

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 009 434**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/27** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2015 PCT/JP2015/084221**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16088898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2015 E 15864868 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024 EP 3228309**

54 Título: **Lámina adhesiva para unión a la piel y preparación de absorción percutánea que usa la misma**

30 Prioridad:

**05.12.2014 JP 2014261231**

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

**26.03.2025**

73 Titular/es:

**KM TRANSDERM LTD. (100.00%)  
3-18 Nakanoshima 2-chome, Kita-ku  
Osaka-shi, Osaka 530-8288, JP**

72 Inventor/es:

**OGINO, HIROYUKI;  
YUKIMOTO, SADAO;  
HAMADA, ATSUYO;  
AKAZAWA, MITSUJI y  
GOTO, MASAOKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 3 009 434 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**

Lámina adhesiva para unión a la piel y preparación de absorción percutánea que usa la misma

**[Campo técnico]**

- 5 La presente invención se refiere a una lámina adhesiva para la piel, que muestra suficiente adhesividad cutánea y provoca baja irritación cutánea, y a una preparación de absorción percutánea que tiene suficiente permeabilidad cutánea de un fármaco y suficiente adhesividad a la piel, y que provoca baja irritación cutánea.

**[Técnica anterior]**

- 10 Cuando se desea la absorción percutánea de un fármaco, el fármaco se añade a una base adhesiva y similares y se forma un parche. En los últimos años, se usa más a menudo un agente de tipo cinta superior en adhesividad que una cataplasma que contiene una gran cantidad de agua como componente constituyente del parche. Como base adhesiva para este agente de tipo cinta, se usan bases adhesivas lipófilas tales como las basadas en caucho, las basadas en material acrílico, las basadas en silicona, y similares. De estas, las bases adhesivas de caucho se usan ampliamente ya que permiten una fácil mezclado de aditivo en comparación con otras bases adhesivas (documentos de patente 1-3).

- 15 Sin embargo, también se han señalado problemas en cuanto a que no se pueda garantizar una capacidad de liberación suficiente del fármaco, se desarrolle irritación cutánea provocada por un adherente generalmente añadido a una preparación de absorción percutánea, y similares, para una preparación de absorción percutánea que use una base adhesiva de caucho.

- 20 En estas circunstancias, los presentes inventores han descubierto que se puede obtener una lámina adhesiva para la piel, que muestre una adhesividad suficiente y provoque baja irritación cutánea incluso sin usar un adherente sino usando un elastómero termoplástico y una gran cantidad de parafina líquida con relación al elastómero, y que se puede obtener una preparación de absorción percutánea que tenga suficiente capacidad de absorción percutánea al contener un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la lámina adhesiva (documento de patente 4). El documento de patente 5 divulga un parche transdérmico provisto de una capa adhesiva y una capa de almacenamiento para mantener un fármaco o una sal farmacéuticamente permisible del mismo sobre un soporte, donde la capa adhesiva contiene un elastómero termoplástico, un aceite hidrocarbonado no volátil en una cantidad que varía de más de 50 a no más de 800 partes en peso por 100 partes en peso del elastómero, y un adherente opcional, siendo el contenido del adherente en la capa adhesiva 10% en peso o menos. El documento de patente 6 divulga un sistema farmacéutico de aporte farmacéutico transdérmico de rivastigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que está libre de un antioxidante. El documento de patente 7 divulga una lámina adhesiva para adhesión a la piel, que comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre el soporte, donde la capa adhesiva contiene al menos un elastómero termoplástico, y más de 300 partes en peso de parafina líquida por 100 partes en peso del elastómero, y donde la capa adhesiva contiene no más de 10% en peso de un adherente.

- 35 Sin embargo, en algunos casos, la adhesividad es algo insuficiente para provocar el desprendimiento y el levantamiento de una parte final, cuando la transpiración es alta, cuando la unión continúa durante mucho tiempo, cuando el movimiento alrededor de la parte unida es grande y similares.

**[Lista de documentos]****[Documentos de patente]**

- documento de patente 1: JP-A-2001-302502  
 documento de patente 2: JP-A-9-291028  
 40 documento de patente 3: JP-A-10-316559  
 documento de patente 4: WO 2012/029325  
 documento de patente 5: WO 2014/051128 A1  
 documento de patente 6: WO 2014/111790 A2  
 documento de patente 7: EP 2 614 819 A1

**45 [Documento no relacionados con las patentes]**

Documento no relacionado con las patentes 1: "NENCAKU SEIHIN NO OYO GIJUTSU (Applied technology of adhesive product)" págs. 125-141, Keiji Fukuzawa et al., CMC Publishing Co., Ltd., 2000

**[Compendio de la invención]****[Problemas a resolver por la invención]**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una lámina adhesiva para la piel, que muestre suficiente adhesividad cutánea y provoque baja irritación cutánea, y una preparación de absorción percutánea que tenga suficiente permeabilidad cutánea de un fármaco y suficiente adhesividad cutánea, y que provoque baja irritación cutánea.

**[Medios para resolver los problemas]**

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos en un intento de resolver el problema mencionado anteriormente, y han encontrado que puede obtenerse una lámina adhesiva para la piel que tenga suficiente adhesividad cutánea y que provoque baja irritación cutánea incluso sin contener un adherente sino usando, como base adhesiva, un elastómero termoplástico, aceite hidrocarbonado no volátil y poliisobutileno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 100.000 y no más de 500.000.

Además, han encontrado que se puede obtener una lámina adhesiva para la piel, que muestre suficiente adhesividad cutánea y provoque baja irritación cutánea incluso sin contener un adherente sino usando, como base adhesiva, un elastómero termoplástico, una gran cantidad de aceite hidrocarbonado no volátil en relación con el elastómero, y poliisobutilenos de bajo peso molecular y alto peso molecular.

Por otra parte, han encontrado que se puede obtener una preparación de absorción percutánea que tenga suficiente permeabilidad cutánea al contener un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la lámina adhesiva mencionada anteriormente, lo que dio como resultado la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] - [8].

[1] Una lámina adhesiva para la piel que comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre el soporte, donde la capa adhesiva comprende

al menos un elastómero termoplástico, un aceite hidrocarbonado no volátil y un poliisobutileno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 100.000 y no más de 500.000,

el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil es mayor de 120 partes en peso y no mayor de 800 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero mencionado anteriormente, y el contenido del poliisobutileno mencionado anteriormente es mayor de 20 partes en peso y no mayor de 100 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero mencionado anteriormente, y

no está contenido un adherente.

[2] La lámina adhesiva para la piel del punto [1], donde el elastómero termoplástico es una mezcla de un copolímero de tres bloques y un copolímero de dos bloques, y el contenido del copolímero de dos bloques en la mezcla no es menor de 20% en peso, preferiblemente donde el contenido del copolímero de dos bloques en la mezcla no es menor de 30% en peso.

[3] La lámina adhesiva para la piel de uno cualquiera de los puntos [1] - [2] mencionados anteriormente, donde el elastómero termoplástico es un copolímero de bloques a base de estireno, preferiblemente donde el copolímero de bloques a base de estireno es una mezcla de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de bloques de estireno-isopreno.

[4] La lámina adhesiva para la piel de uno cualquiera de los puntos [1] - [3] mencionados anteriormente, donde una solución en tolueno al 25% en peso del elastómero termoplástico tiene una viscosidad en solución a 25°C de no menos de 0,5 Pa.s, preferiblemente donde la solución en tolueno al 25% en peso del elastómero termoplástico tiene una viscosidad en solución a 25°C de no menos de 0,7 Pa.s.

[5] La lámina adhesiva para la piel de uno cualquiera de los puntos [1] - [4] mencionados anteriormente, donde el aceite hidrocarbonado no volátil tiene una viscosidad cinemática a 40°C de no menos de 80 mm<sup>2</sup>/s.

[6] La lámina adhesiva para la piel de uno cualquiera de los puntos [1] - [5] mencionados anteriormente, donde el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva no es menor de 30% en peso y no mayor de 80% en peso.

[7] Una preparación de absorción percutánea que comprende la lámina adhesiva para la piel de uno cualquiera de los puntos [1] - [6] mencionados anteriormente, y un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprendido en la capa adhesiva de la lámina adhesiva.

[8] La preparación de absorción percutánea del punto [7] mencionado anteriormente, donde el fármaco es rivastigmina.

**[Efecto de la invención]**

La lámina adhesiva para la piel de la presente invención muestra una adhesividad suficiente cuando se une a la piel, y provoca baja irritación cutánea.

- 5 Por otra parte, la preparación de absorción percutánea de la presente invención es excelente en cuanto a adhesividad cutánea, baja irritación cutánea, así como capacidad de liberación del fármaco.

**[Descripción de realizaciones]**

En primer lugar, se explican una lámina adhesiva para la piel y una preparación de absorción percutánea de la presente invención (también denominadas a continuación en el presente documento la primera realización).

- 10 La lámina adhesiva para para la piel y la preparación de absorción percutánea de la presente invención (a continuación en el presente documento la "lámina adhesiva para la piel y preparación de absorción percutánea" a veces se denominarán "lámina adhesiva para la piel y similares" en la presente memoria descriptiva) tiene una capa adhesiva formada sobre un soporte, donde la capa adhesiva comprende un elastómero termoplástico, aceite hidrocarbonado no volátil y poliisobutileno de peso molecular medio que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 100.000 y no más de 500.000, y no está contenido un adherente.

- 15 El "elastómero termoplástico" es un elastómero que tiene termoplaticidad, donde se ablanda cuando se añade calor para mostrar fluidez, y vuelve a un cuerpo elástico gomoso por enfriamiento, y se pueden mencionar diversos elastómeros termoplásticos de uretano, material acrílico, estireno, olefina y similares.

- En la presente invención, para impartir suficiente adhesividad cutánea a una lámina adhesiva y una preparación de absorción percutánea, el elastómero termoplástico es una mezcla de un copolímero de tres bloques y un copolímero de dos bloques, y el contenido del copolímero de dos bloques en la mezcla es preferiblemente no menor de 20% en peso, más preferiblemente no menor de 30% en peso. Cuando la relación de mezcladura del copolímero de dos bloques es demasiado baja, la adhesividad cutánea tiende a disminuir. Cuando es demasiado alta, la retención de la conformación de la capa adhesiva tiende a degradarse, lo que a su vez puede provocar inconvenientes en la unión a la piel, tales como residuos de adhesivo sobre la piel después del desprendimiento y similares. Por lo tanto, la relación de mezcladura del copolímero de tres bloques y el copolímero de dos bloques [(copolímero de tres bloques)/(copolímero de dos bloques)] es más preferiblemente 20/80 - 75/25, aún más preferiblemente 30/70 - 70/30, en relación en peso.

- Particularmente, para mejorar el equilibrio de las propiedades adhesivas de la lámina adhesiva obtenida para la piel y similares (equilibrio de adhesividad a la piel e irritación cutánea, y residuo de adhesivo), una solución en tolueno al 25% en peso del elastómero termoplástico tiene preferiblemente una viscosidad en solución a 25°C de no menos de 0,5 Pa.s, aún más preferiblemente no menos de 0,7 Pa.s, de forma particularmente preferible no menos de 0,9 Pa.s. Aunque el límite superior de la viscosidad en solución no está particularmente limitado, es preferiblemente no más de 2,0 Pa.s, más preferiblemente no más de 1,8 Pa.s.

- Según se usa en el presente documento, la "viscosidad en solución de una solución en tolueno al 25% en peso a 25°C" es un valor medido en base al "método de medición de la viscosidad del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno" descrito en la página 375 de the Japanese Pharmaceutical Excipients 2003" (publicado por YAKUJI NIPPO LIMITED).

