

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 027**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/618 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2007 PCT/JP2007/065067**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2008 WO08016077**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2007 E 07791748 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2047845**

54 Título: **Preparación adhesiva**

30 Prioridad:

04.08.2006 JP 2006213670

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TSURUDA, KIYOMI;
YAMASOTO, SHINJI;
SHOHO, KOUKI y
NAKANISHI, MASARU

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 755 027 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

Preparación adhesiva

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación adhesiva que contiene salicilato de metilo.

Técnica anterior

10

Hasta ahora, generalmente, se han utilizado analgésicos antiinflamatorios para uso externo, que se suplementan con un agente antiinflamatorio no esteroideo, como por ejemplo, un compuesto a base de ácido salicílico (p.ej., salicilato de metilo), indometacina, diclofenaco o cetoprofeno, y con l-mentol como agente refrigerante, independientemente de los parches sustancialmente desprovistos de humedad en un adhesivo o cataplasmas que

15

contienen humedad en un adhesivo. Sin embargo, las preparaciones adhesivas que contienen salicilato de metilo tienen espacio para mejorarse por lo que respecta a los efectos analgésicos, incluso aunque se utilicen con mucha frecuencia.

20

Los documentos que no son de patente 1 y 2 han notificado la medición de la concentración en plasma de salicilato de metilo, cuando se aplicó una preparación adhesiva suplementada con salicilato de metilo a un ser humano. De estos documentos, el documento no de patente 1 divulga que la concentración en plasma de salicilato de metilo apenas se elevó cuando se aplicaron dos piezas de preparación adhesiva suplementada con 74,88 mg/pieza de salicilato de metilo a un ser humano, y que se obtuvo una concentración en plasma de salicilato de metilo de aproximadamente 30 ng/ml, cuando se aplicaron ocho piezas de dicha preparación adhesiva a un ser humano.

25

La patente japonesa JP 2006/045101 divulga preparaciones adhesivas que comprenden salicilato de metilo en una cantidad de 10 % en masa o más de la capa adhesiva.

30

Documento no de patente 1: Journal of Clin Pharmacol 2004; 44: 1151-1157.

Documento no de patente 2: Journal of chromatography, B, Biomedical sciences and applications, Jun, 11, 1999, 729 (1-2); 163-71.

Divulgación de la invención

35

Tal como se puede deducir de la descripción del documento no de patente 1, la concentración en plasma sirve como índice para la absorción percutánea y, por lo tanto, las preparaciones adhesivas anteriores suplementadas con salicilato de metilo presentaron una absorción percutánea insuficiente y, como resultado, no produjeron suficientes efectos analgésicos antiinflamatorios.

40

Para obtener suficiente absorción percutánea, es posible, tal como se describe en el Documento no de patente 1, que se apliquen simultáneamente varias preparaciones de adhesivo o que se aplique una preparación adhesiva a un área grande. Sin embargo, este enfoque no es práctico si se tiene en cuenta la carga sobre la piel. Por otro lado, también es posible que una preparación adhesiva se suplemente con una alta concentración de salicilato de metilo. Sin embargo, el salicilato de metilo es una sustancia volátil. Por lo tanto, incluso aunque se suplemente una preparación adhesiva habitual con una alta concentración de salicilato de metilo, es difícil mantener el salicilato de metilo en una alta concentración en la preparación adhesiva, debido a la volatilización. Además, el propio salicilato de metilo actúa como plastificante. Por lo tanto, incluso aunque se suplemente una preparación adhesiva con una gran cantidad de salicilato de metilo, la flexibilidad de la preparación adhesiva, en particular, la capa adhesiva de la misma, puede alterarse debido a la posterior volatilización. Dicha preparación adhesiva presenta el problema de que la flexibilidad o las propiedades de aplicación de la preparación adhesiva resultan difíciles de controlar.

50

La presente invención se ha completado teniendo en cuenta los problemas descritos. Específicamente, un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación adhesiva que, aunque contiene una alta concentración de salicilato de metilo en un adhesivo, puede mantener el salicilato de metilo en una alta concentración en el adhesivo, tiene propiedades de aplicación favorables y puede ser absorbido percutáneamente de forma estable.

55

El objeto mencionado se consigue a través de una preparación adhesiva de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta.

60

Específicamente, la presente invención proporciona una preparación adhesiva que comprende un soporte estirable y una capa adhesiva estratificada sobre al menos un lado del soporte, donde el soporte estirable comprende una tela tejida de enclavamiento sometida a un proceso de prensado,

65

donde la capa adhesiva comprende 10 % en masa o más de salicilato de metilo con respecto a la masa total de la capa; 1 % en masa o más de l-mentol con respecto a la masa total de la capa; un elastómero termoplástico seleccionado entre copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno; un plastificante seleccionado entre parafina líquida y polibuteno líquido; y un pegamento seleccionado entre una resina a base de colofonia y/o

una resina a base de petróleo, y en donde

toda la preparación adhesiva tiene permeabilidad a la humedad del 1 a 350 g/m²·24 h medidos a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa de 90 % y el salicilato de metilo tiene un AUC₀₋₂₄ en plasma que oscila entre 3,0 y 60,0 ng·h/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, y el ácido salicílico como metabolito del salicilato de metilo tiene un AUC₀₋₂₄ en plasma que oscila entre 5000 a 13000 ng·h/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, cuando la preparación adhesiva se aplica a la piel humana durante 8 horas, de manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva es de 50 a 300 g/m² y un área de contacto es de 280 cm². En este contexto, las concentraciones en plasma del fármaco y el metabolito se miden por ejemplo de acuerdo con la guía de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (Guía para la industria = Validación del método bioanalítico). Es preferente que el intervalo de valores máximo a mínimo del valor numérico en una población en la que se ha realizado la medición del AUC₀₋₂₄ sea de 3 a 200 ng/h/ml (preferentemente, de 3 a 140 ng/h/ml), más preferentemente de 6 a 60 ng/h/ml para el AUC₀₋₂₄ en plasma del salicilato de metilo y 2500 a 25000 ng/h/ml (preferentemente, de 2800 a 25000 ng/h/ml, más preferentemente 2900 a 24000 ng/h/ml) para el AUC₀₋₂₄ en plasma del ácido salicílico como metabolito del salicilato de metilo. El intervalo numérico de la "media ± desviación típica" utilizado en el presente documento significa que la distribución de datos individuales sigue la distribución normal, y aproximadamente el 68 % de la misma entra dentro del intervalo numérico de la "media ± desviación típica". Más específicamente, significa que aproximadamente el 95 % de los datos individuales entra dentro del intervalo numérico de la "media ± doble desviación típica".

