo, incluso después de que la cantidad pequeña de
45 lidocaína se disuelva completamente, la lidocaína no se puede liberar de forma estable durante un largo periodo de tiempo (por ejemplo, 12 horas o más) y no puede penetrar en la piel. Por tanto, existe un problema con el efecto de alivio del dolor.

El documento EP 2311498 divulga una preparación externa no acuosa que comprende una sal equimolar de un
50 componente básico farmacológicamente activo, por ejemplo, lidocaína, y un ácido orgánico que tiene un logP de -1 a 4; y un disolvente de éster y/o un disolvente de alcohol.

Sumario de la invención

55 Problema técnico

Usando lidocaína, que tiene el efecto de aliviar el dolor en la piel cuando se perfora con una aguja, los autores de la presente invención se centraron en el desarrollo de un parche no acuoso para aliviar el dolor muscular a través de la
60 piel.

Para este propósito, los autores de la presente invención se centraron en primer lugar en el uso de una cantidad pequeña de lidocaína, no en una concentración alta de lidocaína, en el emplasto, y en la disolución completa de la lidocaína, de modo que la cantidad pequeña de lidocaína se absorbe por vía percutánea de forma estable durante
65 un largo periodo de tiempo y penetra en el músculo. Cuando se satisfacen estos requisitos, se puede usar la lidocaína como parche no acuoso que puede aliviar el dolor muscular durante un largo periodo de tiempo.

Solución al problema

En consecuencia, la presente invención proporciona un parche no acuoso que comprende de un 0,5 a un 7 % en masa de lidocaína y un agente disolvente compuesto por ácido isoesteárico y dipropilenglicol que están contenidos en una base, en el que la cantidad de lidocaína en el emplasto es de 0,1 a 1 mg/cm².

En el parche no acuoso, la lidocaína está disuelta completamente, y el parche es eficaz para aliviar diversos dolores musculares durante un largo periodo de tiempo.

Se requiere que el parche no acuoso tenga una masa de emplasto baja. Cuando el tamaño de un parche es de 14 x 10 cm, la masa de emplasto es de 0,84 a 2,8 g. Debido a que el contenido de lidocaína del emplasto es de un 0,5 a un 7 % en masa, la cantidad de lidocaína por parche se puede mantener como 196 mg o menos.

Para hacer que la lidocaína esté presente de forma uniforme y estable en el emplasto para su uso eficaz, se establece el contenido de lidocaína para que sea de un 0,5 a un 7 % en masa. El motivo de esto es que cuando el contenido de lidocaína es de menos de un 0,5 % en masa, el efecto de alivio de diversos dolores musculares es bajo y no se puede lograr la eficacia deseada. Por el contrario, cuando el contenido de lidocaína es de más de un 7 % en masa, se requiere una gran cantidad de agente disolvente para garantizar la liberación de la lidocaína. De este modo, se reduce la adhesión del parche, y las propiedades físicas del parche no se pueden mantener, no pudiendo provocar que el parche esté lo suficientemente fijado a la parte afectada. Otro motivo es que se desea que el contenido de lidocaína sea bajo.

De acuerdo con la presente invención, una cantidad pequeña de lidocaína está disuelta eficazmente y, de este modo, se puede liberar la lidocaína de forma estable y confiable durante un largo periodo de tiempo.

En particular, la presente invención se centra en un agente disolvente que puede disolver eficazmente la lidocaína durante un largo periodo de tiempo, revelando que un agente disolvente compuesto por una mezcla de ácido isoesteárico y dipropilenglicol permite la disolución continua y confiable de la lidocaína.

