

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 790**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/167** (2006.01)

**A61P 23/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2016 PCT/JP2016/073068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017 WO17026386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2016 E 16835083 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025 EP 3332776**

54 Título: **Parche**

30 Prioridad:

**07.08.2015 JP 2015157482**

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

**10.04.2025**

73 Titular/es:

**KANEKA CORPORATION (100.00%)  
3-18, Nakanoshima 2-chome Kita-ku  
Osaka-shi, Osaka 530-8288, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, TATSUYOSHI;  
MIZUTANI, MASAYA;  
OGINO, HIROYUKI;  
AKAZAWA, MITSUJI;  
FUJII, AKIO y  
IMAI, NAOHIRO**

74 Agente/Representante:

**QUIRÓS MARÍN, María**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 012 790 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

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche que puede usarse para anestesia local.

10 **Antecedentes de la técnica**

10 Una formulación de anestésico local, que es un tipo de formulación de absorción transdérmica, se ha usado ampliamente con el propósito de aliviar el dolor generado durante un tratamiento médico tal como punción con aguja permanente intravenosa o cirugía menor en la piel. En Japón, como formulación de anestésico local de este tipo, está comercialmente disponible un agente en cinta de lidocaína (Penles (marca registrada)). Este agente en cinta es 15 una formulación preparada permitiendo que un adhesivo acrílico sensible a la presión comprenda cristales de lidocaína (concentración: 60 %), y según el prospecto de este agente en cinta, se describe que, cuando se usa el agente para alivio del dolor durante punción con aguja permanente intravenosa, se fija al sitio objetivo de punción durante aproximadamente 30 minutos. Sin embargo, también se ha notificado que, con el fin de obtener efectos 20 suficientes de alivio del dolor, es necesario fijar el agente durante 100 minutos en promedio (documento no de patente 1). Por tanto, desde el punto de vista de gestión de medicamentos o un problema referente a un aumento de la carga en los pacientes, se ha deseado reducir el tiempo en el que se expresan efectos anestésicos, en sitios médicos reales.

25 Por otro lado, como preparaciones de absorción transdérmicas para anestesia local, se han propuesto fármacos de combinación que comprenden, cada uno, dos tipos de anestésicos locales, tales como una mezcla de lidocaína y prilocaína o una mezcla de lidocaína y tetracaína. Se ha sabido que un fármaco de combinación de este tipo muestra una excelente acción anestésica local, en comparación con la administración de un único agente anestésico local. De hecho, está comercialmente disponible una formulación en crema (crema Emla), emulsión de aceite en 30 agua de una mezcla de lidocaína y prilocaína, y se ha confirmado que esta formulación en crema tiene una acción anestésica superior a una formulación en crema que comprende lidocaína sola y prilocaína sola (documento de patente 1). Sin embargo, con el fin de lograr efectos de alivio del dolor suficientes a partir de este agente en crema, ha sido necesario dispersar el presente agente en crema en la piel de tal manera que la crema se acumula de manera espesa sobre la misma, y además, aplicar una técnica de vendaje oclusivo (ODT) usando una película o similar. Por tanto, este agente en crema ha resultado problemático en cuanto a procedimientos complicados.

35 En vista de lo anterior, también se ha propuesto un agente en cinta sencillo que comprende una mezcla de lidocaína y prilocaína como fármaco (documento de patente 2). El documento de patente 2 divulga una recomendación de usar un adhesivo acrílico reticulado sensible a la presión, y, en comparación con el agente en cinta de lidocaína anterior (Penles (marca registrada)), se ha confirmado que esta formulación tiene la propiedad de acción rápida de 40 anestesia. No obstante, como resultado de los estudios llevados a cabo por los presentes inventores, se ha revelado que la permeabilidad en la piel del fármaco (prueba *in vitro*) usada como indicador de la expresión de efectos medicinales es inferior al agente en crema anterior, y que la permeabilidad en la piel es aproximadamente 2 veces superior a la de Penles (marca registrada).

45 Además, como anestésico local, también se ha propuesto un parche soluble en agua que comprende una mezcla de lidocaína y prilocaína o una mezcla de lidocaína y tetracaína (documento de patente 3). Pero, en general, un parche soluble en agua de este tipo ha resultado problemático ya que su adhesividad es inferior a la de un agente en cinta insoluble en agua, y, por tanto, se cae fácilmente de la piel.

50 El zóster es una enfermedad que está provocada por infección con virus de la varicela o del zóster, y se genera exantema cutáneo a lo largo del dermatoma de una zona inervada por un nervio, y también aparece dolor debido a tal exantema cutáneo. En la mayoría de los pacientes con zóster, tal dolor desaparece al recuperarse el exantema cutáneo. Sin embargo, en algunos pacientes, el zóster cambia a neuralgia posherpética, en la que el dolor permanece incluso después de la recuperación del exantema cutáneo. La neuralgia posherpética está provocada 55 por el daño o la degeneración de las fibras nerviosas periféricas de un paciente infectado por virus de la varicela o del zóster y esta enfermedad se clasifica como dolor neuropático. Dado que se producen de manera continua síntomas de dolor intolerable tales como dolor fulgurante o alodinia, que casi nunca se experimentan en la vida diaria, la QOL de los pacientes con neuralgia posherpética se reduce significativamente. Con respecto al parche soluble en agua anteriormente mencionado, Lidoderm (una preparación de apósito de lidocaína al 5 %, Endo Pharmaceuticals Inc.) se ha lanzado al mercado como agente terapéutico para neuralgia posherpética en los 60 Estados Unidos de América, y según las directrices de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, se determina que Lidoderm es un fármaco de primera línea para dolor neuropático localizado de manera superficial. Sin embargo, teniendo en cuenta su largo tiempo de aplicación tal como fijación durante 12 horas, este agente en parche siempre presenta el riesgo de caerse de la piel debido a su débil fuerza adhesiva, y, por tanto, es altamente probable que no puedan obtenerse los efectos terapéuticos originales debido a tal caída. Además, dado que los 65 efectos terapéuticos de Lidoderm no son necesariamente altos (documento no de patente 2), se ha deseado

desarrollar un parche que tenga efectos terapéuticos superiores para neuralgia posherpética.

En el documento de patente 4 se ha divulgado una preparación transdérmica que comprende una capa de adhesivo que a su vez contiene un elastómero termoplástico (SIS en los ejemplos), parafina líquida, lidocaína, un ácido orgánico y no más del 10 % en peso de un agente de pegajosidad.

**Bibliografía de la técnica anterior**

**Bibliografía de patentes**

Documento de patente 1: publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 54-101414 A (1979).

Documento de patente 2: publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 2010-222312 A.

Documento de patente 3: publicación de patente japonesa (Kokai) n.º 2013-116861 A.

Documento de patente 4: publicación de patente estadounidense (AKAZAWA MITSUJI) n.º 2013-224262 A1.

**Bibliografía no de patentes**

Documento no de patente 1: YAKUGAKU ZASSHI 127(11) 1797-1799 (2007).

Documento no de patente 2: PAIN 150(3), 573-581 (2010).

Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y la descripción detallada de la invención en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

El alcance de la invención está limitado a las reivindicaciones adjuntas.

**Sumario de la invención**

**Objetivo que debe resolverse por la invención**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un parche que tenga fuerza adhesiva y fuerza cohesiva prácticas como producto farmacéutico, y que también muestre una acción anestésica de acción rápida.

**Medios para resolver el objetivo**

Como resultado de intensos estudios dirigidos hacia lograr el objetivo anteriormente mencionado, los presentes inventores han esclarecido que se permite que una capa de adhesivo basado en caucho que contiene el 10 % en peso o menos de un agente de pegajosidad comprenda "lidocaína y otro anestésico local" como fármacos, para obtener un parche que tiene una permeabilidad en la piel extremadamente alta de fármacos. En general, cuando se usa un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, si un contenido de un agente de pegajosidad es pequeño, es difícil obtener una formulación que tiene fuerza adhesiva que es suficiente como producto farmacéutico. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que una "mezcla de lidocaína y otro anestésico local" contribuye al mantenimiento y la mejora de tal fuerza adhesiva, completando de ese modo una formulación de anestésico local de acción rápida que tiene fuerza adhesiva y fuerza cohesiva suficientemente altas. Específicamente, el sumario de la presente invención es el siguiente.

(1) Parche formado a partir de una capa de adhesivo que comprende el 5 % en peso o más y menos del 20 % en peso de una mezcla de lidocaína y otro anestésico local, en el que la capa de adhesivo comprende al menos un adhesivo sensible a la presión basado en caucho y parafina líquida y un contenido de un agente de pegajosidad en la capa de adhesivo es del 10 % en peso o menos;

en el que dicho otro anestésico local es prilocaína, tetracaína o benzocaína, y el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es un copolímero en bloque basado en estireno; y en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 0,5 veces en peso o más y 2,6 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

(3) Parche según el punto anterior (1), en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 0,6 veces en peso o más y 2,0 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

(4) Parche según el punto anterior (1), en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 0,7 veces

## ES 3 012 790 T3

en peso o más y 1,5 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

5 (5) Parche según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (4), en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es un copolímero en bloque basado en estireno.

