

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 459**

51 Int. Cl.:

A61F 13/02 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2010** **E 10251560 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021** **EP 2292197**

54 Título: **Preparación de parche resistente al agua**

30 Prioridad:

08.09.2009 JP 2009207563

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.10.2021

73 Titular/es:

**APOTEX INC. (100.0%)
150 Signet Drive
Toronto, Ontario M9L 1T9, CA**

72 Inventor/es:

**AOYAGI, KAZUHIRO;
IWAO, YOSHIHIRO y
MATSUOKA, KENSUKE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 862 459 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 de parche resistente al agua

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una preparación de parche resistente al agua que comprende un soporte y una capa adhesiva que contiene un fármaco que se lamina sobre al menos una superficie del soporte.

10 Antecedentes de la invención

Como preparación para la administración de un fármaco al organismo para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, por ejemplo, se pueden mencionar preparaciones de tipo de absorción transdérmica, que pueden evitar el metabolismo del fármaco debido al primer paso a través del hígado y diversos efectos secundarios y pueden administrar un fármaco de manera mantenible durante un tiempo prolongado. Entre aquellas, se ha desarrollado una preparación de parche que contiene un fármaco en un adhesivo, dado que la operación de administración es fácil y la dosis se puede controlar estrictamente.

En general, una preparación de parche comprende un soporte preparado de una tela, una película de plástico y similares y una capa adhesiva que contiene un fármaco, que se lamina sobre el soporte y está provista de un revestimiento de liberación laminado sobre la capa adhesiva y en un envase preparado de una película de resina y similares.

En los últimos años, a menudo se emplea una capa adhesiva más voluminosa para mantener una gran cantidad de fármaco en una capa adhesiva. Como otra característica de las preparaciones de parche recientes, se tiende a emplear una capa adhesiva blanda, tal como una capa adhesiva que contiene una gran cantidad de un componente líquido en la misma y similares, en un intento de mejorar la sensación de blandura en la adhesión a la piel o reducir la irritación cutánea debida al desprendimiento del estrato córneo durante el pelado. En tales preparaciones de parche, el saliente de los componentes de la capa adhesiva desde el borde del parche adhesivo, es decir, el flujo en frío, plantea problemas durante la adhesión a la capa cutánea. El flujo en frío se produce dependiendo de las propiedades del adhesivo y, a menudo, se desarrolla particularmente cuando la capa adhesiva no está reticulada. Además, este a menudo se produce cuando una preparación de parche está bajo carga durante un tiempo prolongado, en concreto, cuando una preparación de parche está contenida en un envase y se almacena durante un período prolongado y similares. Las influencias adversas del flujo en frío incluyen, por ejemplo, un rendimiento degradado de extracción de una preparación de parche de un envase, que se causa mediante la adhesión de los componentes de la capa adhesiva que sobresalen al interior del envase, la fijación a las telas, el levantamiento del borde y la tinción de la preparación de parche durante la adhesión a la piel, un menor efecto del parche adhesivo que tiene un efecto medicinal y similares.

Un documento que trabaja en tales problemas es, por ejemplo, el Documento de patente 1. En la forma de sección transversal de la preparación de parche del Documento de patente 1, al menos una parte de un extremo lateral se localiza sobre el lado de la parte central de la preparación de parche respecto al segmento de línea trazado perpendicularmente desde un extremo lateral de un soporte hasta un revestimiento de liberación. Sin embargo, dado que tal extremo lateral de una capa adhesiva tiene un gran área expuesta, cuando se remoja en agua durante un tiempo prolongado, tal como un baño y similares, un componente, tal como un fármaco y similares, se puede eluir del extremo lateral expuesto de una capa adhesiva de una preparación de parche adherida a la piel, reduciendo, por tanto, la eficacia.

Además, aunque no se trate de una preparación de parche que contenga fármaco, el Documento de patente 2 desvela un material de apósito hidrocoloide que tiene un espesor menor en la parte periférica que en la parte central, dado que la parte periférica está estampada. El presente documento describe "cuando el espesor de la parte periférica es demasiado grande, el borde de la parte periférica se pela fácilmente durante la aplicación y cuando este es demasiado delgado, no se puede garantizar una adhesividad suficiente a la superficie de la piel y se desarrollan fácilmente arrugas durante la aplicación". Sin embargo, este no describe ni sugiere que un extremo lateral de una capa adhesiva en la parte periférica se localice en el interior del extremo lateral del soporte, ni tampoco enseña los problemas de la eficacia disminuida debido al contacto con agua y similares.

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

Documento de patente 1: JP-A-2009-45444

Documento de patente 2: JP-A-2000-37413

El documento US 5.429.591 desvela un apósito que comprende un respaldo y una capa adhesiva, en donde el respaldo es permeable a la humedad y la capa adhesiva comprende una composición adhesiva que comprende un adhesivo basado en caucho, un polímero que tiene una propiedad de absorción de agua y/o una propiedad de hinchamiento en

agua y un óxido de metal y/o una sal de metal, siendo el polímero que tiene la propiedad de absorción de agua y/o la propiedad de hinchamiento en agua un polímero que contiene un grupo funcional que tiene la capacidad de formar una sal y/o un compuesto de coordinación. El documento US 2009/0022987 A1 desvela otro parche adhesivo.

5 [Sumario de la invención]

Problemas a resolver mediante la invención

10 La presente invención se ha realizado en vista de tal situación y tiene como objetivo proporcionar una preparación de parche resistente al agua que suprima el flujo en frío y la elución de componentes, tales como un fármaco y similares, del extremo lateral expuesto de la capa adhesiva cuando se remoja en agua durante un tiempo prolongado, tal como un baño y similares.

Medios para resolver los problemas

15 Los presentes inventores han realizado estudios exhaustivos y han hallado que un área expuesta de una capa adhesiva en la parte periférica se puede minimizar mediante el ajuste del espesor de la capa adhesiva en la parte periférica de una preparación de parche más pequeño que el espesor de la capa adhesiva en el parte central y la colocación de un extremo lateral de la capa adhesiva en una posición predeterminada y, como resultado, sorprendentemente, se puede suprimir el flujo en frío y no se produce fácilmente la elución de un fármaco del extremo lateral de la capa adhesiva cuando se remoja en agua, tal como un baño y similares. Por consiguiente, la presente invención se define en la reivindicación 1. Las realizaciones adicionales se definen en las reivindicaciones dependientes 2-8.

25 Efecto de la invención

La preparación de parche resistente al agua de la presente invención mejora el rendimiento de extracción de una preparación de parche de un envase mediante la supresión del flujo en frío y puede prevenir la fijación a las telas, así como el levantamiento del borde y la contaminación durante la aplicación en la piel. Por otra parte, la preparación de parche resistente al agua de la presente invención puede suprimir la elución de componentes, tales como un fármaco y similares, del extremo lateral expuesto de la capa adhesiva cuando se remoja en agua durante un tiempo prolongado, tal como un baño y similares.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 muestra una vista de plano esquemática, una vista en sección esquemática y el detalle de la misma de una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención.
La Figura 2 es una vista en sección esquemática que muestra una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención, que está contenida en un envase.
40 La Figura 3 es una vista en sección esquemática que muestra una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención, que se adhiere a la piel.
La Figura 4 es una vista esquemática que muestra la manera de extraer del envase una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención.
La Figura 5 es una vista en sección esquemática que muestra la relación posicional entre una preparación de parche convencional y el agua.
45 La Figura 6 es una vista en sección esquemática que muestra la relación posicional entre una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención y el agua.
La Figura 7 muestra la etapa de formación de una parte periférica.
La Figura 8 muestra otra etapa de formación de una parte periférica.
50 La Figura 9 muestra las vistas en sección esquemáticas de preparaciones de parche de los Ejemplos 1, 2 y los Ejemplos comparativos 1 a 6.

[Realización de la invención]

55 La presente invención se explica con detalle, a continuación, mediante referencia a los dibujos. En los dibujos, las relaciones de tamaño dimensional de los elementos que se usan para indicar explícitamente cada elemento son diferentes de las relaciones reales.

60 La Figura 1 muestra una vista de plano esquemática (Figura 1(a)), una vista en sección esquemática (Figura 1(b)) y el detalle de la misma (Figura 1(c)) de una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención. La preparación de parche resistente al agua de la presente invención tiene un soporte 11 y una capa adhesiva 12 que contiene un fármaco y puede tener un revestimiento de liberación 13 a laminar sobre la capa adhesiva 12 para proteger una superficie adhesiva antes de la adhesión a la piel.

65 La preparación de parche resistente al agua de la presente invención tiene una parte central 1 y una parte periférica 2 de la misma (Figura 1(a)). En este caso, la parte periférica entra en contacto con la parte central y se localiza alrededor

de la parte central.

En la parte periférica 2, se forma una parte de película delgada 12c de la capa adhesiva 12 y la capa adhesiva 12 en la parte central 1 consiste en una parte de película espesa 12a y una parte de transición 12b, en donde el espesor de la capa adhesiva 12 se hace más pequeño de la parte de película espesa 12a a una parte de película delgada 12c (Figura 1(c)). Un espesor d_1 de la parte de película espesa 12a de la capa adhesiva 12 en la parte central 1 es, por ejemplo, de 50 a 5.000 μm , preferentemente de 100 a 4.000 μm . Mediante el empleo del intervalo mencionado anteriormente, se puede prevenir una disminución de la adhesividad de manera más eficaz, se puede mantener la forma de la capa adhesiva 12 y se puede suprimir el flujo en frío de manera más eficaz mediante la presente invención. El espesor d_1 de la parte de película espesa 12a de la capa adhesiva 12 es, generalmente, aproximadamente constante.

Un espesor d_2 de la parte de película delgada 12c de la capa adhesiva 12 en la parte periférica 2 es de 1,5 μm a 150 μm para garantizar la fuerza adhesiva cutánea requerida y la supresión del flujo en frío. También resulta preferible que el espesor d_2 sea aproximadamente constante dentro del intervalo de un ancho d_4 . El espesor de película que es aproximadamente constante significa que la dispersión del espesor de película se encuentra dentro del $\pm 25\%$.

La preparación de parche resistente al agua de la presente invención se caracteriza por que el espesor d_2 de la capa adhesiva 12 en la parte periférica 2 es más pequeño que el espesor d_1 de la capa adhesiva 12 en la parte central 1. La diferencia ($d_1 - d_2$) entre el espesor máximo de la capa adhesiva 12 en la parte central 1 y el de la capa adhesiva 12 en la parte periférica 2 es preferentemente de 20 a 2.000 μm , más preferentemente de 40 a 1.500 μm , para retener el envase o las telas en la parte central 1, reducir la frecuencia de fricción del borde del cuerpo principal de la preparación de parche contra el envase o las telas y conferir la adhesividad necesaria a la capa adhesiva 12 en la parte central 1.