La proporción más eficaz de agente disolvente y lidocaína es de un 0,5 a un 5 % en masa de agente disolvente con respecto a un 1 % en masa de lidocaína. En esta proporción, la lidocaína se puede mezclar de forma estable en un estado disuelto, incrementando la tasa de liberación de la lidocaína en la piel y provocando que el fármaco penetre eficazmente en el músculo. Aquí, el motivo de esta proporción, es decir, de un 0,5 a un 5 % en masa de agente disolvente con respecto a un 1 % en masa de lidocaína, es como sigue. Cuando la cantidad de agente disolvente es de menos de un 0,5 % en masa, no se puede disolver de forma estable la lidocaína y, por lo tanto, no se puede liberar favorablemente. Por el contrario, cuando la cantidad de agente disolvente es de más de un 5 % en masa, disminuye la adhesión del parche y no se puede lograr suficiente capacidad de fijación a la piel.

Aunque se pueden usar materiales de partida generales para parches no acuosos para el emplasto, el parche puede mantener una flexibilidad moderada usando un elastómero como base. Como elastómero utilizable como base, por ejemplo, se usan preferentemente caucho de isopreno, poliisobutileno y caucho de estireno-isopreno. La cantidad de elastómero es preferentemente de un 10 a un 50 % en masa, y más preferentemente de un 20 a un 40 % en masa, en base a un 100 % en masa del emplasto.

Además, se puede añadir libremente una resina pegajosa para incrementar la capacidad adhesiva. Los ejemplos utilizables de la misma incluyen resina basada en colofonia, resina sintética de petróleo, resina de terpeno, resina de fenol, resina alicíclica de petróleo y otras resinas que, en general, se usan en parches. Se puede añadir polibuteno o vaselina líquida como emoliente, y se puede añadir mentol, alcanfor o similar como estimulante de la piel. Además, se pueden usar ácido silícico anhidro, óxido de cinc u otras sustancias inorgánicas, estearato de cinc, polivinilpirrolidona o similar como regulador. Además, se pueden usar antioxidantes, absorbentes de UV, conservantes, secuestrantes y otros aditivos que están diseñados para prevenir la degradación de las preparaciones.

El emplasto preparado mezclando estos materiales de partida está retenido por un sustrato que comprende tela no tejida, tela tejida, tela tricotada, película, o una combinación de las mismas, que, en general, se pueda usar para parches. Como película de pelado que cubre la superficie del emplasto, en general, se usa una película sometida moderadamente a un tratamiento de liberación del molde. Puesto que el fármaco se puede adsorber en el sustrato o película de pelado, en general, se usa poliéster como su material; sin embargo, se puede usar cualquier material a menos que cause problemas.

La masa del emplasto está preferentemente en el intervalo de 60 a 200 g/m², y más preferentemente de 80 a 180 g/m². Cuando la masa de emplasto es de menos de 60 g/m², es necesario incrementar la proporción de lidocaína en todo el emplasto para mantener la suficiente eficacia de la lidocaína. En este caso, sin embargo, la lidocaína no está lo suficientemente disuelta y está cristalizada; la lidocaína cristalizada no se puede transferir eficazmente a la piel. Adicionalmente, es difícil controlar la adhesión del parche, y el emplasto no es flexible sobre la piel y no puede mantener una adhesión moderada. Por el contrario, cuando la masa de emplasto es de más de

200 g/m², el emplasto es tan pesado que se produce fácilmente el goteo del emplasto.

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

5 Efectos ventajosos de la invención

10 El parche no acuoso de la presente invención permite que la lidocaína en el emplasto garantice una tasa de liberación de un 10 % o más después de que el parche se fije a la piel durante 12 horas. Además, el parche no acuoso con un contenido de lidocaína bajo no dar lugar a una penetración anómala en la piel o un incremento rápido en las concentraciones sanguíneas después de un largo periodo de fijación o en la piel dañada, etc., y da como resultado menos efectos secundarios. Por tanto, el parche no acuoso tiene eficacia y seguridad como un parche para su uso en el alivio de diversos dolores musculares.

15 Además, a pesar de un contenido de lidocaína bajo, el parche no acuoso se puede usar para la anestesia tópica de la piel, porque la lidocaína tiene buena solubilidad.

Breve descripción de los dibujos

20 La fig. 1 es un gráfico que muestra la proporción del fármaco remanente.

La fig. 2 es un gráfico que muestra las concentraciones sanguíneas.