- Particularmente, el elastómero termoplástico a base de estireno, especialmente el copolímero de bloques a base de estireno, se usa preferiblemente como el elastómero termoplástico para lograr simultáneamente suficiente adhesividad cutánea y baja irritación cutánea, que es el objeto de la presente invención. Ejemplos específicos del copolímero de bloques a base de estireno incluyen copolímero de bloques de estireno-butadieno, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, copolímero de bloques de estireno-isopreno, copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloques de estireno-etileno/butileno, copolímero de bloques de estireno-etileno/butileno-estireno, copolímero de bloques de estireno-etileno/propileno, copolímero de bloques de estireno-etileno/propileno-estireno, copolímero de bloques de estireno-isobutileno, copolímero de bloques de estireno-isobutileno-estireno y similares. En lo anterior, "etileno/butileno" muestra un bloque de copolímero de etileno y butileno, y "etileno/propileno" muestra un bloque de copolímero de etileno y propileno. Estos copolímeros de bloques a base de estireno pueden usarse preferiblemente en combinación en la relación de mezcladura mencionada anteriormente del copolímero de tres bloques y el copolímero de dos bloques, y pueden usarse no menos de 3 tipos en combinación. Esto es, se pueden usar uno o más tipos de cada uno del copolímero de tres bloques y el copolímero de dos bloques.

- Desde los aspectos de logro simultáneo de una adhesividad cutánea suficiente y una baja irritación cutánea, y una disponibilidad y propiedad de manejo de los productos para la preparación cutánea, de los copolímeros de bloques a base de estireno mencionados anteriormente, se usa preferiblemente una mezcla que contiene un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de bloques de estireno-isopreno. Particularmente, se usa preferiblemente una mezcla de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de bloques de estireno-isopreno desde el aspecto de la adhesividad.

Para el objetivo de la presente invención, un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno tiene preferiblemente un contenido del estireno en el copolímero de 5% en peso - 60% en peso, más preferiblemente 10% en peso - 50% en peso. Además, preferiblemente tiene un peso molecular promedio en peso medido por cromatografía de penetración en gel de no menos de 20.000 y no más de 500.000, más preferiblemente no menos de 30.000 y no más de 300.000. Como copolímero de bloques de estireno-isopreno, uno que tiene un contenido del estireno en el copolímero de no menos de 5% en peso y no más de 50% en peso, más preferiblemente no menos de 10% en peso y no más de 40% en peso. Además, preferiblemente tiene un peso molecular promedio en peso medido por cromatografía de penetración en gel de no menos de 10.000 y no más de 500.000, más preferiblemente no menos de 20.000 y no más de 300.000. La mezcla del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloques de estireno-isopreno tiene preferiblemente un peso molecular medio en peso medido por cromatografía de penetración en gel de no menos de 20.000 y no más de 500.000, más preferiblemente no menos de 30.000 y no más de 300.000.

Como copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y copolímero de bloques de estireno-isopreno, se pueden usar respectivamente copolímeros producidos por un método conocido de por sí. Como copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y copolímero de bloques de estireno-isopreno, se pueden usar respectivamente productos disponibles comercialmente que satisfagan las propiedades mencionadas anteriormente. Además, una mezcla del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloques de estireno-isopreno también está disponible comercialmente, y se puede usar preferiblemente un producto disponible comercialmente de una mezcla del copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloques de estireno-isopreno en la relación de mezcladura mencionada anteriormente, que satisfaga las propiedades mencionadas anteriormente.

Ejemplos de este producto disponible comercialmente incluyen "KRATON D1111", "KRATON D1163", "KRATON D1113" y "KRATON D1119" fabricados por KRATON POLYMERS, "JSR SIS5002", "JSR SIS5229", "JSR SIS5403" y "JSR SIS5505" fabricados por JSR Corporation, "Quintac 3421", "Quintac 3433N", "Quintac 3520", "Quintac 3450", "Quintac 3270" fabricados por Zeon Corporation y similares. De estos, desde los aspectos de la relación de mezcladura mencionada anteriormente de copolímero de tres bloques y copolímero de dos bloques, y viscosidad en solución, se usan preferiblemente "KRATON D1163", "KRATON D1113", "JSR SIS5403", "JSR SIS5505", "Quintac 3433N", "Quintac 3520", y se usan de manera particularmente preferible "JSR SIS5505", "Quintac 3520".

Cuando el contenido del elastómero termoplástico en la capa adhesiva es demasiado pequeño, es difícil mantener la conformación de la capa adhesiva, y cuando es demasiado, la adhesividad cutánea tiende a ser insuficiente. Por lo tanto, el contenido del elastómero termoplástico en la capa adhesiva de la lámina adhesiva para la piel y similares de la presente invención es preferiblemente no menor de 8% en peso, más preferiblemente no menor de 10% en peso, aún más preferiblemente no menor de 12% en peso, de forma particularmente preferible no menor de 15% en peso. Es preferiblemente no mayor de 44% en peso, más preferiblemente no mayor de 42% en peso, aún más preferiblemente no mayor de 40% en peso, de forma particularmente preferible no mayor de 35% en peso.

En una realización más específica y preferible, el contenido del elastómero termoplástico en la capa adhesiva es 8% en peso-44% en peso, más preferiblemente 8% en peso-42% en peso, de forma particularmente preferible 10% en peso-40% en peso.

En la lámina adhesiva para la piel y similares de la presente invención, la capa adhesiva contiene aceite hidrocarbonado no volátil.

Como aceite hidrocarbonado no volátil, es preferible un hidrocarburo de cadena saturada que tiene aproximadamente 20-40 átomos de carbono o un hidrocarburo de cadena insaturada que tiene aproximadamente 20-40 átomos de carbono y, por ejemplo, se pueden mencionar parafina líquida, escualeno, escualano, pristano y similares. En vista de la fácil disponibilidad, es más preferible la parafina líquida. La parafina líquida es una mezcla de alcanos líquidos incoloros e inodoros que tienen no menos de 20 átomos de carbono. En la presente invención, se puede usar preferiblemente parafina líquida compatible con el estándar definido en la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea de los Estados Unidos y similares, y similares. Es preferible el aceite hidrocarbonado no volátil que tiene alta viscosidad, y se usa de forma particularmente preferible parafina líquida que tiene alta viscosidad desde el aspecto de adhesividad.

Para ser específicos, el aceite hidrocarbonado no volátil muestra preferiblemente una viscosidad cinemática a 40°C de no menos de 60 mm<sup>2</sup>/s, más preferiblemente no menos de 70 mm<sup>2</sup>/s, aún más preferiblemente no menos de 80 mm<sup>2</sup>/s, de forma particularmente preferible no menos de 100 mm<sup>2</sup>/s. Aunque el límite superior de la viscosidad cinemática no está particularmente limitado, es preferiblemente no más de 500 mm<sup>2</sup>/s, más preferiblemente no más de 300 mm<sup>2</sup>/s, por ejemplo, desde los aspectos de la facilidad de manejo, la facilidad de disponibilidad y similares.

Según se usa en el presente documento, la "viscosidad cinemática" es un valor obtenido al convertir la viscosidad (mPa.s) medida según "the Japanese Pharmacopoeia 16th Edition", General Test Method "2.53 viscosity measurement method", "Second method rotary viscosimeter method (2.12 single cylinder type rotary viscosimeter (Brookfield viscosimeter))" (página 59) en la viscosidad cinemática.

La lámina adhesiva para la piel y similares de la presente invención contiene el aceite hidrocarbonado no volátil mencionado anteriormente en una relación en peso de más de 120 partes en peso y no más de 800 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico. Cuando el contenido del aceite hidrocarbonado no

- volátil con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico es mayor de 800 partes en peso, la retención de la conformación de la capa adhesiva tiende a ser difícil. Por otra parte, cuando el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil no es mayor de 120 partes en peso, el adhesivo se vuelve demasiado duro y tiende a no lograrse una adhesividad cutánea suficiente. Particularmente, la capacidad de permanencia en la piel en movimiento durante la adhesión se vuelve pobre, dando así como resultado la posible caída durante la adhesión. Desde tal aspecto, el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva es más preferiblemente 121 partes en peso - 800 partes en peso, aún más preferiblemente 130 partes en peso - 600 partes en peso, de forma particularmente preferible 150 partes en peso - 500 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico.
- Incluso dentro de este intervalo, cuando se usa un aceite hidrocarbonado no volátil que tiene una viscosidad cinemática baja, por ejemplo, uno que tenga una viscosidad cinemática a 40°C de menos de 80 mm<sup>2</sup>/s, con relación a un elastómero termoplástico cuya solución en tolueno al 25% en peso muestra una baja viscosidad en solución a 25°C, particularmente menos de 0,5 Pa.s, se observa escape del adhesivo durante la conservación y adhesión, y tienden a producirse inconvenientes tales como la unión a materiales de envasado y ropa cuando el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil es alto.
- En este caso, por lo tanto, el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva es preferiblemente 121 partes en peso - 300 partes en peso, más preferiblemente 130 partes en peso - 250 partes en peso, de forma particularmente preferible 130 partes en peso - 200 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico.
- El contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva es preferiblemente no menor de 17% en peso, aún más preferiblemente no menor de 25% en peso, aún más preferiblemente no menor de 35% en peso, de forma particularmente preferible no menor de 45% en peso. Además, es preferiblemente no mayor de 88% en peso, más preferiblemente no mayor de 85% en peso, aún más preferiblemente no mayor de 80% en peso, de forma particularmente preferible no mayor de 70% en peso.
- En la presente invención, el "poliisobutileno" contenido en la capa adhesiva es un polímero de isobutileno, que es una sustancia semisólida o viscosa gomosa elástica, y añadido para impartir una adhesividad cutánea suficiente a una lámina adhesiva para la piel y similares.
- En la presente invención, se usa un poliisobutileno de peso molecular medio que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 100.000 y no más de 500.000. Cuando se añade individualmente un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de no más de 100.000, la capa adhesiva obtenida puede producir inconvenientes tales como un residuo de adhesivo al desprenderse después de la unión y similares. Por otro lado, incluso cuando se añade individualmente un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 500.000, no se proporciona un efecto de mejora de la adhesividad cutánea. Un poliisobutileno de alto peso molecular tiene baja solubilidad en disolvente, es difícil de fundir por calentamiento y no es fácil de usar. En la presente invención, es preferible usar un poliisobutileno de peso molecular medio individualmente para proporcionar una baja irritación cutánea y una alta adhesividad cutánea bien equilibradas. Cuando se desea una adhesividad superior, también se puede mezclar y usar simultáneamente un poliisobutileno de bajo peso molecular, y cuando se han de suprimir más el residuo de adhesivo, la pegajosidad y la irritación cutánea, también se puede mezclar y usar simultáneamente un poliisobutileno de alto peso molecular.
- El peso molecular promedio viscosimétrico del poliisobutileno puede determinarse a partir de la viscosidad medida usando un viscosímetro de Ubbelohde y similares y mediante la ecuación de Schulz-Blaschke y la ecuación de Mark-Howink-Sakurada.
- Como poliisobutileno, se puede usar un polímero de isobutileno producido mediante un método conocido de por sí. Particularmente, en una capa adhesiva de la presente invención que es para la unión a la piel, se pueden usar preferiblemente los compatibles con el estándar definido en the Japanese Pharmaceutical Excipients, la Farmacopea de los Estados Unidos y similares, y similares. Como poliisobutileno, se pueden usar productos disponibles comercialmente que cumplan cada uno el peso molecular promedio viscosimétrico mencionado anteriormente.
- Ejemplos del poliisobutileno de peso molecular medio disponible comercialmente incluyen "Oppanol B30SF", "Oppanol B50SF", "Oppanol B50" fabricados por BASF y similares. Ejemplos del poliisobutileno de bajo peso molecular a veces usado en combinación con poliisobutileno de peso molecular medio incluyen "Oppanol B10SFN", "Oppanol B10N", "Oppanol B12SFN", "Oppanol B15SFN", "Oppanol B15N" fabricados por BASF y similares, y ejemplos del poliisobutileno de alto peso molecular incluyen "Oppanol B80", "Oppanol B100", "Oppanol B150", "Oppanol B200" fabricados por BASF y similares. Desde los aspectos de solubilidad en disolvente cuando se produce una solución de revestimiento, equilibrio de propiedades adhesivas de la lámina adhesiva obtenida para la piel y similares (equilibrio de adhesividad a la piel e irritación cutánea, residuo de adhesivo), entre los poliisobutílenos de peso molecular medio mencionados anteriormente, se usan de forma particularmente preferible "Oppanol B50SF", "Oppanol B50".
- Cuando el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva es demasiado pequeño, la adhesividad cutánea se vuelve insuficiente. Cuando el contenido es demasiado alto, la adhesividad cutánea se vuelve demasiado fuerte para provocar irritación cutánea, y el residuo de adhesivo y similares al desprenderse a veces plantean problemas. Por lo tanto, el

contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva de la lámina adhesiva para la piel de la presente invención y similares es mayor de 20 partes en peso, preferiblemente mayor de 30 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico. Además, no es mayor de 100 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico.