La preparación adhesiva de la presente invención tiene el soporte en particular y la permeabilidad a la humedad dentro de un intervalo en particular. Por lo tanto, la preparación adhesiva de la presente invención tiene buenas propiedades de seguimiento de la piel y puede mantener favorablemente las propiedades de aplicación. Por otra parte, la preparación adhesiva de la presente invención, aunque se suplementa con la alta concentración de salicilato de metilo, suprime la volatilización del salicilato de metilo y puede ser absorbida de forma percutánea de forma estable.

De acuerdo con la preparación adhesiva de la presente invención, el AUC₀₋₂₄ en plasma de salicilato de metilo y su metabolito ácido salicílico, que es una sustancia que presenta efectos analgésicos antiinflamatorios, se pueden mantener dentro de intervalos particulares y se pueden mejorar suficientemente los efectos analgésicos antiinflamatorios locales. Específicamente, de acuerdo con la preparación adhesiva de la presente invención, el salicilato de metilo puede tener un AUC₀₋₂₄ en plasma que oscila entre 3,0 a 60,0 ng/h/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, y el ácido salicílico puede tener un AUC₀₋₂₄ en plasma en el intervalo de 5000 a 13000 ng/h/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, cuando se aplica la preparación adhesiva en la piel humana durante 8 horas, de manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva es de 50 a 300 g/m² y el área de contacto es de 280 cm².

Además, de acuerdo con la preparación adhesiva de la presente invención, la C_{max} en plasma del salicilato de metilo y el ácido salicílico se pueden mantener dentro de intervalos particulares, y los efectos analgésicos antiinflamatorios locales se pueden mejorar suficientemente. Específicamente, de acuerdo con la preparación adhesiva de la presente invención, el salicilato de metilo puede tener una C_{max} en plasma que oscila entre 2,0 y 40,0 ng/ml por lo que respecta a de media ± desviación típica, y el ácido salicílico puede tener una C_{max} en plasma que oscila entre 700 y 2000 ng/ml por lo que respecta a de la media ± desviación típica cuando se aplica la preparación adhesiva en la piel humana durante 8 horas, de manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva es de 50 a 300 g/m² y el área de contacto es 280 cm². En este contexto, las concentraciones en plasma del fármaco y el metabolito se miden por ejemplo de acuerdo con la guía de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (Guía para la industria = Validación del método bioanalítico). Es preferente que el intervalo de valores máximo a mínimo del valor numérico en una población en la que se ha medido la C_{max} sea de 2 a 150 ng/ml (preferentemente, de 2 a 130 ng/ml, más preferentemente de 2 a 125 ng/ml) para la C_{max} en plasma del salicilato de metilo y de 300 a 4500 ng/ml (preferentemente, de 300 a 3000 ng/ml, más preferentemente de 450 a 2700 ng/ml) para la C_{max} en plasma del ácido salicílico como un metabolito del salicilato de metilo.

La capa adhesiva de la presente invención contiene 1 % en masa o más de l-mentol con respecto a la masa total de la capa adhesiva. El l-mentol sirve como agente refrescante, al tiempo que el l-mentol en sí mismo tiene efectos analgésicos y también tiene el efecto de promover la absorción percutánea del principio activo. Por lo tanto, el l-mentol está contenido en el intervalo descrito anteriormente y, por lo tanto, también puede presentar efectos analgésicos locales, además del ácido salicílico. Asimismo, se promueve la absorción local percutánea del salicilato de metilo. Por lo tanto, los efectos analgésicos antiinflamatorios locales pueden mejorarse aún más.

De acuerdo con dicha preparación adhesiva, el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} en plasma de l-mentol se pueden mantener dentro de intervalos en particular y los efectos analgésicos antiinflamatorios locales pueden mejorarse aún más. Específicamente, de acuerdo con la preparación adhesiva, el l-mentol puede tener un AUC₀₋₂₄ en plasma que oscila entre 30,0 a 130,0 ng/h/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica y una C_{max} en plasma que oscila entre 5,0 y 20,0 ng/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, cuando se aplica la preparación adhesiva a una piel humana durante 8 horas, de manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva es de 50 a 300 g/m² y el área de contacto es de 280 cm². En este contexto, las concentraciones en plasma del fármaco y el

metabolito se miden por ejemplo de acuerdo con la guía de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (Guía para la industria = Validación del Método Bioanalítico). Es preferente que el intervalo de valores máximo a mínimo del valor numérico en una población en la que se ha realizado la medición del AUC₀₋₂₄ y la C_{max} en plasma del l-mentol sea de 10 a 300 g·h/ml (preferentemente, 10 a 280 ng/h/ml, más preferentemente de 13 a 220 ng/h/ml) para el AUC₀₋₂₄ en plasma y de 1 a 60 ng/ml (preferentemente, de 2 a 55 ng/ml, más preferentemente de 2 a 30 ng/ml) para C_{max} en plasma.

Para la preparación adhesiva de la presente invención, preferentemente la tela tejida de enclavamiento como soporte tiene un peso de 80 a 150 g/m². Si el peso entra dentro de este intervalo, no se filtra la base adhesiva a través de las puntadas de una tela de punto cuando se aplica el adhesivo en la tela de punto. Asimismo, se pueden mantener las propiedades de anclaje con la base adhesiva. Por lo tanto, pueden mejorarse aún más las propiedades de aplicación como la preparación adhesiva.

En la presente invención, la capa adhesiva contiene un elastómero termoplástico. El elastómero termoplástico es fácil de manejar y causa una irritación relativamente baja en la piel.

El elastómero termoplástico se selecciona entre un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno.

Preferentemente el contenido del elastómero termoplástico constituye de 25 % en masa a 50 % en masa de la masa total de la capa adhesiva. Si el contenido está dentro de este intervalo, la cohesión y retención de la forma de la capa adhesiva se puede mantener favorablemente. Por consiguiente, pueden obtenerse propiedades de aplicación favorables.

Dado que se puede impartir adherencia y flexibilidad apropiadas a la capa adhesiva, la capa adhesiva contiene una resina a base de colofonia y/o una resina a base de petróleo como pegamento. Preferentemente, el contenido de pegamento es 10 % en masa al 30 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva. Si el contenido se encuentra dentro de este intervalo, la adhesión de la capa adhesiva se puede mantener en un intervalo apropiado. Asimismo, es posible evitar que la preparación adhesiva resultante se desprenda cuando se aplica sobre la piel o que cause dolor cuando se despegas.