25 Descripción de los modos de realización

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

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

30 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 18 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 5 % en masa

35 Éster de colofonia hidrogenada (nombre comercial "Pinecrystal KE-311", producido por Arakawa Chemical Industries, Ltd.): 12 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 10 % en masa

40 Lidocaína: 7 % en masa

1,3-butilenglicol (producido por Daicel Chemical Industries, Ltd.): 1,5 % en masa

45 Ácido oleico ("ácido oleico purificado", producido por NOF Corporation): 2 % en masa

Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 43,8 % en masa

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

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,2 % en masa

El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, éster de colofonia hidrogenada, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma una solución preparada por separado mezclando la lidocaína, 1,3-butilenglicol y ácido oleico, seguido de disolución a 80 °C, y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 140 g/m². Se pegó a la misma una tela tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm). En esta preparación, la proporción de lidocaína y agente disolvente fue de 1:0,5 en proporción en masa.

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

65 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.):

15 % en masa

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

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

Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 48,3 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 1,5 % en masa

10 Lidocaína: 3 % en masa

1,3-butilenglicol (producido por Daicel Chemical Industries, Ltd.): 1,5 % en masa

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

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,2 % en masa

20 El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma una solución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, lidocaína y 1,3-butilenglicol, seguido de disolución a 80 °C, y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 25 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 140 g/m². Se pegó a la misma una tela tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm). En esta preparación, la proporción de lidocaína y agente disolvente fue de 1:1 en proporción en masa.

30 Ejemplo 3

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 18 % en masa

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

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

40 Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 46,9 % en masa

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

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

Lidocaína: 2 % en masa

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

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

El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma una solución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, lidocaína y dipropilenglicol, seguido de disolución a 80 °C, y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 55 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 140 g/m². Se pegó a la misma una tela no tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm). En esta preparación, la proporción de lidocaína y agente disolvente fue de 1:1,15 en proporción en masa.

60 Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

65 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.):

20 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 8 % en masa

5 Éster de colofonia hidrogenada (nombre comercial "Pinecrystal KE-311", producido por Arakawa Chemical Industries, Ltd.): 20 % en masa

Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 48,2 % en masa

10 Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 1,5 % en masa

Lidocaína: 0,5 % en masa

1,3-butilenglicol (producido por Daicel Chemical Industries, Ltd.): 1 % en masa

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

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

20 El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, éster de colofonia hidrogenada, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma una solución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, lidocaína y 1,3-butilenglicol, seguido de disolución a 80 °C, y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 160 g/m². Se pegó a la misma una tela no tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm). En esta preparación, la proporción de lidocaína y agente disolvente fue de 1:5 en proporción en masa.

Ejemplo 5

35 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 18 % en masa

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 5 % en masa

40 Éster de colofonia hidrogenada (nombre comercial "Pinecrystal KE-311", producido por Arakawa Chemical Industries, Ltd.): 12 % en masa

Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 10 % en masa

45 Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 38,1 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 2,1 % en masa

Lidocaína: 7 % en masa

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

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

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

60 El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, éster de colofonia hidrogenada, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma una solución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, lidocaína y dipropilenglicol, seguido de disolución a 80 °C, y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 100 g/m². Se pegó a la misma una tela no tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm). En esta preparación, la proporción de lidocaína y agente disolvente fue de 1:1,3 en proporción en masa.

Ejemplo 6

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

Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 8 % en masa

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

Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 49,165 % en masa

Ácido isoesteárico (producido por Kokyu Alcohol Kogyo Co., Ltd.): 1,4 % en masa

15 Lidocaína: 0,7 % en masa

Dipropilenglicol (producido por NOF Corporation): 0,035 % en masa

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

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,2 % en masa

25 El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma una solución preparada por separado mezclando el ácido isoesteárico, lidocaína y dipropilenglicol, seguido de disolución a 80 °C, y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 150 g/m². Se pegó a la misma una tela no tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm). En esta preparación, la proporción de lidocaína y agente disolvente fue de 1:2,05 en proporción en masa.