5 En una realización más específica y preferible, el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva es de 0,3% en peso a 69% en peso, más preferiblemente de 1% en peso a 50% en peso, todavía más preferiblemente de 2% en peso a 40% en peso, aún más preferiblemente de 3% en peso a 30% en peso, de forma particularmente preferible de 5% en peso a 25% en peso.

10 En la lámina adhesiva para la piel y similares de la presente invención, se puede exhibir una buena adhesividad cutánea sin usar un adherente capaz de provocar irritación cutánea pero al contener un elastómero termoplástico, aceite hidrocarbonado no volátil y poliisobutileno de peso molecular medio que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 100.000 y no más de 500.000 en los contenidos y las relaciones de contenidos en la capa adhesiva mencionados anteriormente.

15 En el presente documento, el adherente es una resina usada generalmente de manera amplia para conferir adhesividad cutánea en el campo de una preparación para la unión a la piel, y ejemplos de la misma incluyen resina de colofonia, resina de politerpeno, resina de cumarona-indeno, resina de petróleo, resina de terpeno-fenol, resina de hidrocarburos saturados alicíclicos y similares. Estas no se usan en la presente invención.

Una lámina adhesiva para la piel y una preparación de absorción percutánea de una segunda realización (no según la presente invención) se explica a continuación.

20 La lámina adhesiva para la piel y similares de la segunda realización de la presente invención tiene un soporte y una capa adhesiva formada sobre el soporte, donde la capa adhesiva comprende un elastómero termoplástico, más de 120 partes en peso y no más de 800 partes en peso de aceite hidrocarbonado no volátil y más de 3 partes en peso y no más de 500 partes en peso de poliisobutileno por 100 partes en peso del elastómero, el poliisobutileno es una mezcla de un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 30.000 y no más de 100.000, y un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 500.000 y no más de 5.000.000, y no está contenido un adherente.

El "elastómero termoplástico" usado en la lámina adhesiva para la piel y similares de la segunda realización y el contenido del mismo en la capa adhesiva son los mismos que los de la lámina adhesiva para la piel y similares de la primera realización mencionada anteriormente.

30 La lámina adhesiva para la piel y similares de la segunda realización también contiene aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva.

El detalle del aceite hidrocarbonado no volátil es el mismo que el de la lámina adhesiva para la piel y similares de la primera realización mencionada anteriormente.

35 La lámina adhesiva para la piel y similares de la segunda realización contiene el aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva en una relación en peso de más de 120 partes en peso y no más de 800 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico. Cuando el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico es mayor de 800 partes en peso, la retención de conformación de la capa adhesiva se vuelve difícil. Por otra parte, cuando el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil no es mayor de 120 partes en peso, la capa adhesiva se vuelve demasiado dura y tiende a no lograrse una adhesividad cutánea suficiente. Particularmente, la capacidad de permanencia en la piel en movimiento durante la adhesión se vuelve pobre, dando como resultado así la posible caída durante la adhesión. Desde este aspecto, el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva es preferiblemente 121 partes en peso - 800 partes en peso, más preferiblemente 130 partes en peso - 600 partes en peso, de forma particularmente preferible 150 partes en peso - 500 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico.

45 Incluso dentro de este intervalo, cuando un aceite hidrocarbonado no volátil que tiene una viscosidad cinemática baja, por ejemplo, uno que tiene una viscosidad cinemática a 40°C de menos de 80 mm<sup>2</sup>/s, se usa en relación con un elastómero termoplástico cuya solución en tolueno al 25% en peso muestra una baja viscosidad en solución a 25°C, particularmente menor de 0,5 Pa.s, se observa escape del adhesivo durante la conservación y adhesión, y tienden a producirse inconvenientes tales como la unión a materiales de envasado y ropa cuando el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil es alto.

50 En este caso, por lo tanto, el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva es preferiblemente 121 partes en peso - 300 partes en peso, aún más preferiblemente 130 partes en peso - 250 partes en peso, de forma particularmente preferible 130 partes en peso - 200 partes en peso, con relación a 100 partes en peso del elastómero termoplástico.

55 El contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva es preferiblemente no menor de 17% en peso, más preferiblemente no menor de 25% en peso, aún más preferiblemente no menor de 35% en peso, de forma particularmente preferible no menor de 45% en peso. Además, es preferiblemente no mayor de 88% en peso, más

preferiblemente no mayor de 85% en peso, aún más preferiblemente no mayor de 80% en peso, de forma particularmente preferible no mayor de 70% en peso.

Para equilibrar la baja irritación cutánea y la alta adhesividad cutánea, que es el objeto de la presente invención, se usa como poliisobutileno una mezcla de un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 30.000 y no más de 100.000 y un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 500.000 y no más de 5.000.000.

El peso molecular medio viscosimétrico del poliisobutileno puede determinarse a partir de la viscosidad medida usando un viscosímetro Ubbelohde y similares y mediante la ecuación de Schulz-Blaschke y la ecuación de Mark-Howink-Sakurada.

Como poliisobutileno, se puede usar un polímero de isobutileno producido mediante un método conocido de por sí. Particularmente, en una capa adhesiva de la lámina adhesiva para la piel y similares de la presente invención, se pueden usar preferiblemente los compatibles con el estándar definido en the Japanese Pharmaceutical Excipients, la Farmacopea de los Estados Unidos y similares, y similares. Como poliisobutileno, se pueden usar productos disponibles comercialmente que cumplan cada uno el peso molecular promedio viscosimétrico mencionado anteriormente.

Ejemplos de este producto disponible comercialmente como poliisobutileno de bajo peso molecular incluyen "Oppanol B10SFN", "Oppanol B10N", "Oppanol B12SFN", "Oppanol B15SFN", "Oppanol B15N" fabricados por BASF y similares, y ejemplos del poliisobutileno de alto peso molecular incluyen "Oppanol B80", "Oppanol B100", "Oppanol B150", "Oppanol B200" fabricados por BASF y similares. De estos, desde los aspectos de solubilidad cuando se produce una solución de revestimiento, equilibrio de las propiedades adhesivas de la lámina adhesiva obtenida para la piel y similares (equilibrio de adhesividad a la piel e irritación cutánea, residuo de adhesivo), "Oppanol B15SFN" y "Oppanol B15N" que tienen un peso molecular promedio viscosimétrico de 50.000 - 100.000 se usan de forma particularmente preferible como poliisobutileno de bajo peso molecular, y "Oppanol B80" se usa de manera particularmente preferible como poliisobutileno de alto peso molecular.

Cuando el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva es demasiado pequeño, la adhesividad cutánea se vuelve insuficiente. Cuando el contenido es demasiado alto, la adhesividad cutánea se vuelve demasiado fuerte para provocar irritación cutánea, y el residuo de adhesivo y similares a veces plantean problemas en el desprendimiento. Por lo tanto, el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva y similares de la lámina adhesiva para la piel en esta realización es más de 3 partes en peso, preferiblemente más de 10 partes en peso, más preferiblemente más de 20 partes en peso, más preferiblemente más de 30 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico. Además, no es mayor de 500 partes en peso, preferiblemente no mayor de 300 partes en peso, más preferiblemente no mayor de 200 partes en peso, aún más preferiblemente no mayor de 130 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico.

Para suprimir la irritación cutánea y el residuo de adhesivo mientras se mejora la adhesividad cutánea, la relación en peso del contenido de poliisobutileno de bajo peso molecular y poliisobutileno de alto peso molecular (poliisobutileno de bajo peso molecular/polliisobutileno de alto peso molecular) se establece preferiblemente en 90/10-45/55, aún más preferiblemente 80/20-50/50, de forma particularmente preferible 75/25-60/40.

En una realización más específica y preferible, el contenido de poliisobutileno en la capa adhesiva es 0,3% en peso - 69% en peso, más preferiblemente 1% en peso-50% en peso, todavía más preferiblemente 2% en peso-40% en peso, aún más preferiblemente 3% en peso-30% en peso, de forma particularmente preferible 5% en peso-25% en peso.

En la lámina adhesiva para la piel y similares de esta realización, se puede exhibir una buena adhesividad cutánea sin usar un adherente capaz de provocar irritación cutánea sino al contener un elastómero termoplástico, aceite hidrocarbonado no volátil y poliisobutileno de bajo peso molecular y poliisobutileno de alto peso molecular en los contenidos y relaciones de contenidos mencionados anteriormente en la capa adhesiva.

Por lo tanto, tampoco en la lámina adhesiva para la piel y similares de esta realización se usa un adherente como en la primera realización mencionada anteriormente.

En la presente invención, un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está contenido además en la capa adhesiva de las láminas adhesivas para la piel de la primera realización mencionada anteriormente (la invención reivindicada) y segunda realización (no de acuerdo con la invención según se reivindica), con lo que se puede obtener una preparación de absorción percutánea.

El "fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" en la presente invención se refiere a un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para absorberse percutáneamente, y no está particularmente limitado. Ejemplos del fármaco incluyen agentes antiinflamatorios tales como acetaminofeno, fenacetina, ácido mefenámico, diclofenaco sódico, ácido flufenámico, aspirina, salicilato sódico, salicilato de metilo, ácido salicílico-glicol, aminopirina, alclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, amfenaco sódico, mepirizol, indometacina, piroxicam, felbinaco y similares; agentes antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona, triamcinolona, dexametasona, prednisolona y similares; vasodilatadores tales como hidrocioruro de diltiazem, tetranitrato de pentaeritritol, nitrato de isosorbida, tradipil, nicorandil, nitroglicerol, lactato de prenilamina, molsidomina, nitrito de aluminio, hidrocioruro de