Tal como se muestra en el detalle a (Figura 1(c)) en la Figura 1, al menos una parte de un extremo lateral de la capa adhesiva 12 (parte de película delgada 12c) en la parte periférica 2 se localiza en el lado de la parte central 1 (es decir, en el interior) de la preparación de parche de un extremo lateral del soporte 11. En otras palabras, la parte periférica 2 de la preparación de parche tiene una parte libre de una capa adhesiva, donde la capa adhesiva 12 no se solapa sobre la superficie del soporte 11 (en lo sucesivo en el presente documento, se denominará, a veces, parte vacía 3). En la parte donde un extremo lateral de la capa adhesiva 12 se localiza en el lado de la parte central 1 de la preparación de parche respecto a un extremo lateral del soporte 11, la distancia d_3 (ancho) de un extremo lateral del soporte 11 a un extremo lateral de la capa adhesiva 12 en la dirección paralela a una superficie expuesta del soporte (en lo sucesivo en el presente documento, también se denominará "ancho de la parte vacía 3") es de 0,5 a 5 mm, preferentemente 1 a 5 mm, para minimizar la influencia del entorno externo sobre la capa adhesiva. Cuando la sección transversal del extremo lateral de la capa adhesiva es perpendicular al revestimiento de liberación 13, tal como se muestra en la Figura 1(c), el ancho d_3 de una parte vacía 3 es el mismo en cualquier posición en la dirección de la sección transversal de un extremo lateral. Cuando la sección transversal de un extremo lateral es un cóncavo (cara cóncava), tal como se muestra en la Figura 9(a) que se menciona a continuación, el ancho de la parte vacía 3 entre la parte más interna cerca de la parte central de la sección transversal y un extremo lateral de un soporte es el ancho d_3 . En la preparación de parche de la presente invención, la parte vacía 3 se forma preferentemente sobre la totalidad de la circunferencia externa de la preparación de parche (soporte 11), tal como se muestra en la Figura 1(a).

En la parte que tiene la capa adhesiva 12 en la parte periférica 2, el ancho d_4 de la capa adhesiva 12 en la parte periférica tiene una banda de 0,5 a 5 mm, preferentemente de 0,5 a 3 mm, tal como se muestra en la Figura 1(c). Mediante el ajuste del ancho d_4 para que se encuentre dentro del intervalo mencionado anteriormente, se puede suprimir el flujo en frío de manera más eficaz y se puede prevenir una disminución de la fuerza adhesiva de la parte periférica 2 de manera más eficaz. Tal como se muestra en la Figura 1(c), el límite entre el ancho d_4 de la capa adhesiva y la parte central es el límite entre la parte de transición 12b y la parte de película delgada 12c. A fin de lograr suficientemente el efecto de la presente invención, cada parte periférica de la preparación de parche tiene preferentemente tal parte en forma de banda.

La Figura 2 es una vista en sección esquemática que muestra una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención, que está contenida en un envase 21. La Figura 3 es una vista en sección esquemática que muestra una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención, que se adhiere a la piel 22. La Figura 4 es una vista esquemática que muestra un ejemplo de extracción de la preparación de parche 24 resistente al agua de la presente invención, que está contenida en un envase 21, incluyendo la rotura de un sello de dos lados de un envase (Figura 4(a)) con tijeras o a lo largo de una muesca en forma de V (Figura 4(b), (c)) y la extracción de la preparación de parche 24 resistente al agua de la presente invención contenida en un envase 21 (Figura 4(d)).

En la preparación de parche resistente al agua de la presente invención, dado que el espesor de la capa adhesiva en la parte periférica 2 es más pequeño que el de la capa adhesiva en la parte central 1, se reduce la frecuencia de contacto de un extremo lateral de la preparación de parche con una superficie interna de un envase 21 o las telas 23 y se puede prevenir la adhesión a una superficie interna del envase 21 o las telas 23 (Figura 2 y Figura 3). Además, dado que no se aplica una presión fácilmente a un extremo lateral de la preparación de parche, el flujo en frío se puede suprimir eficazmente. Como resultado, la preparación de parche 24 se puede extraer de un envase con más suavidad

(Figura 4). Además, dado que un extremo lateral de la capa adhesiva en la parte periférica se localiza en el interior del extremo lateral del soporte (es decir, el lado de la parte central), el flujo en frío se puede suprimir de manera más eficaz. Asimismo, cuando se desprende de la piel 22 una preparación de parche resistente al agua, un extremo lateral del soporte se puede sujetar fácilmente con los dedos, haciendo más fácil, por tanto, el desprendimiento.

La Figura 5 y la Figura 6 muestran esquemáticamente un ejemplo de penetración del agua 31 en un extremo lateral de una preparación de parche resistente al agua durante el baño de una persona que lleva la preparación de parche adherida a la piel 22. La Figura 5 es una vista en sección esquemática que muestra la relación posicional entre una preparación de parche convencional y el agua 31 y la Figura 6 es una vista en sección esquemática que muestra la relación de posición entre una realización de la preparación de parche resistente al agua de la presente invención y el agua 31. En la Figura 5, el agua 31 puede entrar en contacto fácilmente con un extremo lateral de una capa adhesiva 12 de la preparación de parche y la frecuencia de contacto es alta. Por otro lado, en la Figura 6, el agua 31 no puede entrar en contacto fácilmente con un extremo lateral de una capa adhesiva 12 de una preparación de parche resistente al agua y la frecuencia de contacto es baja. Se cree que tal efecto se puede atribuir a la dificultad del agua para acceder física y químicamente a un extremo lateral de la capa adhesiva 12 debido al aire presente en un vacío 41 entre un extremo lateral del soporte 11 y una superficie de la piel 22 y también a la hidrofobicidad del soporte 11 en el extremo lateral de una preparación de parche resistente al agua.

(Capa adhesiva)

A continuación, se explican un método de producción de una composición para la formación de una capa adhesiva y las cantidades de los componentes. La cantidad de cada componente, que se describe a continuación, es una relación en % en peso de la cantidad de cada componente con respecto a la cantidad de todos los componentes, excepto el disolvente.

La capa adhesiva se puede formar mediante el mezclado de un adhesivo con componentes, tales como un fármaco, un adherente, un componente líquido orgánico y similares, según sea necesario, en presencia de un disolvente para dar una composición, la formación de capas del mismo mediante un método, tal como recubrimiento y similares, y el secado de las capas. La capa adhesiva es preferentemente una capa adhesiva hidrófoba en vista de la adhesión a la piel y, por lo tanto, resulta preferible una capa adhesiva anhidra. Desde tal punto de vista, el disolvente es preferentemente un disolvente orgánico.

Aunque el disolvente orgánico no está particularmente limitado, resulta preferible uno que tenga compatibilidad con los respectivos componentes mencionados anteriormente que constituyen la capa adhesiva y que sea fácilmente volatilizable durante un proceso de secado. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno y similares, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y similares, ésteres, tales como acetato de etilo y similares, alcoholes, tales como etanol y similares, éteres, tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano, etc. y similares. Estos se pueden usar individualmente o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos en combinación.

El secado mencionado anteriormente se puede realizar mediante secado al aire o de acuerdo con un método conocido usando un secador, aire caliente, radiación infrarroja lejana y similares.

Aunque el método de mezclado de los respectivos componentes mencionados anteriormente no está limitado, los ejemplos del mismo incluyen máquinas de amasado, tales como una amasadora, un mezclador planetario y similares, máquinas de dispersión, tales como un homogeneizador y similares, máquinas de agitación, tales como una máquina de agitación de palas de tipo hélice, etc. y similares. Estos se pueden usar individualmente o en combinación de dos o más tipos de los mismos.

Aunque el adhesivo que constituye la capa adhesiva no está particularmente limitado, se usan de manera particularmente preferida los adhesivos acrílicos y adhesivos basados en caucho en vista de la adhesividad cutánea y similares.

La capa adhesiva puede ser una capa adhesiva reticulada obtenida mediante un tratamiento de reticulación o una capa adhesiva no reticulada obtenida sin un tratamiento de reticulación. En este caso, el tratamiento de reticulación se refiere a un tratamiento conocido que aplica reticulación a una capa adhesiva para lograr simultáneamente un mantenimiento suficiente de la adhesividad cutánea de la preparación de parche y la supresión de la irritación cutánea hasta un nivel bajo, que se causa mediante el estirado de la piel y el raspado físico del estrato córneo de la piel para retirar por pelado la preparación de parche de la superficie cutánea. Los ejemplos del tratamiento de reticulación incluyen un tratamiento de reticulación química, un tratamiento de reticulación de iones y un tratamiento de reticulación física usando haz de electrones, luz ultravioleta y similares. Los ejemplos del agente de reticulación incluyen sales de metales orgánicas, tales como acetato de zinc y similares, alcoholato de metal, un compuesto de quelato de metal, un compuesto de epoxi, un compuesto de amida, un compuesto de amina, anhídrido de ácido, peróxido orgánico, un compuesto de isocianato y similares.

Cuando la capa adhesiva es una capa adhesiva no reticulada y la capa adhesiva contiene un adhesivo basado en

caucho, tiende a producirse el flujo en frío. La preparación de parche resistente al agua de la presente invención resulta ventajosa porque el flujo en frío se puede suprimir eficazmente incluso cuando la capa adhesiva es una capa adhesiva no reticulada y la capa adhesiva contiene un adhesivo basado en caucho.

El adhesivo acrílico mencionado anteriormente comprende un polímero acrílico y los ejemplos del polímero acrílico incluyen homopolímeros de (met)acrilato de alquilo y copolímeros de los mismos. En este caso, el alquilo de (met)acrilato de alquilo es preferentemente alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene un número de carbonos de 4 a 12. Los ejemplos específicos del (met)acrilato de alquilo incluyen (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de t-butilo, (met)acrilato de pentilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de heptilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de isooctilo, (met)acrilato de nonilo, (met)acrilato de isononilo, (met)acrilato de decilo, (met)acrilato de undecilo, (met)acrilato de dodecilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo y similares. La proporción de (met)acrilato de alquilo a polimerizar es preferentemente no menor del 50 % en peso, más preferentemente no menor del 60 % en peso, de los monómeros que constituyen el polímero acrílico. Aunque el monómero a copolimerizar con (met)acrilato de alquilo no está particularmente limitado, por ejemplo, se pueden mencionar el ácido (met)acrílico y similares.

