

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 584**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/618 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2015 PCT/JP2015/084971**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16104227**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2015 E 15872796 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3238717**

54 Título: **Cataplasma**

30 Prioridad:

22.12.2014 JP 2014258879

10.09.2015 JP 2015178693

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

13.04.2020

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 y

YOSHINAGA, TAKAAKI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 753 584 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

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche de gel.

10 **Antecedentes en la técnica**

Los parches de gel son un tipo de emplasto provisto de una capa adhesiva que contiene fármacos formada sobre un tejido base, y la capa adhesiva está revestida normalmente con una lámina desprendible. Dado que los parches de gel incluyen generalmente mucha humedad y tienen una capa adhesiva espesa, se promueve la penetración de los componentes activos a través de la piel y se reduce la irritación de la piel. Sin embargo, dado que la humedad en la capa adhesiva se evapora con el tiempo, la adherencia del parche de gel puede disminuir con el tiempo.

15 **Lista de citas**

20 **Literatura de patentes**

[Literatura de patente 1] JP 2003-93434 A

[Literatura de patente 2] WO 2012102242 A1

[Literatura de patente 3] WO 2006/090782 A1

25 La literatura de patente 2 y 3 divulgan parches que comprenden agua, poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo y tensioactivos.

Sumario de la invención

30 **Problema técnico**

De acuerdo con los hallazgos de los autores de la presente invención, si se incluye poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en una capa adhesiva de un parche de gel, se puede evitar la disminución de la adherencia, pero la resistencia de pelado (fuerza de pelado del revestimiento) cuando se desprende la lámina desprendible de la capa adhesiva también puede ser alta.

Para resolver el problema descrito, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche de gel con una capa adhesiva que contiene poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) con la que se puede desprender una lámina desprendible con menos fuerza.

40 **Solución al problema**

La presente invención es un parche de gel que comprende un tejido base, una capa adhesiva y una lámina desprendible, en este orden, donde la capa adhesiva comprende una sustancia fisiológicamente activa, un polímero (met)acrílico soluble en agua, agua, un tensioactivo y poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), y el tensioactivo incluye un éster de ácido monograso de polietilen glicol.

Debido a que el parche de gel de la presente invención comprende poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa adhesiva, se puede evitar la disminución de la adherencia del parche de gel transcurrido un largo periodo de tiempo. Además, el tensioactivo en concreto coexiste con otros componentes en la capa adhesiva de modo que es posible mantener una baja fuerza de pelado del revestimiento.

El poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) puede derivarse de una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), y el tensioactivo incluye un éster de ácido monograso de polietilen glicol (al que se hace referencia también en adelante como "PEG"). Más preferentemente, el ácido graso que constituye el éster de ácido monograso es un ácido graso que tiene 12 a 18 átomos de carbono. Específicamente, el ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono incluye preferentemente ácido esteárico o ácido oleico.

60 **Efectos ventajosos de la invención**

De acuerdo con el parche de gel de la presente invención, la lámina desprendible se puede desprender con menos fuerza.

65 **Descripción de las realizaciones**

A continuación, se describirá la presente invención haciendo referencia a una realización.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fuerza de pelado del revestimiento" significa la resistencia al pelado para desprender una lámina desprendible de una capa adhesiva de un parche de gel (es decir, la carga requerida para el pelado).

La fuerza de pelado del revestimiento es preferentemente de 0,11 N/25 mm o menos, más preferentemente de 0,10 N/25 mm o menos, considerando la utilidad del parche de gel. Cuando la fuerza de pelado del revestimiento es de 0,11 N/25 mm o menos, el usuario puede no encontrar dificultades para desprender la lámina desprendible.

Una realización de la presente invención es un parche de gel provisto de una capa adhesiva formada sobre un tejido de base, que comprende además una lámina desprendible dispuesta en la cara posterior de una superficie en contacto con el tejido de base de la capa adhesiva, y la capa adhesiva contiene una sustancia fisiológicamente activa, un polímero (met)acrílico soluble en agua, agua, un tensioactivo y poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), y el tensioactivo comprende un éster de ácido monograso de polietileno glicol. Más específicamente, se estratifican en el parche de gel de la presente realización, el tejido base, la capa adhesiva y la lámina desprendible combinados en este orden.

Entre los ejemplos del tejido de base se incluyen tela tejida, tela no tejida, una película de resina, una lámina espumada y papel, y entre los ejemplos de la tela tejida incluyen un tejido de punto. Cuando se utiliza una tela tejida, una tela no tejida o una película de resina como tejido base, entre los ejemplos de material del mismo se incluyen poliolefinas como polietileno, polipropileno y polibutileno; poliésteres como politereftalato de etileno; seda artificial; poliuretano; y algodón, pudiéndose utilizar en solitario uno de estos materiales o utilizarse dos o más de ellos en combinación. El tejido de base puede incluir una estructura de una sola capa o puede incluir una estructura de varias capas. Para el material del tejido de base, el poliéster es más preferente.