De acuerdo con la presente invención, la presente invención proporciona una preparación adhesiva que, a pesar de contener una alta concentración de salicilato de metilo en un adhesivo, puede mantener el salicilato de metilo en una alta concentración en el adhesivo, tiene buenas propiedades para la piel, escasa irritación de la piel y propiedades de aplicación favorables, se elimina la volatilización del salicilato de metilo y pueden absorberse de forma estable y percutánea.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama en el que se muestran los cambios en la concentración en plasma de ácido salicílico a lo largo del tiempo;

La Figura 2 es un diagrama que muestra los cambios en la concentración en plasma de salicilato de metilo a lo largo del tiempo;

La Figura 3 es un diagrama en el que se muestra los cambios en la concentración en plasma de l-mentol a lo largo del tiempo;

Mejor modo de realización de la invención

Una preparación adhesiva de la presente invención es una preparación adhesiva que comprende un soporte estirable y una capa adhesiva estratificada en sustancialmente toda la superficie en al menos un lado del soporte.

En primer lugar, se describirá el soporte estirable.

El soporte utilizado en la presente invención es una tela tejida de enclavamiento (incluyendo tela de punto) que se somete a un proceso de prensado y es preferentemente una tela tejida de enclavamiento (tela de punto) sometido a un proceso de prensado que tiene dos o más niveles de un hilo multifilamento de una resina sintética termoplástica. Esta tela de punto es suficientemente estirable. Por lo tanto, la preparación adhesiva de la presente invención puede seguir firmemente la piel sin desprenderse ni caerse cuando se aplica localmente, por ejemplo, cuando se aplica en las extremidades como el codo o la rodilla. Entre los ejemplos de material preferente para dicha tela de punto se incluyen los que comprenden un tipo o una combinación de dos o más tipos de materiales a base de poliéster, a base de polietileno y a base de polipropileno. Entre otros, es más preferente la tela tejida a base de poliéster (incluyendo tela de punto) que comprende politereftalato de etileno que interactúa menos con el fármaco.

Para la tela de punto como soporte, preferentemente su peso (peso por unidad de área) es de 80 a 150 g/m². Si el

5 peso está dentro de este intervalo, una base adhesiva (que se refiere al ingrediente que tiene adherencia entre los ingredientes que constituyen la capa adhesiva; lo mismo se aplica en adelante en la descripción) no se filtra a través de las puntadas de la tela de punto cuando el adhesivo descrito se aplica posteriormente sobre la tela de punto. Asimismo, se pueden mantener las propiedades de anclaje con la base adhesiva. De este modo, se puede mejorar la adherencia de la preparación adhesiva.

10 Además, preferentemente el soporte tiene un módulo longitudinal (módulo en la dirección del eje principal) de 2 a 12 N/5 cm y un módulo lateral (módulo en la dirección del eje secundario) de 2 a 8 N/5 cm medido de acuerdo con el método de JIS L1018. Cuando el soporte tiene un módulo inferior a 2 N/5 cm, el adhesivo tiende a filtrarse en las puntadas de la tela de punto debido a que se estira la tela de punto cuando se aplica, y tienden a reducirse las funciones como preparación adhesiva. Por otro lado, cuando el soporte tiene un módulo longitudinal superior a 12 N/5 cm o un módulo lateral superior a 8 N/5 cm, el soporte resultante es escasamente estirable. Asimismo, una es menos probable que una preparación adhesiva de este tipo siga la expansión de la piel cuando se aplica en un pliegue del cuerpo.

15 A continuación, se describirá la capa adhesiva.

20 La capa adhesiva de la presente invención comprende un adhesivo. Este adhesivo contiene un fármaco salicilato de metilo y una base adhesiva como ingredientes esenciales. El contenido de salicilato de metilo en la capa adhesiva es del 10 % en masa o más con respecto a la masa total de la capa adhesiva. La preparación adhesiva de la presente invención suplementada con esta concentración de salicilato de metilo tiene el soporte predeterminado y la permeabilidad a la humedad predeterminada que se muestra más adelante. Por consiguiente, la preparación adhesiva de la presente invención puede tener la concentración en plasma de cada fármaco que se describe más adelante y, por lo tanto, puede producir suficientes efectos analgésicos locales. Dado que la concentración en plasma del fármaco se puede mantener más preferentemente, preferentemente el contenido del salicilato de metilo es del 10 al 15 % en masa, más preferentemente, de 10 a 12 % en masa, con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

30 Además, para la preparación adhesiva de la presente invención, la capa adhesiva contiene además un 1 % en masa o más de l-mentol como fármaco contenido en la misma. El l-mentol en sí mismo tiene efectos analgésicos y también tiene el efecto de promover la absorción percutánea del salicilato de metilo. Por lo tanto, el l-mentol está contenido en este intervalo y, por lo tanto, los efectos analgésicos antiinflamatorios locales pueden mejorarse aún más.

35 La capa adhesiva puede contener una base adhesiva, adhesivos acrílicos, adhesivos a base de caucho (a excepción de los dos primeros adhesivos), adhesivos a base de poliuretano, adhesivos a base de silicona y adhesivos que comprenden una mezcla de los mismos.

40 La capa adhesiva comprende adhesivo a base de elastómeros termoplásticos que contienen un elastómero termoplástico y un pegamento. El elastómero termoplástico utilizado en el adhesivo a base de elastómeros termoplástico se puede seleccionar entre copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno y polibutadieno. Entre ellos, un adhesivo a base de elastómero termoplástico que comprende un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno es preferente desde el punto de vista de la cohesividad, la resistencia a la intemperie, la resistencia al envejecimiento y la resistencia química.

45 Los ejemplos de los copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno incluyen Cariflex TR-1107, TR-1111, TR-1112 y TR-1117 (todos de Shell Chemicals Ltd.), Quintac 3530, Quintac 3421 y Quintac 3570C (todos de Zeon Corp.), JSR SIS-5000 y JSR SIS-5002 (todos de Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.), Krayton D-KX401CS y D-1107CU (todos de Shell Chemicals Ltd.), y Solprene 428 (Phillip Petroleum Company). Se puede usar un tipo o una combinación de dos o más tipos de ellos.

50 Los ejemplos de adhesivos acrílicos incluyen un adhesivo en el que al menos un tipo de monómero (met)acrílico, como ácido (met)acrílico, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hidroxietilo, (met)acrilato de glicidilo y (met)acrilato de metoxietilo se polimerizan o copolimerizan en una relación de monómero que ejerce la adhesión a una temperatura de uso para la preparación adhesiva. Se puede utilizar un monómero (p.ej., acetato de vinilo) distinto de los monómeros (met)acrílicos como monómero para la copolimerización. Los propios adhesivos acrílicos suelen tener adherencia.