La proporción de adhesivo acrílico a añadir es preferentemente del 30 al 95 % en peso, más preferentemente del 40 al 90 % en peso, del adhesivo. Cuando esta es menor del 30 % en peso, la fuerza adhesiva y la fuerza de cohesión se vuelven insuficientes y cuando esta excede el 95 % en peso, la cantidad de fármaco disminuye relativamente y resulta difícil lograr una eficacia suficiente.

Los ejemplos del adhesivo basado en caucho incluyen poliisobutileno, caucho basado en poliisobutileno-polibuteno, copolímero de bloques de estireno-dieno-estireno, caucho basado en estireno-butadieno, caucho basado en nitrilo, caucho basado en cloropreno, caucho basado en vinilpiridina, caucho basado en poliisobutileno, caucho basado en butilo, caucho basado en isopreno-isobutileno y similares. Entre estos, el poliisobutileno, el copolímero de bloques de estireno-dieno-estireno [por ejemplo, el copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno (SBS en inglés), el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS en inglés), etc.] y similares se usan preferentemente en vista de la solubilidad del medicamento y la adhesividad cutánea y se pueden usar en una mezcla.

A fin de lograr la fuerza adhesiva y la solubilidad de los fármacos adecuadas, un adhesivo basado en caucho puede ser una mezcla del mismo componente o de diferentes componentes que tengan diferentes pesos moleculares promedio. A fin de explicarlo con poliisobutileno como ejemplo, resulta preferible una mezcla de poliisobutileno de peso molecular alto que tenga un peso molecular promedio en viscosidad de 1.800.000 a 5.500.000, poliisobutileno de peso molecular medio que tenga un peso molecular promedio en viscosidad de 40.000 a 85.000 y, cuando sea necesario, poliisobutileno de menor peso molecular. El peso molecular promedio en viscosidad en la presente invención se determina mediante el cálculo del índice de Staudinger (J_0) de acuerdo con la ecuación de Schulz-Blaschke del tiempo de flujo del capilar 1 del viscosímetro Ubbelohde a 20 °C y de la siguiente Fórmula usando el valor de J_0 obtenido:

$$J_0 = \eta_{sp} / c \quad (1 + 0,31 \eta_{sp}) \quad (\text{mediante la ecuación de Schulz-Blaschke})$$

(mediante la ecuación de Schulz-Blaschke)

en donde $\eta_{sp} = t/t_0 - 1$

t: tiempo de flujo de la solución (mediante la fórmula de corrección de Hagenbach-Couette)

t₀: tiempo de flujo del disolvente (mediante la fórmula de corrección de Hagenbach-Couette)

c: concentración de la solución (g/cm³)

$$J_0 = 3,06 \times 10^{-2} M_v^{0,65}$$

en donde M_v: peso molecular promedio en viscosidad

En este caso, una mezcla de poliisobutileno contiene preferentemente poliisobutileno de peso molecular alto en una proporción del 10 al 80 % en peso, preferentemente del 10 al 50 % en peso, poliisobutileno de peso molecular medio en una proporción del 0 al 90 % en peso, preferentemente del 10 al 80 % en peso, y poliisobutileno de peso molecular bajo en una proporción del 0 al 80 % en peso, preferentemente del 0 al 60 % en peso. Una capa adhesiva obtenida generalmente se vuelve rígida cuando aumenta la proporción de un componente de peso molecular alto y blanda cuando aumenta la proporción de un componente de peso molecular bajo.

A fin de conferir una adhesividad adecuada a la capa adhesiva, por ejemplo, se puede añadir un adherente, tal como resina basada en colofonia, resina de politerpeno, resina de cromano-indeno, resina basada en petróleo, resina de terpeno-fenol, resina de xileno y similares. Estos se pueden usar individualmente o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos. Los ejemplos de la resina basada en petróleo mencionada anteriormente incluyen resina de petróleo de la serie alifática (serie C5), resina de petróleo de la serie aromática (serie C9), resina de petróleo de la serie de copolímeros (serie C5-C9) y resina de hidrocarburo saturado alicíclico obtenida mediante la hidrogenación parcial o completa de resina de petróleo de la serie aromática (serie C9). Como resina de hidrocarburo saturado alicíclico, resulta preferible una que tenga un punto de reblandecimiento (método de anillo y bola) de 90 a 150 °C. Aunque la

cantidad del adherente no está limitada, esta es, por ejemplo, del 10 al 40 % en peso para impartir una adhesividad adecuada y prevenir la saturación del efecto de un adherente debido a una cantidad aumentada del mismo.

La preparación de parche resistente al agua de la presente invención contiene un fármaco en una capa adhesiva. El fármaco, en este caso, no está particularmente limitado y resulta preferible un fármaco absorbible por vía transdérmica que se pueda administrar a mamíferos, tales como seres humanos y similares, a través de la piel. Los ejemplos específicos de tal fármaco incluyen anestésicos generales, sedantes hipnóticos, fármacos antiepilépticos, fármacos antiflogísticos analgésicos antipiréticos, fármacos antivertiginosos, fármacos psiconeuróticos, anestésicos tópicos, relajantes del músculo esquelético, fármacos autónomos, fármacos antiespasmódicos, fármacos antiparkinsonianos, fármacos antihistamínicos, estimulantes cardíacos, fármacos para la arritmia, fármacos terapéuticos para la angina de pecho, diuréticos, fármacos hipotensores, vasoconstrictores, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, fármacos para la arterioesclerosis, fármacos para el órgano circulatorio, anapnoicos, broncodilatadores, expectorantes antitusivos, fármacos hormonales, fármacos externos para enfermedades purulentas, fármacos analgésicos-antipruriginosos-estípticos-antiinflamatorios, fármacos para enfermedades parasitarias cutáneas, fármacos hemostáticos, fármacos para el tratamiento de la gota, fármacos para la diabetes, agentes contra neoplasias malignas, antibióticos, agentes de terapia química, narcóticos, adyuvantes de deshabitación tabáquica y similares.

La proporción del fármaco en la capa adhesiva no está particularmente limitada siempre que esta produzca el efecto de un fármaco absorbible por vía transdérmica y no afecte a la propiedad adhesiva del adhesivo. Esta es preferentemente del 0,1 al 60 % en peso, más preferentemente el 0,5 al 40 % en peso, con respecto al peso total de la capa adhesiva (cuando la capa adhesiva contiene un agente reticulante, se excluye el peso del agente reticulante). Cuando esta es menor del 0,1 % en peso, el efecto del tratamiento puede ser insuficiente y cuando esta excede el 60 % en peso, se puede producir irritación en la piel y puede resultar económicamente desventajosa.

Cuando se desee, la capa adhesiva puede contener un componente líquido orgánico. El componente líquido orgánico no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen glicoles, tales como etilen glicol, dietilen glicol, propilen glicol, dipropilen glicol, tripropilen glicol, trietilen glicol, poli(etilen glicol), poli(propilen glicol) y similares; grasas y aceites, tales como aceite de oliva, aceite de ricino, lanolina y similares; hidrocarburos, tales como escualano y parafina líquida; diversos tensioactivos; alcohol estearílico etoxilado; monoésteres de glicerol, tales como monoglicérido de ácido oleico, monoglicérido de ácido caprílico y monoglicérido de ácido laurílico; dialquil éster de polialquilen glicol, tal como poli(propilen glicol); diéster de glicerol, tal como diacetato de glicerol y similares, triéster de glicerol, tal como triacetato de glicerol y similares, o una mezcla de los mismos; éster de alquilo de ácido graso, tal como citrato de trietilo y similares; alcohol de cadena larga; ácido graso superior, tal como ácido oleico y ácido caprílico; éster de alquilo de ácido graso superior, tal como miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo; pirrolidonas, tales como N-metilpirrolidona y N-dodecilpirrolidona; sulfóxidos, tales como decil metil sulfóxido; 1,3-butanodiol y similares. Estos se pueden usar individualmente o en una mezcla de dos o más tipos de los mismos.

Se puede añadir un componente líquido orgánico a una capa adhesiva en una proporción de preferentemente el 0 al 60 % en peso, más preferentemente el 10 al 60 % en peso, lo más preferentemente el 20 al 60 % en peso. Generalmente, cuando esta se combina en una proporción de no menos del 10 % en peso, la capa adhesiva se plastifica fácilmente y el flujo en frío se produce fácilmente. Por lo tanto, la presente invención capaz de suprimir eficazmente el flujo en frío resulta particularmente ventajosa cuando está contenido un componente líquido orgánico. Cuando esta se combina en una proporción que excede el 60 % en peso, la capa adhesiva puede enfrentarse a dificultades en el mantenimiento de una forma dada.

(Soporte)

Aunque el soporte no está particularmente limitado, se requiere uno a través del que un fármaco y similar sean sustancialmente impermeables, en concreto, uno a través del que un principio activo, un aditivo y similares en la capa adhesiva sean menos propensos a permearse y perderse de la cara posterior del mismo para disminuir el contenido.

Específicamente, se puede usar una película de capa individual que comprenda una película de resina, tal como una película basada en polietileno, película basada en polipropileno, película basada en poliéster, película basada en acetato de polivinilo, película de copolímero de etileno/acetato de vinilo, película basada en cloruro de polivinilo, película basada en poliuretano y similares, una hoja de metal, tal como hoja de aluminio, hoja de estaño y similares, tejido no tejido, tejido tejido, papel y similares, una película de laminado de las mismas y similares.

Cuando se usa como soporte un laminado de un material poroso y una película de resina, se lamina una capa adhesiva sobre el lado de material poroso del laminado. El material poroso tiene cóncavos y convexos sobre la superficie y se considera que los cóncavos y convexos suprimen el desplazamiento o la desaparición de los vacíos (espumas) contenidos en la capa adhesiva. Por lo tanto, mediante el uso de un material poroso se puede suprimir el flujo en frío. Por otra parte, cuando se usa un material poroso, dado que este tiene vacíos (espumas) que se desplazan a una capa adhesiva de una parte periférica de una preparación de parche y se fusionan con espumas en la capa adhesiva para formar espumas más grandes en la parte periférica, se considera que se potencia el efecto de la presente invención. Dado que un componente de la capa adhesiva que fluye de un extremo lateral de una preparación de parche puede entrar en el espacio de las espumas, las espumas pueden suprimir eficazmente el flujo en frío. Cuando se usa un

soporte en tal forma, se potencia adicionalmente el efecto supresor del flujo en frío de la presente invención y se mejora la resistencia al agua.