35 Ejemplo comparativo 1

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

40 Poliisobutileno (nombre comercial "Himol 6H", producido por JX Nippon Oil & Energy Corporation): 5 % en masa

Éster de colofonia hidrogenada (nombre comercial "Pinecrystal KE-311", producido por Arakawa Chemical Industries, Ltd.): 15 % en masa

45 Resina de terpeno (nombre comercial "YS resin 1150N", producida por Yasuhara Chemical Co., Ltd.): 5 % en masa

Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 48,2 % en masa

50 Polisorbato 80 (producido por NOF Corporation): 4 % en masa

Lidocaína: 2 % en masa

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

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

60 El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisopreno, éster de colofonia hidrogenada, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma una solución preparada por separado mezclando el polisorbato 80 y lidocaína, seguido de disolución a 80 °C, y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 140 g/m². Se pegó a la misma una tela no tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Ejemplo comparativo 2

5 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno ("Kraton D1161", producido por Kraton JSR Elastomers K.K.): 15 % en masa

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

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

Vaselina líquida (nombre comercial "Hicall", producida por Kaneda Corporation): 51,3 % en masa

Lidocaína: 3 % en masa

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

Dibutilhidroxitolueno (nombre comercial "BHT", producido por Honshu Chemical Industry Co., Ltd.): 0,2 % en masa

20 El procedimiento de producción que usa estos materiales de acuerdo con la formulación anterior fue como sigue. El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno, resina de terpeno, ácido silícico anhidro ligero, dibutilhidroxitolueno y vaselina líquida se dispusieron en una mezcladora de disoluciones y disolvieron bajo calentamiento a 150 °C. Se añadió a la misma la lidocaína y la mezcla se mezcló bajo calentamiento a 140 °C hasta que la mezcla se volvió homogénea, obteniendo de este modo una solución de emplasto. La solución de emplasto se aplicó a una película de poliéster tratada con silicio de modo que el peso del emplasto fuera de 140 g/m². Se pegó a la misma una tela no tejida de poliéster y se enfrió. A continuación, la resultante se cortó en un rectángulo (de aproximadamente 14 cm x 10 cm).

Tabla 1

Ejemplo n.º componente	Ejemplo 1 *	Ejemplo 2 *	Ejemplo 3	Ejemplo 4 *	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	18	15	18	20	18	20	20	15
poliisobutileno	5	10	10	8	5	8	5	10
Éster de colofonia hidrogenada	12	-	-	20	12	-	15	-
resina de terpeno	10	20	20	-	10	20	5	20
vaselina líquida	43,8	48,3	46,9	48,2	38,1	49,165	48,2	51,3
ácido isoesteárico	-	1,5	1,8	1,5	2,1	1,4	-	-
ácido oleico	2	-	-	-	-	-	-	-
dipropilenglicol	-	-	0,5	-	7	0,035	-	-
1,3-butilenglicol	1,5	1,5	-	1	-	-	-	-
ácido silícico anhidro ligero	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
dibutilhidroxitolueno	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2
lidocaína	7	3	2	0,5	7	0,7	2	3
Polisorbato 80	-	-	-	-	-	-	4	-
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

* Ejemplo de referencia

35 Las preparaciones obtenidas en los ejemplos de 1 a 6 y los ejemplos comparativos 1 y 2 se sometieron a las siguientes pruebas.

Prueba de adhesión

40 Se realizó una prueba de adhesión conforme a la pegajosidad de la bola de acuerdo con el procedimiento de prueba descrito en Procedimientos de aprobación y autorización de fármacos en Japón. Como se muestra en la tabla 2, los

ejemplos de 1 a 6 (a continuación en el presente documento denominados "productos de la invención") mostraron una adhesión excelente. La adhesión del ejemplo comparativo 1 fue aproximadamente la mitad de la de los productos de la invención. El ejemplo comparativo 2 tuvo una adhesión satisfactoria, debido a que no se usó ningún agente disolvente.