60 El adhesivo acrílico es preferentemente un copolímero que comprende un monómero de alta Tg (monómero que tiene una temperatura de transición vítrea por encima de la temperatura ambiente cuando está homopolimerizado) y un monómero de baja Tg (monómero que tiene una temperatura de transición vítrea por debajo de la temperatura ambiente cuando está homopolimerizado) en combinación. El ácido (met)acrílico que tiene polaridad y contribuye a una alta adhesividad es adecuado como monómero de alta Tg. El éster del ácido (met)acrílico que contiene un grupo alquilo que tiene de 4 a 12 (preferentemente, de 4 a 8) átomos de carbono (un átomo de hidrógeno en el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo) es adecuado como monómero de baja Tg.

65 Los ejemplos de adhesivos a base de caucho incluyen adhesivos a base de caucho naturales y adhesivos a base de

poliisobutileno. Los adhesivos a base de caucho naturales comprenden un caucho natural y un pegamento. Los adhesivos a base de poliisobutileno comprenden poliisobutileno que tiene diversos pesos moleculares y pueden suplementarse con diversos aditivos, si es necesario. Preferentemente particularmente el adhesivo que comprende poliisobutileno se utiliza como una mezcla con un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

5 Entre los ejemplos de los adhesivos a base de poliuretano se incluyen adhesivos de poliuretano alifáticos y adhesivos de poliuretano aromáticos. Entre los ejemplos de los adhesivos a base de silicona se incluyen un adhesivo que contiene un caucho de silicona en bruto, como, por ejemplo, un polímero de polidimetilsiloxano, polimetilvinilsiloxano o polimetilfenilsiloxano y una resina MQ (resina de silicona con una estructura tridimensional que comprende una "unidad M", como por ejemplo $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}_{1/2}$ y una "unidad Q", como SiO_2).

15 Preferentemente, el contenido de la base adhesiva (la cantidad total de la base adhesiva y el pegamento) deberá ser de 35 a 80 % en masa, más preferentemente de 40 a 75 % en masa, con respecto a la masa total de la capa adhesiva, desde el punto de vista de la cohesión y la retención de la forma de la capa adhesiva. Preferentemente el contenido del ingrediente (elastómero termoplástico o caucho natural), excepto el pegamento deberá ser de 25 a 50 % en masa, más preferentemente de 30 a 45 % en masa, con respecto a la masa total de la capa adhesiva. Si el contenido no alcanza el límite inferior descrito, la elasticidad tiende a debilitarse. Alternativamente, si el contenido excede el límite superior descrito, la retención de la forma tiende a ser escasa.

20 Los adhesivos a base de elastómeros termoplásticos o los adhesivos a base de caucho como base adhesiva contienen un pegamento para ejercer la adhesión. El pegamento es preferentemente una resina a base de colofonia y/o una resina a base de petróleo. Entre los ejemplos de la resina a base de colofonia se incluyen resina natural, colofonia desnaturalizada, éster de colofonia (p.ej., éster de glicerina de colofonia o éster de pentaeritritol de colofonia) y éster de colofonia hidrogenada (p.ej., éster de glicerina de colofonia hidrogenada o éster de pentaeritritol de colofonia hidrogenada). Entre otros, el éster de colofonia hidrogenado es preferente desde el punto de vista de la irritación de la piel y la resistencia al envejecimiento. El éster de glicerina de colofonia hidrogenado es particularmente preferente. Entre los ejemplos específicos de dicha resina a base de colofonia se incluyen Ester Gum H y Pinecrystal KE-100 y KE-311 (todos de Arakawa Chemical Industries, Ltd.) y Foral 85, Foral 105, Staybelite Ester 7 y Staybelite Ester 10 (todos de Rika-Hércules, Inc.). Se puede utilizar un tipo o una combinación de dos o 30 más tipos de ellos.

35 Además, ejemplos de la resina a base de petróleo incluyen resinas de petróleo sintéticas C5 (p.ej., copolímeros que comprenden al menos dos tipos de isopreno, ciclopentadieno, 1,3-pentadieno y 1-penteno; copolímeros que comprenden al menos dos tipos de 2-penteno y dicitopentadieno y resinas compuestas principalmente de 1,3-pentadieno), resinas de petróleo sintéticas C9 (p.ej., copolímeros que comprenden al menos dos tipos de indeno, estireno, metilindeno y α -metilestireno) y resinas de petróleo sintéticas a base de dicitopentadieno (p.ej., copolímeros con isopreno y/o 1,3-pentadieno compuestos principalmente de dicitopentadieno). Las resinas de petróleo sintéticas C9 son preferentes desde el punto de vista de la resistencia a la intemperie y la compatibilidad con la base adhesiva.

40 Además, los ejemplos de la resina de petróleo desde el punto de vista de otra clasificación incluyen resinas de petróleo alicíclicas (resinas de hidrocarburos alicíclicos, como por ejemplo resinas de hidrocarburos alicíclicos saturados), resinas de petróleo alicíclicas hidrogenadas, resinas de petróleo alifáticas (resinas de hidrocarburos alifáticos), resinas de petróleo alifáticas hidrogenadas y resinas aromáticas alifáticas hidrogenadas resinas de petróleo. Las resinas de petróleo alicíclicas y las resinas de petróleo hidrogenadas alicíclicas son preferentes desde el punto de vista de la adhesión, la compatibilidad con la base adhesiva y la resistencia al envejecimiento. Las resinas de petróleo hidrogenadas alicíclicas son particularmente preferentes. Entre los ejemplos específicos de dicha resina a base de petróleo se incluyen Arkon P70, Arkon P-90, Arkon P-100, Arkon P-115 y Arkon P-125 (todos de Arakawa Chemical Industries, Ltd.) y Escoretz 8000 (Esso Chemical Ltd.). Se puede utilizar un tipo o una 50 combinación de dos o más tipos de ellos.

55 El adhesivo puede contener además, además de la resina a base de colofonia y/o la resina a base de petróleo, otros tipos de pegamento, como por ejemplo resinas a base de terpeno, resinas a base de fenol y resinas a base de xileno.

60 La capa adhesiva se suplementa con 10 % en masa a 30 % en masa, preferentemente de 15 % en masa a 25 % en masa del pegamento, con respecto a la masa total de la capa adhesiva. Si el contenido descrito es inferior a 10 % en masa, se reducen fácilmente las propiedades físicas de adhesión y la preparación adhesiva resultante se desprende fácilmente cuando se aplica. Si el contenido supera el 30 % en masa, la preparación adhesiva resultante podría causar una irritación en la piel y podría causar dolor cuando se desprende.