Para el tejido de base, son preferentes una tela no tejida o una tela tejida y es particularmente preferente una tela tejida o una tela no tejida que tiene una tasa de recuperación de elongación predeterminada. El término "tasa de recuperación de elongación" en el presente documento se refiere a un valor medido de conformidad con "JIS L 1096 Métodos de ensayo para materiales textiles tejidos y de punto". Es preferente utilizar la tela no tejida o la tela tejida que tiene la tasa de recuperación de elongación ya que el tejido base se expande de acuerdo con el movimiento de la porción en la que se aplica el parche de gel sobre porciones móviles, como pueda ser una articulación.

Cuando el tejido base es una tela no tejida, por ejemplo, la carga aplicada cuando se expande en un 50 % es preferentemente de 1 a 5 N/2,5 cm en la dirección longitudinal (en la dirección del eje largo) y de 0,1 a 3 N/2,5 cm en la dirección horizontal (en la dirección del eje corto). La tasa de recuperación en la expansión en un 50 % es preferentemente de 60 a 99 %, por ejemplo, preferentemente de 65 a 95 %, y más preferentemente de 70 a 90 %. Una densidad de superficie adecuada es de 80 a 120 g/m², preferentemente de 90 a 110 g/m², por ejemplo. Un espesor adecuado del tejido base es de 0,5 a 2 mm, por ejemplo. La resistencia a la flexión del tejido base (el método de medición de la resistencia a la flexión es el método en voladizo de 45 ° proporcionado en JIS L 1096) puede ser de 20 a 40 mm en la dirección longitudinal (en la dirección del eje largo) y de 10 a 35 mm en la dirección horizontal (en la dirección del eje corto) y es preferentemente de 25 a 35 mm en la dirección longitudinal (en la dirección del eje largo) y de 15 a 30 mm en la dirección horizontal (en la dirección del eje corto).

Cuando se utiliza una tela tejida, en particular, tejido de punto, como tejido de base, por ejemplo, el tejido de punto incluye un tejido de punto que se obtiene al trabajar el material en forma de paño agregando los puntos por tricotado circular, tricotado por urdimbre, tricotado por trama o similares, por ejemplo. Los ejemplos preferibles del tejido de punto incluyen un tejido de punto obtenido mediante el empleo de uno o dos o más materiales en combinación como, por ejemplo, material a base de poliéster, material a base de nilón, material a base de polipropileno, material a base de seda artificial y es particularmente preferente un tejido de punto que incluye el politereftalato de etileno a base de poliéster que tiene poca interacción con un medicamento.

En particular, cuando el tejido de base es una tela tejida, la carga aplicada cuando se expande en un 50 % es preferentemente de 1 a 5 N/2,5 cm en la dirección longitudinal (en la dirección del eje largo) y de 0,1 a 3 N/2,5 cm en la dirección horizontal (en la dirección del eje corto), por ejemplo. La tasa de recuperación en la expansión en un 50 % es preferentemente de 60 a 99 %, por ejemplo, preferentemente de 65 a 95 %, y más preferentemente de 70 a 90 %. La resistencia a la flexión del tejido base puede ser de 10 a 30 mm en la dirección longitudinal (en la dirección del eje largo) y de 10 a 30 mm en la dirección horizontal (en la dirección del eje corto), y es preferentemente de 15 a 25 mm en la dirección longitudinal (en la dirección del eje largo) y de 15 a 25 mm en la dirección horizontal (en la dirección del eje corto).

Cuando una pasta que contiene agua se extiende sobre una tela tejida, existe el riesgo de que se filtre el agua a través de la malla de la tela tejida, sin embargo, si la densidad superficial del tejido hecha de politereftalato de etileno es de 80 a 150 g/m², la pasta tiende a extenderse de forma segura sin que el agua contenida en la pasta se filtre a través de la malla de la tela tejida y también, con ello, se puede mantener la propiedad de anclaje entre la tela tejida y la pasta.

Preferentemente, la tela tejida de politereftalato de etileno tiene un módulo en la dirección longitudinal (en la dirección del eje largo) de 2 a 12 N/5 cm y un módulo en la dirección horizontal (en la dirección del eje corto) de 2 a 8 N/5 cm (el módulo según se mide de acuerdo con JIS L 1018: 1999). Cuando el módulo es inferior a 2 N/5 cm (en la dirección longitudinal) o 2 N/5 cm (en la dirección horizontal), cuando se aplica la pasta, la tela tejida se extiende, y así el adhesivo puede filtrarse a través de la malla y, por lo tanto, puede disminuir la función como parche de gel. Cuando el módulo es superior a 12 N/5 cm (en la dirección longitudinal) u 8 N/5 cm (en la dirección horizontal), la propiedad de expansión puede ser insuficiente y por tanto, puede resultar difícil que el parche de gel resultante siga la expansión de la piel cuando se aplica el parche de gel en una porción que se flexiona.

