

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 582**

51 Int. Cl.:

A61K 31/167	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/42	(2007.01)
A61P 23/02	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2012 PCT/JP2012/065079**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12176668**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2012 E 12802705 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 2722040**

54 Título: **Parche que contiene lidocaína**

30 Prioridad:

20.06.2011 JP 2011136656

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

11.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KUBO JUNICHI;
TSURU SEIICHIRO;
TSURUSHIMA KEIICHIRO y
YAMASOTO SHINJI**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 759 582 T3

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

DESCRIPCIÓN

Parche que contiene lidocaína

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche de hidrogel que contiene lidocaína.

Técnica anterior

10 Actualmente, las preparaciones externas que contienen lidocaína que presentan efecto anestésico local se comercializan con el fin de aliviar, por ejemplo, el dolor nervioso provocado por el herpes zoster, y el desarrollo dichas preparaciones externas que contienen lidocaína está en avance.

15 Por ejemplo, la Solicitud de Patente Japonesa No Examinada N°. Publicación Hei 4-305523 (documento PTL 1) divulga un parche de hidrogel para uso externo que comprende una base de gel adhesivo que contiene lidocaína, donde la base de gel adhesivo comprende una sustancia de peso molecular elevado soluble en agua, agua y un agente de retención de agua como ingredientes esenciales. El documento PTL 1 también afirma que el pH de la base de gel está preferentemente dentro del intervalo de 5 a 9, y que la base de gel puede comprender un agente convencional de absorción desde los puntos de vista de estabilidad e irritación cutánea. El documento PTL1 muestra ácido oleico y similares como ejemplos del agente de absorción.

20 No obstante, la Solicitud Internacional Japonesa-Fase Publicación N°. 2001-503035 (documento PTL 2) divulga un anestésico local para uso externo que contiene: un principio activo tal como lidocaína; agua; un alcohol inferior tal como etanol; y un acelerador de absorción percutáneo. El documento PTL 2 muestra ácidos grasos tales como ácido oleico como ejemplos de acelerador de absorción percutánea, y afirma que el pH del anestésico local para uso externo está preferentemente dentro del intervalo de 6,0 a 8,5.

Listado de citas**30 Literatura de patentes**

[PTL 1] Solicitud de Patente Japonesa No Examinada N°. Publicación Hei 4-305523

35 [PTL 2] Solicitud Internacional Japonesa-Fase Publicación N°. 2001-503035

Sumario de la invención**Problema técnico**

40 La presente invención ha descubierto el problema de que lidocaína en la base de gel del parche convencional de hidrogel que contiene lidocaína para uso externo que se describe en el documento PTL 1 cristaliza y precipita con el tiempo. Nótese que la permeabilidad cutánea de lidocaína se mejora en cierto modo en el parche de hidrogel divulgado en el documento PTL 1, pero el documento PTL 1 no menciona en modo alguno la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo. Al mismo tiempo, la permeabilidad cutánea de lidocaína se mejora en cierto modo en la preparación externa tal como el agente de gel divulgado en el documento PTL 2. No obstante, el documento PTL 2 no divulga específicamente la aplicación de la preparación externa a un parche de hidrogel, y no menciona en modo alguno la precipitación de los cristales de lidocaína con el tiempo.

50 La presente invención se ha llevado a cabo a la vista del problema anteriormente descrito de las tecnologías convencionales, y un objetivo de la invención consiste en proporcionar un parche de hidrogel que contiene lidocaína que es excelente en cuanto a permeabilidad cutánea de lidocaína y que posibilita evitar de forma suficiente la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo.

55 Solución al problema

Los presentes inventores han llevado a cabo un estudio serio para lograr el objetivo anterior. Como resultado de ello, los presentes inventores han descubierto que la permeabilidad cutánea de lidocaína se mejora de forma adicional por medio de un parche de hidrogel que contiene lidocaína que comprende: una capa de soporte; una capa de adhesivo apilada sobre la superficie de la capa de soporte, donde la capa de adhesivo comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en lidocaína y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, un contenido total de lidocaína y sales farmacéuticamente aceptables de la misma en la capa de adhesivo dentro de un intervalo especificado, y un pH de la capa de adhesivo dentro de un intervalo específico. Además, los presentes inventores han descubierto que la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo se evita en cierto modo ajustando el pH de la capa de adhesivo, pero el ajuste de pH solo no siempre evita la precipitación de lidocaína. Los presentes inventores han proyectado el estudio de forma adicional sobre la base de dichos descubrimientos. Como

resultado de ello, se ha descubierto que, asombrosamente, la precipitación de lidocaína se puede evitar de forma suficiente haciendo que una cantidad específica de ácido oleico, que se usa comúnmente como acelerador de la absorción percutánea, esté presente en la capa de adhesivo, y ajustando el pH de la capa de adhesivo. Este descubrimiento ha conducido a la consecución de la presente invención.

5 Específicamente, el parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención comprende:
 una capa de soporte; y
 una capa de adhesivo apilada sobre una superficie de la capa de soporte, donde
 10 la capa de adhesivo comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 el contenido total de lidocaína y sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de un 3 a un 8 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo,
 la capa de adhesivo además comprende ácido oleico en una cantidad de un 0,3 a un 1 % en masa relativo a la masa
 15 total de la capa de adhesivo, y
 un pH de la capa de adhesivo de 6,8 a 7,4.

El parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención es preferentemente tal que la capa de adhesivo además comprende una gelatina tratada con ácido, y es más preferentemente tal que el contenido de gelatina tratada con ácido es de un 1 a un 5 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo.

Efectos ventajosos de la invención

25 La presente invención posibilita proporcionar un parche de hidrogel que contiene lidocaína que es excelente en cuanto a permeabilidad cutánea de lidocaína, y que hace posible evitar de manera suficiente la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo. La presente invención va destinada a un parche de hidrogel que contiene lidocaína de acuerdo con la reivindicación 1. La realización preferida se define en la reivindicación dependiente 2.

Breve descripción de los dibujos

30 [Figura 1] La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados del ensayo de permeabilidad cutánea llevado a cabo con parches de hidrogel obtenidos en los Ejemplos 6 y 8.

Descripción de las realizaciones

35 A continuación, la presente invención se describe con detalle sobre la base de las realizaciones preferidas de la misma.

40 El parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención comprende: una capa de soporte y una capa de adhesivo apilada sobre al menos una superficie (comúnmente sobre una superficie) de la capa de soporte.

45 La capa de adhesivo de acuerdo con la presente comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente de la misma. Cuando están presentes sales farmacéuticamente aceptables de lidocaína, las sales pueden ser sales inorgánicas o sales orgánicas, y preferentemente sales inorgánicas. Los ejemplos de sales inorgánicas incluyen sales de ácido monobásicas tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico y sal de ácido metano sulfónico; sales de poliácidos básicas tales como sal de ácido fumárico, sal de ácido maleico, sal de ácido cítrico y sal de ácido tartárico.

50 En la capa de adhesivo de acuerdo con la presente invención, el contenido total de la lidocaína y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma es de un 3 a un 8 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido es menor que el límite inferior, la permeabilidad cutánea de lidocaína se ve reducida, de forma que el efecto (eficacia) de lidocaína no se muestra de manera suficiente. Al mismo tiempo, si el contenido supera el límite superior, los cristales de lidocaína precipitan con el tiempo durante el almacenamiento del parche de hidrogel. Desde los puntos de vista de tendencias que mejoran de forma adicional el efecto (eficacia) de lidocaína, y se evita más probablemente la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo, el contenido es de forma particularmente preferida de un 4 a un 6 % en masa.

60 La capa de adhesivo de acuerdo con la presente invención además comprende ácido oleico. Cuando la capa de adhesivo comprende ácido oleico, la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo se evita de manera suficiente. El contenido de ácido oleico es de un 0,3 a un 1 % en masa relativo a la masa de la capa de adhesivo. Si el contenido es menor que el límite inferior, el efecto de evitar la precipitación de los cristales de lidocaína no se muestra de manera suficiente. Al mismo tiempo, si el contenido supera el límite superior, el ácido oleico se separa fácilmente de la capa de adhesivo para formar una fase como un componente de aceite. Como resultado de ello, la adhesividad de la capa de adhesivo probablemente se ve reducida, o es probable que la superficie de la capa de adhesivo se vuelva pegajosa para provocar una textura desagradable. Desde el punto de vista de la tendencia de evitar más la precipitación de los cristales de lidocaína, el contenido es de forma particularmente preferida de un 0,5

a un 1 % en masa. Nótese que la expresión “ser pegajoso” en la presente invención significa que después de despegar el parche de hidrogel de la piel, la adhesividad permanece sobre la superficie de la piel.

5 Además, el pH de la capa de adhesivo de acuerdo con la presente invención es de 6,8 a 7,4. Si el pH es menor que el límite inferior, la permeabilidad cutánea de lidocaína se ve reducida. Al mismo tiempo, si el pH supera el límite superior, la solubilidad de lidocaína en la capa de adhesivo se reduce, de manera que es más probable que los cristales precipiten.

10 El pH es de forma particularmente preferida de 7,0 a 7,4, desde el punto de vista de mejora de la permeabilidad cutánea de lidocaína.

15 Nótese que, en la presente invención, el pH de la capa de adhesivo se puede determinar como se muestra a continuación. Específicamente, se obtiene una dispersión de capa de adhesivo mediante adición de 19 g de agua purificada a 1 g de la capa de adhesivo formada a partir del parche de hidrogel, seguido de mezcla suficiente. A continuación, se mide el pH de la dispersión mediante el uso de un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia de acuerdo con la determinación de pH descrita en General Tests, Processes and Apparatus of the Japanese Pharmacopoeia (The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition).

20 La capa de adhesivo de acuerdo con la presente invención preferentemente comprende además agua, un alcohol polivalente y un polímero soluble en agua, además de lidocaína, la sal farmacéuticamente aceptable de la misma y ácido oleico.

25 La calidad del agua no está particularmente limitada. Preferentemente, el agua es agua sometida a purificación tal como intercambio iónico, destilación y filtración y, por ejemplo, se puede usar de manera apropiada “agua purificada” descrita en la Japanese Pharmacopoeia (The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition).