65 La capa adhesiva en la preparación adhesiva de la presente invención puede contener un promotor de absorción, además del fármaco, la base adhesiva y el pegamento. Dicho promotor de absorción puede ser un compuesto cuyo efecto de promover la absorción en la piel ha sido reconocido hasta el momento. Entre su ejemplos se incluyen: (1) ácido graso, alcohol alifático, amida de ácido graso y éter de ácido graso que tiene 6 a 20 cadenas de carbono (pueden estar saturados o insaturados y pueden ser cíclicos, lineales o ramificados); (2) ácidos orgánicos

aromáticos, alcohol aromático, éster de ácido orgánico aromático y éter; y (3) ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido acético, compuestos a base de monoterpeneo, compuestos a base de sesquiterpeneo, azona, derivados de azona, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de propilen glicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano (tipo Span), polisorbatos (Tween) tipo), ésteres de ácido graso de polietilen glicol, aceites de ricino hidrogenado de polioxietileno (tipo HCO), éteres de polioxietileno alquilo, ésteres de ácido graso de sacarosa y aceites vegetales.

Específicamente, son preferentes ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, dietanolamida láurica, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, salicilato de metilo, salicilato de etilen glicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, erpineol, l-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-cánfor, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, monolaurato de propilen glicol, monolaurato de polietilen glicol, monoestearato de polietilen glicol, polioxietileno oleil éter, polioxietileno lauril éter, HCO-60, pirotiodecano y aceite de oliva. Entre ellos, ácido oleico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, dietanolamida láurica, l-mentol, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilen glicol, polioxietileno oleil éter, polioxietileno lauril éter y pirotiodecano son los más preferentes. Preferentemente se utilizan ácido oleico, alcohol oleílico y l-mentol.

La capa adhesiva en la preparación adhesiva de la presente invención contiene además un plastificante seleccionado entre parafina líquida y polibuteno líquido.

Se puede utilizar una mezcla de dos tipos de dichos plastificantes. El contenido del plastificante sobre la base de la composición completa que constituye el adhesivo se determina apropiadamente dentro del intervalo de 5 a 70 % en masa, más preferentemente de 10 a 60 % en masa, particularmente preferentemente de 10 a 50 % en masa, con respecto a la masa total de la capa adhesiva considerando el hecho de mantener una permeabilidad suficiente y una cohesión suficiente como preparación adhesiva.

Por otra parte, la capa adhesiva en la preparación adhesiva de la presente invención puede suplementarse además con un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un conservante, un absorbente de UV, si es necesario. Los derivados de tocoferol y éster de los mismos, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno (BHT), hidroxianisol butilado son deseables como dicho antioxidante. Carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicato (p.ej., silicato de aluminio y silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc, óxido de titanio son deseables como carga. Resinas amino, resinas fenólicas, resinas epoxi, resinas alquídicas, resinas termoestables (p.ej., poliéster insaturado), compuestos de isocianato, compuestos de isocianato de bloque, agentes de reticulación orgánicos, y los agentes de reticulación inorgánicos (p.ej., metales y compuestos metálicos) son deseables como agente de reticulación. Parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo son deseables como conservantes. Derivados del ácido p-aminobenzoico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos a base de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano son deseables como absorbentes de UV.

La capa adhesiva se suplementa adecuadamente con un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un conservante o un absorbente de UV dentro del intervalo de 0,01 a 10 % en masa, más preferentemente de 0,1 a 5 % en masa, de manera particularmente preferente de 0,2 a 2 % en masa, con respecto a la masa total de la preparación adhesiva.

Además, la preparación adhesiva de la presente invención puede comprender además, además del soporte y la capa adhesiva, una capa de un revestimiento desprendible que se desprende durante el uso. Dicha preparación adhesiva se produce, almacena y utiliza fácilmente y, por lo tanto, es preferente. Entre los ejemplos del revestimiento de liberación utilizado en la presente invención se incluyen papel de liberación, celofán y películas de resina sintética (p.ej., polietileno, polipropileno, poliéster, cloruro de polivinilo y cloruro de polivinilideno) sometidos a tratamiento de liberación (p.ej., tratamiento con silicona).

A continuación, se describirá un método para producir la preparación adhesiva de la presente invención.

La preparación adhesiva de la presente invención puede producirse, pero sin limitarse particularmente a él, a través del llamado método de disolvente o fusión en caliente. En el método del solvente, se añaden primero los componentes del adhesivo que incluye el fármaco en sus correspondientes proporciones a un solvente orgánico tal como hexano, tolueno o acetato de etilo, y se agita la mezcla para obtener una materia disuelta uniforme. A continuación, se expande esta materia disuelta sobre un soporte y después se seca con un secador para eliminar el solvente orgánico por volatilización. A continuación, se cubre la materia disuelta con un revestimiento de liberación. O de lo contrario, se expande la materia disuelta sobre un revestimiento desprendible y después se seca con un secador para eliminar el solvente orgánico por volatilización. A continuación, se puede transferir la materia

disuelta a un soporte por compresión.

En el método de fusión en caliente, se mezclan primero por calor los ingredientes que constituyen el adhesivo, excepto el fármaco, en sus correspondientes proporciones en condiciones de temperatura de 150 a 200 °C en una atmósfera inactiva (p.ej., nitrógeno). A continuación, se le añade el fármaco y se agita la mezcla para obtener una masa fundida uniforme. Esta masa fundida se expande directamente sobre un soporte y se cubre con un revestimiento de liberación. A continuación, se corta el producto resultante en una forma deseada. O de lo contrario, se expande temporalmente esta masa fundida sobre un revestimiento de liberación y se permite que cubra mejor un soporte. Después, se transfiere la masa fundida al soporte por compresión. A continuación, se puede cortar el producto resultante en una forma deseada. El método de fusión en caliente se utiliza preferentemente por lo que respecta a de buena eficiencia energética y es preferente para la salud de los trabajadores o el entorno.

Preferentemente el espesor (excluyendo los espesores del soporte y el recubrimiento de liberación) de la capa adhesiva en la preparación adhesiva es de 50 a 300 μm , más preferentemente de 80 a 200 μm . Si el espesor es inferior a 50 μm , la duración de la adhesión o adherencia tiende a reducirse. Por otro lado, si el espesor supera los 300 μm , tiende a reducirse la cohesión y la retención de la forma.

Por otra parte, preferentemente, la capa adhesiva deberá formarse de manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva (cantidad de unión) sea de 80 a 210 g/m^2 , más preferentemente de 100 a 200 g/m^2 , incluso más preferentemente de 120 a 180 g/m^2 , sobre el soporte.

El orden descrito anteriormente en el que se añaden cada ingrediente base, el fármaco y otros ingredientes aditivos en el método de producción se considera simplemente como un ejemplo. El método para producir la preparación adhesiva no tiene por objeto limitar el método con este orden de adición.

A continuación, se describirá la permeabilidad a la humedad de la preparación adhesiva de la presente invención.