La capa adhesiva contiene una sustancia fisiológicamente activa, un polímero (met) acrílico soluble en agua, agua, un tensioactivo y poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), y el tensioactivo descrito comprende un éster de ácido monograso de polietilen glicol.

La sustancia fisiológicamente activa puede ser una sustancia que tiene una característica de absorción percutánea que presenta su actividad farmacológica cuando se administra en el cuerpo de un sujeto. La sustancia fisiológicamente activa puede ser una sustancia soluble en agua o una sustancia soluble en grasa. Dado que la capa adhesiva de un parche de gel contiene una gran cantidad de agua, la sustancia fisiológicamente activa es preferentemente una sustancia soluble en agua. Cuando la sustancia fisiológicamente activa es una sustancia soluble en grasa, la sustancia fisiológicamente activa puede ser una sustancia que tiene la acción de un tensioactivo. Entre los ejemplos de sustancia fisiológicamente activa se incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides, o sus ésteres, como felbinac, flurbiprofeno, diclofenaco, diclofenaco sódico, salicilato de metilo, salicilato de glicol, indometacina, cetoprofeno e ibuprofeno; agentes antihistamínicos, como difenhidramina y clorfeniramina; analgésicos como aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno y loxoprofeno sódico; anestésicos locales, como lidocaína y dibucaína; relajantes musculares, como cloruro de suxametonio; agentes antifúngicos, como clotrimazol; agentes antihipertensivos, como clonidina; vasodilatadores, como nitroglicerina y dinitrato de isosorbida; preparaciones vitamínicas, como vitamina A, vitamina E (tocoferol), acetato de tocoferol, vitamina K, octotiamina y butirato de riboflavina; prostaglandinas; escopolamina; fentanilo; extractos de chile; y amidas de ácido nonílico. Para la sustancia fisiológicamente activa, es posible utilizar un solo tipo de la misma o dos o más tipos de la misma en combinación.

Por otra parte, la capa adhesiva puede contener componentes derivados de la fruta, como extracto de escaramujo, extracto de naranja, zumo de naranja, extracto de frambuesa, extracto de kiwi, extracto de pepino, extracto de gardenia, extracto de pomelo, extracto de espinillo común, extracto de pimienta japonesa, extracto de espinillo blanco, extracto de enebro, extracto de jojoba, extracto de *Lansium domesticum*, extracto de tomate, extracto de uva, extracto de lufa, zumo de limón, extracto de manzana, zumo de manzana, extracto de limón y zumo de limón; extracto de placenta soluble en agua; alantoína; lecitina; aminoácidos; ácido cójico; proteínas; hormonas; extractos placentarios; ingredientes extraídos de varios tipos de hierbas medicinales como aloe y regaliz; y extractos y sustancias como extracto de *Angelica keiskei*, extracto de aguacate, extracto de hoja de hortensia dulce, extracto de malvaisco, extracto de árnica, extracto de Ginkgo, extracto de agua de anís, extracto de cúrcuma, extracto de té oolong, extracto de *Scutellaria baicalensis*, extracto de corteza de felodendro, extracto de malta de cebada, extracto de mostaza holandesa, extracto de algas, lecitina hidrolizada, harina de trigo hidrolizada, seda hidrolizada, extracto de manzanilla, extracto de flor de *Arteminsa capillaris*, extracto de regaliz, extracto de *H. safadriffa*, guanosina, extracto de Kumazasa (*Sasa albo-marginata*), extracto de avellana, extracto de clematis, extracto de levadura, extracto de bardana, extracto de consuelda, extracto de arándano, extracto de raíz roja de thorowax, extracto de cordón umbilical, extracto de salvia, extracto de *Saponaria officinalis*, extracto de bambú Sasa, extracto de fruta *Crataegus cuneata*, extracto de seta shiitake, extracto de rehmania, extracto de Shikon, extracto de tilo, extracto de Shimotsukeso (*Filipendula multijugak*), extracto de cáalamo aromático, extracto de abedul, extracto de *Equisetum arvense*, extracto de madreSelva *Lonicera japonica*, extracto de *Hedera helix*, extracto de *Crataegus oxyacantha*, extracto de *Sambucus nigra*, extracto de *Achillea millefolium*, extracto de menta, extracto de malva, extracto de *Swertia japonica*, extracto de jojoba, extracto de tomillo, extracto de clavo, extracto de *Imperata cilindrica*, extracto de cáscara de *Citrus unshiu*, extracto de corteza de *Aurantii Amari*, extracto de *Houttuynia cordata*, extracto de Natto (alubias de soja fermentada), extracto de zanahoria, extracto de Rosa multiflora, extracto de hibisco, extracto de tubérculo *ophiopogon*, Extracto de perejil, miel, extracto de *Parietaria officinalis*, extracto de *Isodon japonicus*, bisabolol, extracto *Tussilago Farfara*, extracto de *Petasitas japonica miq.*, extracto de Hoelen, extracto de ruscus, propóleo, extracto de menta, extracto de tilo, extracto de lúpulo, extracto de pino, extracto de castaño de Indias, extracto de *Lysichitum camtschaticense*, extracto de *Sapindus mukurossi*, extracto de hoja de melocotón, extracto de *Centaurea cyanus*, extracto de eucalipto, extracto de cidro, extracto de abrotano, extracto de lavanda, extracto de lechuga, extracto de *Astragalus sinicus*, extracto de rosa, extracto de romero, extracto de camomila común y extracto de jalea real.