(6) Parche según el punto anterior (5), en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno.

10 (7) Parche según el punto anterior (6), en el que un contenido del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es del 15 % en peso o más y el 60 % en peso o menos.

15 (8) Parche según el punto anterior (6), en el que un contenido del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es del 20 % en peso o más y el 50 % en peso o menos.

20 (9) Parche según el punto anterior (1), en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 2,0 veces en peso o más y 6,0 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

25 (10) Parche según el punto anterior (1), en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 2,3 veces en peso o más y 5,5 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

(11) Parche según el punto anterior (1), en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 2,6 veces en peso o más y 5,0 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

30 (12) Parche según uno cualquiera de los puntos anteriores (9) a (11), en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es un copolímero en bloque basado en estireno.

35 (13) Parche según el punto anterior (12), en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno.

(14) Parche según el punto anterior (13), en el que un contenido del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es del 60 % en peso o más y el 95 % en peso o menos.

40 (15) Parche según el punto anterior (13), en el que un contenido del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es del 70 % en peso o más y el 90 % en peso o menos.

45 (16) Parche según el punto anterior (1), en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno, y cuando el peso de la parafina líquida con respecto al peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho se define como  $y$ , el porcentaje en peso del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno se define como  $x$ , y la base de logaritmo natural se define como  $e$ , el parche satisface el siguiente exponencial:  $0,48e^{0,022x} - 0,4 \leq y \leq e^{0,021x} + 0,4$ .

50 (17) Parche según el punto anterior (1), en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno, y cuando el peso de la parafina líquida con respecto al peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho se define como  $y$ , el porcentaje en peso del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno se define como  $x$ , y la base de logaritmo natural se define como  $e$ , el parche satisface el siguiente exponencial:  $0,48e^{0,022x} - 0,2 \leq y \leq e^{0,021x} + 0,2$ .

55 (18) Parche según el punto anterior (1), en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno, y cuando el peso de la parafina líquida con respecto al peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho se define como  $y$ , el porcentaje en peso del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno se define como  $x$ , y la base de logaritmo natural se define como  $e$ , el parche satisface el siguiente exponencial:  $0,48e^{0,022x} \leq y \leq e^{0,021x}$ .

60 (19) Parche según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (18), en el que dicho otro anestésico local es prilocaína, tetracaína o benzocaína.

65

(20) Parche según el punto anterior (19), en el que un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es del 30 % en peso o más y el 70 % en peso o menos.

5 (21) Parche según el punto anterior (19), en el que un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es del 40 % en peso o más y el 60 % en peso o menos.

(22) Parche según el punto anterior (19), en el que un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es del 45 % en peso o más y el 55 % en peso o menos.

10 (23) Parche según el punto anterior (19), en el que una razón en peso de la lidocaína y el otro anestésico local en la mezcla es de 50/50.

15 (24) Parche según uno cualquiera de los puntos anteriores (19) a (23), en el que un contenido de la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es del 5 % en peso o más y menos del 15 % en peso, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

(25) Parche según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (24), en el que la capa de adhesivo no comprende un agente de pegajosidad.

20 (26) Parche según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (25), para su uso en un método de tratamiento anestésico local.

25 (27) Parche según uno cualquiera de los puntos anteriores (1) a (26), para su uso en un método de tratamiento analgésico o terapia para el dolor.

(28) Parche según el punto anterior (27), para su uso en un método de terapia para el dolor neuropático.

### 30 **Efectos ventajosos de la invención**

Según la presente invención, puede proporcionarse un parche para anestesia local, que puede obtener efectos anestésicos de acción rápida.

### 35 **Breve descripción de los dibujos**

[Figura 1] La figura 1 muestra los resultados obtenidos midiendo una cantidad de permeación en la piel de fármaco acumulativa en la evaluación de permeabilidad en la piel en rata *in vitro*.

40 [Figura 2] La figura 2 muestra los resultados obtenidos midiendo una tasa de permeación en la piel de fármaco en la evaluación de la permeabilidad en la piel en rata *in vitro*.

### **Realizaciones para llevar a cabo la invención**

45 A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención en detalle. El parche de la presente invención tiene preferiblemente un soporte y al menos una capa de adhesivo sensible a la presión establecida sobre el soporte.

50 La capa de adhesivo sensible a la presión usada en la presente invención comprende (a) una mezcla de lidocaína y otro anestésico local como fármaco en la que dicho otro anestésico local es prilocaína, tetracaína o benzocaína, y comprende además, al menos, (b) un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, en la que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es un copolímero en bloque basado en estireno, y (c) parafina líquida.

#### (a) Mezcla de lidocaína y otro anestésico local

55 La lidocaína que puede usarse en la presente invención puede ser o bien lidocaína como base libre, o bien una sal farmacéuticamente aceptable de lidocaína. La sal farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada, y puede ser o bien una sal inorgánica o bien una sal orgánica. Los ejemplos de la sal inorgánica de lidocaína incluyen clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, y fosfato. Los ejemplos de la sal orgánica de lidocaína incluyen formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, citrato, malonato, y metanosulfonato. Desde el punto de vista de fácil disponibilidad, se usa preferiblemente lidocaína como base libre o clorhidrato de lidocaína. Desde el punto de vista de dispersabilidad en el adhesivo sensible a la presión, se usa de manera particularmente preferible lidocaína como base libre.

65 Otro anestésico local que puede usarse en la presente invención es prilocaína, tetracaína, y benzocaína. El otro anestésico local anteriormente descrito puede ser preferiblemente un anestésico local, que está presente en forma de un sólido a temperatura ambiente, pero, cuando se mezcla con otra lidocaína sólida, el punto de fusión del mismo

disminuye y se licúa a temperatura ambiental.

La mezcla de lidocaína y otro anestésico local es una mezcla de lidocaína y prilocaína, una mezcla de lidocaína y tetracaína, o una mezcla de lidocaína y benzocaína, y es más preferiblemente una mezcla de lidocaína y prilocaína o una mezcla de lidocaína y tetracaína.

Un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es preferiblemente del 30 % en peso o más y el 70 % en peso o menos, más preferiblemente el 40 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, de manera adicionalmente preferible el 45 % en peso o más y el 55 % en peso o menos, y, lo más preferiblemente, la razón en peso entre lidocaína y otro anestésico local en la mezcla es de 50/50.

Un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y prilocaína es preferiblemente del 30 % en peso o más y el 70 % en peso o menos, más preferiblemente el 40 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, y de manera adicionalmente preferible el 45 % en peso o más y el 55 % en peso o menos. En particular, la reducción del punto de fusión se vuelve máxima cuando se mezclan lidocaína y prilocaína entre sí a una razón en peso igual. Por consiguiente, lo más preferible es una mezcla de lidocaína y prilocaína, que tiene la razón en peso de 50/50.

Un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y tetracaína es preferiblemente del 30 % en peso o más y el 70 % en peso o menos, más preferiblemente el 40 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, y de manera adicionalmente preferible el 45 % en peso o más y el 55 % en peso o menos. Lo más preferible es una mezcla de lidocaína y tetracaína, que tiene la razón en peso de 50/50.

Un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y benzocaína es preferiblemente del 20 % en peso o más y el 70 % en peso o menos, y más preferiblemente el 30 % en peso o más y el 70 % en peso o menos. Además, un contenido de la lidocaína en la mezcla puede ser del 40 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, o también puede ser del 45 % en peso o más y el 55 % en peso o menos. Lo más preferible es una mezcla de lidocaína y benzocaína, que tiene la razón en peso de 30/70.

La prilocaína que puede usarse en la presente invención puede ser o bien prilocaína como base libre, o bien una sal farmacéuticamente aceptable de prilocaína. La sal farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada, y los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen los descritos en la lidocaína anteriormente descrita. Desde el punto de vista de fácil disponibilidad, se usa preferiblemente prilocaína como base libre o clorhidrato de prilocaína. Desde el punto de vista de dispersabilidad en el adhesivo sensible a la presión, se usa de manera particularmente preferible prilocaína como base libre.

La tetracaína que puede usarse en la presente invención puede ser o bien tetracaína como base libre, o bien una sal farmacéuticamente aceptable de tetracaína. La sal farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada, y los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen los descritos en la lidocaína anteriormente descrita. Desde el punto de vista de fácil disponibilidad, se usa preferiblemente tetracaína como base libre o clorhidrato de tetracaína. Desde el punto de vista de dispersabilidad en el adhesivo sensible a la presión, se usa de manera particularmente preferible tetracaína como base libre.

La benzocaína que puede usarse en la presente invención puede ser o bien benzocaína como base libre, o bien una sal farmacéuticamente aceptable de benzocaína. La sal farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada, y los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen los descritos en la lidocaína anteriormente descrita. Desde el punto de vista de fácil disponibilidad, se usa preferiblemente benzocaína como base libre o clorhidrato de benzocaína. Desde el punto de vista de dispersabilidad en el adhesivo sensible a la presión, se usa de manera particularmente preferible benzocaína como base libre.