La permeabilidad a la humedad deberá ser de 1 a 350 $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$, medido en condiciones que implican una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 90 % de acuerdo con el método especificado por JIS Z 208. Si la permeabilidad a la humedad entra dentro de este intervalo, el salicilato de metilo volátil y el l-mentol que se añade al mismo es difícil de volatilizar y se mantiene establemente en la capa adhesiva. Por lo tanto, se puede absorber localmente una cantidad eficaz del fármaco por vía percutánea, cuando se aplica la preparación adhesiva en la piel. Por otro lado, la preparación adhesiva de por sí presenta permeabilidad a la humedad en cierto grado. Por lo tanto, incluso cuando la preparación adhesiva se aplica a la parte afectada, la humedad como pueda ser la sudoración en esta parte se evapora moderadamente. Por lo tanto, se considera que la preparación adhesiva se puede aplicar en la piel durante 24 horas o más. Como resultado, el salicilato de metilo se puede administrar de forma más continua. Además, la permeabilidad a la humedad es más preferentemente de 1 a 200 $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$, incluso más preferentemente de 1 a 100 $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$, desde el punto de vista de poder seguir ejerciendo los efectos que se han descrito.

La permeabilidad a la humedad de la preparación adhesiva de la presente invención depende del espesor del parche y del grado de compresión en la producción de la preparación adhesiva. Las personas expertas en la materia pueden controlar de manera apropiada la permeabilidad a la humedad para que entre dentro del intervalo descrito anteriormente.

Asimismo, se describirán la AUC_{0-24} y C_{max} en plasma del fármaco obtenida cuando la preparación adhesiva de la presente invención se administra por vía percutánea en una cantidad de 50 a 300 g/m^2 en un área de 280- cm^2 de un ser humano durante 8 horas.

En la preparación adhesiva de la presente invención suplementada con 10 % o más de salicilato de metilo con respecto a la masa total de la capa adhesiva, el AUC_{0-24} del salicilato de metilo y su metabolito ácido salicílico oscila entre 3,0 y 60,0 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$ y 5000 a 13000 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$, respectivamente, preferentemente entre 13,0 y 48,0 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$ y 6300 a 11000 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$, respectivamente, más preferentemente entre 20,0 y 40,0 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$ y entre 7400 y 10000 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$, respectivamente, por lo que respecta a la media \pm desviación típica en las condiciones de aplicación descritas anteriormente. Además, en este caso, la C_{max} del salicilato de metilo y el ácido salicílico oscila entre 2,0 y 40,0 ng/ml y entre 700 y 2000 ng/ml , respectivamente, preferentemente entre 9,0 y 34,0 ng/ml y entre 900 y 1700 ng/ml , respectivamente, más preferentemente entre 14,0 y 28,0 ng/ml y entre 1100 y 1500 ng/ml , respectivamente, por lo que respecta a la media \pm desviación típica. Además, el AUC_{0-24} y la C_{max} del l-mentol oscila entre 30,0 y 130,0 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$ y 5,0 y 20,0 ng/ml , respectivamente, preferentemente entre 53,0 y 110,0 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$ y entre 8,0 y 17,0 ng/ml , respectivamente, más preferentemente entre 65,0 y 100,0 $\text{ng}/\text{h}/\text{ml}$ y entre 10,0 y 15,0 ng/ml respectivamente, por lo que respecta a la media \pm desviación típica en las condiciones de aplicación descritas anteriormente.

De acuerdo con la preparación adhesiva de la presente invención, se pueden obtener los parámetros dentro de los intervalos descritos anteriormente. El AUC_{0-24} y la C_{max} dependen del área de la preparación adhesiva, el espesor del parche y una diferencia individual entre los sujetos de ensayo. Las personas expertas en la materia podrán controlar

adecuadamente los parámetros para que se encuentren dentro de los intervalos numéricos predeterminados mediante el uso de la preparación adhesiva de la presente invención. Alternativamente, cuando la preparación adhesiva de la presente invención se aplica en áreas de 70 cm² u otras durante 8 horas, es evidente que el AUC y la C_{max} se reducen de acuerdo con el área de administración. Además, los parámetros descritos anteriormente son valores obtenidos mediante el uso de la preparación adhesiva, y estos valores se determinan restando el valor de salicilato de metilo, ácido salicílico o l-mentol antes de la aplicación mezclados en las necesidades diarias.

A continuación, se describirá la presente invención más específicamente haciendo referencia a los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 3 Producción de Preparación Adhesiva

Los soportes utilizados en los Ejemplos 1 a 3 son respectivamente una tela tejida de enclavamiento de politereftalato de etileno. Los ingredientes de cada capa adhesiva y sus proporciones se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

Nombre del ingrediente	Ej. 1	Ej.	Ej.3
Salicilato de metilo	10	12	15
l-mentol	3,0	3,5	4,5
Copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno	25	30	30
Poliisobutileno	10	10	10
Parafina líquida	35	25	20
Resina de hidrocarburo alicíclico saturado Arkon P-100)	17	19,5	20,5
Total	100	100	100

Se mezclaron con calor en primer lugar los componentes presentados en la Tabla 1, excepto el fármaco, en sus correspondientes proporciones a 150 a 200 °C en una atmósfera inactiva (p.ej., nitrógeno). A continuación, se le añadió el fármaco y se agitó la mezcla para obtener una masa fundida uniforme. A continuación, se expandió temporalmente esta masa fundida de manera uniforme sobre un revestimiento de liberación y se dejó que cubriera mejor un soporte. Después, la masa fundida se transfirió al soporte mediante compresión para formar una capa adhesiva (cantidad de unión: 120 g/m²) sobre el soporte. A continuación, se cortó el producto resultante en un cuadrado de 280 cm² para producir una preparación adhesiva.

(Ejemplo 4) Medición de la permeabilidad a la humedad

Se midió la permeabilidad a la humedad de las preparaciones adhesivas de los Ejemplos 1 y 3 a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 90 % de acuerdo con el método de cubeta (JIS Z0208).

Las piezas de ensayo (n = 3) utilizadas se obtuvieron estampando las preparaciones adhesivas producidas de acuerdo con los Ejemplos 1 y 3 en una forma redonda de aproximadamente 70 mm de diámetro. Un absorbente de humedad utilizado fue el cloruro de calcio anhidro (que tiene un tamaño de partícula que pasa a través de un tamiz estándar de 2380 μm pero permanece en un tamiz estándar de 590 μm). La cubeta utilizada fue Y.S.S. Tester No. 3525 (Yasuda Seiki Seisakusho, Ltd.).