El polímero (met)acrílico soluble en agua es un polímero obtenido por polimerización de un compuesto que contiene un grupo (met)acrilóilo que tiene un grupo funcional que presenta solubilidad en agua (grupo hidrófilo) y que presenta propiedades adhesivas cuando se incluye el polímero (met)acrílico soluble en agua con agua en la capa adhesiva. El polímero (met)acrílico soluble en agua es por ejemplo un polímero obtenido por polimerización de un ácido poliacrílico o un producto neutralizado del mismo, o un compuesto que tiene un grupo (met)acrilóilo, como éster del ácido (met)acrílico que tiene un grupo hidrófilo y amida de ácido (met)acrílico que tiene un grupo

hidrófilo. Por otra parte, los polímeros (met)acrílicos solubles en agua pueden ser un homopolímero obtenido a partir de un compuesto que tiene un grupo (met)acrilóilo de un tipo o un copolímero obtenido de un compuesto que tiene grupos (met)acrilóilo de dos tipos o más.

5 El grupo hidrófilo puede ser cualquiera entre un grupo hidrófilo catiónico, un grupo hidrófilo aniónico y un grupo hidrófilo no iónico. Entre los ejemplos del grupo hidrófilo catiónico se incluyen amonio cuaternario, y entre los ejemplos del grupo hidrófilo aniónico se incluyen un grupo carboxi, un grupo sulfónico y un grupo fosfato, y entre los ejemplos del grupo hidrófilo no iónico se incluyen un grupo hidroxilo y un grupo amino. El término "grupo (met)acrilóilo" significa un grupo acrilóilo o un grupo (met)acrilóilo, y el término "ácido (met)acrílico" se define de manera similar.

10 Preferentemente, el polímero (met)acrílico soluble en agua incluye ácido poliacrílico. El contenido de ácido poliacrílico en la capa adhesiva es preferentemente del 1 al 5 % en masa, más preferentemente del 2 al 6 % en masa, en relación con la masa de toda la capa adhesiva como referencia. Al ajustar el contenido del ácido poliacrílico a 1 % en masa o más, la conformabilidad y la retención de la forma de la capa adhesiva tienden a mejorar mucho más, y al ajustar el contenido del ácido poliacrílico a 5 % en masa o menos, la rigidez de la capa adhesiva tiende a no aumentar y la adherencia a la piel tiende a ser mayor.

20 El polímero (met)acrílico soluble en agua puede incluir preferentemente un poliacrilato neutralizado. El poliacrilato neutralizado puede ser un producto completamente neutralizado de ácido poliacrílico, un producto parcialmente neutralizado de ácido poliacrílico, o una mezcla de los mismos. El término "poliacrilato neutralizado" se refiere a una sal de un ácido poliacrílico y se puede utilizar por ejemplo una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio o una sal de amonio de los mismos.

25 Para el poliacrilato neutralizado, el poliacrilato parcialmente neutralizado es preferente por su alta adherencia inicial y adherencia temporal. En el poliacrilato neutralizado, en una cadena de polímero, una unidad estructural derivada del ácido acrílico y una unidad estructural derivada de la sal del ácido acrílico están presentes en una proporción arbitraria. Para el poliacrilato parcialmente neutralizado, es preferente utilizar un grupo carboxi en una cadena de polímero de la que se ha neutralizado de 20 a 80 % en moles.

30 El contenido de poliacrilato neutralizado en la capa adhesiva es preferentemente del 1 a 6 % en masa, más preferentemente de 2 a 6 % en masa, en relación con la masa de toda la capa adhesiva como referencia. Al ajustar el contenido del poliacrilato neutralizado al 1 % en masa o más, se puede obtener una excelente adherencia del poliacrilato neutralizado y al ajustar el contenido del poliacrilato neutralizado a 6 % en masa o menos, mejoran la conformabilidad y la retención de la forma de la capa adhesiva. El ácido poliacrílico y el poliacrilato neutralizado (preferentemente, el poliacrilato parcialmente neutralizado) se pueden utilizar en combinación, habiéndose descrito anteriormente el contenido adecuado de la sustancia correspondiente y el producto cuando se utilizan en combinación.