5

Tabla 2

Muestra	Ejemplo 1 *	Ejemplo 2 *	Ejemplo 3	Ejemplo 4 *	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Puntuación conforme a la pegajosidad de la bola	18	19	19	20	18	20	9	18

* Ejemplo de referencia

10

Prueba del fármaco remanente

Como se muestra en la fig. 1, las preparaciones se fijaron a la piel humana durante 4 horas, 8 horas y 12 horas. Después de que hubiera transcurrido cada periodo de tiempo, las preparaciones se retiraron. Se midió la cantidad de fármaco remanente en cada preparación para determinar la proporción de fármaco remanente bajo la premisa de que la cantidad de fármaco antes de la fijación era de un 100 %.

15

La proporción de fármaco remanente después de una fijación durante 12 horas fue de un 96 a un 99 % en los ejemplos comparativos, mientras que los resultados de todos los productos de la invención fueron de un 80 % o menos, y la cantidad de fármaco liberado en la piel humana fue de un 20 % o más.

20

Prueba de las concentraciones sanguíneas

Las preparaciones se fijaron a la piel humana durante 12 horas y, a continuación, se retiraron. 4 horas, 8 horas y 12 horas después de la fijación de las preparaciones, y 24 horas después de la retirada de las preparaciones, se extrajo sangre y se midió la concentración de lidocaína en la sangre. La fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados.

25

Los resultados revelan que las preparaciones que comprenden un agente disolvente compuesto por ácido isoesteárico y dipropilenglicol mostraron buenos resultados en general.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche no acuoso que comprende de un 0,5 a un 7 % en masa de lidocaína y un agente disolvente compuesto por ácido isoesteárico y dipropilenglicol que están contenidos en una base, en el que la cantidad de lidocaína en el emplasto es de 0,1 a 1 mg/cm².
2. El parche no acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la proporción de agente disolvente y lidocaína es de un 0,5 a un 5 % en masa de agente disolvente con respecto a un 1 % en masa de lidocaína.
- 10 3. El parche no acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el emplasto está adherido a una tela tejida de poliéster.
4. El parche no acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la lidocaína está completamente disuelta en el agente disolvente.
- 15 5. El parche no acuoso de la reivindicación 1, en el que la masa del emplasto es de 80 a 180 g/m².
6. El parche no acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la lidocaína está completamente disuelta en el emplasto.
- 20 7. El parche no acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un elastómero.
8. El parche no acuoso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el elastómero es poliisobutileno y/o caucho de estireno-isopreno.
- 25 9. El parche no acuoso de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además una resina pegajosa seleccionada del grupo que consiste en resina de terpeno, resina basada en colofonia, resina alicíclica de petróleo, resina fenólica y combinaciones de las mismas.