30 El contenido de agua es de un 19,85 % en masa o más y menos que un 30 % en masa (específicamente de un 19,85 a un 29,99 % en masa), y más preferentemente de un 19,85 a un 29,85 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo. Un contenido de agua dentro del intervalo se traduce en tendencias que evitan más la precipitación de cristales de lidocaína, el contenido de agua en el parche de hidrogel obtenido se estabiliza debido a que la pérdida de agua debida a volatilización se limita durante el proceso de producción, y además el agua queda retenida de manera más estable durante el almacenamiento del parche de hidrogel. Además, un contenido de agua dentro del intervalo anteriormente descrito se traduce en una tendencia donde la cantidad del cambio de temperatura del parche de hidrogel debida al calor latente de vaporización del agua se reduce durante el transcurso de la estabilización de equilibrio de agua entre el parche de hidrogel y la atmósfera (el equilibrio entre la pérdida debida a vaporización y la absorción de humedad). Además, por ejemplo, es posible evitar una estimulación fría no intencionada cuando el parche de hidrogel de la presente invención se coloca en forma de pasta en un punto afectado por neuralgia posherpética (postherpetic neuralgia, PHN).

40 Si el contenido de agua supera el límite superior, los cristales de lidocaína tienden a precipitar de forma más sencilla. Además, debido a que el agua volatiliza a través de la capa de soporte del parche de hidrogel que se somete a formación de pasta, la característica del adhesivo tiende a modificarse en gran medida. Específicamente, incluso cuando el parche de hidrogel tiene características favorables de formación de pasta poco después de formar la pasta, existe tendencia a la aparición de los siguientes problemas. Por ejemplo, el agua de la capa de adhesivo se volatiliza de 5 a 12 horas después de la formación de pasta. Como resultado de ello, las características del adhesivo de la capa de adhesivo cambian, de manera que, cuando se despegue el parche de hidrogel, una fuerza inesperada actúa sobre la piel en el punto afectado y provoca dolor, o de manera que la adhesividad de la capa de adhesivo se reduce. Además, la flexibilidad de la capa de adhesivo se ve reducida, de forma que la fluencia hasta la expansión y contracción de la piel se reduce, o es más probable que el parche de hidrogel se despegue. Además, cuanto el contenido de agua supera el límite superior, se pierde una cantidad mayor de agua debido a la vaporización, de forma que la estimulación en frío del parche de hidrogel tiende a aumentar. Como resultado de ello, se puede proporcionar una estimulación intensa a los pacientes de PHN, que experimentan dolor de manera mayor debido a una sensibilización de los nervios sensoriales. Por otra parte, cuando el contenido de agua es menor que el límite inferior, la estimulación en frío como se ha descrito anteriormente tiende a reducirse. No obstante, el dolor proporcionado a la piel en el punto afectado cuando se despegue el parche de hidrogel tiende a aumentar. Además, si el contenido de agua es menor que el límite inferior, por ejemplo, tiende a aparecer el siguiente problema. Específicamente, cuando se añade un agente de reticulación que comprende, por ejemplo, una sal de metal multivalente para la reticulación del polímero soluble en agua y similares, el agente de reticulación y similares no pueden disolverse de manera suficiente en agua, de forma que la capa de adhesivo no experimenta reticulación de forma suficiente, y únicamente la capa de adhesivo permanece sobre la piel cuando se despegue el parche de hidrogel.

65 Los ejemplos de alcohol polivalente incluyen glicerina, propilen glicol, polietilen glicol, butilen glicol y sorbitol. Se puede usar uno de una combinación de dos o más de estos alcoholes polivalentes como alcohol polivalente. Cuando la capa de adhesivo comprende dicho alcohol polivalente, el contenido del alcohol polivalente es preferentemente de un 10 a un 70 % en masa con respecto a la masa total de la capa de adhesivo, desde el punto de vista de que es

posible conservar una capacidad de retención de agua preferida, una solubilidad de fármaco preferida y una adhesividad preferida de manera bien equilibrada en la capa de adhesivo. Además, de estos alcoholes polivalentes, se usan preferentemente glicerina y propilen glicol.

- 5 La glicerina no está particularmente limitada, y un ejemplo de la misma es la "glicerina concentrada" descrita en The Japanese Pharmacopoeia (The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition). Cuando la capa de adhesivo comprende glicerina, el contenido de glicerina es preferentemente de un 30 a un 60 % en masa, relativo a la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido es menor que el límite inferior, existe tendencia a dificultar la disolución del polímero soluble en agua de manera uniforme. Al mismo tiempo, si el contenido supera el límite superior, existe
10 tendencia a dificultar la disolución del polímero soluble en agua de manera suficiente.

Cuando la capa de adhesivo comprende glicerina y agua, la relación en masa entre agua y glicerina (la masa de agua presente: la masa de glicerina presente) es preferentemente de 1:1 a 1:3, y más preferentemente dentro del intervalo de 1:1,2 a 1:2. Si el contenido de glicerina con respecto a agua es menor que el límite inferior, es más probable que se pierda agua en la capa de adhesivo debido a la vaporización. Como resultado de ello, tiende a
15 aumentar la estimulación en frío del parche de hidrogel, y tiende a reducirse la adhesividad de la capa de adhesivo cuando la capa de adhesivo se seca. Al mismo tiempo, si el contenido supera el límite superior, se hace difícil disolver el polímero soluble en agua de manera suficiente, aunque la estimulación en frío de la capa de adhesivo tiende a reducirse, y la adhesividad tiende a mantenerse durante un período prolongado, debido a que es menos probable que la capa de adhesivo se seque.