40 En el éster del ácido (met)acrílico que tiene un grupo hidrófilo, la porción de éster del ácido (met)acrílico es preferentemente un éster de ácido alquilo (met)acrílico. La porción alquilo es preferentemente alquilo de C1-10 y, más preferentemente, alquilo C1-8. En el éster del ácido (met)acrílico que tiene un grupo hidrófilo, el grupo hidrófilo está presente preferentemente en la porción alquilo.

45 La capa adhesiva contiene poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo). Si la capa adhesiva de un parche de gel convencional tiene un peso ligero, puede disminuir fácilmente el contenido de agua y la adherencia puede disminuir fácilmente. Por otro lado, en la presente realización, cuando la capa adhesiva contiene poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), tiende a mantenerse fácilmente una excelente adherencia, una vez transcurrido un largo período de tiempo, incluso si la masa de la capa adhesiva es relativamente pequeña.

50 El poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) es preferentemente una emulsión acuosa que contiene agua como medio. Asimismo, la emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) es preferentemente una emulsión que contiene éter nonil fenílico de poli(oxietileno) como agente tensioactivo o coloide protector. El residuo en la evaporación (contenido no volátil) calentando a una temperatura más alta que el punto de ebullición del medio (por ejemplo, calentando a 105 °C durante 3 horas) es preferentemente de 57 a 61 %. Los ejemplos de dicha emulsión incluyen NIKASOL TS-620 (nombre comercial, un producto de NIPPON CARBIDE Industries Co., Inc.). De acuerdo con las normas japonesas de inserciones en envases médicos (2013), cuando se evapora y se seca el NIKASOL TS-620 en un baño de agua y se seca el producto resultante a 105 °C durante 3 horas, la cantidad del residuo en la evaporación es de 57 a 61 %.

60 El parche de gel de la presente realización contiene agua en la capa adhesiva. Dado que la capa adhesiva contiene agua, mejora la permeabilidad de la piel del fármaco y presenta su acción farmacológica con mayor eficacia.

El contenido de agua es preferentemente de 10 a 90 % en masa, más preferentemente de 15 a 88 % en masa, y aún más preferentemente de 18 a 85 % en masa en relación con la masa de la capa adhesiva como referencia.

65

El tensioactivo comprende un éster de ácido monograso de polietilen glicol. Si la sustancia fisiológicamente activa es una sustancia soluble en grasa, mediante la combinación de un éster de ácido monograso de polietilen glicol, se puede formar fácilmente una micela o una emulsión y se mejora la solubilidad aparente de la sustancia fisiológicamente activa para la capa adhesiva.

5 El tensioactivo comprende un éster de ácido monograso de polietilen glicol. El ácido graso que constituye el éster de ácido monograso descrito es preferentemente un ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono. Entre los ejemplos de ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono se incluyen ácido láurico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido vaccénico, 10 ácido linoleico y ácido linolénico, y el ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono es preferentemente ácido margárico, ácido esteárico o ácido oleico. Un tensioactivo particularmente preferente es polietilen glicol de ácido monoesteárico o monooleato de polioxietilen sorbitano.

15 El pH de la capa adhesiva es preferentemente de 4,7 a 5,1, y más preferentemente de 4,9 a 5,1. Al ajustar el pH a 4,7 o más, disminuye la irritación en la piel y, al ajustar el pH a 5,1 o más bajo, se puede mejorar la conformabilidad y la retención de la forma del parche de gel. Particularmente, si el tejido base es tela tejida, en particular, si el tejido base es tejido de punto, el agua puede filtrarse desde la capa adhesiva durante la formación de la capa adhesiva, pero si el pH es de 4,9 a 5,1, la filtración tiende a evitarse. Adviértase que es posible medir el pH haciendo referencia al método de medición del pH según el método de ensayo general de la Farmacopea japonesa y utilizando un electrodo de vidrio compuesto y diluyendo una muestra con agua purificada 20 veces, por ejemplo.

20 La masa de la capa adhesiva puede ser de 214 a 1000 g/m², de 400 a 1000 g/m², o de 400 a 650 g/m². Al ajustar preferentemente la masa de la capa adhesiva en el intervalo de 400 a 650 g/m², se puede obtener una excelente sensación de adaptabilidad excelente y se puede obtener la adherencia durante un período de tiempo más largo. Si se ajusta la masa de la capa adhesiva dentro del intervalo descrito, el espesor de todo el parche de gel se puede reducir para que sea delgado, de modo que el parche de gel pueda seguir fácilmente la piel y, además, dado que la filtración desde las partes periféricas puede ser reducida cuando se une, el parche de gel tiende a no desprenderse fácilmente.