Mezclando la mezcla de lidocaína y otro anestésico local con un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, puede obtenerse una adhesividad suficiente como producto farmacéutico, aunque un contenido de un agente de pegajosidad sea pequeño.

Con el fin de lograr efectos medicinales suficientes, la cantidad mezclada de la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es preferiblemente del 5 % en peso o más, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión. La cantidad mezclada de la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es más preferiblemente del 7 % en peso o más. Por otro lado, desde el punto de vista de garantizar fuerza cohesiva, el límite superior de la cantidad mezclada es preferiblemente de menos del 20 % en peso. Es más preferiblemente de menos del 15 % en peso, de manera adicionalmente preferible menos del 12 % en peso, y lo más preferiblemente el 10 % en peso o menos. Debe observarse que el término "componentes de adhesivo sensible a la presión" se usa en la presente descripción para querer decir componentes que constituyen la capa de adhesivo sensible a la presión. La cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión indica la cantidad de toda la formulación, de la que se excluyen un soporte y un revestimiento.

En los intervalos anteriormente descritos, la cantidad mezclada de la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es preferiblemente del 5 % en peso o más y menos del 20 % en peso, más preferiblemente el 5 % en peso o más y

menos del 15 % en peso, de manera particularmente preferible el 5 % en peso o más y menos del 12 % en peso, y lo más preferiblemente el 7 % en peso o más y menos del 12 % en peso.

(b) Adhesivo sensible a la presión basado en caucho

5 El adhesivo sensible a la presión basado en caucho que puede usarse en el parche de la presente invención es un copolímero en bloque basado en estireno.

10 Los ejemplos específicos del copolímero en bloque basado en estireno incluyen un copolímero en bloque de estireno-butadieno, un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno, un copolímero en bloque de estireno-isopreno, un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, un copolímero en bloque de estireno-etileno/butileno, un copolímero en bloque de estireno-etileno/butileno-estireno, un copolímero en bloque de estireno-etileno/propileno, un copolímero en bloque de estireno-etileno/propileno-estireno, un copolímero en bloque de estireno-isobutileno, y un copolímero en bloque de estireno-isobutileno-estireno. Debe observarse que, en la descripción anterior, "etileno/butileno" indica un bloque de copolímero de etileno y butileno, y "etileno/propileno" indica un bloque de copolímero de etileno y propileno. Estos copolímeros en bloque basados en estireno pueden usarse solos, o en combinación de dos o más tipos.

20 Entre los copolímeros en bloque basados en estireno anteriormente descritos, desde el punto de vista de disponibilidad, se usan preferiblemente uno o dos seleccionados del grupo que consiste en un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno. Una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es particularmente preferible.

25 En un ejemplo de la presente invención, puede haber un caso en el que se genera inconveniencia, de tal manera que la adhesividad en la piel tiende a reducirse si la razón de mezclado del copolímero en bloque de estireno-isopreno con respecto al copolímero de estireno-isopreno-estireno es demasiado baja, o la propiedad de mantenimiento de la forma de la capa de adhesivo sensible a la presión tiende a reducirse si la razón de mezclado del copolímero en bloque de estireno-isopreno con respecto al copolímero de estireno-isopreno-estireno es demasiado alta.

30 En un ejemplo de la presente invención, el límite superior del contenido del copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es preferiblemente del 95 % en peso o menos. Puede ser del 90 % en peso o menos, o el 80 % en peso o menos, o el 60 % en peso o menos, o el 50 % en peso o menos. El límite inferior del mismo es preferiblemente del 10 % en peso o más. Puede ser del 15 % en peso o más, o el 20 % en peso o más, o el 50 % en peso o más, o el 60 % en peso o más, o el 70 % en peso o más.

40 En un ejemplo de la presente invención, un contenido del copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de estireno-isopreno es preferiblemente del 10 % en peso o más y el 90 % en peso o menos, más preferiblemente el 15 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 20 % en peso o más y el 50 % en peso o menos.

45 En otro ejemplo de la presente invención, un contenido del copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de estireno-isopreno es preferiblemente del 50 % en peso o más y el 95 % en peso o menos, más preferiblemente el 60 % en peso o más y el 95 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 70 % en peso o más y el 90 % en peso o menos.

50 Un contenido de estireno en un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de estireno-isopreno no está particularmente limitado. El límite inferior del contenido de estireno es preferiblemente del 5 % en peso o más, y de manera particularmente preferible el 10 % en peso o más. El límite superior del contenido de estireno es preferiblemente del 50 % en peso o menos, más preferiblemente el 30 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 20 % en peso o menos.

55 En los intervalos anteriormente descritos, un contenido de estireno en un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de estireno-isopreno es preferiblemente del 5 % en peso o más y el 50 % en peso o menos, más preferiblemente el 10 % en peso o más y el 30 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 10 % en peso o más y el 20 % en peso o menos.

60 El copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y el copolímero en bloque de estireno-isopreno pueden ser, cada uno, un copolímero producido mediante un método conocido. De lo contrario, también pueden usarse productos comercialmente disponibles, que cumplen las propiedades anteriormente descritas. Además, una mezcla de este tipo de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno está comercialmente disponible, y los ejemplos del producto comercialmente disponible incluyen "KRATON D1161", "KRATON D1163", "KRATON D1113" y "KRATON D1119", que se fabrican por KRATON POLYMERS, "JSR 5229", "JSR 5403" y "JSR 5505", que se fabrican por JSR, y "Quintac 3620" "Quintac 3421" y "Quintac 3520", que se fabrican por Zeon Corporation.

Un contenido del adhesivo sensible a la presión basado en caucho no está particularmente limitado, siempre que esté en el intervalo que no afecta a las propiedades de liberación de fármaco suficiente, cohesividad y adhesividad, que son los objetivos de la presente invención. En un ejemplo de la presente invención, el límite inferior del contenido del adhesivo sensible a la presión basado en caucho es preferiblemente del 15 % en peso o más, más preferiblemente el 25 % en peso o más, de manera particularmente preferible el 30 % en peso o más, y lo más preferiblemente el 35 % en peso o más, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión. Por otro lado, el límite superior del contenido del adhesivo sensible a la presión basado en caucho es preferiblemente del 60 % en peso o menos, más preferiblemente el 55 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 50 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

En un ejemplo de la presente invención, en los intervalos anteriormente descritos, un contenido del adhesivo sensible a la presión basado en caucho es preferiblemente del 30 % en peso o más y el 55 % en peso o menos, y más preferiblemente el 35 % en peso o más y el 50 % en peso o menos.

#### (c) Parafina líquida

La parafina líquida que puede usarse en la presente invención no está particularmente limitada. Puede usarse preferiblemente parafina líquida comercialmente disponible.

Un contenido de la parafina líquida usada en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que esté en el intervalo que no afecta a los efectos de la presente invención, tales como la adhesividad y propiedades de liberación de fármaco del adhesivo sensible a la presión. El límite inferior del contenido de la parafina líquida es preferiblemente de 0,5 veces en peso o más, basándose en el peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho. Puede ser de 0,6 veces en peso o más, o 0,7 veces en peso o más, o 0,8 veces en peso o más, o 0,9 veces en peso o más, o 1,0 vez en peso o más, o 1,5 veces en peso o más, o 2,0 veces en peso o más, o 2,3 veces en peso o más, o 2,6 veces en peso o más. Por otro lado, el límite superior del contenido de la parafina líquida es preferiblemente de 7,0 veces en peso o menos, basándose en el peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho. Puede ser de 6,0 veces en peso o menos, o 5,5 veces en peso o menos, o 5,0 veces en peso o menos, o 3,0 veces en peso o menos, o 2,6 veces en peso o menos, o 2,0 veces en peso o menos, o 1,7 veces en peso o menos, o 1,6 veces en peso o menos, o 1,5 veces en peso o menos.

En un ejemplo, un contenido de la parafina líquida es preferiblemente de 0,5 veces en peso o más y 2,6 veces en peso o menos, más preferiblemente 0,6 veces en peso o más y 2,0 veces en peso o menos, de manera adicionalmente preferible 0,7 veces en peso o más y 1,7 veces en peso o menos, de manera particularmente preferible 0,7 veces en peso o más y 1,6 veces en peso o menos, y lo más preferiblemente 0,7 veces en peso o más y 1,5 veces en peso o menos, basándose en el peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

En otro ejemplo, un contenido de la parafina líquida es preferiblemente de 2,0 veces en peso o más y 6,0 veces en peso o menos, más preferiblemente 2,3 veces en peso o más y 5,5 veces en peso o menos, y de manera adicionalmente preferible 2,6 veces en peso o más y 5,0 veces en peso o menos, basándose en el peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.