Los ejemplos del material poroso incluyen una película porosa y una lámina. Cuando la lámina se refiere a una que tiene un espesor de no menos de 200 μm , resulta más preferible una película porosa. La película porosa mencionada anteriormente puede ser una película de capa individual o una película de laminado y se usa preferentemente una película que tenga una fuerza de anclaje para suprimir el desplazamiento de una capa adhesiva. Los ejemplos específicos incluyen papel, tejido tejido, tejido no tejido, tejido tricotado, película y hoja de metal sometida mecánicamente a un tratamiento de perforación y laminados de los mismos y similares. De estos, resultan preferibles el papel, el tejido tejido, el tejido no tejido y los laminados de los mismos desde el punto de vista de la propiedad de manipulación y similar y resulta particularmente preferible el tejido no tejido.

La película de resina puede ser una película de capa individual o una película de laminado y resulta preferible una película no porosa preparada de una resina, que sea impermeable a los principios activos.

La película porosa y la película de resina se pueden preparar de materiales similares o materiales diferentes. Estas películas se pueden laminar mediante un método conocido y, siempre que el efecto de la presente invención y el efecto de la preparación de parche no se vean afectados, diversos aditivos, tales como antioxidante, pigmento, agente antiestático y similares, se pueden añadir adecuadamente y un tratamiento, tal como tratamiento de descarga en corona, tratamiento de irradiación UV y similares, se puede aplicar a la superficie.

Los ejemplos de los materiales de la película porosa y la película de resina que constituyen el soporte incluyen poliéster, nilón, Saran (marca comercial registrada de Asahi Kasei Corporation, The Dow Chemical Company), polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, copolímero de etileno/acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, Surlyn (marca comercial registrada de Du Pont), combinación de estos y similares.

Tal película de resina tiene la acción de suprimir la permeación de un componente de la capa adhesiva a través de la cara posterior de un soporte para disminuir el contenido y se usa preferentemente para lograr lo que se denomina efecto de terapia de apósito oclusivo (ODT en inglés) cuando la capa adhesiva contiene un fármaco.

Cuando se emplea un método de producción que comprende prensar y calentar un área correspondiente a la parte periférica del cuerpo principal de la preparación de parche, los materiales del soporte, particularmente los materiales de la película porosa y la película de resina que constituyen el soporte, son preferentemente aquellos de los materiales mencionados anteriormente, que se deforman después de reblandecerse mediante calentamiento y mantienen la forma deformada después del enfriamiento. Específicamente, resultan preferibles la resina termoplástica, por ejemplo, el poliéster, el polipropileno, el polietileno y similares y resulta particularmente preferible el poliéster, por ejemplo, el poli(tereftalato de etileno) (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como "PET").

El espesor de la película porosa es preferentemente de 10 a 100 μm en vista de la mejora de la fuerza de anclaje, la flexibilidad y la operabilidad de adhesión de toda la preparación de parche y similar. Cuando se usa tejido tejido o tejido no tejido como película porosa, el gramaje es preferentemente de 5 a 50 g/m^2 , más preferentemente de 10 a 30 g/m^2 , para garantizar espumas con un tamaño y una propiedad de anclaje eficaces.

En la presente invención, el espesor de la película porosa se mide mediante la tinción de una preparación de parche con una solución acuosa de ácido rutenio, el corte de la película con un microtomo de congelación, la obtención de imágenes de la superficie de corte mediante FE-SEM (Hitachi, S-4800) con un aumento de 50 a 1.000 veces y la lectura de las escalas de calibre. En este caso, los cóncavos y convexos están presentes sobre la superficie de la película porosa. En una imagen en sección, se seleccionan al azar 10 convexos y se calcula el promedio del espesor de la película porosa en los convexos y se considera como el espesor de la película porosa.

En la presente invención, el gramaje de la película porosa se determina mediante la multiplicación del espesor de la película porosa mencionada anteriormente por la densidad relativa (densidad relativa aparente) de la película porosa y el cálculo del gramaje de la película porosa.

Aunque el espesor de la película de resina no está particularmente limitado, este es preferentemente de 1 a 45 μm . Cuando este es menor de 1 μm , se produce la destrucción durante el calentamiento y la presurización, posiblemente dando como resultado una resistencia insuficiente durante la aplicación. Cuando este excede los 45 μm , la rigidez de la película de resina desarrolla posiblemente una sensación incómoda durante la aplicación en la piel. En la presente invención, el espesor de la película de resina se mide de la misma manera que para la película porosa mencionada anteriormente.

Por tanto, un soporte deseable en la presente invención es una película de laminado de una película de poliéster con 1 a 45 μm de espesor (preferentemente, la película de PET) y un tejido no tejido preparado de poliéster (preferentemente, de PET) que tiene un gramaje de 10 a 30 g/m^2 .

Teniendo en cuenta la capacidad de seguimiento de la piel y la comodidad durante la aplicación de una preparación

de parche, el espesor del soporte laminado es preferentemente de 5 a 200 μm .

(Revestimiento de liberación)

- 5 Se puede laminar sobre la capa adhesiva un revestimiento de liberación para proteger la superficie adhesiva antes de la aplicación de la preparación de parche en la piel. El material del revestimiento de liberación no está particularmente limitado y los ejemplos del mismo incluyen aquellos conocidos *per se* en el campo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen películas de resina, tales como poliéster, tal como PET, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, diversos polímeros acrílicos y metacrílicos, poliestireno, policarbonato, políimida, acetil celulosa, celulosa regenerada (celofán),
10 celuloide y similares, una película de laminado de papel de alta calidad, papel cristal y similares y poliolefina y similares. Por razones de seguridad, eficacia económica y propiedades de transferencia de fármaco, se usa preferentemente una película de poliéster.

- 15 El revestimiento de liberación se trata preferentemente para su pelado fácil sobre el lado de la superficie interfacial con un adhesivo, para facilitar el pelado de la capa adhesiva. Aunque el tratamiento de pelado fácil no está limitado, se puede aplicar un método conocido. Por ejemplo, se puede aplicar un tratamiento para la formación de una capa tratada con pelado usando un agente de liberación que contenga una resina de silicona curable como componente principal mediante un método de recubrimiento, tal como recubrimiento por barra, recubrimiento por huecogrado y similares.

- 20 El espesor de la capa tratada con pelado es preferentemente de 0,01 a 5 μm para garantizar la propiedad de liberación y la uniformidad del recubrimiento. El espesor del revestimiento de liberación que tiene una capa tratada con pelado es generalmente de 10 a 200 μm , preferentemente de 50 a 100 μm , desde el punto de vista de la propiedad de manipulación.

- 25 La forma de plano plana de la preparación de parche de la presente invención no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, una forma sustancialmente rectangular, de elipse, circular y similares, además del cuadrado sustancial que se muestra en la Figura 1. En este caso, la expresión "sustancialmente cuadrada" y "sustancialmente rectangular" significan que la esquina del cuadrado y la esquina del rectángulo no forman un ángulo recto, sino que son redondas, tal como se muestra en la Figura 1. El tamaño (área en la vista de plano) de la preparación de parche no está particularmente limitado. El área en la vista de plano de la parte central es preferentemente de 100 a 10.000 mm^2 , más preferentemente de 100 a 5.000 mm^2 .

(Método de producción)

- 35 La preparación de parche de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente método.

- A fin de hacer el espesor de una capa adhesiva de una parte periférica de una preparación de parche más pequeño que el de una capa adhesiva en la parte central, se puede emplear una etapa de prensado de la parte periférica de la
40 preparación de parche. Por otra parte, a fin de producir una preparación de parche libre de una capa adhesiva sobre un extremo lateral de la preparación de parche, por ejemplo, se puede mencionar (i) un recubrimiento de patrón en donde no se aplica una capa adhesiva al área correspondiente a un extremo lateral de la preparación de parche cuando se recubre un soporte o un revestimiento de liberación con la capa adhesiva y (ii) un método en donde una capa adhesiva en un área correspondiente a un extremo lateral de la preparación de parche se retira después del
45 recubrimiento de un soporte o un revestimiento de liberación con la capa adhesiva.

La preparación de parche resistente al agua de la presente invención se puede producir de manera eficaz mediante un método que comprende, por ejemplo,

- 50 (a) una etapa de preparación de una lámina adhesiva en donde se lamina una capa adhesiva sobre un soporte y se lamina un revestimiento de liberación sobre la capa adhesiva; y
(b) una etapa de primer prensado que incluye prensar un área de la lámina adhesiva que será una parte periférica de la preparación de parche con un molde de primera prensa a una primera temperatura desde el lado de soporte para dar una lámina adhesiva de primer prensado. Preferentemente, después de la Etapa (b),
55 se realiza (c) una etapa de segundo prensado que incluye prensar la totalidad o una parte del área en la lámina adhesiva de primer prensado obtenida, que será una parte periférica de una preparación de parche, con un molde de segunda prensa a una segunda temperatura más baja que la primera temperatura. Una parte del área que será la parte periférica es preferentemente un borde externo del área que será la parte periférica.

- 60 Las etapas mencionadas anteriormente se explican esquemáticamente en la Figura 7 o la Figura 8.

- Preferentemente, se realiza una etapa de corte después de la etapa de segundo prensado. La forma del molde de prensa únicamente necesita ser sustancialmente plana en la superficie que se orienta a un soporte y la forma de plano plana únicamente necesita corresponder a la parte periférica de la preparación de parche. Específicamente, por
65 ejemplo, cuando la forma de plano plana de la preparación de parche es sustancialmente rectangular, la forma de plano plana del molde de prensa está definida por dos rectángulos coaxiales.

Se explica el proceso que se muestra en la Figura 7.