30 Se pueden añadir otros componentes a la capa adhesiva, como un agente solubilizante, un agente de reticulación, un agente hidratante, un agente refrescante, un estabilizador, un polvo inorgánico, un agente colorante, un agente aromatizante y un regulador de pH.

35 El agente solubilizante se agrega para que los componentes contenidos en la capa adhesiva no precipiten. Entre los ejemplos de agente solubilizante se incluyen crotamitón; N-metilpirrolidona; polialquilen glicoles, como polietilen glicol (PEG) y polibutilen glicol; poli(alcoholes de vinilo); y ésteres de ácido graso, como miristato de isopropilo y adipato de dietilo. Para los agentes solubilizantes, se puede utilizar uno en solitario o dos o más de ellos en combinación. El contenido del agente solubilizante es preferentemente de 0,1 a 10 % en masa en relación con la masa de la capa adhesiva como referencia.

40 Se añade el agente de reticulación para ajustar la reacción de reticulación del polímero (met)acrílico soluble en agua, pudiéndose ajustar el seguimiento del parche de gel a la piel ajustando el contenido del agente de reticulación. Para el agente de reticulación, se pueden utilizar los agentes que se emplean generalmente como parche de gel.

45 El agente hidratante no está particularmente limitado y puede utilizarse un agente capaz de evitar la evaporación de la humedad de la capa adhesiva a lo largo del tiempo. Entre los ejemplos del agente hidratante incluyen gelatinas y alcoholes polihídricos como sorbitol, glicerina, etilen glicol, propilen glicol, butanodiol y parafina líquida. Para los agentes hidratantes, se puede utilizar uno de ellos en solitario o dos o más de ellos en combinación. El contenido del agente hidratante es preferentemente del 3 al 70 % en masa en relación con la masa de la capa adhesiva como referencia.

50 El agente refrescante produce una sensación fresca y refrescante para el consumidor que utiliza el parche de gel, y el agente refrescante puede incluir aroma. Entre los ejemplos del agente refrescante se incluyen timol, 1-mentol, dl-mentol, 1-isopulegol y esencia de menta, siendo preferente usar 1-mentol. El contenido del agente refrescante es preferentemente de 0,5 a 3 % en masa en relación con la masa de la capa adhesiva como referencia.

55 El agente estabilizante mejora la estabilidad de conservación de las sustancias fisiológicamente activas contra la luz (luz ultravioleta (UV), en particular), el calor o el oxígeno. Los ejemplos del agente estabilizante incluyen oxibenzona, dibutilhidroxitolueno (BHT), edetato de sodio, agente absorbente de UV (p.ej., un derivado de dibenzoil metano). El contenido del agente estabilizante es preferentemente de 0,01 a 1 % en masa en relación con la masa de la capa adhesiva como referencia.

60 Se añade el polvo inorgánico para ajustar la adherencia obtenida cuando se utiliza el parche de gel. Entre los ejemplos de polvo inorgánico se incluyen alúmina, sílice ligera, óxido de titanio y silicato de aluminio sintético. El

65

contenido del polvo inorgánico es preferentemente de 0,1 a 10 % en masa en relación con la masa de la capa adhesiva como referencia.

5 El parche de gel de la presente realización comprende además una lámina desprendible en una superficie opuesta a la superficie de la capa de adhesivo que está en contacto con el tejido de base.

10 La lámina desprendible está estratificada sobre la superficie opuesta al tejido base de la capa adhesiva. Dado que se proporciona la lámina desprendible, se puede evitar la disminución del contenido de agua en la capa adhesiva durante el almacenamiento y se puede evitar la adherencia de polvo en la capa adhesiva.

15 El material de la lámina desprendible no está particularmente limitado y se puede utilizar un revestimiento como el que emplean generalmente las personas expertas en la materia. Entre los ejemplos de material para la lámina desprendible se incluyen polietileno, polipropileno, politereftalato de etileno y papel, y se puede emplear uno de ellos en solitario o dos o más de ellos en combinación. El material de la lámina desprendible es preferentemente polipropileno o politereftalato de etileno.

20 El parche de gel se puede almacenar en el interior de una bolsa. Al almacenar el parche de gel dentro de una bolsa, se puede evitar la disminución del contenido de agua en la capa adhesiva durante el almacenamiento y se puede evitar la adherencia de polvo en la capa adhesiva.

25 El parche de gel de la presente realización se puede producir del siguiente modo. En primer lugar, se mezclan suficientemente la sustancia fisiológicamente activa, el polímero (met)acrílico soluble en agua, agua, el tensioactivo y poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) para preparar una pasta. Se extiende uniformemente la pasta obtenida sobre la lámina desprendible y se estratifica el tejido base encima para obtener el parche de gel. Debe advertirse que el parche de gel también se puede producir extendiendo la pasta sobre el tejido base y estratificando después la lámina desprendible encima.