En un ejemplo de la presente invención, el límite inferior del contenido de la parafina líquida es preferiblemente del 30 % en peso o más, más preferiblemente el 35 % en peso o más, y lo más preferiblemente el 40 % en peso o más, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión. Por otro lado, el límite superior del contenido de la parafina líquida es preferiblemente del 70 % en peso o menos, más preferiblemente el 65 % en peso o menos, de manera particularmente preferible el 60 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 55 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

En un ejemplo de la presente invención, en los intervalos anteriormente descritos, un contenido de la parafina líquida es preferiblemente del 30 % en peso o más y el 65 % en peso o menos, más preferiblemente el 35 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 40 % en peso o más y el 55 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

Además, cuando el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno, si el peso de la parafina líquida con respecto al peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho se define como  $y$ , el porcentaje en peso del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno se define como  $x$ , y la base de logaritmo natural se define como  $e$ , el parche de la presente invención satisface preferiblemente el siguiente exponencial:  $0,48e^{0,022x} - 0,4 \leq y \leq e^{0,021x} + 0,4$ , más preferiblemente el siguiente exponencial:  $0,48e^{0,022x} - 0,2 \leq y \leq e^{0,021x} + 0,2$ , y de manera adicionalmente preferible el siguiente exponencial:  $0,48e^{0,022x} \leq y \leq e^{0,021x}$ .

Se observa que los parches de los ejemplos 1 a 17 mencionados más adelante satisfacen el exponencial:  $0,48e^{0,022x} \leq y \leq e^{0,021x}$ .

(d) Agente de pegajosidad

5 Puede añadirse un agente de pegajosidad en la capa de adhesivo sensible a la presión anteriormente descrita. El término "agente de pegajosidad" se usa en el presente documento para querer decir un agente de pegajosidad que se usa habitualmente en el campo de parches, y los ejemplos de un agente de pegajosidad de este tipo incluyen una resina de colofonia, una resina de politerpeno, una resina de cumarona-indeno, una resina de petróleo, una resina de terpeno-fenol, y una resina de hidrocarburo alicíclico saturado. Si se añade una gran cantidad de agente de pegajosidad en la capa de adhesivo sensible a la presión, se reduce la propiedad de liberación de fármaco. Por  
10 consiguiente, un contenido del agente de pegajosidad es preferiblemente del 10 % en peso o menos, más preferiblemente el 5 % en peso o menos, y lo más preferiblemente no está contenido ningún agente de pegajosidad, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

(e) Otros componentes

15 El parche de la presente invención puede comprender (e1) un tensioactivo, (e2) ésteres, (e3) alcoholes, (e4) un antioxidante, (e5) una carga, etc., según sea necesario.

(e1) Tensioactivo

20 Los ejemplos del tensioactivo incluyen un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, y un tensioactivo anfótero.

25 Los ejemplos del tensioactivo no iónico incluyen monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, monooleato de glicerol, monoestearato de glicerol, monolaurato de decaglicerilo, polirricinoleato de hexaglicerina, lauril éter de polioxietileno (9), lauril éter de polioxietileno (2), lauril éter de polioxietileno (4,2), nonilfenil éter de polioxietileno (5), nonilfenil éter de polioxietileno (7,5), nonilfenil éter de polioxietileno (10), octilfenil éter de polioxietileno (3), octilfenil éter de polioxietileno (10), oleilamina de polioxietileno (10), oleilamina de polioxilo (5), amida oleica de polioxilo (5), monolaurato de polioxietileno (2), estearato de monoglicérido, y aceite de ricino de polioxietileno (aceite de ricino hidrogenado).  
30

35 Los ejemplos del tensioactivo aniónico incluyen laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de potasio, laurilsulfato de trietanolamina, cetilsulfato de sodio, lauroilsarcosinato de sodio, sulfosuccinato sódico de di-2-etilhexilo, fosfato sódico de lauril éter de polioxietileno (10), fosfato sódico de lauril éter de polioxietileno (4), fosfato sódico de cetil éter de polioxietileno (5), y fosfato sódico de oleil éter de polioxietileno (6).

Los ejemplos del tensioactivo catiónico incluyen cloruro de esteariltrimetilamonio, cloruro de diestearildimetilamonio, cloruro de benzalconio, y cloruro de estearildimetilbencilamonio.

40 Los ejemplos del tensioactivo anfótero incluyen betaína de ácido laurildimetilaminoacético y betaína de 2-alkuil-N-carboximetil-N-hidroxietil-imidazolinio. Además de las sustancias anteriormente descritas, también puede usarse lauroil-dietanolamida. Entre otros, son preferibles los tensioactivos no iónicos, y son más preferibles monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, monooleato de glicerol, y monoestearato de glicerol.  
45

Los tensioactivos pueden usarse solos, o en combinación de dos o más tipos.

50 Un contenido del tensioactivo no está particularmente limitado. El tensioactivo puede estar comprendido en el parche de la presente invención hasta tal grado que el presente parche puede mantener una alta permeabilidad en la piel, y una fuerza cohesiva y fuerza adhesiva del parche que son suficientes para el parche. Un contenido del tensioactivo es preferiblemente del 5 % en peso o menos, y más preferiblemente el 3 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

55 Cuando se usa el tensioactivo, puede añadirse al parche de la presente invención sustituyéndose por el adhesivo sensible a la presión basado en caucho y/o parafina líquida que constituyen la capa de adhesivo sensible a la presión.

(e2) Ésteres

60 Los ejemplos de los ésteres usados en el presente documento incluyen: ésteres de ácido graso y alcohol monohidroxilado tales como isoestearato de isopropilo, estearato de metilo, estearato de butilo, miristato de butilo, linoleato de etilo, linoleato de isopropilo, oliveoleato de etilo, miristato de miristilo, isooctanoato de cetilo, miristato de octildodecilo, adipato de diisopropilo, palmitato de cetilo, palmitato de retinol, laurato de metilo, miristato de metilo, caproato de metilo, palmitato de metilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, sebacato de dietilo, o adipato de dietilo; ésteres de ácido graso y alcohol polihidroxilado tales como monooleato de glicerina, monocaprato de glicerina, dioleato de glicerina, monoestearato de propilenglicol, o decaoleato de decaglicerina; ésteres de ácido  
65

graso y alcohol polihidroxiado cíclico tales como monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, o palmitato de ascorbilo; lactato tal como lactato de cetilo o lactato de miristilo; carbonato tal como carbonato de propileno; y derivados de pirrolidona tales como N-metil-2-pirrolidona.

5 Los ésteres pueden usarse solos, o en combinación de dos o más tipos.

Un contenido de los ésteres no está particularmente limitado, y los ésteres pueden estar comprendidos en el parche de la presente invención hasta tal grado que el presente parche puede mantener una alta permeabilidad en la piel, y una fuerza cohesiva y fuerza adhesiva del parche que son suficientes para el parche. Entre otros, un contenido de los ésteres es preferiblemente del 55 % en peso o menos, más preferiblemente el 45 % en peso o menos, de manera adicionalmente preferible el 35 % en peso o menos, de manera particularmente preferible el 25 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 15 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

15 Cuando se usan los ésteres, pueden añadirse al parche de la presente invención sustituyéndose por el adhesivo sensible a la presión basado en caucho y/o parafina líquida que constituyen la capa de adhesivo sensible a la presión. Desde el punto de vista de garantizar la cohesividad de una formulación, los ésteres se sustituyen preferiblemente por parafina líquida. Puede sustituirse toda la parafina líquida por los ésteres, o puede sustituirse una parte de la misma por los ésteres.

20 (e3) Alcoholes

Los ejemplos de los alcoholes incluyen: alcoholes alifáticos tales como etanol, isopropanol, alcohol laurílico, 2-octil-dodecanol, 2-hexil-decanol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, o glicerina; y alcoholes aromáticos tales como salicilato de glicol o alcohol bencílico. Los alcoholes son preferiblemente alcoholes alifáticos, y más preferiblemente alcohol laurílico, 2-octil-dodecanol, 2-hexil-decanol, propilenglicol, 1,3-butanodiol, etc. Los alcoholes pueden usarse solos, o en combinación de dos o más tipos.

30 Un contenido de los alcoholes no está particularmente limitado, y los alcoholes pueden estar comprendidos en el parche de la presente invención hasta tal grado que el presente parche puede mantener una alta permeabilidad en la piel, y una fuerza cohesiva y fuerza adhesiva del parche que son suficientes para el parche. Entre otros, un contenido de los alcoholes es preferiblemente del 55 % en peso o menos, más preferiblemente el 45 % en peso o menos, de manera adicionalmente preferible el 35 % en peso o menos, de manera particularmente preferible el 25 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 15 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

35 Cuando se usan los alcoholes, pueden añadirse al parche de la presente invención sustituyéndose por el adhesivo sensible a la presión basado en caucho y/o parafina líquida que constituyen la capa de adhesivo sensible a la presión. Desde el punto de vista de garantizar la cohesividad de una formulación, los alcoholes se sustituyen preferiblemente por parafina líquida. Puede sustituirse toda la parafina líquida por los alcoholes, o puede sustituirse una parte de la misma por los alcoholes.

(e4) Antioxidante

45 Los ejemplos del antioxidante usado en el presente documento incluyen dibutil-hidroxitolueno, 4-dioxifenol, y EDTA-2Na. Entre otros, es preferible dibutil-hidroxitolueno. Los antioxidantes pueden usarse solos, o en combinación de dos o más tipos.