Un ejemplo de propilen glicol es 1,2-propilen glicol entre los isómeros estructurales del mismo. Cuando está presente propilen glicol, el contenido del mismo es preferentemente de 1 a 3 veces la masa de lidocaína en la capa de adhesivo. Cuando el contenido está dentro del intervalo, existe tendencia a que la precipitación de cristales de lidocaína se pueda evitar más. Además, resulta más fácil la mezcla de ácido oleico y se hace más uniforme en la
25 capa de adhesivo, sin mezclar con un tensioactivo, y la adhesividad sobre la superficie de la capa de adhesivo tiende a reducirse.

Los ejemplos de polímero soluble en agua incluyen sales de poli(ácido acrílico), poli(ácido acrílico), polímero de carboxivinilo, carboximetilo, celulosa, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, gelatina, caseína, pululano, agar, dextrano, dextrina, alginato de sodio, almidón soluble, almidón carboxilado, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), poli(amida acrílica), polivinilpirrolidona, copolímero de poli(éter vinílico)-anhídrido maleico, copolímero de metoxietileno-anhídrido maleico, copolímero de isobutileno-anhídrido maleico y polietilenimina. Se puede usar uno de una combinación de dos o más de polímeros solubles en agua como polímero
30 soluble en agua.

Cuando la capa de adhesivo comprende dicho polímero soluble en agua, preferentemente el contenido del mismo es de un 5 a un 20 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo, desde el punto de vista de que existe tendencia a la obtención de propiedades físicas como gel (resistencia, resiliencia, durabilidad, adhesividad, capacidad de retención de agua). Además, de estos polímeros solubles en agua, se usan preferentemente gelatina, sales de poli(ácido acrílico) y poli(ácido acrílico).
40

La gelatina tiene una acción de gelificación de la capa de adhesivo para, de este modo, mantener la forma de la capa de adhesivo. La gelatina se puede obtener mediante el uso de una materia prima de cualesquiera especies animales tales como ganado, cerdo, ballena o pescado, y se puede preparar a partir de cualquier parte de la piel, hueso, ligamento o tendón. La gelatina es una proteína y se produce como se muestra a continuación. Específicamente, un colágeno bruto obtenido sometiendo el hueso, la piel, que sirve como materia prima, a un tratamiento con ácido usando un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, un tratamiento alcalino usando cal, un tratamiento enzimático. Posteriormente, se somete el colágeno bruto obtenido de este modo a extracción con agua caliente. Los ejemplos de gelatina incluyen una gelatina tratada con ácido obtenida por medio del tratamiento ácido, una gelatina tratada con álcali obtenida por medio del tratamiento con álcali, una gelatina tratada enzimáticamente obtenida por medio del tratamiento enzimático. La gelatina tratada con ácido (Tipo A) generalmente tiene un punto isoeléctrico dentro del intervalo de pH 7 a 9, mientras que la gelatina tratada con álcali (Tipo B) generalmente tiene un punto isoeléctrico dentro del intervalo de pH 4 a 6.
50

El parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención es tal que la capa de adhesivo además comprende la gelatina tratada con ácido, desde el punto de vista de que se obtienen las propiedades físicas preferidas como gel, y de que la permeabilidad cutánea de lidocaína se mejora de forma adicional.
55

El contenido de la gelatina tratada con ácido es preferentemente de un 1 a un 5 % en masa, relativo a la masa total de la capa de adhesivo, desde el punto de vista de que se obtienen propiedades físicas preferidas adicionales como gel, y de que la permeabilidad cutánea de lidocaína se mejora de forma adicional.
60

Nótese que, aunque no está exactamente claro por qué la permeabilidad cutánea de lidocaína mejora de forma adicional haciendo que la capa de adhesivo comprenda además la gelatina tratada con ácido, los presentes inventores especulan como se muestra a continuación. Específicamente, cuando el pH de la capa de adhesivo es de
65

aproximadamente 7,0, no existen apenas cargas o cargas positivas en las moléculas de la gelatina tratada con ácido, de forma que la interacción eléctrica con los cationes de lidocaína se reduce. Como resultado de ello, lidocaína difunde rápidamente al lado de la piel. Por otra parte, cuando se usa gelatina tratada con álcali, están presentes cargas negativas sobre las moléculas de la gelatina tratada con álcali, de forma que tiene lugar una interacción que atrae eléctricamente a los cationes de lidocaína. Como resultado de ello, se evita la difusión de lidocaína hasta la piel.

La sal de poli(ácido acrílico) es un polímero (poli(ácido acrílico)) que se obtiene por medio de polimerización de ácido acrílico y cuyos grupos carboxílicos están parcial o completamente neutralizados con un metal tal como sodio, o con iones de amonio. Un polímero que tiene una relación de neutralización de un 0 % es poli(ácido acrílico). Un polímero que tiene una relación de neutralización de un 100 % se puede denominar poli(ácido acrílico) completamente neutralizado, y un polímero que tiene una relación de neutralización menor que un 100 % se puede denominar poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado. La relación de neutralización de la sal de poli(ácido acrílico) es preferentemente de un 30 a un 100 %.