30 Asimismo, la presente invención proporciona un método para producir un parche de gel que comprende un tejido base, una capa adhesiva y una lámina desprendible en este orden, comprendiendo el método de producción formar una capa adhesiva a partir de una pasta adhesiva obtenida mezclando una sustancia fisiológicamente activa, un polímero (met)acrílico soluble en agua, agua, un agente tensioactivo y poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), donde el agente tensioactivo comprende un éster de ácido monograso de polietilén glicol.

35 Es preferente que el poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) se derive de una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo). Es preferente que el polímero (met)acrílico soluble en agua contenga un ácido poliacrílico o un poliacrilato neutralizado. El éster de ácido graso de polietilén glicol contiene un éster de ácido monograso de polietilén glicol. Es preferente que el ácido graso que constituye el monoéster de ácido graso comprenda un ácido graso que tiene de 12 a 18 y es más preferente que el ácido graso comprenda ácido esteárico o ácido oleico.

40 La presente invención también proporciona un método para evitar un aumento en la fuerza de pelado del revestimiento con el tiempo de un parche de gel que comprende un tejido base, una capa de parche y una lámina desprendible en este orden, comprendiendo el método de supresión una etapa de formación de una capa adhesiva a partir de una pasta obtenida mezclando una sustancia fisiológicamente activa, un polímero (met)acrílico soluble en agua, agua, un tensioactivo y poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), donde el tensioactivo comprende un éster de ácido monograso de polietilén glicol.

45 Es preferente que el poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) se derive de una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo). Es preferente que el polímero (met)acrílico soluble en agua contenga un ácido poliacrílico o un poliacrilato neutralizado. El éster de ácido graso de polietilén glicol contiene un éster de ácido monograso de polietilén glicol. Es preferente que el ácido graso que constituye el monoéster de ácido graso comprenda un ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono y es más preferente que el ácido graso comprenda ácido esteárico o ácido oleico.

55 Ejemplo

(Preparación del parche de gel)

60 Tal como se muestra en la Tabla 1, se mezclaron suficientemente los componentes para preparar una pasta. Se extendió uniformemente la pasta obtenida sobre la lámina desprendible, se estratificó un tejido base encima y se desprendió la lámina desprendible para obtener los parches de gel de los Ejemplos 1, 2 y los Ejemplos comparativos 1 a 3. Debe advertirse que para el poli(acrilato de metilo)/acrilato de 2-etilhexilo, se utilizó NIKASOL TS-620 (nombre comercial, un producto de NIPPON CARBIDE Industries Co., Inc.).
[Tabla 1]

65 El Ejemplo 2 y los Ejemplos Comparativos 1-3 son ejemplos de referencia.

	Ejemplo 1	Ejemplo 2		
1-Mentol	1	1		
Salicilato de glicol	2	2		
Acetato de tocoferol	1	1		
Gelatina	2,5	2,5		
Poliacrilato parcialmente neutralizado	3	3		
Ácido poliacrílico	3,5	3,5		
Poli alcohol vinílico	2,5	2,5		
NIKASOL TS-620	8,35	8,35		
Monoestearato de PEG	0,5	0		
Aceite de ricino hidrogenado POE	0	0		
Polisorbato 80	0	0,5		
Agente de reticulación	0,55	0,55		
D-sorbitol	7	7		
Glicerina	23	23		
Otros ingredientes	1,02	1,02		
Agua purificada	44,08	44,08		
Total	100	100		
	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	
1-Mentol	1	1	1	
Salicilato de glicol	2	2	2	
Acetato de tocoferol	1	1	1	
Gelatina	2,5	2,5	2,5	
Poliacrilato parcialmente neutralizado	3	3	3	
Ácido poliacrílico	3,5	3,5	3,5	
Poli alcohol vinílico	2,5	2,5	2,5	
NIKASOL TS-620	0	8,35	8,35	
Monoestearato de PEG	0	0	0	
Aceite de ricino hidrogenado POE	0	0	0,5	
Polisorbato 80	0	0	0	
Agente de reticulación	0,55	0,55	0,55	
D-sorbitol	7	7	7	
Glicerina	23	23	23	
Otros ingredientes	1,02	1,02	1,02	
Agua purificada	52,93	44,58	44,08	
Total	100	100	100	

(Evaluación)

5 El parche de gel obtenido se cortó de manera que su ancho fuera de 2,5 cm, y la carga requerida para desprenderlo cuando se desprendió el parche de gel a una velocidad constante de 300 mm/min utilizando una máquina de prueba de tracción tipo Tensilon (nombre comercial: RTA -100, un producto de A&D Company, Limited).