50 Un contenido del antioxidante no está particularmente limitado, y el antioxidante puede estar comprendido en el parche de la presente invención hasta tal grado que el presente parche puede mantener una alta permeabilidad en la piel, y una fuerza cohesiva y fuerza adhesiva del parche que son suficientes para el parche. Entre otros, un contenido del antioxidante es preferiblemente del 10 % en peso o menos, más preferiblemente el 5 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 2 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

55 Cuando se usa el antioxidante, puede añadirse al parche de la presente invención sustituyéndose por el adhesivo sensible a la presión basado en caucho y/o parafina líquida que constituyen el adhesivo sensible a la presión.

(e5) Carga

60 Con el fin de regular la flexibilidad de la capa de adhesivo sensible a la presión, el parche de la presente invención puede comprender una carga.

65 Los ejemplos de la carga incluyen caolín, óxido de titanio, talco, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicato, ácido silícico, hidrato de aluminio, sulfato de bario, y sulfato de calcio. Las cargas pueden usarse solas, o en combinación de dos o más tipos.

Un contenido de la carga no está particularmente limitado, y la carga puede estar comprendida en el parche de la presente invención hasta tal grado que el presente parche puede mantener una alta permeabilidad en la piel, y una fuerza cohesiva y fuerza adhesiva del parche que son suficientes para el parche. Entre otros, un contenido de la carga es preferiblemente del 10 % en peso o menos, más preferiblemente el 5 % en peso o menos, y lo más preferiblemente el 2 % en peso o menos, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.

Cuando se usa la carga, puede añadirse al parche de la presente invención sustituyéndose por el adhesivo sensible a la presión basado en caucho y/o parafina líquida que constituyen el adhesivo sensible a la presión.

[Soporte]

El soporte usado en la presente invención no está particularmente limitado, y puede usarse en el presente documento un soporte habitualmente usado. Los ejemplos de un soporte de este tipo incluyen: películas de plástico tales como una película de poliéster, una película de polietileno, una película de polipropileno, una película de poli(cloruro de vinilo), una película de policarbonato, una película de poliuretano, y una película de celofán; espumas; materiales de base textil, por ejemplo, materiales textiles no tejidos, materiales textiles tejidos y materiales textiles tricotados, tales como los que comprenden una fibra de poliéster, una fibra de polietileno, una fibra de polipropileno, etc.; y estructuras laminadas de los mismos. Entre estos materiales, es preferible un soporte formado con un material que comprende poliéster. Desde el punto de vista de la elasticidad, son preferibles un material textil no tejido, un material textil tejido y un material textil tricotado, y además, desde el punto de vista de la facilidad de uso, es preferible una película que tiene transparencia.

[Método de preparación de composición de adhesivo sensible a la presión usada en la producción de parches]

El parche de la presente invención puede prepararse usando la composición de adhesivo sensible a la presión mencionada a continuación. La composición de adhesivo sensible a la presión puede prepararse mezclando y agitando componentes de adhesivo sensible a la presión. Específicamente, se mezclan y se agitan (a) lidocaína y otro anestésico local, (b) un adhesivo sensible a la presión basado en caucho, y (c) parafina líquida, para obtener una composición de adhesivo sensible a la presión. Con respecto al orden de mezclado de los componentes anteriormente mencionados, por ejemplo, los componentes desde (a) hasta (c) anteriormente descritos pueden añadirse de manera sucesiva, o también puede ser posible que el componente (b) anteriormente descrito y el componente (c) anteriormente descrito se hayan mezclado previamente entre sí y que después se mezcle el componente (a) anteriormente descrito con la mezcla.

Durante las operaciones de mezclado y agitación, es preferible calentar los componentes porque los componentes se mezclan fácilmente de manera homogénea con calentamiento. La temperatura de calentamiento es preferiblemente de 50 °C o superior, más preferiblemente 70 °C o superior, y lo más preferiblemente 90 °C o superior. Con el fin de evitar la degeneración o volatilización de los componentes de la composición de adhesivo sensible a la presión, el límite superior de la temperatura es preferiblemente de 170 °C o inferior, y más preferiblemente 150 °C o inferior.

En los intervalos anteriormente descritos, la temperatura de calentamiento es preferiblemente de 40 °C o superior y 170 °C o inferior, más preferiblemente 70 °C o superior y 170 °C o inferior, de manera particularmente preferible 70 °C o superior y 150 °C o inferior, y lo más preferiblemente 90 °C o superior y 150 °C o inferior.

Además, también es posible añadir adicionalmente un disolvente a los componentes de adhesivo sensible a la presión para preparar una disolución de adhesivo sensible a la presión, que entonces puede usarse en la producción de un parche.

El disolvente usado en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que sea un disolvente capaz de disolver los componentes de adhesivo sensible a la presión. Por ejemplo, pueden usarse preferiblemente disolventes orgánicos tales como tolueno, hexano, heptano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo y N-metil-2-pirrolidona. Desde el punto de vista de propiedad de disolución y facilidad de secado, puede usarse preferiblemente tolueno, hexano, heptano, acetato de etilo y acetato de isopropilo, y entre estos, tolueno es particularmente preferible.

Cuando se usa un disolvente durante las operaciones de mezclado y agitación, los componentes pueden mezclarse de manera homogénea sin calentamiento particular. Con el fin de mezclar de manera homogénea y rápida los componentes, también pueden calentarse los componentes. La temperatura de calentamiento es preferiblemente de 30 °C o superior, y más preferiblemente 40 °C o superior. Si la temperatura de calentamiento es demasiado alta, el disolvente puede volatilizarse fácilmente. Por tanto, la temperatura de calentamiento es preferiblemente de 120 °C o inferior, más preferiblemente 100 °C o inferior, y lo más preferiblemente 90 °C o inferior.

En los intervalos anteriormente descritos, la temperatura de calentamiento es preferiblemente de 30 °C o superior y

120 °C o inferior, más preferiblemente 40 °C o superior y 100 °C o inferior, y lo más preferiblemente 40 °C o superior y 90 °C o inferior.

[Método para producir parches]

5 Como método para producir el parche de la presente invención, puede aplicarse preferiblemente un método que comprende recubrir un soporte con una capa de adhesivo sensible a la presión.

10 Como método para producir el parche de la presente invención, puede adoptarse un método similar a un método para producir una cinta de adhesivo. Los ejemplos de un método de este tipo incluyen un método de recubrimiento por fusión en caliente que comprende calentar y fundir una composición de adhesivo sensible a la presión y después recubrir un soporte con la composición de adhesivo sensible a la presión fundida, y un método de recubrimiento con disolvente que comprende disolver una composición de adhesivo sensible a la presión en un disolvente orgánico, después recubrir un soporte con la disolución de adhesivo sensible a la presión obtenida, y después secarlo.

15 Además, como otros métodos para producir el parche de la presente invención, también puede aplicarse un método que comprende aplicar una vez una composición de adhesivo sensible a la presión sobre un papel desprendible, después desprender la composición a partir del papel desprendible, y después transcribir y adherir herméticamente a un soporte, o un método que comprende transcribir una superficie recubierta sobre un soporte y adherirla herméticamente al mismo, sin desprender la composición a partir del papel desprendible.

20 Un papel desprendible de este tipo se usa con el propósito de proteger la capa de adhesivo sensible a la presión. Teniendo en cuenta su propiedad de desprendimiento fácil a partir de la capa de adhesivo sensible a la presión, transpirabilidad, permeabilidad al agua, flexibilidad y similares, el papel desprendible puede seleccionarse, según sea apropiado, dependiendo del propósito. Como papel desprendible de este tipo, se usa preferiblemente una película que comprende un material polimérico tal como polietileno, polipropileno o poliéster, y con el fin de potenciar su propiedad de desprendimiento, la superficie de una película de este tipo puede someterse a un tratamiento con silicona o un tratamiento con fluorocarbono, y después puede usarse.

25 En el parche de la presente invención, la capa de adhesivo sensible a la presión puede ser una única capa o múltiples capas que consisten en dos o más capas. Cuando la capa de adhesivo sensible a la presión consiste en múltiples capas, puede ser adecuado si al menos una capa de la misma comprende una mezcla de lidocaína y otro anestésico local.

30 En el parche de la presente invención, el grosor de la capa de adhesivo sensible a la presión es preferiblemente de 20 µm o más y 2000 µm o menos, más preferiblemente 50 µm o más y 1500 µm o menos, de manera particularmente preferible 100 µm o más y 1000 µm o menos, y lo más preferiblemente 120 µm o más y 600 µm o menos.

40 [Uso previsto del parche]

El parche de la presente invención puede usarse como preparación de absorción transdérmica.

45 Dado que el parche de la presente invención comprende lidocaína y otro anestésico local, puede usarse como agente anestésico local.

Además, dado que el parche de la presente invención comprende lidocaína y otro anestésico local, también puede usarse como analgésico o agente terapéutico para el dolor, puede usarse preferiblemente como agente terapéutico para dolor neuropático, y puede usarse, por ejemplo, como agente terapéutico para neuralgia posherpética.

50 **[Ejemplos]**

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente en los siguientes ejemplos y ejemplos de prueba. Debe observarse que el valor numérico de cada componente mostrado en la tabla 1 a la tabla 9 indica partes en masa.