Cuando la capa de adhesivo comprende la sal de poli(ácido acrílico), el contenido de la misma es preferentemente de un 1 a un 10 % en masa, relativo a la masa completa de la capa de adhesivo, desde el punto de vista de que existe tendencia a obtener las propiedades físicas preferidas como gel. Cuando la capa de adhesivo comprende el poli(ácido acrílico), el contenido del mismo es preferentemente de un 1 a un 5 % en masa, relativo a la masa total de la capa de adhesivo, desde el punto de vista de que existe tendencia a la obtención de las propiedades físicas preferidas como gel. Cuando la capa de adhesivo comprende sal de poli(ácido acrílico) y poli(ácido acrílico), el contenido total de los mismos es preferentemente de un 2 a un 13,5 % en masa, relativo a la masa total de la capa de adhesivo, desde el punto de vista de que existe tendencia a la obtención de propiedades físicas más preferidas.

La capa de adhesivo de acuerdo con la presente invención puede además comprender aditivos tales como un agente de reticulación, un agente de ajuste de pH, un tensioactivo, una carga, un conservante, un antioxidante y un agente quelante, con tal de que los efectos de la invención no se vean inhibidos.

El agente de reticulación tiene una acción de gelificación de la capa de adhesivo a través de la reticulación del polímero soluble en agua para, de este modo, conservar la forma de la capa de adhesivo. El agente de reticulación no está particularmente limitado, y ejemplos de los mismos incluyen sales de metal multivalente tales como sulfato de aluminio y potasio, cloruro cálcico, cloruro de magnesio, hidróxido de aluminio, aminoacetato de dihidroxi aluminio y aluminosilicato de magnesio. Cuando la capa de adhesivo comprende el agente de reticulación, el contenido del mismo es preferentemente de un 0,1 a un 5 % en masa, relativo a la masa total de la capa de adhesivo, desde el punto de vista de obtención de propiedades físicas preferidas como gel.

Los ejemplos de agente de ajuste de pH incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido edético; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos.

La capa de adhesivo de acuerdo con la presente invención preferentemente tiene un espesor de 250 a 1500 μm , desde el punto de vista de presentar una capacidad de retención de agua preferida, capacidad de enfriamiento y adhesividad.

Dado que la precipitación de los cristales de lidocaína se evita de manera suficiente en la capa adhesiva de acuerdo con la presente invención, la capa adhesiva es uniforme incluso cuando se observa a simple vista, transcurrido un determinado periodo de tiempo, y no se aprecian cristales de lidocaína.

El material de la capa de soporte de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado, y se puede usar generalmente un material para capa de soporte de un parche de hidrogel como apropiado. Los ejemplos del material incluyen poliésteres tales como polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno); poliamidas tales como nailon; celulosas tales como rayón, pasta papelera y algodón y derivados de las mismas; poliacrilonitrilo. Se puede usar uno de una combinación de dos o más de estos materiales como material de capa de soporte. Para la capa de soporte de acuerdo con la presente invención, se usa preferentemente un material textil formado por fibras del material anteriormente descrito. Es más preferible usar como material textil un material textil no tejido obtenido por medio de procesado de las fibras mediante un método tal como entrelazado, unión por fusión térmica, unión en prensa y unión por aglutinante.

Por ejemplo, un material textil no tejido formado por fibras de poliéster se usa preferentemente como capa de soporte. La masa por unidad de área de material textil no tejido es más preferentemente de 50 a 200 g/m^2 . Si la masa por unidad de área del material textil no tejido es menor que el límite inferior, por ejemplo, tiende a surgir el problema de que el parche de hidrogel se rasga fácilmente cuando se despega, y la infiltración de los ingredientes presentes en la capa adhesiva de las superficies traseras de la capa de soporte tiende a provocar un deterioro del aspecto y la sensación de uso del parche de hidrogel. Al mismo tiempo, si la masa por unidad de área supera el límite superior, la aptitud de estirado y la flexibilidad de la capa de soporte se vuelven insuficientes, de manera que

el parche de hidrogel tiende a despegarse.

El parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención además comprende una capa de revestimiento desprendible para cubrir la superficie de la capa de adhesivo hasta que se use el parche de hidrogel.

5 El material de la capa de revestimiento desprendible no está particularmente limitado y se puede usar de manera apropiada un material apto para su uso generalmente como capa de revestimiento desprendible de un parche de hidrogel. Los ejemplos del material incluyen poliésteres tales como polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-alcohol vinílico, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno) y poli(naftalato de etileno); poliamidas tales como nailon; poliacrilonitrilo; celulosas y derivados de las mismas; papeles metalizados tales como aluminio. Se puede usar uno de una combinación de dos o más de estos materiales como material de la capa de revestimiento desprendible. Los ejemplos de capa de revestimiento desprendible incluyen películas y láminas formadas por los materiales anteriormente descritos. En dicha película o lámina, la superficie objeto de contacto con la capa adhesiva se puede someter por adelantado a tratamiento de silicona, tratamiento con Teflon (marca registrada), con el fin de mejorar la aptitud de desprendimiento de la misma. Además, el espesor de la capa de revestimiento desprendible está preferentemente dentro del intervalo de 20 a 150 μm .