Un laminado que comprende un soporte 110, una capa adhesiva 120 y un revestimiento de liberación 130 se coloca sobre una plataforma (no mostrada) con el lado del soporte 110 orientado hacia arriba. Mediante el uso de un molde de prensa 101, el laminado se prensa desde el lado del soporte 110 a una temperatura alta (etapa de primer prensado S01, Figura 7(a)). El molde de prensa 101 tiene una parte convexa 102 que tiene una sección transversal rectangular con un ancho y una altura predeterminados y, en una vista de plano, la forma de la periferia interna de la parte convexa 102 es sustancialmente la misma que la de la parte central 121 de un adhesivo. En la etapa de primer prensado S01, dado que la capa adhesiva 120 y el soporte 110 se presan a una temperatura alta, la forma prensada se mantiene en gran medida incluso después de la liberación de presión mediante el molde de prensa 101 (etapa de liberación de primer prensado S02, Figura 7(b)). A continuación, la misma parte se vuelve a presar fuertemente a temperatura ambiente aproximadamente usando el mismo molde de prensa 101 (etapa de segundo prensado S03, Figura 7(c)). Cuando se libera el segundo prensado (etapa de liberación de segundo prensado S04, Figura 7(d)), la fuerza de restauración del soporte 110 actúa en un intento de restaurar la forma del soporte 110 en la etapa de liberación de primer prensado S02. Cuando la parte sustancialmente central de la pieza prensada se corta en este estado, un adhesivo 120 en la parte periférica se estira en la dirección hacia la parte central 121 debido a la fuerza de restauración del soporte 110. Como resultado, una parte del adhesivo 120 en la parte periférica 122 se estira en el interior de una superficie de extremo lateral del soporte 110, formando una parte vacía 123 (después del corte S05, Figura 7(e)).

En la Figura 8, una parte convexa 104 más delgada en la dirección de ancho que la parte convexa 102 del molde de prensa 101 usado en la etapa de primer prensado S01 se usa como molde de segunda prensa 103 que se usará en la etapa de segundo prensado S03. La forma del adhesivo en la parte periférica también se puede controlar mediante el cambio de la forma del molde de prensa entre la etapa de primer prensado S01 y la etapa de segundo prensado S03.

<Condiciones de la etapa de primer prensado (moldeo de soporte para que tenga una forma estampada)>

Una primera temperatura del molde de prensa es preferentemente de 80 a 200 °C, más preferentemente de 90 a 180 °C. Cuando esta no es menor de 80 °C, la parte periférica de una preparación de parche que se calentará y presará, así como el soporte en el área adyacente de la misma se reblandecen mediante calor para permitir el moldeo hasta dar la forma estampada deseada. Dado que esta no es mayor de 200 °C, se puede suprimir un exceso de carga térmica sobre el soporte, la capa adhesiva y el revestimiento de liberación en la parte periférica de una preparación de parche que se calentará y presará.

La presión que se aplicará es preferentemente de $1,0 \times 10^3$ a $1,0 \times 10^9$ N/m², más preferentemente de $1,0 \times 10^5$ a $5,0 \times 10^7$ N/m². Cuando esta no es menor de $1,0 \times 10^3$ N/m², la parte periférica de una preparación de parche que se calentará y presará, así como el soporte en el área adyacente de la misma se pueden moldear para que tenga la forma estampada deseada. Dado que esta no es mayor de $1,0 \times 10^9$ N/m², se puede suprimir un exceso de carga mecánica sobre el soporte en la parte periférica de una preparación de parche que se calentará y presará.

El tiempo de prensado es preferentemente de 0,01 a 5 segundos, más preferentemente de 0,05 a 3 segundos. Con el intervalo mencionado anteriormente, el soporte en la parte periférica de una preparación de parche se puede moldear definitivamente para que tenga la forma deseada y se puede suprimir un exceso de carga térmica sobre la parte periférica de una preparación de parche que se calentará y presará, así como una capa adhesiva en el área adyacente de la misma. Además, este también resulta preferible desde el punto de vista de la eficacia de la producción.

Cuando se estampa, la distancia entre el molde de prensa y la plataforma que lleva una preparación de parche es preferentemente aproximadamente la misma que (el espesor del soporte + el espesor de la capa adhesiva en la parte periférica + el espesor del revestimiento de liberación). Sin embargo, teniendo en cuenta la dispersión en los espesores del soporte y el revestimiento de liberación, esta puede ser (el espesor del soporte + el espesor de la capa adhesiva en la parte periférica + el espesor del revestimiento de liberación) de $\pm 10 \mu\text{m}$. Con el intervalo mencionado anteriormente, el soporte en la parte periférica de una preparación de parche se puede moldear definitivamente para que tenga la forma deseada y una capa adhesiva en la parte periférica de una preparación de parche puede tener el espesor deseado.

<Condiciones de estampado de la etapa de segundo prensado (retirada de la capa adhesiva del extremo lateral de la parte periférica)>

La segunda temperatura del molde de prensa es preferentemente de 15 a 50 °C, que es aproximadamente la temperatura ambiente. Con el intervalo mencionado anteriormente, se puede suprimir una carga térmica sobre la parte periférica de una preparación de parche que se presará, así como una capa adhesiva en el área adyacente de la misma y se puede suprimir un moldeo excesivo del soporte moldeado para que tenga la forma deseada en la etapa de primer prensado.

La presión que se aplicará es preferentemente de $1,0 \times 10^3$ a $1,0 \times 10^9$ N/m², más preferentemente de $1,0 \times 10^5$ a

5,0×10⁷ N/m². Dado que esta no es menor de 1,0×10³ N/m², se puede retirar eficazmente una capa adhesiva en la parte periférica de una preparación de parche que se prensará. Dado que esta no es mayor de 1,0×10⁹ N/m², se puede suprimir un exceso de carga mecánica sobre el soporte y el revestimiento de liberación en la parte periférica de una preparación de parche que se prensará.

5 El tiempo de prensado es preferentemente de 0,1 a 10 segundos, más preferentemente de 0,5 a 5 segundos. Con el intervalo mencionado anteriormente, se puede retirar definitivamente un adhesivo en la parte periférica de una preparación de parche. Además, este también resulta preferible desde el punto de vista de la eficacia de la producción.

10 La distancia entre el molde de prensa y la plataforma del mismo cuando se estampa es preferentemente aproximadamente la misma que (el espesor del soporte + el espesor del revestimiento de liberación). Sin embargo, teniendo en cuenta la dispersión en los espesores del soporte y el revestimiento de liberación, esta puede ser (el espesor del soporte + el espesor del revestimiento de liberación) de ± 10 µm. Con el intervalo mencionado anteriormente, se puede retirar definitivamente el adhesivo en la parte periférica de una preparación de parche y se puede suprimir un exceso de carga mecánica sobre el soporte y el revestimiento de liberación.

15 El medio de corte no está particularmente limitado y se puede emplear un láser, una cuchilla de corte por prensa y similares. Dado que el ajuste del tamaño de corte y el ajuste de la posición son fáciles y se puede obtener una superficie de extremo transparente, preferentemente se perfora una lámina original y resulta más preferible la perforación que usa un conjunto de troqueles de cuchilla de corte por prensa (tipo macho y tipo hembra). Ejemplos

20 La presente invención se explica con más detalle a continuación, mediante la referencia a los Ejemplos y Ejemplos comparativos, que no se han de considerar como limitativos.

25 (Ejemplo 1)

<Preparación de la composición para la formación de la capa adhesiva>

30 En una atmósfera de gas inerte, se sometieron acrilato de 2-etilhexilo (95 partes en peso), ácido acrílico (5 partes en peso) y peróxido de benzoílo (0,2 partes en peso) a polimerización en solución en acetato de etilo a 60 °C para dar una solución de adhesivo acrílico.

35 El adhesivo acrílico, un componente líquido orgánico (palmitato de isopropilo) y un fármaco (dinitrato de isosorbida, fármaco terapéutico para la angina de pecho) se mezclaron en una relación en peso de 43:40:17 en presencia de acetato de etilo. Además, se mezcló CORONATE HL (fabricado por Nippon Polyurethane Industry Co., Ltd.) como agente reticulante en 0,15 partes en peso con respecto a 100 partes en peso de contenido sólido de adhesivo acrílico para dar una composición para la formación de una capa adhesiva.

<Preparación de la lámina adhesiva>

40 La composición mencionada anteriormente se aplicó a una superficie de fácil liberación de un revestimiento de liberación (espesor de 75 µm) que se preparó de PET, de tal manera que el espesor de la capa adhesiva después del secado fue de 200 µm, y se secó en un horno de secado (100 °C) para dar un revestimiento de liberación que comprendía una capa adhesiva. La superficie donde se había formado la capa adhesiva se laminó sobre una superficie de película de PET de un soporte que es un laminado (espesor de todo el soporte de 35 µm) de una película de polietileno (espesor de 20 µm), una capa de película delgada de aluminio y una película de PET (espesor 15 µm) mediante unión a presión para dar una lámina adhesiva. La lámina adhesiva se selló herméticamente en un material de envase (tamaño externo de 600 mm x 250 mm, tamaño interno de 580 mm x 230 mm) con una capa externa preparada de una película de PET de 12 µm de espesor y una capa interna preparada de una película de resina basada en poliácilonitrilo de 30 µm de espesor, se dejó reposar en un termostato a 70 °C durante 48 h para promover una reacción de reticulación de la capa adhesiva y se preparó una lámina adhesiva para la perforación de una preparación de parche.

<Preparación de la preparación de parche resistente al agua>

55 Mediante el uso de un molde de prensa (tamaño externo de 33,5 mm x 33,5 mm, tamaño interno de 27,5 mm x 27,5 mm, altura de la parte convexa de 5 mm) que tenía una forma de plano plana delineada por las formas de dos cuadrados sustanciales coaxiales, la superficie de un soporte de la lámina adhesiva para la perforación de una preparación de parche se calentó y prensó (temperatura de calentamiento: 120 °C, presión: 2,9 x 10⁶ N/m², tiempo de calentamiento-prensado: 1 segundo, distancia entre el molde de prensa y la plataforma: 160 µm). Además, mediante el uso del mismo tipo de molde de prensa, se prensó de nuevo la misma parte (temperatura: 25 °C, presión: 2,9 x 10⁶ N/m², tiempo de prensado: 3 segundos, distancia entre el molde de prensa y la plataforma: 110 µm). Una preparación de parche y un revestimiento de liberación se perforaron simultáneamente de la lámina adhesiva calentada y prensada usando una cuchilla Thomson, de tal manera que el área calentada y prensada corresponde a la parte periférica de la preparación de parche que se obtendrá más tarde, de modo que se obtuvo la preparación de parche resistente al agua de la presente invención. La preparación de parche resistente al agua obtenida era un

cuadrado sustancial con una longitud de lado de aproximadamente 30,5 mm como contorno, que tenía una parte periférica en forma de banda (ancho de aproximadamente 1,5 mm) en todas las partes periféricas y una parte central sustancialmente cuadrada en el interior de la parte periférica. (forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 27,5 mm, parte periférica: aproximadamente 1,5 mm de ancho, vacío: aproximadamente 1,4 mm de ancho)

(Ejemplo 2)

<Preparación de la composición para la formación de la capa adhesiva>

El poliisobutileno 1 que tenía un peso molecular alto (peso molecular promedio en viscosidad de 4.000.000), el poliisobutileno 2 que tenía un peso molecular bajo (peso molecular promedio en viscosidad de 80.000), un adherente (resina de hidrocarburo saturado alicíclico, con punto de reblandecimiento de 100 °C (método de anillo y bola)), un componente líquido orgánico (palmitato de isopropilo) y un fármaco (tulobuterol, broncodilatador) se mezclaron en una relación en peso de 15:20:20:35:10 en presencia de hexano para dar una composición para la formación de una capa adhesiva.