(Método de evaluación) Evaluación de la permeabilidad en la piel

60 Se estableció piel, que se había extraído del abdomen de una rata Wister macho depilada (5 semanas de edad), en una célula de difusión vertical de Franz (fabricada por Vidrex Co., Ltd., número de modelo: TP-8s). Se perforó un parche, que se había producido en cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos, en una forma de círculo con un diámetro de 1,3 cm, y después se fijó sobre la piel de rata en la célula de difusión de Franz. Usando una solución salina tamponada con fosfato 0,01 mol/l que contenía etanol al 5 % (pH de 7,2 a 7,4) como tampón, se llevó a cabo una prueba a una temperatura de tampón de 32 °C. Una hora tras el inicio de la prueba, se extrajo una alícuota del tampón, y se cuantificaron mediante HPLC la cantidad de lidocaína y la cantidad de prilocaína en el tampón, que habían permeado a través de la piel de rata. La suma de las cantidades de lidocaína y prilocaína permeadas se

definió como cantidad de permeación de fármaco, y se evaluó el aumento de la presente cantidad de permeación de fármaco con respecto a la cantidad de permeación de fármaco obtenida en el caso de usar el parche de lidocaína existente (fabricado por YUTOKU PHARMACEUTICAL IND. Co., Ltd.; nombre de producto: cinta Youpatch (marca registrada)).

5 (Método de evaluación) Fuerza cohesiva

Se evaluó la fuerza cohesiva del parche desde los siguientes puntos de vista.

10 ◦: no se observó ningún depósito adhesivo.

△: aunque la fuerza cohesiva era ligeramente insuficiente, no provocó problemas particulares.

15 ×: se observaron depósito adhesivo, deformación y similares, y la fuerza cohesiva era significativamente insuficiente.

(Método de evaluación) Adhesividad

Se evaluó la adhesividad del parche desde los siguientes puntos de vista.

20 ◦: el parche mostró una adhesividad superior al parche de anestésico local existente (agente en cinta de lidocaína).

△: el parche mostró una adhesividad ligeramente inferior al parche de anestésico local existente (agente en cinta de lidocaína).

25 ×: se observó desprendimiento significativo.

(Ejemplo 1)

30 Se añadieron 9,45 g de tolueno a 5,40 g de una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de estireno-isopreno (la razón de mezclado en peso del copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno/el copolímero de estireno-isopreno = 50/50) y 8,10 g de parafina líquida, y después se mezclaron estos componentes. Después de eso, se agitó la mezcla con calentamiento a una temperatura interna de 50 °C durante 120 minutos, de modo que los componentes se disolvieron completamente. Después de eso, se enfrió la mezcla hasta 20 °C - 30 °C.

35 Posteriormente, se añadieron sucesivamente 0,75 g de lidocaína y 0,75 g de prilocaína a la mezcla, y se mezcló y se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura que la descrita anteriormente durante 15 horas o más, para obtener una disolución homogénea de adhesivo sensible a la presión. Usando un aplicador, se recubrió la disolución de adhesivo sensible a la presión sobre una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) con un grosor de 80 µm, cuya superficie se había tratado con silicona, y después de eso, se retiró tolueno de la misma secándola en un horno de aire caliente a 60 °C durante 120 minutos o más, para formar una capa de adhesivo sensible a la presión que tenía un grosor tras el secado de 350 a 450 µm. Después de eso, se laminó una película de PET con un grosor de 60 µm sobre la superficie de la capa de adhesivo sensible a la presión, produciendo de ese modo un parche de interés (formulación de absorción transdérmica). Los componentes del adhesivo sensible a la presión y la razón en peso (%) de los mismos se muestran en la tabla 1.

(Ejemplos 2 y 3)

50 Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 1, con la excepción de que se mezclaron lidocaína, prilocaína, un copolímero de SIS y parafina líquida a las razones mostradas en la tabla 1.

(Ejemplo 4)

55 Se añadieron 2,24 g de tolueno a 1,60 g de una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de estireno-isopreno (la razón de mezclado en peso del copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno/el copolímero de estireno-isopreno = 50/50) y 1,60 g de parafina líquida, y después se mezclaron estos componentes. Después de eso, se agitó la mezcla con calentamiento a una temperatura interna de 50 °C durante 120 minutos, de modo que los componentes se disolvieron completamente en el tolueno. Después de eso, se enfrió la mezcla hasta 20 °C - 30 °C. Posteriormente, se añadieron sucesivamente 0,40 g de un agente de pegajosidad, 0,20 g de lidocaína, y 0,20 g de prilocaína a la mezcla, y se mezcló y se agitó la mezcla obtenida a la misma temperatura que la descrita anteriormente durante 15 horas o más, para obtener una disolución homogénea de adhesivo sensible a la presión. Usando un aplicador, se recubrió la disolución de adhesivo sensible a la presión sobre una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) con un grosor de 80 µm, cuya superficie se había tratado con silicona, y después de eso, se retiró tolueno de la misma secándola en un horno de aire caliente a 60 °C durante 120 minutos o más, para formar una capa de adhesivo sensible a la presión que tenía un grosor tras el secado de 350 a 450 µm. Después de eso, se laminó una película de PET con un grosor de 60 µm sobre la superficie de la

## ES 3 012 790 T3

capa de adhesivo sensible a la presión, produciendo de ese modo un parche de interés. Los componentes del adhesivo sensible a la presión y la razón en peso (%) de los mismos se muestran en la tabla 1.

(SIS)

5 SIS-A: razón de mezclado en peso de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno/copolímero de estireno-isopreno = 80/20

10 SIS-B: razón de mezclado en peso de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno/copolímero de estireno-isopreno = 50/50

SIS-C: razón de mezclado en peso de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno/copolímero de estireno-isopreno = 22/78

15 SIS-D: razón de mezclado en peso de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno/copolímero de estireno-isopreno = 88/12

20 SIS-E: razón de mezclado en peso de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno/copolímero de estireno-isopreno = 74/26

[Tabla 1]

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	5	5	2,5	5
	Prilocaina	5	5	2,5	5
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado				10
	Éster de colofonia				
SIS	SIS A				
	SIS B	36			40
	SIS C		45	47,5	
Parafina líquida		54	45	47,5	40
Adhesivo acrílico sensible a la presión					
Fuerza cohesiva		o	o	o	o
Adhesividad		o	o	o	o
Permeabilidad en la piel		6,0 veces superior	8,6 veces superior	3,4 veces superior	3,5 veces superior

25 Los parches de los ejemplos 1 a 4 mostraron todos ellos una buena fuerza cohesiva y adhesividad. Además, la permeabilidad en la piel del parche de cada uno de los ejemplos 1 a 4 fue extremadamente superior a la del agente en cinta de lidocaína existente (de 3,4 a 8,6 veces superior al agente existente).

(Ejemplos comparativos 1 a 6)

30 Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 1, con la excepción de que se mezclaron lidocaína, un copolímero de SIS y parafina líquida a las razones mostradas en la tabla 2.

[Tabla 2]

		Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4	Ej. comp. 5	Ej. comp. 6
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	10	10			5	5
	Prilocaina			10	10		
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado						
	Éster de colofonia						
SIS	SIS A					28	
	SIS B	36		36			12
	SIS C		45		45		
Adhesivo acrílico sensible a la presión							
Parafina líquida		54	45	54	45	67	78
Propilenglicol							1
Polietilenglicol 400							4

## ES 3 012 790 T3

Fuerza cohesiva	○	○	Δ	Δ	○	Δ
Adhesividad	×	×	×	×	Δ	×
Permeabilidad en la piel	-	-	-	-	uniforme	-

Cuando se formuló lidocaína sola o prilocaína sola como fármaco, los parches de los ejemplos comparativos 1 a 6 tenían una baja adhesividad, y, por tanto, los parches no alcanzaron niveles prácticos de productos farmacéuticos.

5 (Ejemplos comparativos 7 y 8)

Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 4, con la excepción de que se mezclaron lidocaína, prilocaína, un copolímero de SIS y parafina líquida a las razones mostradas en la tabla 3.

10 [Tabla 3]

		Ej. comp. 7	Ej. comp. 8
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	5	5
	Prilocaína	5	5
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado	35	
	Éster de colofonia		35
SIS	SIS A	27	27
	SIS B		
	SIS C		
Parafina líquida		28	28
Adhesivo acrílico sensible a la presión			
Fuerza cohesiva		○	○
Adhesividad		○	○
Permeabilidad en la piel		1,5 veces superior	2,0 veces superior

15 Aunque los parches de los ejemplos comparativos 7 y 8 tenían una fuerza adhesiva y fuerza cohesiva extremadamente buenas como resultado de la adición del agente de pegajosidad, tenían una permeabilidad en la piel insuficiente del fármaco, en comparación con los parches de los ejemplos 1 a 4.