tolazolina, nifedipina y similares; agentes antiarrítmicos tales como hidrocloreuro de procainamida, hidrocloreuro de lidocaína, hidrocloreuro de propanolol, hidrocloreuro de alprenolol, atenolol, nadolol, tartrato de metoprolol, ajmalina, disopiramida, hidrocloreuro de mexiletina y similares; agentes antihipertensivos tales como hidrocloreuro de ecarazina, indapamida, hidrocloreuro de clonidina, hidrocloreuro de bunitrolol, hidrocloreuro de labetalol, captopril, acetato de guanabenz, mebutamato, sulfato de betanidina y similares; expectorantes antitusivos tales como citrato de carbetapentano, cloperastina, tanato de oxeladina, hidrocloreuro de cloputinol, hidrocloreuro de clofedanol, hidrocloreuro de noscapina, hidrocloreuro de efedrina, hidrocloreuro de isoproterenol, hidrocloreuro de cloprenalina, hidrocloreuro de metoxifenamina, hidrocloreuro de procaterol, hidrocloreuro de tulobuterol, hidrocloreuro de clenbuterol, fumarato de ketotifeno y similares; antineoplásicos tales como ciclofosfamida, fluorouracilo, degafur, mitomicina C, hidrocloreuro de procarbazona, doxifluridina, ranimustina y similares; anestésicos tópicos tales como aminobenzoato de etilo, hidrocloreuro de tetracaína, hidrocloreuro de procaína, hidrocloreuro de dibucaína, hidrocloreuro de oxibuprocaina, hidrocloreuro de propitocaína y similares; fármacos hormonales tales como propiltiouracilo, tiamazol, acetato de metelonona, estradiol, estriol, progesterona y similares; agentes antihistamínicos tales como hidrocloreuro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, prometazina, hidrocloreuro de diproheptadina, hidrocloreuro de difenilpiralina y similares; anticoagulantes tales como warfarina potásica, hidrocloreuro de ticlopidina y similares; antiespasmódicos tales como metilbromuro de atropina, escopolamina y similares; anestésicos generales tales como tiopental sódico, pentobarbital sódico y similares; hipnóticos o analgésicos tales como bromovalerilurea, amobarbital, fenobarbital y similares; agentes antiepilépticos tales como fenitoína sódica y similares; analépticos o fármacos estimulantes tales como hidrocloreuro de metanfetamina y similares; fármacos contra el mareo tales como hidrocloreuro de difendol, mesilato de betahistina y similares; fármacos para psiconeurosis tales como hidrocloreuro de clorpromazina, tioridazina, meprobamato, hidrocloreuro de imipramina, clordiazepóxido, diazepam, risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, paroxetina, duloxetina y similares; relajantes del músculo esquelético tales como hidrocloreuro de suxametonio, hidrocloreuro de eperisona y similares; fármacos para nervios autónomos tales como bromuro de neostigmina, cloruro de betanecol y similares; fármacos antiparkinsonianos tales como hidrocloreuro de amantadina, rotigotina, ropinirol y similares; fármacos contra la demencia de tipo Alzheimer tales como donepezilo, galantamina, memantina, rivastigmina y similares; diuréticos tales como hidroflumetiazida, isosorbida, furosemida y similares; vasoconstrictores tales como hidrocloreuro de fenilefrina y similares; estimulantes respiratorios tales como bromuro de lobelina, dimorfolamina, hidrocloreuro de naloxona y similares; agentes terapéuticos para la úlcera péptica tales como bromuro de glicopirronio, proglumida, hidrocloreuro de cetraxato, cimetidina, espizofurona y similares; colagogos tales como ácido ursodesoxicólico, osalmid y similares; fármacos para el sistema urogenital y el ano tales como hexamina, esparteína, dinoprost, hidrocloreuro de ritodrina, oxibutinina, tolterodina, solifenacina, darifenacina y similares; fármacos para enfermedades cutáneas parasitarias tales como ácido salicílico, ciclopíroxolamina, hidrocloreuro de coroconazol y similares; suavizantes de la piel tales como urea y similares; vitaminas tales como calcitriol, hidrocloreuro de tiamina, fosfato sódico de riboflavina, hidrocloreuro de piridoxina, nicotinamida, pantenol, ácido ascórbico y similares; preparaciones minerales tales como cloruro cálcico, yoduro potásico, yoduro sódico y similares; hemostáticos tales como etamsilato y similares; fármacos para enfermedades hepáticas tales como tiopronina y similares; fármacos para intoxicación habitual tales como cianamida y similares; agentes terapéuticos para la gota tales como colchicina, probenecid, sulfipirazona y similares; fármacos para la diabetes tales como tolbutamida, clorpropamida, glimidina sódica, glipuzol, hidrocloreuro de puformina, insulina y similares; antibióticos tales como bencilpenicilina potásica, propicilina potásica, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, hidrocloreuro de bacampicilina, carbenicilina sódica, cefaloridina, cefoxitina sódica, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, sulfato de kanamicina, cicloserina y similares; agentes quimioterapéuticos tales como isocianuro, pirazinamida, etionamida y similares; narcóticos tales como hidrocloreuro de morfina, fosfato de codeína, hidrocloreuro de cocaína, hidrocloreuro de petidina, citrato de fentanilo y similares, y similares. Como sales farmacéuticamente aceptables de estos fármacos, se pueden usar no sólo las sales mencionadas anteriormente sino también diversas sales, y también se pueden usar los fármacos en forma libre.

En la lámina adhesiva para la piel y similares de la primera realización (la invención según se reivindica) y la segunda realización (no de acuerdo con la invención según se reivindica), una capa adhesiva que tiene la constitución mencionada anteriormente puede formarse en plano sobre un soporte.

En la presente invención, el "soporte" no está particularmente limitado, y se puede usar uno ampliamente usado para una lámina adhesiva para la piel y similares. Por ejemplo, se pueden mencionar tela tejida o tela no tejida estirable o no estirable de polietileno, polipropileno, poli(tereftalato de etileno) y similares, películas de poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno) y similares, poliolefinas tales como polietileno, polipropileno y similares, poliuretano, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo) y similares, o un soporte espumado de poliolefina, poliuretano y similares. Estos se pueden usar solos, o se puede usar un estratificado de varios tipos de los mismos.

Por otra parte, para evitar la acumulación de electricidad estática sobre el soporte, la tela tejida, tela no tejida, película y similares mencionadas anteriormente que constituyen el soporte pueden contener un agente antiestático. Es más, para lograr una buena propiedad de anclaje a la capa adhesiva, se puede usar como soporte una tela no tejida o tela tejida, o un estratificado de las mismas con una película. El espesor de una película como soporte es generalmente 10-100 µm, preferiblemente 15-50 µm, y el espesor de la tela tejida, la tela no tejida, y láminas porosas tales como un soporte espumado y similares es generalmente 50-2.000 µm, preferiblemente 100-1.000 µm.

La lámina adhesiva para la piel y similares de la primera realización (la invención según se reivindica) y la segunda realización (no de acuerdo con la invención según se reivindica) también puede estar provista de un recubrimiento antiadherente generalmente usado en este campo. Como recubrimiento antiadherente, pueden usarse papel cristal,

películas de resina de poliolefinas tales como polietileno, polipropileno y similares, poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno) y similares, poliestireno y similares, película de aluminio, película de polietileno espumado o película de polipropileno espumado y similares, o un estratificado de dos o más tipos de los mencionados anteriormente, que pueden someterse a tratamiento con silicona o tratamiento con resina fluorada, gofrado, procesamiento hidrófilo, procesamiento hidrófobo y similares, y similares. El espesor del recubrimiento antiadherente es generalmente 10 µm - 200 µm, preferiblemente de 15 µm - 150 µm.

La lámina adhesiva para la piel y similares de la primera realización (la invención según se reivindica) y la segunda realización (no de acuerdo con la invención según se reivindica) se puede producir, por ejemplo, disolviendo o dispersando un elastómero termoplástico, poliisobutileno y aceite hidrocarbonado no volátil, o un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respectivamente, en un disolvente tal como tolueno y similares, preparando una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva, aplicando la solución de revestimiento obtenida sobre un soporte, y a continuación secando la misma. Cuando se usa un recubrimiento antiadherente, puede estratificarse presionando un recubrimiento antiadherente sobre una capa adhesiva. Alternativamente, la solución de revestimiento mencionada anteriormente puede aplicarse sobre un recubrimiento antiadherente, secarse para formar una capa adhesiva sobre una superficie del recubrimiento antiadherente, y después de eso el soporte puede adherirse por presión sobre la capa adhesiva.

Como disolvente que se va a usar para la solución de revestimiento, es preferible uno capaz de disolver o dispersar uniformemente elastómero termoplástico, poliisobutileno, aceite hidrocarbonado no volátil y fármaco o una sal del mismo, y ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares, hidrocarburos alicíclicos tales como ciclohexano, metilciclohexano y similares, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares, éteres tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, t-butil-metil-éter y similares, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y similares, alcoholes tales como etanol, propanol, butanol y similares, acetatos tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y similares, y similares.

Estos disolventes pueden usarse solos, o pueden usarse dos o más tipos de los mismos en combinación. En vista de la buena solubilidad de cada componente que constituye la capa adhesiva, se pueden usar hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares, hidrocarburos alicíclicos tales como ciclohexano, metilciclohexano y similares, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares, solos o en una mezcla, y es más preferible usar hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares en combinación con acetatos tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y similares. Por otra parte, puesto que el equilibrio de la solubilidad del elastómero termoplástico y el poliisobutileno es bueno, es particularmente preferible usar tolueno solo, o hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y similares en combinación con acetatos tales como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y similares. Es más, para suprimir la generación de burbujas en el secado, lo más preferible es usar tolueno, un disolvente mixto de heptano y acetato de propilo y un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo. Cuando los disolventes mencionados anteriormente se usan en combinación, la solubilidad de cada componente que constituye la capa adhesiva puede cambiarse mediante la relación de los mismos. Por ejemplo, cuando se usa un disolvente mixto de hidrocarburo alifático y acetato, la relación de mezcla de los mismos (hidrocarburo alifático/acetato) es preferiblemente 10/90 - 80/20, aún más preferiblemente 20/80 - 70/30, en relación en peso. Es particularmente preferible 30/70 - 60/40, debido a que la dispersión de poliisobutileno en una lámina adhesiva para la piel y similares obtenida después del secado es buena, la adhesividad cutánea se mejora, y no se producen problemas tales como residuo de adhesivo y similares tras el desprendimiento.

Una solución de revestimiento que forma una capa adhesiva se puede aplicar usando, por ejemplo, un revestidor usado convencionalmente tal como un revestidor de rodillos, un revestidor de matriz, un revestidor de rodillos de huecogrado, un revestidor de rodillos inversos, un revestidor de rodillos de contacto, un revestidor de rodillos de inmersión, un revestidor de barras, un revestidor de cuchilla, un revestidor de pulverización y similares. Además, la solución de revestimiento mencionada anteriormente se seca preferiblemente con calentamiento a, por ejemplo, aproximadamente 40°C - 150°C, y la temperatura de secado, el tiempo de secado y el método de secado se pueden ajustar según el disolvente que se va a usar y la cantidad de uso del mismo.

El peso por unidad de superficie de la capa adhesiva después del secado se puede ajustar según la adhesividad cutánea y la capacidad de absorción percutánea requeridas. Como intervalo que proporciona adhesividad cutánea y permite la producción, el peso de la capa adhesiva después del secado es preferiblemente 10 g/m<sup>2</sup> - 1.000 g/m<sup>2</sup>, más preferiblemente 20 g/m<sup>2</sup> - 800 g/m<sup>2</sup>, aún más preferiblemente 30 g/m<sup>2</sup> - 600 g/m<sup>2</sup>.

Además, la lámina adhesiva para la piel y similares de la primera realización (la invención según se reivindica) y la segunda realización (no de acuerdo con la invención según se reivindica) puede contener excipiente, antioxidante, saborizante, colorante y similares como componentes opcionales.

Ejemplos del excipiente incluyen compuestos de ácido silícico tales como anhídrido silícico, ácido silícico anhidro ligero, hidruro silícico y similares; derivados de celulosa tales como etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y similares; polímeros solubles en agua tales como poli(alcohol vinílico) y similares; compuestos de aluminio tales como gel de hidróxido de aluminio deshidratado, silicato de aluminio hidratado y similares; caolín, óxido de titanio y similares.

Ejemplos del antioxidante incluyen dibutilhidroxitolueno, ácido ascórbico, tocoferol, un derivado de éster de tocoferol, butilhidroxianisol, 2-mercaptobencimidazol y similares.

Ejemplos del saborizante incluyen dl-alcanfor, dl-borneol, 1-mentol y similares.

- 5 Ejemplos de los colorantes que se van a usar en la presente invención incluyen óxido férrico rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, Food Color Red No. 2, fotosensibilizador 201 y similares.

### [Ejemplos]

La presente invención se explica con más detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos Comparativos, que no deben considerarse limitativos.

A continuación se muestra un ejemplo de la primera realización de la presente invención.