<Preparación de la lámina adhesiva>

La composición mencionada anteriormente se aplicó a una superficie de fácil liberación de un revestimiento de liberación de PET (espesor de 75 µm), de tal manera que el espesor de una capa adhesiva después del secado fue de 200 µm, y se secó en un horno de secado (70 °C) para dar un revestimiento de liberación que tenía una capa adhesiva. La superficie que tenía la capa adhesiva se laminó sobre un soporte, que es una película de PET que tiene un espesor de 12 µm, mediante unión a presión para dar una lámina adhesiva para la perforación de una preparación de parche.

<Preparación de la preparación de parche resistente al agua>

Mediante el uso de un molde de prensa (tamaño externo de 33,5 mm×33,5 mm, tamaño interno de 27,5 mm×27,5 mm, altura de la parte convexa de 5 mm) que tenía una forma de plano plana delineada por las formas de dos cuadrados sustanciales coaxiales, la superficie de un soporte de la lámina adhesiva para la perforación de una preparación de parche se calentó y prensó (temperatura de calentamiento: 120 °C, presión: $2,9 \times 10^6$ N/m², tiempo de calentamiento-prensado: 1 segundo, distancia entre el molde de prensa y la plataforma: 130 µm). Además, mediante el uso del mismo tipo de molde de prensa, se prensó de nuevo la misma parte (temperatura: 25 °C, presión: $2,9 \times 10^6$ N/m², tiempo de prensado: 3 segundos, distancia entre el molde de prensa y la plataforma: 90 µm). Una preparación de parche y un revestimiento de liberación se perforaron simultáneamente de la lámina adhesiva calentada y prensada usando una cuchilla Thomson, de tal manera que el área calentada y prensada corresponde a la parte periférica de la preparación de parche resistente al agua que se obtendrá más tarde, de modo que se obtuvo la preparación de parche resistente al agua de la presente invención. La preparación de parche resistente al agua obtenida era un cuadrado sustancial con una longitud de lado de aproximadamente 30,5 mm como contorno, que tenía una parte periférica en forma de banda (ancho de aproximadamente 1,5 mm) en todas las partes periféricas y una parte central sustancialmente cuadrada en el interior de la parte periférica. (forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 27,5 mm, parte periférica: aproximadamente 1,5 mm de ancho, vacío: aproximadamente 1,3 mm de ancho)

(Ejemplo comparativo 1)

De la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se omitió la etapa de segundo prensado, se obtuvo una preparación de parche. (forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 27,5 mm, parte periférica: aproximadamente 1,5 mm de ancho)

(Ejemplo comparativo 2)

De la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se omitieron las etapas de primer y segundo prensado y la capa adhesiva en el extremo lateral de la preparación de parche después de la perforación se retiró por raspado con una pinza, se obtuvo una preparación de parche.

(forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 27,7 mm, vacío: aproximadamente 1,4 mm de ancho)

(Ejemplo comparativo 3)

De la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se omitieron las etapas de primer y segundo prensado, se obtuvo una preparación de parche.

(forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, parte periférica: ninguna)

(Ejemplo comparativo 4)

De la misma manera que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se omitió la etapa de segundo prensado, se obtuvo una preparación de parche.

- 5 (forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 27,5 mm, parte periférica: aproximadamente 1,5 mm de ancho)

(Ejemplo comparativo 5)

- 10 De la misma manera que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se omitieron las etapas de primer y segundo prensado y la capa adhesiva en el extremo lateral de la preparación de parche después de la perforación se retiró por raspado con una pinza, se obtuvo una preparación de parche.

(forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 27,9 mm, vacío: aproximadamente 1,3 mm de ancho)

15

(Ejemplo comparativo 6)

De la misma manera que en el Ejemplo 2, con la excepción de que se omitieron las etapas de primer y segundo prensado, se obtuvo una preparación de parche.

- 20 (forma externa: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, forma de la parte central: cuadrado de aproximadamente 30,5 mm, parte periférica: ninguna)

- 25 La vista en sección esquemática de las preparaciones de parche de los Ejemplos 1 y 2 se muestra en la Figura 9(a), la de los Ejemplos comparativos 1 y 4 se muestra en la Figura 9(b), la de los Ejemplos comparativos 2 y 5 se muestra en la Figura 9(c) y la de los Ejemplos comparativos 3 y 6 se muestra en la Figura 9(d).

Se evaluaron las preparaciones de parche de los Ejemplos 1 y 2 y los Ejemplos comparativos 1 a 6 para determinar los siguientes elementos de evaluación.

- 30 (Ejemplo experimental 1)

<Evaluación de la forma de la preparación de parche>

- 35 Las preparaciones de parche se cortaron con una navaja para su recorte, la sección transversal de las mismas se observó con un microscopio digital (Keyence Corporation, VHX-600, aumento de 1.000 veces) y se midió el espesor de la capa adhesiva en la parte periférica y la parte central. Además, se observó la forma de sección transversal del extremo lateral de la capa adhesiva y se midió la distancia del extremo lateral del soporte a una parte de la capa adhesiva, que se localizaba lo más cerca de la parte central. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

- 40 (Ejemplo experimental 2)

<Evaluación de la tasa de liberación de fármaco en agua de la periferia de preparación>

- 45 La preparación de parche se adhirió sobre un cilindro rotatorio con el soporte localizado en el exterior, todo el cilindro y la preparación de parche sobre el cilindro se sumergieron en una solución de ensayo (agua destilada a 40 °C, 400 ml) y el cilindro se hizo rotar a una velocidad de 50 rpm en la solución de ensayo. Después de 30 min, se recuperó la solución de ensayo y se cuantificó el fármaco en la solución de ensayo recuperada mediante un método de HPLC y se calculó la cantidad de fármaco liberado. La tasa de liberación de fármaco se calculó mediante la división de la cantidad de liberación de fármaco por el contenido de fármaco de la preparación de parche cuantificado mediante el método de HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

50

Tabla 1

	ancho de la parte periférica (mm)	espesor de la capa adhesiva (µm)		forma de sección transversal de la cara lateral de la capa adhesiva		tasa de liberación de fármaco (%) después de 30 min
		parte periférica	parte central	forma	distancia (mm) del extremo lateral del soporte a una parte de la capa adhesiva, localizada lo más cerca de la parte central	
Ej. 1	1,5	50	200	forma cóncava	1,4	0,38
Ej. comp. 1	1,5	50	200	parte superior plana	0	177
Ej. comp. 2	0	200	200	forma cóncava	1,4	2,05

(continuación)

	ancho de la parte periférica (mm)	espesor de la capa adhesiva (μm)		forma de sección transversal de la cara lateral de la capa adhesiva		tasa de liberación de fármaco (%) después de 30 min
		parte periférica	parte central	forma	distancia (mm) del extremo lateral del soporte a una parte de la capa adhesiva, localizada lo más cerca de la parte central	
Ej. comp. 3	0	200	200	parte superior plana	0	4,93
Ej. 2	1,5	40	200	forma cóncava	1,3	0,26
Ej. comp. 4	1,5	40	200	parte superior plana	0	1,08
Ej. comp. 5	0	200	200	forma cóncava	1,3	1,32
Ej. comp. 6	0	200	200	parte superior plana	0	2,06

Tal como resulta evidente a partir de la Tabla 1, la tasa de liberación de fármaco después de la inmersión en agua durante 30 min fue notablemente más pequeña en los Ejemplos 1 y 2 que en cualquier Ejemplo comparativo. Se considera que los efectos resultantes se pueden atribuir a lo siguiente:

(1) el espesor de la capa adhesiva en la parte periférica es más pequeño que el de la capa adhesiva en la parte central,

(2) el extremo lateral de la capa adhesiva en la parte periférica de la preparación de parche se localiza en el interior del extremo lateral del soporte.

Aplicabilidad industrial

La preparación de parche resistente al agua de la presente invención puede suprimir el flujo en frío y la elución de componentes, tales como un fármaco y similares, del extremo lateral expuesto de la capa adhesiva cuando se remoja en agua durante un tiempo prolongado, tal como un baño y similares.

[Explicación de los símbolos]

- 1 parte central
- 2 parte periférica
- 3 vacío
- 11 soporte
- 12 capa adhesiva
- 12a parte de película espesa
- 12b parte de transición
- 12c parte de película delgada
- 13 revestimiento de liberación
- 21 envase
- 22 piel
- 23 telas
- 24 preparación de parche
- 31 agua
- 41 vacío
- 101 molde de prensa
- 102 parte convexa del molde de prensa
- 103 molde de segunda prensa
- 104 parte convexa del molde de segunda prensa
- 110 soporte
- 120 capa adhesiva
- 121 parte central adhesiva

- 122 parte periférica adhesiva
- 123 vacío
- 130 revestimiento de liberación

REIVINDICACIONES

1. Una preparaci3n de parche resistente al agua que tiene una parte central (1) y una parte perif3rica (2), que comprende: un soporte (11, 110); y una capa adhesiva (12, 120) que contiene un f3rmaco, estando la capa adhesiva (12, 120) formada sobre una superficie del soporte (11, 110), en donde:
5 la parte perif3rica (2) de la preparaci3n de parche tiene una parte libre de una capa adhesiva, donde la capa adhesiva (12, 120) no se solapa sobre la superficie del soporte (11, 110),
10 el espesor (d_2) de la capa adhesiva (12c, 122) en la parte perif3rica (2) es m3s peque1o que el (d_1) de la capa adhesiva (12, 120) en la parte central (1);
15 la capa adhesiva (12c, 122) en la parte perif3rica (2) es una banda con un ancho (d_4) de 0,5 a 5 mm;
 el espesor (d_2) de la capa adhesiva (12c, 122) en la parte perif3rica (2) es de 1,5 a 150 μm ; y
 la distancia (d_3) de un extremo lateral del soporte (11, 110) a la parte m3s interna de un extremo lateral de la capa adhesiva (12c, 122) en la parte perif3rica (2) es de 0,5 a 5 mm.
2. La preparaci3n de parche resistente al agua de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2, en donde la diferencia entre el espesor m3ximo (d_1) de la capa adhesiva (12c, 122) en la parte central (1) y el espesor (d_2) de la capa adhesiva (12c, 122) en la parte perif3rica (2) es de 20 a 2.000 μm .
3. La preparaci3n de parche resistente al agua de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2, en donde la capa adhesiva (12, 120) comprende un componente l3quido org3nico.
4. La preparaci3n de parche resistente al agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la capa adhesiva (12, 120) est3 reticulada.
5. La preparaci3n de parche resistente al agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el soporte (11, 110) comprende una pel3cula de resina y la pel3cula de resina tiene un espesor de 1 a 45 μm .
6. La preparaci3n de parche resistente al agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el soporte (11, 110) comprende una resina termopl3stica.
7. La preparaci3n de parche resistente al agua de acuerdo con la reivindicaci3n 6, en donde la resina termopl3stica comprende poli(tereftalato de etileno).
8. La preparaci3n de parche resistente al agua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde un revestimiento de liberaci3n (13, 130) se lamina adicionalmente sobre la capa adhesiva.