(Ejemplo comparativo 9)

20 Se añadieron sucesivamente 0,20 g de lidocaína y 0,20 g de prilocaína a 7,76 g de un copolímero de base acrílica reticulado (Durotak 87-901A, disolución al 44 % en peso), y después se mezcló y se agitó la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 15 horas, para obtener una disolución homogénea de adhesivo sensible a la presión. Usando un aplicador, se recubrió la disolución de adhesivo sensible a la presión sobre una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) con un grosor de 80 μm, cuya superficie se había tratado con silicona, y después de 25 eso, se retiró tolueno de la misma secándola en un horno de aire caliente a 60 °C durante 120 minutos o más, para formar una capa de adhesivo sensible a la presión que tenía un grosor tras el secado de 350 a 450 μm. Después de eso, se laminó una película de PET con un grosor de 60 μm sobre la superficie de la capa de adhesivo sensible a la presión, produciendo de ese modo un parche de interés. Los componentes del adhesivo sensible a la presión y la razón en peso (%) de los mismos se muestran en la tabla 4.

30 [Tabla 4]

		Ej. comp. 9
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	5
	Prilocaína	5
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado	
	Éster de colofonia	
SIS	SIS A	
	SIS B	
	SIS C	
Parafina líquida		
Adhesivo acrílico sensible a la presión		90
Fuerza cohesiva		○
Adhesividad		○
Permeabilidad en la piel		2,2 veces superior

35 Aunque el parche del ejemplo comparativo 9, en el que se usó una preparación basada en adhesivo de base acrílica, tenía una buena fuerza cohesiva y fuerza adhesiva, tenía una permeabilidad en la piel significativamente reducida en comparación con los parches de los ejemplos 1 a 4.

## ES 3 012 790 T3

(Ejemplos 5 y 6)

5 Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 1, con la excepción de que se mezclaron lidocaína, prilocaína, un copolímero de SIS y parafina líquida, con los tipos y a las razones mostrados en la tabla 5.

[Tabla 5]

		Ejemplo 5	Ejemplo 6
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	6	7,5
	Prilocaína	6	7,5
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado		
	Éster de colofonia		
SIS	SIS A		
	SIS B		
	SIS C	44	42,5
	SIS D		
	SIS E		
Parafina líquida		44	42,5
Adhesivo acrílico sensible a la presión			
Fuerza cohesiva		Δ a o	Δ a o
Adhesividad		o	o
Permeabilidad en la piel		6,4 veces superior	5,9 veces superior

10 Los parches de los ejemplos 5 y 6, en los que se cambió la concentración del fármaco, mostraron una fuerza cohesiva y adhesividad que no provocaron ningún problema práctico, y también tuvieron una permeabilidad en la piel suficientemente alta.

15 (Ejemplos 7 a 17)

Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 1, con la excepción de que se mezclaron lidocaína, prilocaína, un copolímero de SIS y parafina líquida, con los tipos y a las razones mostrados en la tabla 6.

20

[Tabla 6]

		Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	5	5	5	5	5	5
	Prilocaína	5	5	5	5	5	5
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado						
	Éster de colofonia						
SIS	SIS A	20	15				
	SIS B			35	30	25	
	SIS C						50
	SIS D						
	SIS E						
Parafina líquida		70	75	55	60	65	40
Adhesivo acrílico sensible a la presión							
Fuerza cohesiva		o	o	o	o	Δ a o	o
Adhesividad		Δ a o	Δ a o	Δ a o	Δ a o	Δ a o	Δ a o
Permeabilidad en la piel		16 veces superior	6,6 veces superior	4,2 veces superior	-	3,4 veces superior	9,0 veces superior
Razón de parafina líquida con respecto a adhesivo sensible a la presión basado en caucho		3,5	5	1,57	2	2,6	0,8

		Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	5	5	5	5	5
	Prilocaína	5	5	5	5	5

## ES 3 012 790 T3

Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado					
	Éster de colofonia					
SIS	SIS A					
	SIS B					
	SIS C	40	35			
	SIS D			20		
	SIS E				25	20
Parafina líquida	50	55	70	65	70	
Adhesivo acrílico sensible a la presión						
Fuerza cohesiva	o	o	Δ a o	o	o	
Adhesividad	o	o	Δ a o	Δ a o	Δ a o	
Permeabilidad en la piel	8,1 veces superior	-	12 veces superior	7,6 veces superior	3,5 veces superior	
Razón de parafina líquida con respecto a adhesivo sensible a la presión basado en caucho	1,25	1,57	3,5	2,6	3,5	

Los parches de los ejemplos 7 a 17, en los que se cambiaron la razón entre la parafina líquida y el copolímero de SIS y el tipo del copolímero de SIS, mostraron una fuerza cohesiva y adhesividad que no provocaron ningún problema práctico, y también tuvieron una permeabilidad en la piel suficientemente alta.

5

(Ejemplos 18 y 19)

Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 1, con la excepción de que se mezclaron lidocaína, prilocaína, un copolímero de SIS y parafina líquida, con los tipos y a las razones mostrados en la tabla 7.

10

[Tabla 7]

		Ejemplo 18	Ejemplo 19
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	5	5
	Prilocaína	5	5
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado		
	Éster de colofonia		
SIS	SIS A	30	25
	SIS B		
	SIS C		
	SIS D		
	SIS E		
Parafina líquida	60	65	
Adhesivo acrílico sensible a la presión			
Fuerza cohesiva	o	o	
Adhesividad	Δ	Δ	
Permeabilidad en la piel	7,9 veces superior	8,7 veces superior	
Razón de parafina líquida con respecto a adhesivo sensible a la presión basado en caucho	2	2,6	

15 Los parches de los ejemplos 18 y 19, en los que se cambiaron la razón entre la parafina líquida y el copolímero de SIS y el tipo del copolímero de SIS, mostraron una fuerza cohesiva y adhesividad que no provocaron ningún problema práctico, y también tuvieron una permeabilidad en la piel suficientemente alta.

(Ejemplos 20 y 21)

20

Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 1, con la excepción de que se mezclaron principios activos farmacéuticos, un copolímero de SIS y parafina líquida, con los tipos y a las razones mostrados en la tabla 8.

25

[Tabla 8]

		Ejemplo 20	Ejemplo 21
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	3,5	2,5
	Benzocaína	1,5	
	Tetracaína		2,5

### ES 3 012 790 T3

Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado		
	Éster de colofonia		
SIS	SIS A		
	SIS B		
	SIS C	47,5	47,5
	SIS D		
	SIS E		
Parafina líquida		47,5	47,5
Adhesivo acrílico sensible a la presión			
Fuerza cohesiva		o	o
Adhesividad		Δ a o	o
Permeabilidad en la piel		7,0 veces superior	4,4 veces superior

Los parches de los ejemplos 20 y 21, en los que se cambiaron los tipos de los principios activos farmacéuticos, mostraron una fuerza cohesiva y adhesividad que no provocaron ningún problema práctico, y también tuvieron una permeabilidad en la piel suficientemente alta.

5

(Ejemplos 22 y 23)

Se produjo un parche mediante el mismo método que el aplicado en el ejemplo 1, con la excepción de que se mezclaron principios activos farmacéuticos, un copolímero de SIS y parafina líquida, con los tipos y a las razones mostrados en la tabla 9.

10

[Tabla 9]

		Ejemplo 22	Ejemplo 23
Principio activo farmacéutico	Lidocaína	4	6
	Prilocaina	6	4
Agente de pegajosidad	Resina de hidrocarburo alicíclico saturado		
	Éster de colofonia		
SIS	SIS A		
	SIS B		
	SIS C	45	45
	SIS D		
	SIS E		
Parafina líquida		45	45
Adhesivo acrílico sensible a la presión			
Fuerza cohesiva		o	o
Adhesividad		o	o
Permeabilidad en la piel		9,1 veces superior	6,8 veces superior

15 Los parches de los ejemplos 22 y 23, en los que se cambió la razón de mezclado de los principios activos farmacéuticos, mostraron una buena fuerza cohesiva y adhesividad, y también tuvieron una permeabilidad en la piel suficiente.

[Con respecto efectos de alivio del dolor o de tratamiento del dolor]

20

(Ejemplo de prueba 1) Evaluación de permeabilidad en la piel de rata *in vitro*

Se cortaron cada uno del parche producido en el ejemplo 2 y Lidoderm (fabricado por TEIKOKU SEIYAKU Co. Ltd.) como parche de lidocaína existente, en una forma de círculo con un diámetro de 1,3 cm, y después se fijaron los parches a una porción de piel extraída de la porción abdominal de rata lampiña macho HWY/S1c (5 semanas de edad). Se estableció la piel en una célula de difusión vertical, y después se inició una prueba usando un inyector automático de prueba de absorción transdérmica (fabricado por CosMED Pharmaceutical Co. Ltd.). Se usó una solución salina tamponada con fosfato 0,01 mol/l (pH de 7,2 a 7,4) como tampón, y se estableció la temperatura de tampón a 32 °C. Después de eso, 3, 6, 9, 12, 18, y 24 horas tras el inicio de la prueba, se extrajo una alícuota del tampón, y se cuantificaron mediante HPLC la cantidad de lidocaína y la cantidad de prilocaína en el tampón, que habían permeado a través de la piel de rata. La suma de las cantidades permeadas de lidocaína y prilocaína se definió como cantidad de permeación de fármaco, y se evaluó el aumento de la presente cantidad de permeación de fármaco con respecto a la cantidad de permeación de fármaco obtenida en el caso de usar Lidoderm. Los resultados obtenidos mediante la medición de las cantidades de permeación en la piel de fármaco acumulativas se muestran en la figura 1, y los resultados obtenidos mediante la medición de las tasas de permeación en la piel de fármaco se

35

muestran en la figura 2.