10 En la Tabla 2 se muestran los resultados. En el parche de gel del Ejemplo Comparativo 3 que contenía poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) en la capa adhesiva, la fuerza de pelado del revestimiento aumentó en comparación con el parche de gel del Ejemplo Comparativo 1. Por otro lado, en los parches de gel de los Ejemplos 1 y 2, en los que la capa adhesiva contenía además polietilén glicol (PEG) de ácido monoesteárico o polisorbato 80 además de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo), la fuerza de pelado del revestimiento fue la misma que la del parche de gel del Ejemplo comparativo 1.

15 [Tabla 2]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2		
Fuerza de pelado del revestimiento (N/25 mm)	0,072	0,085		
	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	
Fuerza de pelado del revestimiento (N/25 mm)	0,08	0,112	0,13	

20 En lugar del glicol de ácido salicílico y el acetato de tocoferol en el Ejemplo 1, se combinaron felbinaco, cetoprofeno y diclofenaco sódico de modo que la masa de los mismos fuera del 3 % en relación con la masa de la capa adhesiva completa para obtener los parches de gel de los Ejemplos 3 a 5.

Se midió la fuerza de pelado del revestimiento para los parches de gel de los Ejemplos 3 a 5 y se obtuvieron resultados similares a los del Ejemplo 1.

(Preparación del parche de gel)

5 De acuerdo con la composición descrita en la Tabla 3, se mezclaron suficientemente los componentes para preparar una pasta. Se extendió uniformemente la pasta resultante sobre una lámina desprendible y se estratificó un tejido de base encima, seguido del pelado de la lámina desprendible para obtener cada uno de los parches de gel del Ejemplo 6 y del Ejemplo comparativo 4. Debe advertirse que se utilizó NIKASOL TS-620 (nombre comercial, fabricado por NIPPON CARBIDE INDUSTRIES CO., INC.) como poli(acrilato de metilo/poli(acrilato de 2-etilhexilo).

[Tabla 3]

	Ejemplo 6	Ejemplo comparativo 4
1-Mentol	0,3	0,3
Gelatina	2,5	2,5
Poliacrilato parcialmente neutralizado	4	4
Alcohol de polivinilo	2,5	2,5
NIKASOL TS-620	17	0
Monoestearato de PEG	0,5	0,5
Agente de reticulación	1	1
Glicerina	33	30
Otros ingredientes	6,2	4,2
Agua purificada	33	55
Total	100	100

15 (Evaluación): se fijaron en la piel de 10 sujetos de ensayo los parches de gel del Ejemplo 6 y el Ejemplo comparativo 4 y se midió con el tiempo la temperatura de la piel adherida. En la Tabla 4, se muestran los resultados. Debe advertirse que las temperaturas descritas en la Tabla 4 son los valores promedio de los sujetos de ensayo. Con la comparación de los valores más bajos de las temperaturas de la piel antes de fijarse y los valores más bajos de las temperaturas de la piel después de fijarse, se calculó la diferencia como "reducción de la temperatura corporal". Se registraron los valores obtenidos al dividir los valores de "reducción de la temperatura corporal" por el contenido de humedad de los parches de gel como "reducción de la temperatura corporal por unidad de humedad".

20 El parche de gel del Ejemplo 6 tuvo el efecto de una "reducción de la temperatura corporal por unidad de humedad" aproximadamente 1,3 veces más alta que la del parche de gel del Ejemplo Comparativo 4 y redujo eficientemente las temperaturas de la piel del sujeto de ensayo.

[Tabla 4]

	Ejemplo 6	Ejemplo comparativo 4
Temperatura [°C] (antes de fijación)	34,78	34,8
Temperatura [°C] (el valor más bajo después de fijación)	31,49	30,57
Reducción de la temperatura corporal [°C]	3,29	4,23
Reducción de la temperatura corporal por unidad de humedad	0,0997	0,0769
	1,296	1

REIVINDICACIONES

1. Un parche de gel que comprende un tejido base, una capa adhesiva y una lámina desprendible en este orden, donde
5 la capa adhesiva comprende una sustancia fisiológicamente activa, un polímero (met)acrílico soluble en agua, agua, un tensioactivo y poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y el tensioactivo comprende un éster de ácido monograso de polietilen glicol.
2. El parche de gel de acuerdo con la reivindicación 1, donde el poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) se
10 deriva de una emulsión de poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo).
3. El parche de gel de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el polímero (met)acrílico soluble en agua comprende ácido poliacrílico o un poliacrilato neutralizado.
- 15 4. El parche de gel de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ácido graso que constituye el éster de ácido monograso es un ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono.
- 20 5. El parche de gel de acuerdo con la reivindicación 4, donde el ácido graso que tiene de 12 a 18 átomos de carbono comprende ácido esteárico o ácido oleico.