FIG. 1

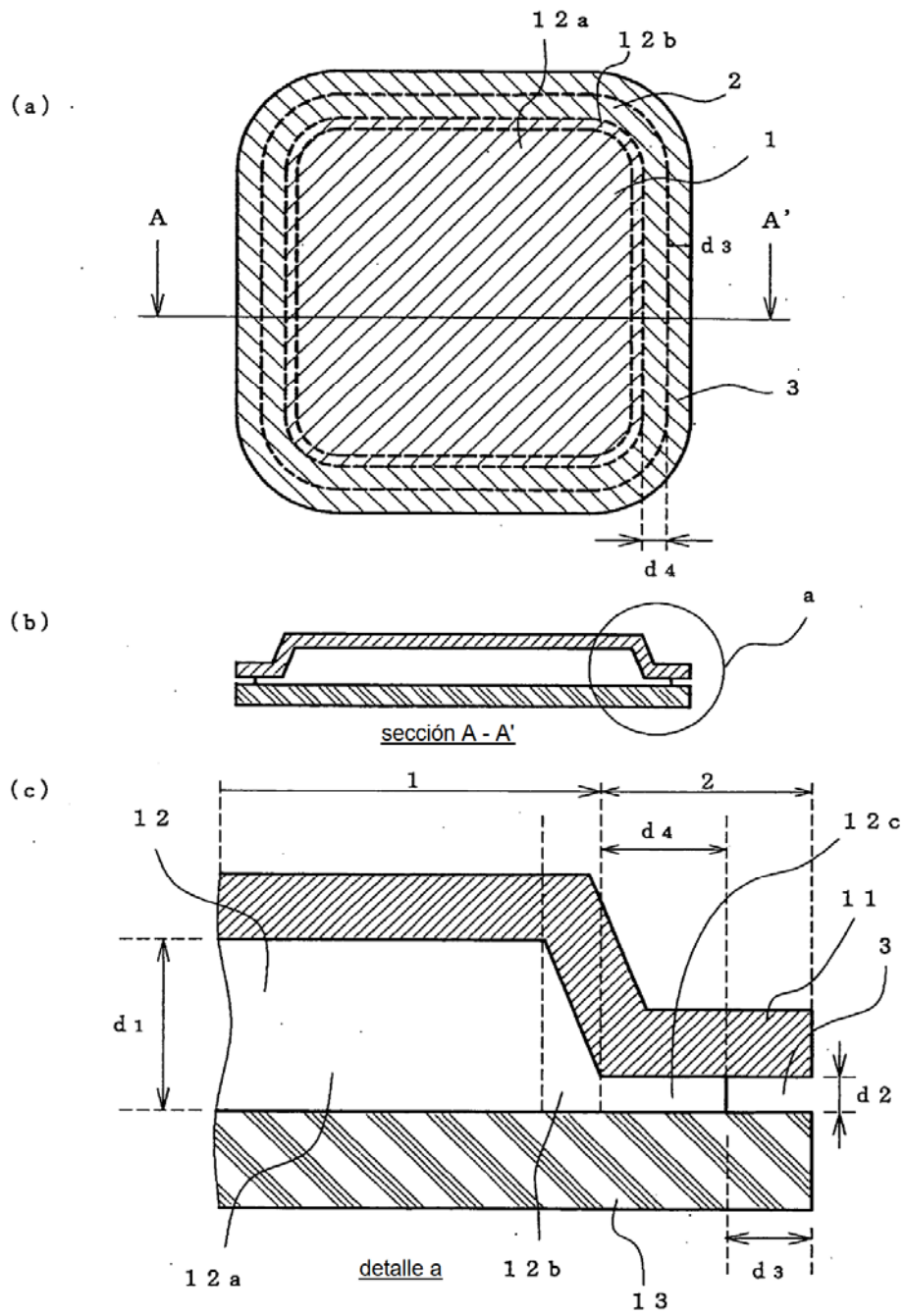


FIG. 2

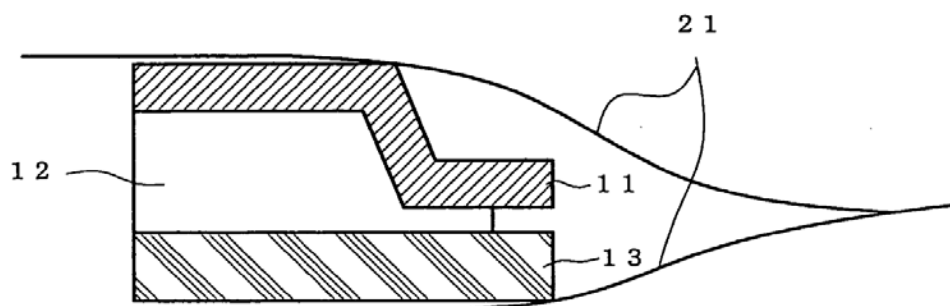


FIG. 3

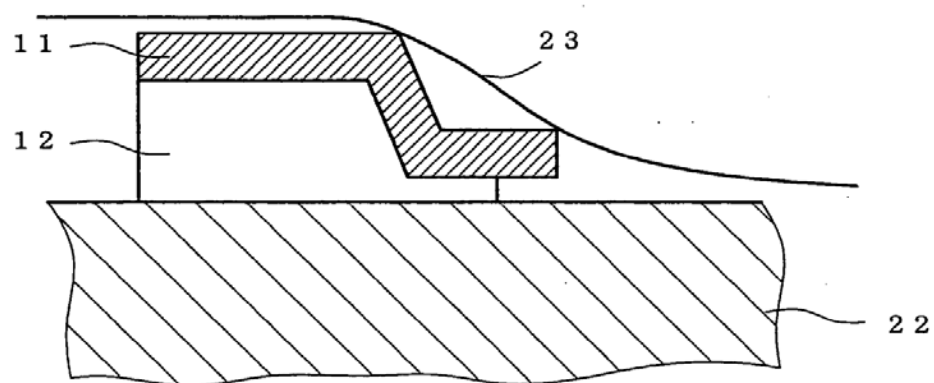


FIG. 4

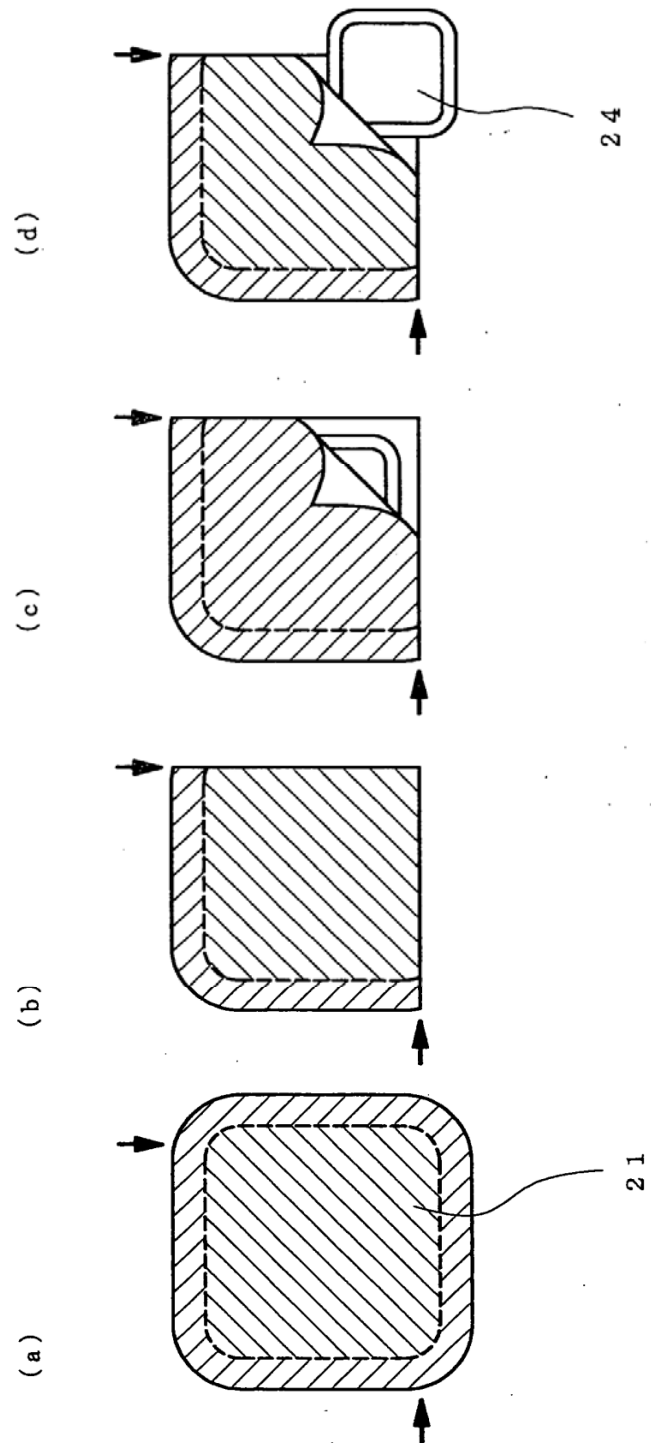