20 Como capa de revestimiento desprendible, preferentemente se usa una película formada por poli(tereftalato de etileno) o polipropileno, más preferentemente se usa una película de polipropileno (película de PP) y una película de polipropileno no orientada o, de forma particularmente preferida, se usa una película de polipropileno monoaxialmente orientada. Si los cristales de lidocaína precipitan a partir de la capa de adhesivo del parche de hidrogel, es probable que los cristales se adhieran a la película de PP que no está sometida a tratamiento para proporcionar capacidad de desprendimiento. Además, cuando se despega la película de PP de la capa de adhesivo, la película, que normalmente es transparente o traslúcida, se aprecia de color blanco y turbia debido a los cristales de lidocaína. Por consiguiente, es posible determinar fácilmente si los cristales de lidocaína precipitan o no sin usar un microscopio. El parche de hidrogel donde los cristales de lidocaína precipitan resulta inapropiado para su uso debido a que la permeabilidad cutánea de la lidocaína de los mismos es pobre. En este sentido, el uso de la película de PP como capa de revestimiento desprendible permite a los usuarios comunes determinar fácilmente si el parche de hidrogel resulta apropiado o inapropiado para uso.

30 El parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención se puede producir, por ejemplo, por medio del siguiente método. En primer lugar, el anteriormente mencionado al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en lidocaína y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el ácido oleico, y si fuese necesario, el agua, el alcohol polivalente, el polímero soluble en agua y los aditivos se amasan unos con otros de manera normal para obtener una composición de capa de adhesivo homogénea. Posteriormente, la composición de la capa de adhesivo se aplica sobre al menos una superficie de la capa de soporte (comúnmente sobre una superficie). De este modo, se forma una capa de adhesivo que tiene un espesor predeterminado. Posteriormente, la capa de revestimiento desprendible se somete a formación de pasta sobre la superficie opuesta a la capa de soporte de la capa de adhesivo. Entonces, las capas apiladas se cortan con una forma predeterminada. Así, se puede obtener el parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención. Alternativamente, se puede obtener el parche de hidrogel que contiene lidocaína de la presente invención como se muestra a continuación. Específicamente, en primer lugar, se aplica la composición de capa adhesiva sobre una superficie de la capa de revestimiento desprendible. Con ello, se forma la capa de adhesivo con un espesor predeterminado. A continuación, la capa de soporte se somete a formación de pasta sobre una superficie opuesta a la capa de revestimiento desprendible de la capa de adhesivo, y las capas apiladas se cortan con una forma predeterminada.

Ejemplos

50 A continuación, se describe la presente invención de manera más específica sobre la base de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos. Nótese que el parche de hidrogel obtenido en cada uno de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se sometió a medición de pH de la capa de adhesivo, ensayo de permeabilidad cutánea y ensayo para evaluar la precipitación de cristales de lidocaína que se llevaron a cabo en los métodos siguientes.

(Medición de pH de la Capa de Adhesivo)

55 En primer lugar, se tomó una muestra de 1 g de la capa de adhesivo del parche de hidrogel, y se añadieron 19 g de agua a la muestra, seguido de mezcla suficiente para, de este modo, suspender la capa de adhesivo. Así, se obtuvo un líquido de ensayo. Posteriormente, se determinó el pH del líquido de ensayo por medio del uso de un electrodo de vidrio y un electrodo de referencia de acuerdo con la determinación de pH descrita en Ensayos Generales, Procesos y Aparatos de The Japanese Pharmacopoeia (The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition). El pH determinado de este modo se empleó como el pH de la capa de adhesivo.

(Ensayo de Permeabilidad Cutánea (*in vitro*))

65 En primer lugar, se tomó muestra de piel del dorso de un ratón lampiño y se montó sobre una célula de flujo pasante de tipo Franz en la cual se hizo circular agua caliente a 37 °C a través de una parte periférica externa, al tiempo que

se colocó el lado de la dermis de la piel sobre el lado de la cámara receptora. Posteriormente, se sometió a formación de pasta el parche de hidrogel cortado con un tamaño de 5 cm² y con la capa de revestimiento desprendible eliminada, sobre el lado córneo de la piel. Se hizo fluir una solución tampón de fosfato a través de la cámara receptora de la célula de flujo pasante a un volumen de flujo constante. Se recogió un líquido de muestra cada dos horas a partir de la cámara receptora durante 20 horas. Para cada uno de los líquidos de muestra recogidos, se determinó cuantitativamente la concentración del fármaco (lidocaína) por medio de cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Se determinó la cantidad de fármaco que permeaba a través de la piel para cada duración de tiempo, y se calculó la tasa de permeabilidad (flujo: µg/cm²/h) del fármaco mediante el uso de la fórmula siguiente:

$$\text{Flujo } (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}) = [\text{Concentración de fármaco } (\mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{Volumen de flujo (ml)}] / \text{área de parche de hidrogel (cm}^2) / \text{Tiempo (h)}.$$

Además, se determinó la cantidad acumulada de permeabilidad cutánea (µg/cm²/12 h) del fármaco en las 12 horas desde el comienzo, sumando las cantidades de permeabilidad del fármaco en las 12 horas que se determinaron a partir de las tasas de permeabilidad obtenidas por medio de la fórmula anteriormente descrita. Se puede hacer referencia a una preparación farmacéutica que presenta un valor grande de la tasa de permeabilidad o la cantidad de permeabilidad cutánea acumulada como la que tiene una excelente permeabilidad cutánea del fármaco.