- 10 [Ejemplos 1-6, Ejemplos comparativos 1-3] Preparación de lámina adhesiva para la piel

Según la formulación mostrada en la Tabla 1, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva. Los componentes constituyentes de la capa adhesiva son los siguientes.

(1) elastómero termoplástico: mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI)

- 15 (a) KRAYTON D1111 (en la Tabla 1, abreviado como "D1111"); fabricado por Kraton Polymers, relación SIS/SI (relación en peso) = 85/15, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,2 Pa.s

- 20 (b) KRAYTON D1119 (en la Tabla 1, abreviado como "D1119"); fabricado por Kraton Polymers, relación SIS/SI (relación en peso) = 34/66, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 0,34 Pa.s

(c) Quintac3520 (en la Tabla 1, abreviado como "QTC3520"); fabricado por Zeon Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 22/78, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,1 Pa.s

- 25 (d) JSR SIS5505 (en la Tabla 1, abreviado como "5505"); fabricado por JSR Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 50/50, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,05 Pa.s

(2) poliisobutileno

(a) poliisobutileno de bajo peso molecular: Oppanol B10SFN (en la Tabla 1, abreviado como "B10SFN"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 40.000

- 30 (b) poliisobutileno de peso molecular medio: Oppanol B50SF (en la Tabla 1, abreviado como "B50SF"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 400.000

(3) aceite hidrocarbonado no volátil: parafina líquida

(a) KAYDOL; fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 67 mm<sup>2</sup>/s

(b) Hydrobrite HV; fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 247 mm<sup>2</sup>/s

- 35 En primer lugar, el poliisobutileno se disolvió en 70 partes en peso de tolueno con relación a 100 partes en peso de la cantidad total de un elastómero termoplástico, poliisobutileno y parafina líquida. En la solución mencionada anteriormente se disolvió adicionalmente el elastómero termoplástico, se añadió parafina líquida y la mezcla se agitó para dar una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva.

- 40 La solución de revestimiento mencionada anteriormente se aplicó a una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con silicona (recubrimiento antiadherente) de manera que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera aproximadamente 400 µm. Después de secar en un horno a 100°C durante 40 min, se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la lámina adhesiva para la piel buscada.

[Tabla 1]

| componente                                                                                                 | Ej. 1                                                                                                               | Ej. 2                | Ej. 3           | Ej. 4                         | Ej. 5 | * Ej. 6 | Ej. Comp. 1 | Ej. Comp. 2 | Ej. Comp. 3 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|-------|---------|-------------|-------------|-------------|
| elastómero termoplástico                                                                                   | mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI) | nombre del producto  | relación SIS/SI | viscosidad en solución (Pa.s) |       |         |             |             |             |
|                                                                                                            | D1111                                                                                                               |                      | 85/15           | 1,2                           |       | 40      | 40          |             |             |
|                                                                                                            | D1119                                                                                                               |                      | 34/66           | 0,34                          |       |         | 10          | 9           |             |
|                                                                                                            | QTC3520                                                                                                             |                      | 22/78           | 1,1                           | 21    |         |             |             |             |
|                                                                                                            | 5505                                                                                                                |                      | 50/50           | 1,05                          | 20    |         |             |             |             |
| polisobutileno                                                                                             | nombre del producto                                                                                                 | peso molecular medio |                 |                               |       |         |             |             |             |
|                                                                                                            | B10SFN                                                                                                              | 40.000               |                 |                               |       |         | 60          | 10          |             |
|                                                                                                            | B50SF                                                                                                               | 400.000              |                 |                               | 16    | 7       | 16          | 20          | 16          |
| contenido en polisobutileno (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                   |                                                                                                                     |                      |                 |                               | 52    | 28      | 76          | 100         | 76          |
|                                                                                                            |                                                                                                                     |                      |                 |                               |       |         | 0           | 600         | 111         |
| aceite hidrocarbonado no volátil                                                                           | paratina líquida                                                                                                    | viscosidad*2 (mm²/s) |                 |                               |       |         |             |             |             |
|                                                                                                            | KAYDOL                                                                                                              | 67                   |                 |                               |       |         | 45          | 60          | 30          |
|                                                                                                            | Hydrobrite HV                                                                                                       | 247                  |                 |                               | 53    | 68      | 63          | 60          | 63          |
| contenido de aceite hidrocarbonado no volátil (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso) |                                                                                                                     |                      |                 |                               | 171   | 272     | 300         | 300         | 300         |
|                                                                                                            |                                                                                                                     |                      |                 |                               |       |         | 150         | 300         | 900         |

\*1: A menos que se indique particularmente, los valores de la Tabla muestran los contenidos (% en peso) en la capa adhesiva.

\*2: medido a 40°C

\* no de acuerdo con la invención según se reivindica

[Ejemplo comparativo 4] Preparación de lámina adhesiva para la piel a base de silicona

Según el método descrito en el [Ejemplo] del documento WO 2007/064407, se preparó una solución de revestimiento de manera que la composición después del secado fuera la siguiente composición, se aplicó a una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con teflón (recubrimiento antiadherente) de manera que el peso por unidad de superficie después del secado fuera 90 g/m<sup>2</sup>, y se secó.

Se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la lámina adhesiva para la piel buscada.

<composición de la solución de revestimiento>

|                                                                                        |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| adhesivo a base de silicona ("Bio-PSA Q7-4301", fabricado por Dow Corning Corporation) | 98,9 (% en peso) |
| aceite de silicona                                                                     | 1,0              |
| vitamina E                                                                             | 0,1              |

[Ejemplo experimental 1] Prueba de propiedad adhesiva

(1) Preparación de la muestra

Las láminas adhesivas para la piel de los Ejemplos 1-6 y los Ejemplos Comparativos 1-4 se cortaron cada una en un tamaño de 25 mm x 100 mm y se usaron como muestras.

(2) Resistencia al desprendimiento de acero inoxidable (SUS)

Según Japanese Industrial Standard (JIS) Z0237:2009, cada muestra se unió a una placa de acero inoxidable (SUS304), y se midió la tensión cuando se desprendía en la dirección de 180° a una velocidad de 300 mm/min usando un banco de pruebas motorizado MX2-500N y un medidor de fuerza digital ZP-50N fabricado por IMADA.

(3) Resistencia al desprendimiento de seres humanos

Según JIS Z0237:2009, cada muestra se unió a un voluntario normal sobre el interior del antebrazo, y se midió la tensión cuando se desprendía en la dirección de 90° a una velocidad de 300 mm/min usando un banco de pruebas motorizado MX2-500N y un medidor de fuerza digital ZP-50N fabricado por IMADA.

Además, el dolor sentido cuando la muestra se desprendía se evaluó según los siguientes criterios

<criterios de evaluación>

0: apenas se siente dolor

1: se siente un ligero dolor

2: se siente un dolor considerable

[Ejemplo experimental 2] Prueba de irritación cutánea primaria

Las láminas adhesivas para la piel de los Ejemplos 1-6 y los Ejemplos Comparativos 1-4 se cortaron cada una en un tamaño de 2,5 cm cuadrados y se usaron como muestras.

Tres días antes del inicio de la unión, se rasuró el pelo dorsal de kbs: conejo doméstico hembra JW (17 semanas de edad) con una maquinilla eléctrica, y cada muestra se unió a la piel (cada una n = 3). Se colocó papel con aceite sobre la misma para cubrir la zona unida, se enrolló una cinta de solapamiento (fabricada por Nichiban Co., Ltd.) desde el pecho hasta todo el abdomen, y se colocó sobre la misma un chaleco para conejos domésticos (BJ03, fabricado por Bioresearch Center Co., Ltd.). Después de la fijación durante 24 h, la muestra se retiró y se evaluó el nivel de respuesta de irritación cutánea basándose en el método descrito en J. Pharmacol. Exp. Ther. 82, 377-390 (1944) durante 1 h, durante 24 h, durante 48 h y durante 72 h después de la retirada.

Esto es, después de la retirada de la muestra, después del transcurso de cada uno de los tiempos mencionados anteriormente, se evaluaron la formación de eritema y escaras y la formación de edema según los siguientes criterios de evaluación, y se puntuaron. Se determinó un promedio de los puntos de evaluación respectivos, se calculó el valor de evaluación primario, y se determinó un promedio del valor de evaluación promedio después del transcurso de cada uno de los tiempos mencionados anteriormente para cada conejo doméstico y se tomó como un índice de irritación primaria (I.I.P.). El valor del I.I.P. era 0 en lo más bajo y 8 en lo más alto, y los valores se dividen en 4 categorías de respuesta de irritación cutánea primaria mostradas en la Tabla 2.

<Criterios de evaluación de la respuesta de irritación cutánea>

[Formación de eritema y escaras]

sin eritema; 0 puntos

eritema muy ligero (nivel apenas perceptible); 1 punto

5 eritema bien definido; 2 puntos

eritema de moderado a intenso; 3 puntos

formación de eritema intenso a escara de un nivel que impide la puntuación de eritema; 4 puntos

[Formación de edema]

sin edema; 0 puntos

10 edema muy ligero (nivel apenas perceptible); 1 punto

edema ligero (bordes de superficie bien definidos por crecimiento definido); 2 puntos

edema moderado (crecimiento de aproximadamente 1 mm); 3 puntos

edema intenso (crecimiento de más de 1 mm y extensión más allá de la superficie de exposición); 4 puntos

[Tabla 2]

| categoría de respuesta de irritación cutánea primaria | I.I.P.    |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| sin irritación                                        | 0 – 0,4   |
| irritación débil                                      | 0,5 – 1,9 |
| irritación moderada                                   | 2 – 4,9   |
| irritación fuerte                                     | 5 - 8     |

15

Los resultados de la prueba mencionada anteriormente se muestran colectivamente en la Tabla 3.

Las láminas adhesivas para la piel de los Ejemplos Comparativos 2, 3 no lograban mantener de manera estable la capa adhesiva, y la prueba mencionada anteriormente no se pudo realizar.

[Tabla 3]

|                                                                                                                                                                    |                                                        | Ej. 1   | Ej. 2   | Ej. 3     | Ej. 4               | Ej. 5      | Ej. 6*  | Ej. Comp. 1 | Ej. Comp. 4 a base de silicona |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------|---------|-----------|---------------------|------------|---------|-------------|--------------------------------|
| propiedad adhesiva                                                                                                                                                 | resistencia al desprendimiento de SUS (N/25 mm)        | 2,7     | 1,2     | 2,5       | 3,2                 | 10,8       | 1,0     | 0,1         | 16,8                           |
|                                                                                                                                                                    | estado de desprendimiento de SUS                       | ninguno | ninguno | ultrafino | ninguno             | desestrat. | ninguno | ninguno     | presente                       |
|                                                                                                                                                                    | resistencia al desprendimiento de ser humano (N/25 mm) | 1,5     | 1,7     | 4,1       | 4,7                 | 5,3        | 0,2     | 0,1         | 3,4                            |
|                                                                                                                                                                    | estado de desprendimiento de ser humano                | 0       | 0       | 0         | 1                   | 0          | 0       | 0           | 2                              |
|                                                                                                                                                                    | residuo de adhesivo                                    | ninguno | ninguno | ninguno   | pequeña pegajosidad | ninguno    | ninguno | ninguno     | presente                       |
| Irritación primaria de la piel de conejo (I.I.P.)                                                                                                                  |                                                        | 0,0     | 0,0     | 0,0       | 0,5                 | 0,5        | 0,0     | 0,0         | 1,7                            |
| * En la Tabla, "desestrat." muestra un estado donde la capa adhesiva se separa del soporte al desprenderse, y se transfiere sobre el adherendo (SUS, piel humana). |                                                        |         |         |           |                     |            |         |             |                                |
| * no de acuerdo con la invención según se reivindica                                                                                                               |                                                        |         |         |           |                     |            |         |             |                                |

A partir de la Tabla 3, el Ejemplo 6 (no según la presente invención), en el que el contenido de aceite hidrocarbonado no volátil era 113 partes en peso por 100 partes en peso del elastómero termoplástico, mostraba baja adhesividad pero estaba libre de residuo de adhesivo e irritación cutánea. En la propiedad adhesiva, se aclaraba que cada lámina adhesiva de los Ejemplos 1-5 de la presente invención mostraba una baja resistencia al desprendimiento de acero inoxidable en comparación con la lámina adhesiva a base de silicona del Ejemplo Comparativo 4, pero mostraba una adhesividad apropiada de al menos un nivel equivalente de resistencia al desprendimiento del ser humano. Por otro lado, se encontró que la irritación cutánea era baja en comparación con la lámina adhesiva a base de silicona del Ejemplo Comparativo 4. Además, se encontró una alta adhesividad en las láminas adhesivas para piel de los Ejemplos 1-5 que usan parafina líquida que tiene una viscosidad cinemática particularmente alta y un elastómero termoplástico que tiene un alto contenido de copolímero de dos bloques.