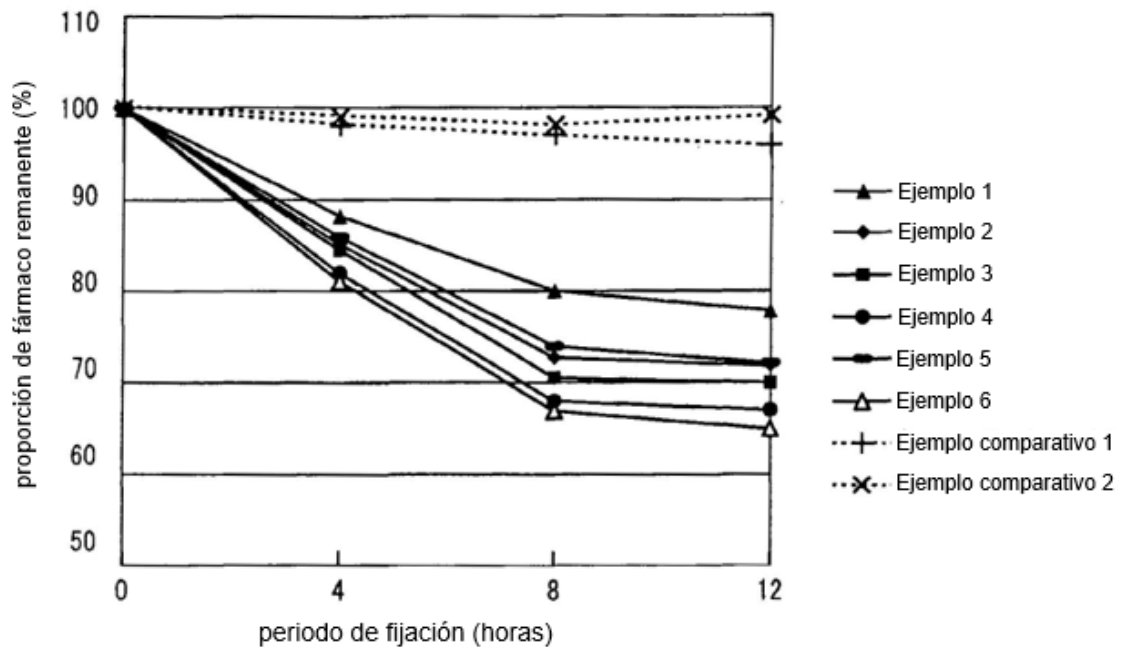


Fig. 1

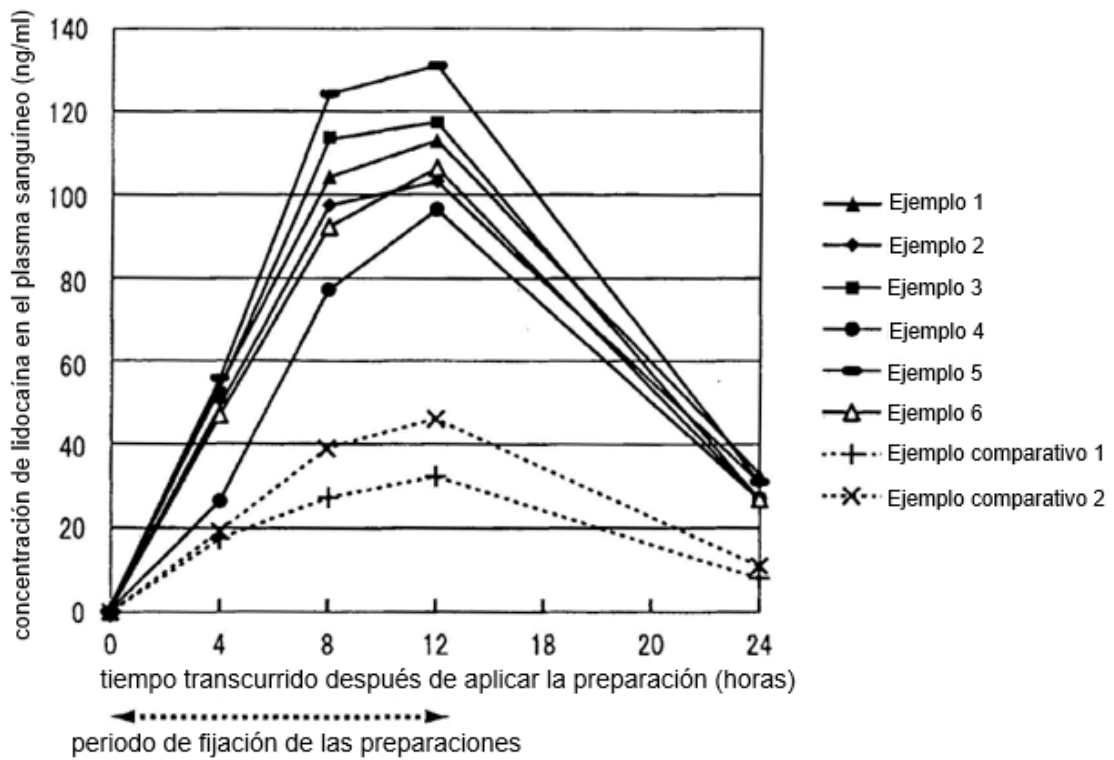


Fig. 2