(Ensayo para Evaluación de la Precipitación de Cristales de Lidocaína)

Se almacenó un parche de hidrogel en un horno a una temperatura de 50 °C durante dos semanas. A continuación, se observó la presencia o ausencia de cristales de lidocaína precipitados sobre una superficie de la capa de adhesivo del parche de hidrogel a simple vista, y se evaluó sobre la base de los siguientes criterios:

Presente: cristales de lidocaína precipitados, y la capa de revestimiento desprendible se volvió blanca y turbia.

Ausente: la capa de revestimiento desprendible se mantuvo transparente, y no se apreciaron cristales de lidocaína.

Ejemplo 1

En primer lugar, se obtuvo una composición de capa de adhesivo por medio de pesada y posterior mezcla de los ingredientes descritos en la Tabla 1 con la relación descrita en la misma. Posteriormente, se dispersó la composición de capa de adhesivo obtenida sobre una superficie de un material textil no tejido de poliéster (masa por unidad de área: 100 g/m² a 1000 g/m², y a continuación se cubrió la superficie sobre la cual se aplicó la composición de capa de adhesivo con una capa de revestimiento desprendible de polipropileno (que no esta sometida a tratamiento para proporcionar capacidad de desprendimiento) y se cortó con un tamaño predeterminado (10 cm x 14 cm). De este modo, se obtuvo un parche de hidrogel.

Ejemplos 2 a 4 y Ejemplo Comparativo 1

Se obtuvo cada parche de hidrogel de la misma manera que en el Ejemplo 1, exceptuando que la constitución de la composición de capa de adhesivo se modificó hasta la constitución correspondiente mostrada en la Tabla 1. Se sometió cada uno de los parches de hidrogel obtenidos en los Ejemplos 1 a 4 y Ejemplo Comparativo 1 a medición de pH de la capa de adhesivo y ensayo de permeabilidad cutánea. La Tabla 1 muestra el pH de la cantidad acumulada de permeabilidad cutánea (µg/cm²/12 horas) de la capa de adhesivo de cada parche de hidrogel, así como la constitución de cada composición de capa de adhesivo. Nótese que, en las Tablas 1 a 3, "Ejemplo" se abrevia como "Ej." y "Ejemplo Comparativo" se abrevia como "Ej. Comp."

[Tabla 1]

	Ej. Comp. 1	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Lidocaina (partes en masa)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
1,2-Propilene glicol (partes en masa)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Glicerina concentrada (partes en masa)	49,7	49,9	42,65	42,95	43,2
Gelatina tratada con ácido (partes en masa)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Poli(ácido acrílico) y sal de poli(ácido acrílico) (partes totales en masa)	5,5	5,5	4,8	4,5	4,2
Poli(alcohol vinílico) (partes en masa)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido oleico (partes en masa)	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Agente de reticulación (partes en masa)	3,0	3,0	1,0	1,0	1,0
Agente de ajuste de pH (partes en masa)	1,3	0,6	0,55	0,55	0,6

	Ej. Comp. 1	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Carga (partes en masa)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Conservante (partes en masa)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Agua purificada (partes en masa)	19,85	19,85	29,85	29,85	29,85
Total (partes en masa)	100	100	100	100	100
pH de la capa de adhesivo	6,4	6,9	7,1	7,3	7,4
Cantidad acumulada de permeabilidad cutánea ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/12\text{hr}$)	93	213	271	337	351

5 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 1, se descubrió que el parche de hidrogel de la presente invención fue excelente en cuanto a la permeabilidad cutánea de lidocaína, y la permeabilidad se mejoró de forma adicional a medida que aumentó el pH. Por el contrario, se descubrió que el parche de hidrogel (Ejemplo Comparativo 1) que no comprendió ácido oleico y tuvo un pH bajo de la capa de adhesivo fue inferior en cuanto a permeabilidad cutánea de lidocaína.

Ejemplos 5 a 8 y Ejemplos Comparativos 2 a 4

10 Se obtuvo cada parche de hidrogel de la misma manera que en el Ejemplo 1, exceptuando que la constitución de la composición de la capa adhesiva se modificó hasta la constitución correspondiente mostrada en la Tabla 2 y 3. Cada uno de los parches de hidrogel obtenidos en los Ejemplos 5 a 7 y Ejemplos Comparativos 2 a 4 se sometió a medición de pH de la capa de adhesivo y ensayo para evaluación de la precipitación de cristales de lidocaína. La Tabla 2 muestra los resultados de las mediciones de pH de la capa de adhesivo y el ensayo para evaluación de la precipitación de cristales de lidocaína que se llevaron a cabo sobre cada uno de los parches de hidrogel obtenidos

15 en los Ejemplos 5 a 7 y Ejemplos Comparativos 2 a 4, así como también la constitución de cada composición de capa de adhesivo. Nótese que, no se apreciaron cristales de lidocaína en ninguno de los parches de hidrogel inmediatamente después de la producción.