[Ejemplos 7-11] Preparación de lámina adhesiva para la piel

Según la formulación mostrada en la Tabla 4, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva. Los componentes constituyentes de la capa adhesiva son los siguientes.

(1) elastómero termoplástico (mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI): "JSR SIS5505" (en la Tabla 1, abreviado como "5505", fabricado por JSR Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 50/50, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,05 Pa.s)

(2) poliisobutileno de peso molecular medio: "Oppanol B50SF" (en la Tabla 1, abreviado como "B50SF", fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 400.000)

(3) aceite hidrocarbonado no volátil (parafina líquida): "Hydrobrite HV" (fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 247 mm<sup>2</sup>/s)

En primer lugar, el poliisobutileno de peso molecular medio se disolvió en heptano o hexano en la cantidad descrita en la Tabla 4 con relación a 100 partes en peso de la cantidad total de un elastómero termoplástico, poliisobutileno y aceite hidrocarbonado no volátil. A la solución mencionada anteriormente se añadió acetato de propilo o acetato de etilo en la cantidad descrita en la Tabla 4, se disolvió adicionalmente una mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI), se añadió parafina líquida y la mezcla se agitó para dar una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva.

La solución de revestimiento mencionada anteriormente se aplicó a una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con silicona (recubrimiento antiadherente) de manera que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera aproximadamente 400 µm. Después de secar en las condiciones descritas en la Tabla 4, se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la lámina adhesiva para la piel buscada.

[Tabla 4]

| componente                                                                                                                   |                                                                                                            |                     |                                        | Ej. 7                                                            | Ej. 8                                                            | Ej. 9                                                            | Ej. 10                                                        | Ej. 11                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| elastómero termoplástico                                                                                                     | mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI) | nombre del producto | relación SIS/SI                        | viscosidad en solución (Pa.s)                                    |                                                                  |                                                                  |                                                               |                                                               |
|                                                                                                                              |                                                                                                            | 5505                | 50/50                                  | 1,05                                                             | 21                                                               | 21                                                               | 21                                                            | 21                                                            |
| polisobutileno                                                                                                               |                                                                                                            | nombre del producto | peso molecular promedio viscosimétrico |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                               |                                                               |
|                                                                                                                              | peso molecular medio                                                                                       | B50SF               | 400.000                                | 16                                                               | 16                                                               | 16                                                               | 16                                                            | 16                                                            |
| contenido en polisobutileno (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                                     |                                                                                                            |                     |                                        | 76                                                               | 76                                                               | 76                                                               | 76                                                            | 76                                                            |
| aceite hidrocarbonado no volátil                                                                                             | parafina líquida                                                                                           | nombre del producto | viscosidad*2 (mm <sup>2</sup> /s)      |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                               |                                                               |
|                                                                                                                              |                                                                                                            | Hydrobrite HV       | 247                                    | 63                                                               | 63                                                               | 63                                                               | 63                                                            | 63                                                            |
| contenido en aceite hidrocarbonado no volátil (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                   |                                                                                                            |                     |                                        | 300                                                              | 300                                                              | 300                                                              | 300                                                           | 300                                                           |
| disolvente usado para la preparación de la solución de revestimiento para formar la capa adhesiva                            |                                                                                                            |                     |                                        | heptano/acetato de propilo = 80 partes en peso/20 partes en peso | heptano/acetato de propilo = 70 partes en peso/30 partes en peso | heptano/acetato de propilo = 60 partes en peso/40 partes en peso | hexano/acetato de etilo = 70 partes en peso/30 partes en peso | hexano/acetato de etilo = 50 partes en peso/50 partes en peso |
| condición de secado                                                                                                          |                                                                                                            |                     |                                        | 95°Cx35 min                                                      | 95°Cx35 min                                                      | 95°Cx35 min                                                      | 70°Cx10 min + 90°Cx20 min                                     | 70°Cx10 min + 90°Cx20 min                                     |
| *1; a menos que se indique particularmente, los valores de la Tabla muestran los contenidos (% en peso) en la capa adhesiva. |                                                                                                            |                     |                                        |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                               |                                                               |
| *2; medido a 40°C                                                                                                            |                                                                                                            |                     |                                        |                                                                  |                                                                  |                                                                  |                                                               |                                                               |

[Ejemplo experimental 3] Evaluación de la propiedad adhesiva, irritación cutánea y estado de la capa adhesiva

5 De manera similar a los Ejemplos Experimentales 1 y 2 mencionados anteriormente, se evaluaron la propiedad adhesiva y la irritación cutánea primaria y los resultados se muestran en la Tabla 5. Además, también se observaron el estado de generación de burbujas y el estado de dispersión del poliisobutileno en la capa adhesiva, y los resultados de observación también se muestran en la Tabla 5.

También se evaluaron de la misma manera la lámina adhesiva para la piel del Ejemplo 3 que se preparaba usando tolueno como disolvente en la preparación de una solución de revestimiento para formar la capa adhesiva, y una preparación de parche disponible comercialmente que contenía rivastigmina.

[Tabla 5]

| Componente                                                | Ej. 3                   | Ej. 7                            | Ej. 8                            | Ej. 9                            | Ej. 10                 | Ej. 11                 | preparación de parche que contiene rivastigmina disponible comercialmente |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| estado de generación de burbujas                          | finas, pequeña cantidad | 1 mm de tamaño, pequeña cantidad | 1 mm de tamaño, pequeña cantidad | 1 mm de tamaño, pequeña cantidad | 1 mm de tamaño, muchas | 1 mm de tamaño, muchas | -                                                                         |
| estado de dispersión de polisobutileno                    | fino                    | crudo                            | parcialmente crudo               | fino                             | parcialmente crudo     | fino                   | -                                                                         |
| resistencia al desprendimiento de SUS (N/25 mm)           | 2,5                     | 4,2                              | 3,5                              | 2,6                              | 3,9                    | 3,1                    | 21,4                                                                      |
| estado de desprendimiento de SUS                          | ultrafino               | presente                         | parcial                          | ninguno                          | parcial                | ninguno                | presente                                                                  |
| resistencia al desprendimiento de seres humanos (N/25 mm) | 4,1                     | 5,2                              | 4,5                              | 4,0                              | 4,8                    | 4,2                    | 3,8                                                                       |
| dolor                                                     | 0                       | 1                                | 1                                | 0                                | 1                      | 0                      | 2                                                                         |
| estado de desprendimiento de ser humano                   | ninguno                 | presente                         | pegajosidad                      | pequeña pegajosidad              | pegajosidad            | pequeña pegajosidad    | presente                                                                  |
| irritación primaria de la piel del conejo (I.I.P.)        | 0,0                     | -                                | -                                | -                                | -                      | -                      | 2,9                                                                       |

\* En la Tabla, "-" significa que no se efectuaba la evaluación.

Según se muestra en la Tabla 5, el estado de generación de burbujas en la capa adhesiva varía según el disolvente usado para la preparación de una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva, y particularmente se generaban muchas burbujas cuando se usaba un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo. Se aclaraba que, cuando se usaba un disolvente mixto de heptano/acetato de propilo o un disolvente mixto de hexano/acetato de etilo, el estado de dispersión del poliisobutileno en la capa adhesiva varía dependiendo de la relación de mezcla de los disolventes y, cuando la relación del disolvente hidrocarbonado y el disolvente de acetato era del mismo nivel, el poliisobutileno se dispersaba finamente de manera similar al uso de tolueno como disolvente, como resultado de lo cual el residuo de adhesivo era pequeño en cantidad y se proporcionaba una buena adhesividad. Cuando la relación de mezcla de acetato supera el 50% en peso de la cantidad total de disolvente, el poliisobutileno se precipitaba y no se podía obtener una disolución de revestimiento para formar una capa adhesiva.

[Ejemplos 12-16, Ejemplos comparativos 5-7] Preparación de una preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina

Según la formulación mostrada en la Tabla 6, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva. Los componentes constituyentes de la capa adhesiva son los siguientes.

(1) elastómero termoplástico: mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI)

(a) KRAYTON D1111 (en la Tabla 1, abreviado como "D11"); fabricado por Kraton, relación SIS/SI (relación en peso) = 85/15, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,2 Pa.s

(b) KRAYTON D1119 (en la Tabla 1, abreviado como "D119"); fabricado por Kraton, relación SIS/SI (relación en peso) = 34/66, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 0,34 Pa.s

(c) JSR SIS5505 (en la Tabla 1, abreviado como "5505"); fabricado por JSR Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 50/50, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,05 Pa.s

(2) poliisobutileno

(a) poliisobutileno de bajo peso molecular: Oppanol B10SFN (en la Tabla 1, abreviado como "B10SFN"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 40.000

(b) poliisobutileno de peso molecular medio: Oppanol B50SF (en la Tabla 1, abreviado como "B50SF"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 400.000

(3) aceite hidrocarbonado no volátil: parafina líquida

(a) KAYDOL; fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 67 mm<sup>2</sup>/s

(b) Hydrobrite HV; fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 247 mm<sup>2</sup>/s

En primer lugar, el poliisobutileno se disolvió en 70 partes en peso de tolueno con relación a 100 partes en peso de la cantidad total de un elastómero termoplástico, poliisobutileno, parafina líquida y rivastigmina. En la solución mencionada anteriormente se disolvió adicionalmente una mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI), se añadieron parafina líquida y rivastigmina y la mezcla se agitó para dar una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva.

La solución de revestimiento mencionada anteriormente se aplicó sobre una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con silicona (recubrimiento antiadherente) de manera que el contenido de rivastigmina en la capa adhesiva después del secado fuera 1,8 mg/cm<sup>2</sup>. Después de secar en un horno a 100°C durante 40 min, se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la preparación de absorción percutánea buscada.