Se colocó un plato de vidrio que contenía el absorbente de humedad en la cubeta, y esta cubeta se colocó en una mesa de cubeta mantenida en una posición horizontal. Se colocó la pieza de ensayo sobre la cubeta en una posición concéntrica con la cubeta, con el soporte en la preparación adhesiva hacia arriba. Se colocó una guía en la cubeta de manera que la guía encajara en una ranura de la mesa de la cubeta. Se introdujo un anillo en ella con la guía hasta que la pieza de ensayo entró en contacto con el borde superior de la cubeta. Se colocó un peso sobre la misma. A continuación, la guía se retiró tirando de ella verticalmente con cuidado de no mover el anillo. A continuación, se giró la cubeta horizontalmente, mientras se vertía una cera de sellado fundida en la ranura en la periferia de la cubeta para sellar el borde de la pieza de ensayo. Después de la solidificación de la cera de sellado, se retiraron el peso y la mesa de la cubeta para obtener muestras (n=3).

Se midió la masa inicial de la cubeta. A continuación, se dejó la muestra en un termo-higrostatto mantenido bajo condiciones de ensayo que implicaron una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 90 % y se sacó la muestra al cabo de 24 horas. Se almacenó la muestra en un desecador durante 30 minutos y se pesó. Este procedimiento se repitió dos veces para medir la masa de la cubeta. Un valor obtenido al restar la masa inicial de esta masa se definió como una cantidad de aumento de masa. La cantidad de aumento de masa convertida a un valor por m² se utilizó como permeabilidad a la humedad (g/m²·24 h).

Como resultado, la permeabilidad a la humedad de las preparaciones adhesivas de los Ejemplos 1 y 3 fue de 5 a 120 g/m²·24 h y de 5 a 185 g/m²·24 h, respectivamente.

(Ejemplo 5) Medición de la concentración de plasma

Se aplicó la preparación adhesiva de 280 cm² (salicilato de metilo: 336 mg; l-mentol: 100 mg) del Ejemplo 1 a siete adultos sanos durante 8 horas. La sangre se recogió a lo largo del tiempo. La recogida de sangre se realizó cada 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 horas desde el inicio de la aplicación, y la cantidad de sangre recogida cada vez fue de 7 ml. El salicilato de metilo y el l-mentol se encuentran en grandes cantidades en las necesidades diarias. Por lo tanto, el uso de dichas necesidades diarias se evitó antes y durante la aplicación.

Las concentraciones en plasma del salicilato de metilo, su metabolito ácido salicílico y el l-mentol se midieron por separado. La medición se realizó por cromatografía líquida - espectrometría de masas para el ácido salicílico y por cromatografía de gases - espectrometría de masas para el salicilato de metilo y el l-mentol. Se validó cada uno de los métodos de medición de antemano para confirmar la fiabilidad de la medición. Se utilizaron los valores obtenidos al restar una concentración endógena (valor de medición en 0 hora) antes de la aplicación de un valor de medición real como concentraciones en plasma durante la aplicación. Se calcularon la C_{max} y el AUC₀₋₂₄ de acuerdo con los métodos convencionales.

Los cambios en las concentraciones en plasma del ácido salicílico, el salicilato de metilo y el l-mentol a lo largo del tiempo se muestran en las Figuras 1 a 3. Sus correspondientes parámetros farmacocinéticos se muestran en la Tabla 2. Una media fue un valor promedio de los siete individuos para su análisis. Esta medición de las concentraciones en plasma se realizó de acuerdo con la guía de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (Guía para la industria = Validación del método bioanalítico).

[Tabla 2]

		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	C _{max} (ng/ml)
Ácido salicílico	Media ± D.T.	6255 ± 2706	1078 ± 409
	Valor mínimo	3948	705
	Valor máximo	11769	1771
Salicilato de metilo	Media ± D.T.	24,9 ± 14,3	14,6 ± 10,9
	Valor mínimo	8,1	3,5
	Valor máximo	50,0	33,0
l-mentol	Media ± D.T.	53,6 ± 33,4	10,7 ± 6,4
	Valor mínimo	15,4	4,5
	Valor máximo	109	22,5

Cuando se compara cada uno de los parámetros en plasma así obtenidos con un valor obtenido al restar un valor en 0 horas de la concentración en plasma de salicilato de metilo o mentol medido en el documento no de patente 1, la C_{max} y el AUC₀₋₂₄ del salicilato de metilo y el mentol en el área de aplicación de 280 cm² de la preparación del adhesivo (salicilato de metilo: 336 mg; l-mentol: 100 mg) de la presente invención se aproximaron a los valores de ocho preparaciones adhesivas (salicilato de metilo: 74,88 mg × 8 = 599 mg; mentol: 37,44 × 8 = 299,5 mg) aplicado en el documento no de patente 1. Esto demostró que, de acuerdo con la preparación adhesiva de la presente invención, se obtiene la concentración en plasma suficiente de cada principio activo. Se considera que la absorción percutánea local del principio activo también es suficiente en virtud de la preparación adhesiva de la presente invención. Por lo tanto, se considera que la preparación adhesiva de la presente invención mejora los efectos analgésicos antiinflamatorios locales.

(Ejemplo 6) Medición de la concentración de plasma

Se realizó un experimento similar al del Ejemplo 5 en 101 adultos sanos. Como resultado, el salicilato de metilo tuvo un AUC₀₋₂₄ de 139,0 ng/h/ml como valor máximo, 3,7 ng/h/ml, como valor mínimo, y 30,1 ng/h/ml como media y una C_{max} de 109,4 ng/ml como valor máximo, 2,5 ng/ml como valor mínimo y 21,1 ng/ml como media (sin embargo, el AUC₀₋₂₄ del salicilato de metilo fue un resultado de medición de 48 de los 101 individuos). Además, el ácido salicílico tuvo un AUC₀₋₂₄ de 24731 ng/h/ml como valor máximo, 3464 ng/h/ml como valor mínimo y 8848 ng/h/ml como media y una C_{max} de 4100 ng/ml como valor máximo, 531 ng/ml como valor mínimo y 1291 ng/ml como media. Además, el l-mentol tuvo un AUC₀₋₂₄ de 273,0 ng/h/ml como valor máximo, 11,1 ng/h/ml como valor mínimo, y 80,6 ng/h/ml como media y una C_{max} de 51,0 ng/ml como valor máximo, 2,6 ng/ml como valor mínimo y 12,4 ng/ml como media. Sus correspondientes parámetros farmacocinéticos se muestran en la Tabla 3. Esta medición de las concentraciones en plasma se realizó de acuerdo con la guía de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (Guía para la Industria = Validación del Método Bioanalítico).