20 Al mismo tiempo, se sometió cada uno de los parches de hidrogel obtenido en los Ejemplos 6 y 8 a medición de pH de la capa de adhesivo y el ensayo de permeabilidad cutánea. La Tabla 3 muestra los resultados de la medición de pH de la capa de adhesivo llevadas a cabo sobre cada uno de los parches de hidrogel obtenidos en los Ejemplos 6 y 8, así como la constitución de cada composición de capa de adhesivo. La Figura 1 muestra los resultados del ensayo de permeabilidad cutánea llevado a cabo sobre los mismos.

25 [Tabla 2]

	Ej. Comp. 2	Ej. Comp. 3	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. Comp. 4
Lidocaína (partes en masa)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
1,2-Propilen glicol (partes en masa)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Glicerina concentrada (partes en masa)	50,6	50,3	50,1	49,9	49,4	38,55
Gelatina tratada con ácido (partes en masa)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Poli(ácido acrílico) y sal de poli(ácido acrílico) (Total partes en masa)	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	4,2
Poli(alcohol vinílico) (partes en masa)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido oleico (partes en masa)	-	0,1	0,3	0,5	1,0	-
Tensioactivo (partes en masa)	-	-	-	-	-	1,0
Agente de reticulación (partes en masa)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	5,0
Agente de ajuste de pH (partes en masa)	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Carga (partes en masa)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Conservante (partes en masa)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Agua purificada (partes en masa)	19,85	19,85	19,85	19,85	19,85	30,00
Total (partes en masa)	100	100	100	100	100	100
pH de la capa de adhesivo	7,0	6,9	6,9	6,9	6,9	8,5
Evaluación de la precipitación de cristales de lidocaína	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente

[Tabla 3]

	Ej. 6	Ej. 8
Lidocaína (partes en masa)	5,0	5,0
1,2-Propilen glicol (partes en masa)	10,0	10,0
Glicerina concentrada (partes en masa)	49,9	49,9
Gelatina tratada con ácido (partes en masa)	2,5	-
Gelatina tratada con álcali (partes en masa)	-	2,5
Poli(ácido acrílico) y sal de poli(ácido acrílico) (Total partes en masa)	5,5	5,5
Poli(alcohol vinílico) (partes en masa)	1,0	1,0
Ácido oleico (partes en masa)	0,5	0,5
Agente de reticulación (partes en masa)	3,0	3,0
Agente de ajuste de pH (partes en masa)	0,6	0,6
Carga (partes en masa)	2,0	2,0
Conservante (partes en masa)	0,15	0,15
Agua purificada (partes en masa)	19,85	19,85
Total (partes en masa)	100	100
pH de la capa de adhesivo	6,9	6,9

- 5 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 2, no se apreció cambio particular a partir del estado inmediatamente después de la producción, en cada parche de hidrogel de la presente invención, y se encontró que la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo se evitó de manera suficiente. Por el contrario, se encontró que la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo resultó difícil de evitar en cada uno de los parches de hidrogel que comprendió ácido oleico, o una pequeña cantidad de ácido oleico (Ejemplos Comparativos 2 a 4). En particular, se encontró que la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo tendió a suceder de
- 10 forma sencilla en el parche de hidrogel que no comprendió ácido oleico, tuvo un pH elevado de la capa de adhesivo, y tuvo un contenido elevado de agua (agua purificada) en la capa de adhesivo (Ejemplo Comparativo 4).

- Además, como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 3 y la Figura 1, se encontró que, como para los parches de hidrogel de la presente invención, la permeabilidad cutánea de lidocaína mejoró más en el
- 15 caso en que se usó una gelatina tratada con ácido (Ejemplo 6) con respecto al caso donde se usó una gelatina tratada con álcali (Ejemplo 8).

Aplicabilidad industrial

- 20 Como se ha descrito anteriormente, es posible proporcionar un parche de hidrogel que contiene lidocaína que es excelente en cuanto a permeabilidad cutánea de lidocaína, y que posibilita evitar de forma suficiente la precipitación de cristales de lidocaína con el tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Un parche de hidrogel que contiene lidocaína que comprende:
una capa de soporte; y
- 5 una capa de adhesivo apilada sobre una superficie de la capa de soporte, donde la capa de adhesivo comprende al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en lidocaína y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, un contenido total de lidocaína y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas es de un 3 a un 8 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo,
- 10 la capa de adhesivo además comprende ácido oleico en una cantidad de un 0,3 a un 1 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo, la capa de adhesivo además comprende gelatina tratada con ácido, y un pH de la capa de adhesivo es de 6,8 a 7,4.
- 15 2. El parche de hidrogel que contiene lidocaína de acuerdo con la reivindicación 1, donde el contenido de gelatina tratada con ácido es de 1 a 5 % en masa relativo a la masa total de la capa de adhesivo.

Fig.1