[Tabla 6]

| componente                                                                                                                   |                                                                                                                     | Ej. 12Ej. 13Ej. 14Ej. 15Ej. 16Ej. 5Comp. 6Ej. 7 |                                        |                               |    |     |     |     |     |     |     |      |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|
| elastómero termoplástico                                                                                                     | mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI) | nombre del producto                             | relación SIS/SI                        | viscosidad en solución (Pa.s) |    |     |     |     |     |     |     |      |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | D1111                                           | 85/15                                  | 1,2                           |    |     |     |     |     | 38  |     |      |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | D1119                                           | 34/66                                  | 0,34                          |    |     |     |     |     | 9,5 | 8,6 |      |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | 5505                                            | 50/50                                  | 1,05                          |    | 24  | 21  | 20  | 20  | 19  |     |      |      |
| polisobutileno                                                                                                               |                                                                                                                     | nombre del producto                             | peso molecular promedio viscosimétrico |                               |    |     |     |     |     |     |     |      |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | B10SFN                                          | 40.000                                 |                               |    |     |     |     |     | 57  | 9,5 |      |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | B50SF                                           | 400.000                                |                               | 6  | 9   | 15  | 20  | 19  |     |     |      |      |
| contenido en polisobutileno (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                                     |                                                                                                                     |                                                 |                                        |                               |    | 25  | 43  | 75  | 100 | 100 | 0   | 600  | 110  |
| aceite hidrocarbonado no volátil                                                                                             | parafina líquida                                                                                                    | nombre del producto                             | viscosidad*2 (mm²/s)                   |                               |    |     |     |     |     |     |     |      |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | KAYDOL                                          | 67                                     |                               |    |     |     |     |     |     | 57  | 28,5 | 76,9 |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | Hydrobrite HV                                   | 247                                    |                               | 65 | 65  | 60  | 55  | 57  |     |     |      |      |
| contenido de aceite hidrocarbonado no volátil (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                   |                                                                                                                     |                                                 |                                        |                               |    | 271 | 310 | 300 | 275 | 300 | 150 | 300  | 894  |
| rivastigmina                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                 |                                        |                               |    | 5   | 5   | 5   | 5   | 5   | 5   | 5    | 5    |
| *1, a menos que se indique particularmente, los valores de la Tabla muestran los contenidos (% en peso) en la capa adhesiva. |                                                                                                                     |                                                 |                                        |                               |    |     |     |     |     |     |     |      |      |
| *2, medida a 40°C                                                                                                            |                                                                                                                     |                                                 |                                        |                               |    |     |     |     |     |     |     |      |      |

\*1; a menos que se indique particularmente, los valores de la Tabla muestran los contenidos (% en peso) en la capa adhesiva.

\*2; medida a 40°C

[Ejemplo experimental 4] Evaluación de la propiedad adhesiva y la irritación cutánea

De manera similar a los Ejemplos Experimentales 1, 2 mencionados anteriormente, se evaluaron la propiedad adhesiva y la irritación cutánea. En los Ejemplos Comparativos 6 y 7, según la formulación mostrada en la Tabla 6, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva, y se preparó una lámina mediante el método mencionado anteriormente. Sin embargo, la capa adhesiva no se podía mantener de manera estable, y la evaluación no se podía realizar.

[Ejemplo experimental 5] Prueba de permeabilidad cutánea *in vitro*

Según el método descrito en el documento WO 2006/093139, la piel extraída del abdomen de una rata Wistar macho (5 semanas de edad) se colocó en una celdilla de difusión vertical de Franz. Las respectivas preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 12-16 y la preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina disponible comercialmente ("Exelon Patch", fabricado por Novartis Pharma K.K.) se troquelaron cada una en una forma circular con una superficie de 1,0 cm<sup>2</sup> para dar muestras, que se unieron a la piel de rata en la celdilla de difusión (n = 3-6). Usando una solución salina etanólica al 10% en volumen como solución de la cara receptora, se midió el contenido de rivastigmina en la solución receptora a lo largo del tiempo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) en las siguientes condiciones.

<Condiciones de medición de HPLC>

Sistema de HPLC: cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (LC2010C) fabricado por SHIMADZU CORPORATION

columna: ODS, 4,6 mm  $\phi$  x 15 cm, 5  $\mu$ m

temperatura de la columna: 25°C

fase móvil: tampón/metanol = 50/50 (relación en volumen)

(tampón; 1-heptanosulfonato sódico 5,0 mM, 1% en volumen de ácido fosfórico)

longitud de onda de detección: 220 nm

flujo: 0,8 ml/min

A partir de los resultados cuantitativos mencionados anteriormente, se determinó la cantidad de rivastigmina que penetraba en la piel de rata durante 24 h después de la unión de la muestra y se comparó la cantidad de rivastigmina que penetraba en la piel entre las preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 12-16 y la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente, y se muestra como una cantidad relativa cuando la cantidad de rivastigmina que penetraba en la piel en la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente era 100.

Los resultados de la evaluación de los Ejemplos Experimentales 4, 5 también se muestran en la Tabla 7.

[Tabla 7]

|                                                                                                                                                                                                                |                                                           |                     | Ej. 12  | Ej. 13   | Ej. 14  | Ej. 15              | Ej. 16              | Ej. Comp. 5 | preparación de parche que contiene rivastigmina disponible comercialmente |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|---------|----------|---------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------|
| propiedad adhesiva                                                                                                                                                                                             | resistencia al desprendimiento de SUS (N/25 mm)           |                     | 2,3     | 1,4      | 2,8     | 3,8                 | 4,2                 | 0,1         | 21,4                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                | estado de desprendimiento de SUS                          | residuo de adhesivo | ninguno | ninguno  | ninguno | ultrafino           | ultrafino           | ninguno     | presente                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                | resistencia al desprendimiento de seres humanos (N/25 mm) |                     | 1,8     | 2,2      | 2,6     | 3,4                 | 4,0                 | 0,1         | 3,8                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                | estado de desprendimiento de humano                       | dolor               | 0       | 0        | 0       | 0                   | 1                   | 0           | 2                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                |                                                           | residuo de adhesivo | ninguno | pegajoso | ninguno | pequeña pegajosidad | pequeña pegajosidad | ninguno     | presente                                                                  |
| Irritación primaria de la piel del conejo (I.I.P.)                                                                                                                                                             |                                                           |                     | -       | -        | 1,0     | -                   | -                   | -           | 2,9                                                                       |
| cantidad de penetración cutánea de fármaco después de la unión de la muestra durante 24 h (cantidad relativa cuando la de la preparación de parche que contiene rivastigmina disponible comercialmente es 100) |                                                           |                     | 98      | 101      | 105     | 108                 | 104                 | -           | 100                                                                       |
| * En la Tabla, "-" significa que no se efectuaba la evaluación.                                                                                                                                                |                                                           |                     |         |          |         |                     |                     |             |                                                                           |

A partir de la Tabla 7, se encontró que las respectivas preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 12-16 de la presente invención mostraban al menos un nivel equivalente de capacidad de absorción percutánea en comparación con la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente y, en seres humanos, las preparaciones suprimían el residuo de adhesivo y el dolor al desprenderse y mostraban una baja irritación cutánea mientras que exhibían un nivel equivalente de adhesividad.

[Ejemplos 17-19] Preparación de una preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina

Según la formulación mostrada en la Tabla 8, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva. Los componentes constituyentes de la capa adhesiva son los siguientes.

(1) elastómero termoplástico (mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI): "JSR SIS5505" (en la Tabla 1, abreviado como "5505", fabricado por JSR Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 50/50, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,05 Pa.s)

(2) poliisobutileno de peso molecular medio: "Oppanol B50SF" (en la Tabla 1, abreviado como "B50SF", fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 400.000)

(3) aceite hidrocarbonado no volátil (parafina líquida): "Hydrobrite HV" (fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 247 mm<sup>2</sup>/s)

En primer lugar, el poliisobutileno se disolvió en los disolventes descritos en la Tabla 8 (heptano o hexano en los Ejemplos 18 y 19) con relación a 100 partes en peso de la cantidad total de un elastómero termoplástico, poliisobutileno y aceite hidrocarbonado no volátil. En la solución mencionada anteriormente se disolvió adicionalmente una mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI) (después de la adición de acetato de propilo o acetato de etilo en los Ejemplos 18 y 19), se añadieron parafina líquida y rivastigmina y la mezcla se agitó para dar una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva.

La solución de revestimiento mencionada anteriormente se aplicó sobre una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con silicona (recubrimiento antiadherente) de manera que el contenido de rivastigmina en la capa

adhesiva después del secado fuera 1,8 mg/cm<sup>2</sup>. Después de secar en un horno a 100°C durante 35 min, se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la preparación de absorción percutánea buscada.

[Tabla 8]

| componente                                                                                                                   |                                                                                                                     |                     |                      |                               | Ej. 17                      | Ej. 18                                                           | Ej. 19                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| elastómero termoplástico                                                                                                     | mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI) | nombre del producto | relación SIS/SI      | viscosidad en solución (Pa.s) |                             |                                                                  |                                                               |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | 5505                | 50/50                | 1,05                          | 20                          | 20                                                               | 20                                                            |
| poliisobutileno                                                                                                              |                                                                                                                     | nombre del producto | peso molecular medio |                               |                             |                                                                  |                                                               |
|                                                                                                                              | peso molecular medio                                                                                                | B50SF               | 400.000              |                               | 15                          | 15                                                               | 15                                                            |
| contenido en poliisobutileno (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                                    |                                                                                                                     |                     |                      |                               | 75                          | 75                                                               | 75                                                            |
| aceite hidrocarbonado no volátil                                                                                             | parafina líquida                                                                                                    | nombre del producto | viscosidad*2 (mm²/s) |                               |                             |                                                                  |                                                               |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | Hydrobrite HV       | 247                  |                               | 60,5                        | 60,5                                                             | 60,5                                                          |
| contenido en aceite hidrocarbonado no volátil (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                   |                                                                                                                     |                     |                      |                               | 303                         | 303                                                              | 303                                                           |
| rivastigmina                                                                                                                 |                                                                                                                     |                     |                      |                               | 4,5                         | 4,5                                                              | 4,5                                                           |
| disolvente usado para producir la preparación                                                                                |                                                                                                                     |                     |                      |                               | tolueno = 70 partes en peso | heptano/acetato de propilo = 52 partes en peso/35 partes en peso | hexano/acetato de etilo = 45 partes en peso/45 partes en peso |
| *1; a menos que se indique particularmente, los valores en la Tabla muestran los contenidos (% en peso) en la capa adhesiva. |                                                                                                                     |                     |                      |                               |                             |                                                                  |                                                               |
| *2; medida a 40°C                                                                                                            |                                                                                                                     |                     |                      |                               |                             |                                                                  |                                                               |

5

## [Ejemplo experimental 6]

De manera similar al Ejemplo Experimental 1 mencionado anteriormente, se evaluó la propiedad adhesiva. Para comparación, también se evaluó de la misma manera una preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina disponible comercialmente ("Exelon Patch", fabricado por Novartis Pharma K.K.).

10 [Ejemplo experimental 7] Prueba de permeabilidad cutánea *in vitro* (uso de piel extirpada de ser humano)

Según el método descrito en WO2006/093139, se colocó una muestra de piel extirpada de ser humano en una celdilla de difusión vertical de Franz. Las respectivas preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 17-19 y la preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina disponible comercialmente ("Exelon Patch", fabricado por Novartis Pharma K.K.) se troquelaron cada una en una forma circular con una superficie de 1,0 cm<sup>2</sup> para dar muestras, que se unieron a la piel humana en la celdilla de difusión (n = 6). Usando solución salina etanólica al 10% en volumen como solución de la cara receptora, se midió el contenido de rivastigmina en la solución receptora a lo largo del tiempo de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 5 mediante HPLC.

15

20

A partir de los resultados cuantitativos mencionados anteriormente, se determinó la cantidad de rivastigmina que penetraba en la piel humana durante 24 h después de la unión de la muestra y se comparó la cantidad de penetración cutánea de rivastigmina entre las preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 17-19 y la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente, y se muestra como una cantidad relativa cuando la cantidad de

penetración cutánea de rivastigmina en la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente era 100.

Los resultados de la evaluación de los Ejemplos Experimentales 6, 7 mencionados anteriormente también se muestran en la Tabla 9.