FIG. 5

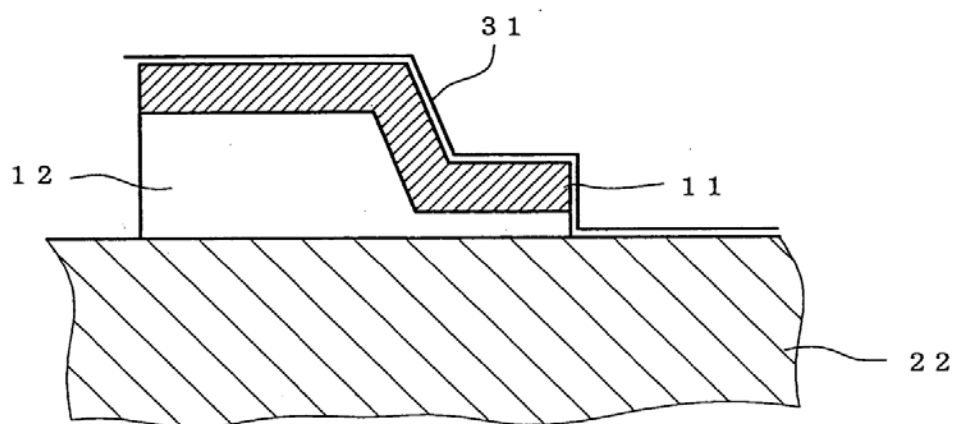


FIG. 6

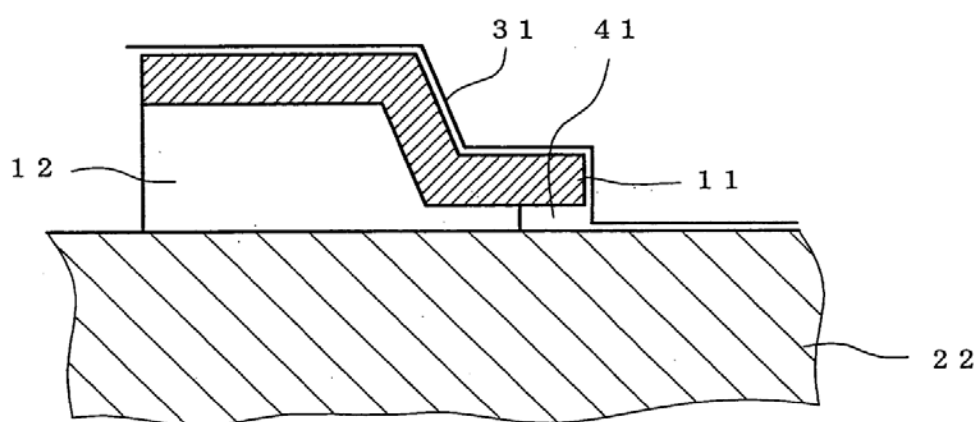


FIG. 7

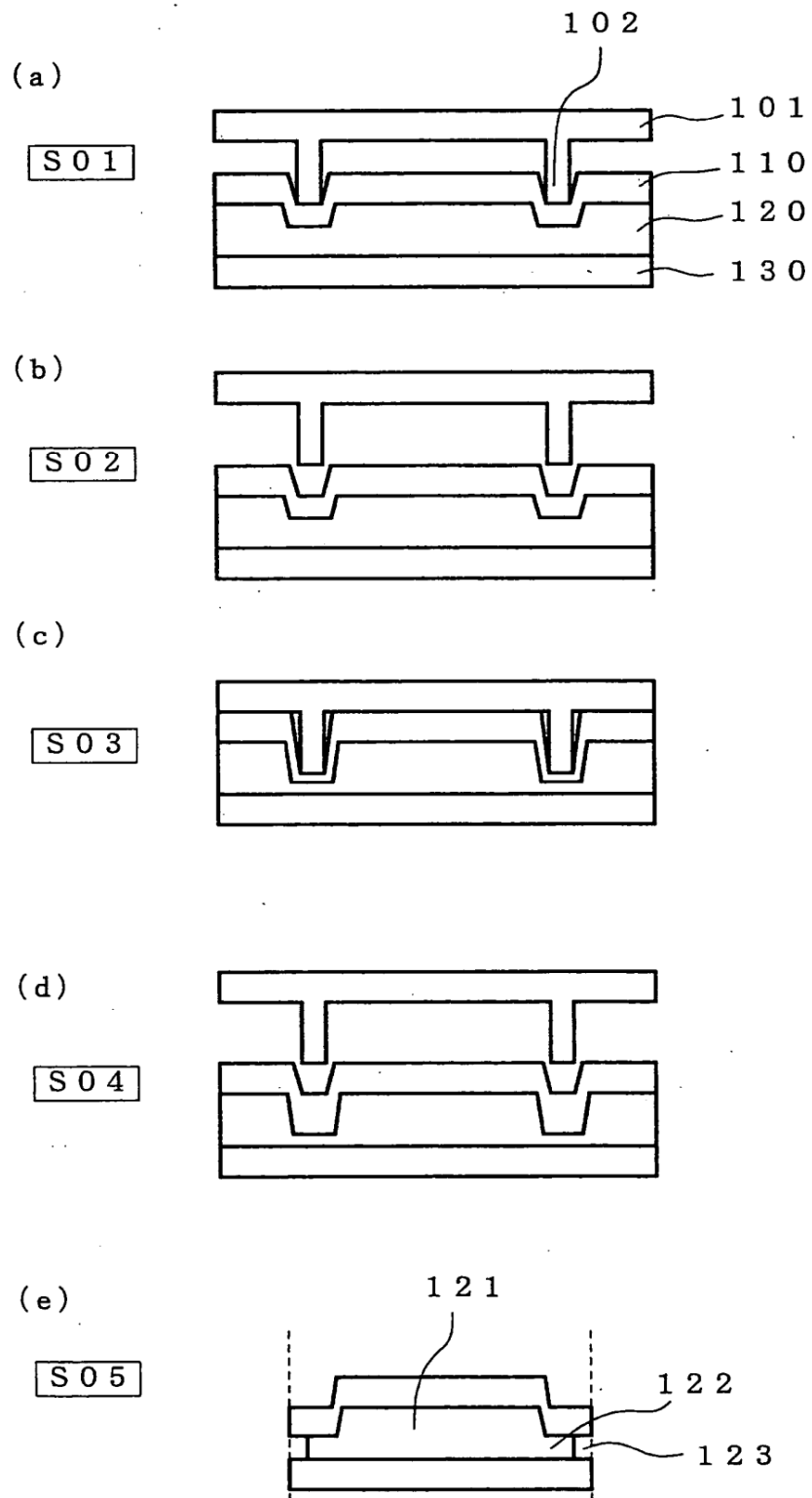


FIG. 8

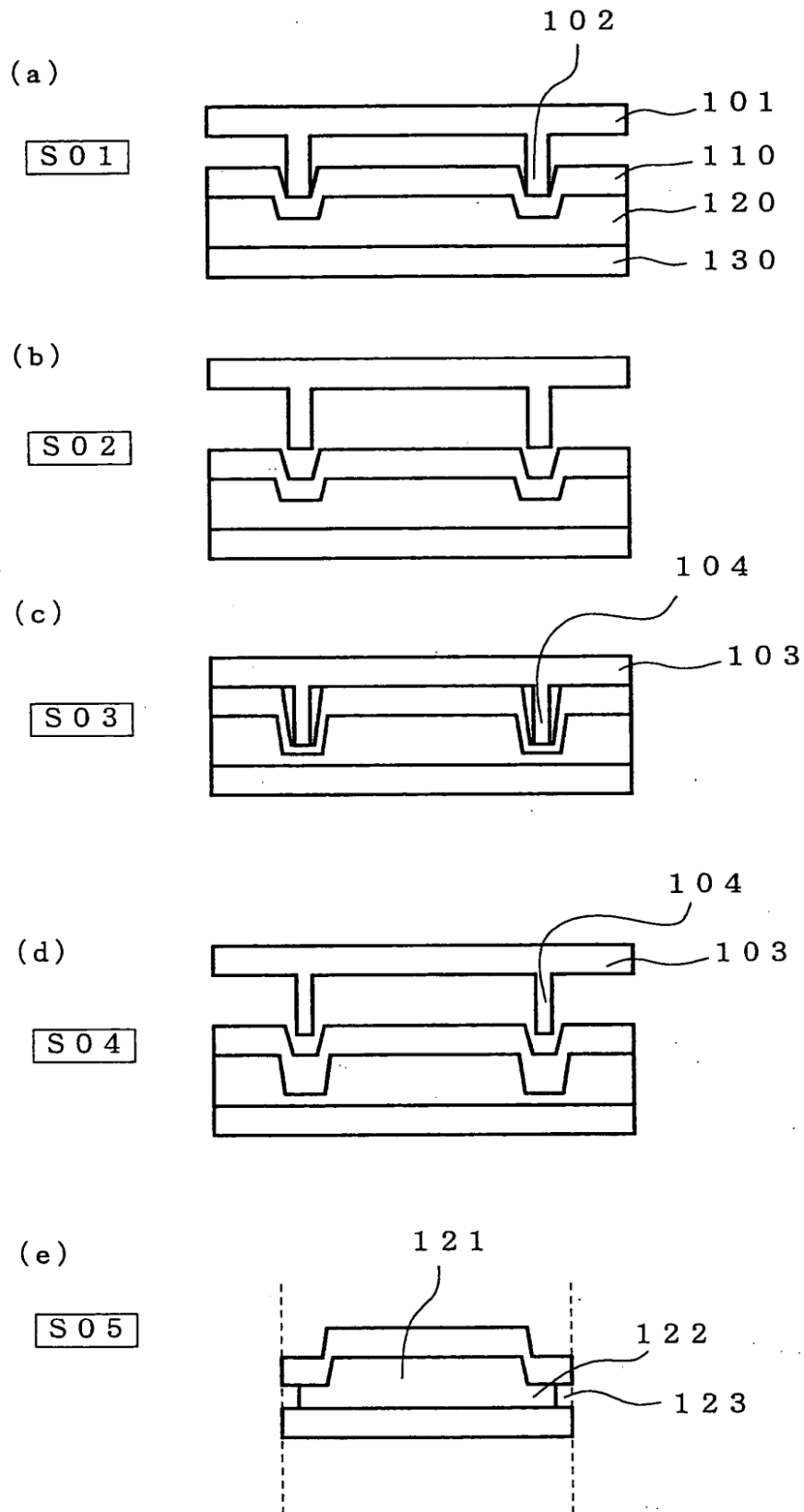


FIG. 9