(Ejemplo de prueba 2) Evaluación de la acción analgésica en modelos de rata de Chung

5 Usando modelos de Chung que eran modelos de dolor neuropático, se evaluó la acción analgésica. Los modelos de rata de Chung se produjeron según el método de Kim y Chung (Pain 50(3), 355-363 (1992)). Específicamente, usando ratas macho Crl:CD(SD) de 6 semanas de edad (8 ratas por grupo), se expusieron los nervios espinales L5 y L6 a condiciones de anestesia con isoflurano, y se ligó fuertemente el lado central de los mismos con un hilo de seda (5-0). Se cosió la herida mediante sutura, y después se criaron las ratas durante 1 semana. Después de eso, se midieron el umbral de dolor del parche de lidocaína existente Lidoderm usado como formulación de control y el umbral de dolor del parche del ejemplo 2 usado como sustancia de prueba usando un estesiómetro plantar dinámico (fabricado por Ugo Basile). Se fijó cada parche a la planta de la extremidad izquierda durante 12 horas, y se llevó a cabo la medición inmediatamente después de desprender la formulación (0 horas) y 2 horas tras el desprendimiento. El umbral de dolor se indicó mediante un valor medio  $\pm$  error estándar en cada grupo. Los resultados de la prueba se muestran en la tabla 10. Debe observarse que se examinó una diferencia significativa usando la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett mediante la comparación de múltiples grupos entre el grupo de administración de Lidoderm y el grupo de administración de formulación del ejemplo 2, y se determinó que había una diferencia significativa en el caso de  $P < 0,05$  (en la tabla 10, el símbolo \* indica  $P < 0,05$ ).

20 [Tabla 10]

Grupo	Umbral de dolor (g)		
	Antes de la administración	Inmediatamente tras la retirada tras una fijación durante 12 horas	Dos horas tras la retirada
Ejemplo 2	4,7 $\pm$ 0,2	9,1 $\pm$ 0,2*	6,8 $\pm$ 0,3*
Lidoderm	4,7 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,3

25 Se evaluó la acción analgésica. Como resultado, quedó claro que el umbral de dolor en el grupo de administración de parche del ejemplo 2 era un valor significativamente superior al del grupo de administración de Lidoderm, tanto inmediatamente tras el desprendimiento del parche tras la fijación del mismo durante 12 horas, como 2 horas tras el desprendimiento, y además que la acción analgésica del parche del ejemplo 2 se mantenía durante un periodo de tiempo más prolongado que en el caso de Lidoderm. Es decir, se encontró que el parche de la presente invención tiene efectos terapéuticos significativamente superiores a Lidoderm en el tratamiento de neuralgia posherpética, y además que el presente parche es útil como formación para tratar dolor neuropático localizado de manera superficial.

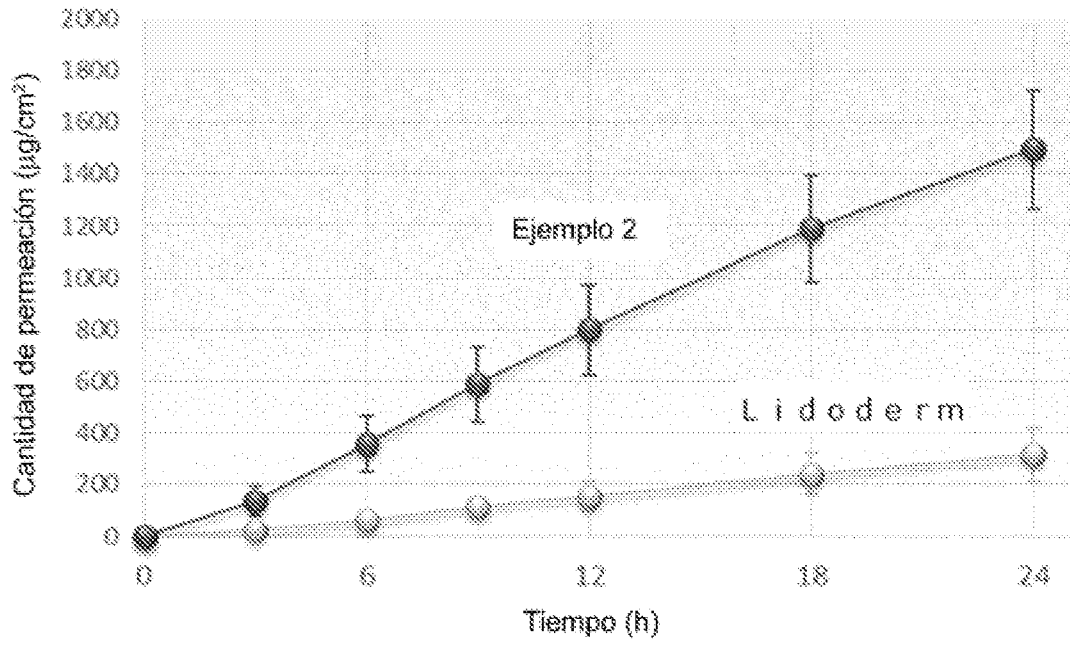
30

REIVINDICACIONES

1. Parche formado a partir de una capa de adhesivo que comprende el 5 % en peso o más y menos del 20 % en peso de una mezcla de lidocaína y otro anestésico local, en el que la capa de adhesivo comprende al menos un adhesivo sensible a la presión basado en caucho y parafina líquida y un contenido de un agente de pegajosidad en la capa de adhesivo es del 10 % en peso o menos;
- 5
- en el que dicho otro anestésico local es prilocaína, tetracaína o benzocaína, y el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es un copolímero en bloque basado en estireno;
- 10
- y en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 0,5 veces en peso o más y 2,6 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.
- 15
2. Parche según la reivindicación 1, en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 0,6 veces en peso o más y 2,0 veces en peso o menos, preferiblemente 0,7 veces en peso o más y 1,5 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.
- 20
3. Parche según la reivindicación 1 ó 2, en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es un copolímero en bloque basado en estireno, y preferiblemente una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno.
- 25
4. Parche según la reivindicación 3, en el que un contenido de un copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es del 15 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, y preferiblemente el 20 % en peso o más y el 50 % en peso o menos.
- 30
5. Parche según la reivindicación 1, en el que la parafina líquida está comprendida en una cantidad de 2,0 veces en peso o más y 6,0 veces en peso o menos, preferiblemente 2,3 veces en peso o más y 5,5 veces en peso o menos, y más preferiblemente 2,6 veces en peso o más y 5,0 veces en peso o menos basándose en una cantidad del adhesivo sensible a la presión basado en caucho.
- 35
6. Parche según la reivindicación 5, en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno.
- 40
7. Parche según la reivindicación 6, en el que un contenido del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno es del 60 % en peso o más y el 95 % en peso o menos, y preferiblemente el 70 % en peso o más y el 90 % en peso o menos.
- 45
8. Parche según la reivindicación 1, en el que el adhesivo sensible a la presión basado en caucho es una mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno, y cuando el peso de la parafina líquida con respecto al peso del adhesivo sensible a la presión basado en caucho se define como  $y$ , el porcentaje en peso del copolímero de estireno-isopreno-estireno en la mezcla de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y un copolímero en bloque de estireno-isopreno se define como  $x$ , y la base de logaritmo natural se define como  $e$ , el parche satisface el siguiente exponencial:
- 50
- $0,48e^{0,022x} - 0,4 \leq y \leq e^{0,021x} + 0,4$ ,
- preferiblemente  $0,48e^{0,022x} - 0,2 \leq y \leq e^{0,021x} + 0,2$ ,
- y más preferiblemente  $0,48e^{0,022x} \leq y \leq e^{0,021x}$ .
- 55
9. Parche según la reivindicación 1, en el que un contenido de la lidocaína en la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es del 30 % en peso o más y el 70 % en peso o menos, preferiblemente el 40 % en peso o más y el 60 % en peso o menos, y más preferiblemente el 45 % en peso o más y el 55 % en peso o menos, o una razón en peso de la lidocaína y el otro anestésico local en la mezcla es de 50/50.
- 60
10. Parche según la reivindicación 1 ó 9, en el que un contenido de la mezcla de lidocaína y otro anestésico local es del 5 % en peso o más y menos del 15 % en peso, basándose en la cantidad total de componentes de adhesivo sensible a la presión.
- 65
11. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la capa de adhesivo no comprende un agente de pegajosidad.

12. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en un método de tratamiento anestésico local.
- 5 13. Parche según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en un método de tratamiento analgésico o terapia para el dolor, y preferiblemente en un método de terapia para el dolor neuropático.

[Figura 1]



[Figura 2]