[Tabla 3]

		AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)
Ácido salicílico	Media ± D.T.	8848 ± 3684	1291 ± 543
	Valor mínimo	3464	531
	Valor máximo	24731	4100
Salicilato de metilo	Media ± D.T.	30,1 ± 25,6	21,1 ± 18,2
	Valor mínimo	3,7	2,5
	Valor máximo	139,0	109,4
l-mentol	Media ± D.T.	80,6 ± 41,2	12,4 ± 6,7
	Valor mínimo	11,1	2,6
	Valor máximo	273,0	51,0

La preparación adhesiva del Ejemplo 1 pudo seguir firmemente la piel sin desprenderse o caerse ni causar irritación en la piel cuando se aplica sobre ella durante 8 horas.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación adhesiva que comprende un soporte estirable y una capa adhesiva estratificada sobre al menos un lado del soporte, donde
- 5 el soporte estirable comprende una tela tejida de enclavamiento sometida a un proceso de prensado, donde la capa adhesiva comprende 10 % en masa o más de salicilato de metilo con respecto a la masa total de la capa; 1 % en masa o más de l-mentol con respecto al total de masa de la capa; un elastómero termoplástico seleccionado entre un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno; un plastificante seleccionado entre parafina líquida y polibuteno líquido; y un pegamento seleccionado entre una resina a base de colofonia y/o una resina a base de petróleo,
- 10 y donde toda la preparación adhesiva tiene una permeabilidad a la humedad de 1 a 350 g/m²·24 h medio a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa de 90 %, y el salicilato de metilo tiene un AUC₀₋₂₄ en plasma que oscila entre 3,0 y 60,0 ng·h/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, y ácido salicílico como metabolito del salicilato de metilo tiene un AUC₀₋₂₄ en plasma que oscila entre 5000 y 13000 ng·h/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, cuando se aplica la preparación adhesiva en la piel humana durante 8 horas, de tal manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva es de 50 a 300 g/m² y el área de contacto es 280 cm².
- 15
2. La preparación adhesiva de acuerdo con la reivindicación 1, donde
- 20 el salicilato de metilo tiene una C_{max} en plasma que oscila entre 2,0 y 40,0 ng/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica y el ácido salicílico tiene una C_{max} en plasma que oscila entre 700 y 2000 ng/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, cuando se aplica la preparación adhesiva en la piel humana durante 8 horas de tal manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva es de 50 a 300 g/m² y el área de contacto es 280 cm².
- 25
3. La preparación adhesiva de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde
- el l-mentol tiene un AUC₀₋₂₄ en plasma que oscila entre 30,0 y 130,0 ng·hr/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, y una C_{max} que oscila entre 5,0 y 20,0 ng/ml por lo que respecta a la media ± desviación típica, cuando se aplica la preparación adhesiva en la piel humana durante 8 horas, de tal manera que la cantidad de aplicación de la capa adhesiva es de 50 a 300 g/m² y el área de contacto es 280 cm².
- 30
4. La preparación adhesiva de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la tela tejida tiene un peso de 80 a 150 g/m².
5. La preparación adhesiva de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde un contenido de elastómero termoplástico es de 25 % en masa a 50 % en masa con respecto a la masa total de la capa adhesiva.
- 35
6. La preparación adhesiva de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde un contenido de pegamento es 10 % en masa a 30 % con respecto a la masa total de la capa adhesiva.

Fig.1

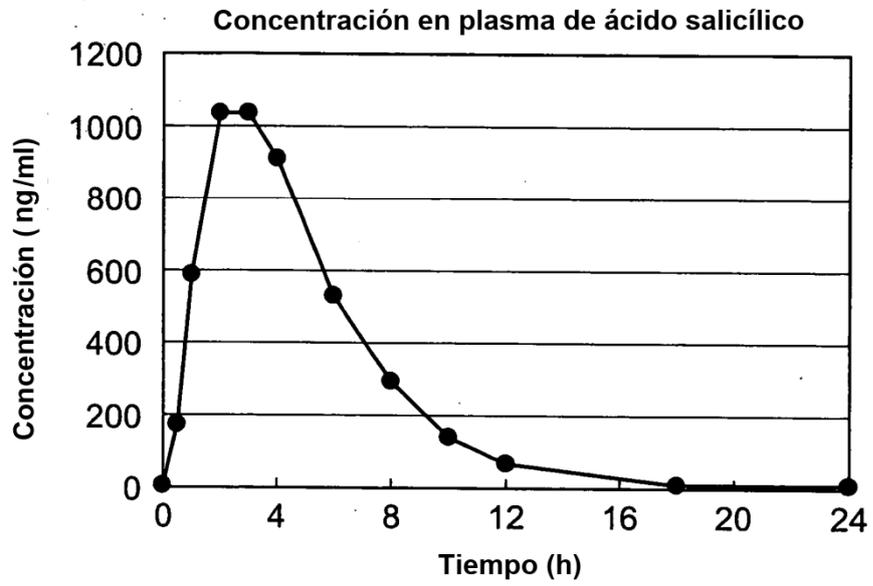


Fig.2

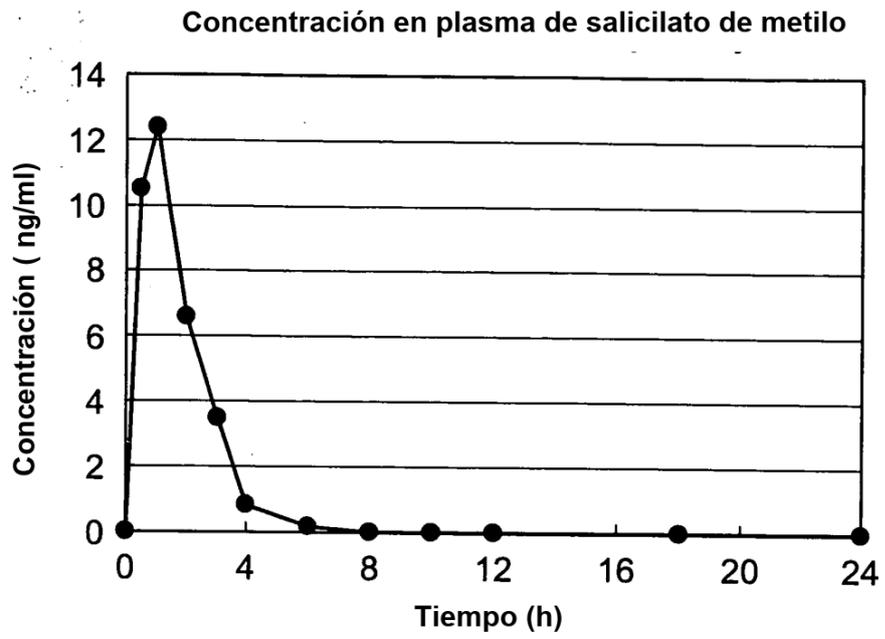


Fig.3