[Tabla 9]

|                                                                                                                                                                                                                          |                                                           |                     | Ej. 17  | Ej. 18  | Ej. 19  | preparación de parche que contiene rivastigmina disponible comercialmente |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------|---------|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------|
| propiedad adhesiva                                                                                                                                                                                                       | resistencia al desprendimiento de SUS (N/25 mm)           |                     | 2,4     | 2,6     | 3,2     | 21,4                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                          | estado de desprendimiento de SUS                          | residuo de adhesivo | ninguno | ninguno | ninguno | presente                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                          | resistencia al desprendimiento de seres humanos (N/25 mm) |                     | 3,0     | 3,0     | 2,9     | 3,8                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                          | estado de desprendimiento de humano                       | dolor               | 0       | 0       | 0       | 2                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                          |                                                           | residuo de adhesivo | ninguno | ninguno | ninguno | presente                                                                  |
| cantidad de penetración de fármaco en la piel humana después de la unión de la muestra durante 24 h (cantidad relativa cuando la de la preparación de parche que contiene rivastigmina disponible comercialmente es 100) |                                                           |                     | 101     | 110     | -       | 100                                                                       |
| * En la Tabla, "-" significa que no se efectuaba la evaluación.                                                                                                                                                          |                                                           |                     |         |         |         |                                                                           |

5

Como se muestra en la Tabla 9, las respectivas preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 17-19 de la presente invención no mostraban residuo de adhesivo o dolor al desprenderse en un ser humano, mientras que exhibían el mismo nivel de adhesividad que la preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina disponible comercialmente. Además, en la permeabilidad de la piel humana, se observaba al menos un nivel equivalente de permeabilidad cutánea en comparación con una preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina disponible comercialmente.

10

Posteriormente, se muestra a continuación un Ejemplo de la segunda realización de la presente invención. Los Ejemplos de la segunda realización no están de acuerdo con la invención según se reivindica.

[Ejemplos 20-31, Ejemplos Comparativos 8-11] Preparación de lámina adhesiva para la piel

15

Según la formulación mostrada en la Tabla 10, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva. Los componentes constituyentes de la capa adhesiva son los siguientes.

(1) elastómero termoplástico: mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI)

20

(a) KRAYTON D1111 (en la Tabla 1, abreviado como "D111"); fabricado por Kraton Polymers, relación SIS/SI (relación en peso) = 85/15, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1. 2Pa.s

(b) KRAYTON D1119 (en la Tabla 1, abreviado como "D119"); fabricado por Kraton Polymers, relación SIS/SI (relación en peso) = 34/66, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 0,34 Pa.s

25

(c) Quintac3520 (en la Tabla 1, abreviado como "QTC3520"); fabricado por Zeon Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 22/78, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,1 Pa.s

30

(d) JSR SIS5505 (en la Tabla 1, abreviado como "5505"); fabricado por JSR Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 50/50, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1,05 Pa.s

(e) JSR SIS5229 (en la Tabla 1, abreviado como "5229"); fabricado por JSR Corporation, relación SIS/SI (relación en peso) = 80/20, viscosidad en solución de una solución de tolueno al 25% en peso a 25°C = 1.

5Pa.s

(2) poliisobutileno

- (a) poliisobutileno de bajo peso molecular: Oppanol B10SFN (en la Tabla 1, abreviado como "B10SFN"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 40.000
- 5 (b) poliisobutileno de bajo peso molecular: Oppanol B15SFN (en la Tabla 1, abreviado como "B15SFN"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 85.000
- (c) poliisobutileno de alto peso molecular: Oppanol B80 (en la Tabla 1, abreviado como "B80"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 800.000
- 10 (d) poliisobutileno de alto peso molecular: Oppanol B100 (en la Tabla 1, abreviado como "B100"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 1.110.000
- (e) poliisobutileno de alto peso molecular: Oppanol B150 (en la Tabla 1, abreviado como "B150"); fabricado por BASF, peso molecular promedio viscosimétrico = 2.600.000

(3) aceite hidrocarbonado no volátil: parafina líquida

- (a) KAYDOL; fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 67 mm<sup>2</sup>/s
- 15 (b) Hydrobrite HV; fabricado por Fujichem Sonneborn, viscosidad cinemática a 40°C = 247 mm<sup>2</sup>/s

En primer lugar, el poliisobutileno se disolvió en 70 partes en peso de tolueno con relación a 100 partes en peso de la cantidad total de poliisobutileno, un elastómero termoplástico y parafina líquida. En la solución mencionada anteriormente se disolvió adicionalmente el elastómero termoplástico, se añadió parafina líquida y la mezcla se agitó para dar una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva.

- 20 La solución de revestimiento mencionada anteriormente se aplicó a una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con silicona (recubrimiento antiadherente) de manera que el espesor de la capa adhesiva después del secado fuera de aproximadamente 400 µm. Después de secar en un horno a 100°C durante 40 min, se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la lámina adhesiva para la piel buscada.

[Tabla 10]

| componente                                                                                                                   |                                                                                                                            |                        |                                           | Ej.<br>20                        | Ej.<br>21 | Ej.<br>22 | Ej.<br>23 | Ej.<br>24 | Ej.<br>25 | Ej.<br>26 | Ej.<br>27 | Ej.<br>28 | Ej.<br>29 | Ej.<br>30 | Ej.<br>31 | Ej.<br>Comp.<br>8 | Ej.<br>Comp.<br>9 | Ej.<br>Comp.<br>10 | Ej.<br>Comp.<br>11 |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----|
| elastómero<br>termoplástico                                                                                                  | mezcla de copolímero de bloques de estireno-<br>isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques<br>de estireno-isopreno (SI) | nombre del<br>producto | relación<br>SIS/SI                        | viscosidad en<br>solución (Pa.s) |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | D1111                  | 85/15                                     | 1,2                              | 24        |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   | 40                | 43                 |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | D1119                  | 34/66                                     | 0,34                             |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   |                   |                    | 10                 | 9   |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | QTC3520                | 22/78                                     | 1,1                              |           |           |           |           |           | 21        |           |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | 5505                   | 50/50                                     | 1,05                             | 24        | 24        |           |           | 12        | 21        |           |           |           | 21        | 10,4      | 10,4              |                   |                    |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | 5229                   | 80/20                                     | 1,5                              |           |           |           | 20        | 8         |           |           | 16        | 11        |           | 7         | 7                 |                   |                    |                    |     |
| polisobutileno                                                                                                               | bajo peso molecular                                                                                                        | nombre del<br>producto | peso molecular promedio<br>viscosimétrico |                                  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | B10SFN                 | 40.000                                    |                                  | 6         | 6         | 6         |           |           |           |           |           |           |           |           |                   |                   | 6                  | 60                 | 10  |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | B15SFN                 | 85.000                                    |                                  |           |           |           | 20        | 20        | 14        | 14        | 21        | 22        | 16        | 17,4      | 17,4              |                   |                    |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | B80                    | 800.000                                   |                                  |           |           |           |           |           | 7         | 7         |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | B100                   | 1.110.000                                 |                                  | 6         | 6         | 6         | 10        | 10        |           |           | 11        | 11        | 8         | 8,7       |                   |                   | 6                  |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | B150                   | 2.600.000                                 |                                  | 6         | 9         | 15        | 20        | 19        |           |           |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |
| contenido en polisobutileno (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                                     |                                                                                                                            |                        |                                           |                                  | 50        | 50        | 50        | 150       | 150       | 100       | 100       | 200       | 300       | 114       | 150       | 150               | 0                 | 28                 | 600                | 111 |
| aceite<br>hidrocarbonado no<br>volátil                                                                                       | parafina líquida                                                                                                           | nombre del<br>producto | viscosidad*2 (mm²/s)                      |                                  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | KAYDOL                 | 67                                        |                                  | 64        | 64        |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   | 60                | 45                 | 30                 | 81  |
|                                                                                                                              |                                                                                                                            | Hydrobrite<br>HV       | 247                                       |                                  |           |           | 64        | 50        | 50        | 58        | 58        | 52        | 56        | 55        | 56,5      | 56,5              |                   |                    |                    |     |
| contenido de aceite hidrocarbonado no volátil (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)                   |                                                                                                                            |                        |                                           |                                  | 267       | 267       | 267       | 250       | 250       | 276       | 276       | 325       | 509       | 262       | 325       | 325               | 150               | 105                | 300                | 900 |
| *1, a menos que se indique particularmente, los valores de la Tabla muestran los contenidos (% en peso) en la capa adhesiva. |                                                                                                                            |                        |                                           |                                  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |
| *2, medida a 40° C                                                                                                           |                                                                                                                            |                        |                                           |                                  |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |           |                   |                   |                    |                    |     |

Los Ejemplos 20 a 31 no están de acuerdo con la invención según se reivindica

[Ejemplo comparativo 12] Preparación de lámina adhesiva a base de silicona para la piel

Según el método descrito en el [Ejemplo] del documento WO 2007/064407, se preparó una solución de revestimiento de manera que la composición después del secado fuera la siguiente composición, se aplicó a una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con teflón (recubrimiento antiadherente) de manera que el peso por unidad de superficie después del secado fuera 90 g/m<sup>2</sup>, y se secó.

Se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la lámina adhesiva para la piel buscada.

<Composición de la solución de revestimiento>

|                                                                                        |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| adhesivo a base de silicona ("Bio-PSA Q7-4301", fabricado por Dow Corning Corporation) | 98,9 (% en peso) |
| aceite silicónico                                                                      | 1,0              |
| vitamina E                                                                             | 0,1              |

[Ejemplo experimental 8] Prueba de la propiedad adhesiva

(1) Preparación de la muestra

Las láminas adhesivas para piel de los Ejemplos 20-31 y los Ejemplos Comparativos 8-12 se cortaron cada una en un tamaño de 25 mm x 100 mm y se usaron como muestras.

(2) Resistencia al desprendimiento de acero inoxidable (SUS)

Según JIS Z0237:2009, cada muestra se unió a una placa de acero inoxidable (SUS304), y se midió la tensión cuando se desprendía en la dirección de 180° a una velocidad de 300 mm/min usando un banco de pruebas motorizado MX2-500N y un medidor de fuerza digital ZP-50N fabricado por IMADA.

(3) Resistencia al desprendimiento de seres humanos

Según JIS Z0237:2009, cada muestra se unió a un voluntario normal sobre el interior del antebrazo, y se midió la tensión cuando se desprendía en la dirección de 90° a una velocidad de 300 mm/min usando un banco de pruebas motorizado MX2-500N y un medidor de fuerza digital ZP-50N fabricado por IMADA.

Además, se evaluó el dolor sentido cuando se desprendía la muestra según los siguientes criterios

<criterios de evaluación>

0: apenas se siente dolor

1: se siente un ligero dolor

2: se siente un dolor considerable

[Ejemplo experimental 9] Prueba de irritación cutánea primaria

Las láminas adhesivas para piel de los Ejemplos 20-31 y los Ejemplos Comparativos 8-12 se cortaron cada una en un tamaño de 2,5 cm cuadrados y se usaron como muestras.

Tres días antes del inicio de la unión, se rasuró el pelo dorsal de kbs: conejo doméstico hembra JW (17 semanas de edad) con una maquinilla eléctrica, y cada muestra se unió a la piel (cada una n = 3). Se colocó papel con aceite sobre la misma para cubrir la zona unida, se enrolló una cinta de solapamiento (fabricada por Nichiban Co., Ltd.) desde el pecho hasta todo el abdomen, y se colocó sobre la misma un chaleco para conejos domésticos (BJ03, fabricado por Bioresearch Center Co., Ltd.). Después de la fijación durante 24 h, la muestra se retiró y se evaluó el nivel de respuesta de irritación cutánea basándose en el método descrito en J. Pharmacol. Exp. Ther. 82, 377-390 (1944) durante 1 h, durante 24 h, durante 48 h y durante 72 h después de la retirada.

Esto es, después de la retirada de la muestra y después del transcurso de cada uno de los tiempos mencionados anteriormente, se evaluaron la formación de eritema y escaras y la formación de edema según los siguientes criterios de evaluación, y se puntuaron. Se determinó un promedio de los puntos de evaluación respectivos, se calculó el valor de evaluación primario, y se determinó un promedio del valor de evaluación promedio después del transcurso de cada uno de los tiempos mencionados anteriormente para cada conejo doméstico y se tomó como un índice de irritación primaria (I.I.P.). El valor del I.I.P. era 0 en lo más bajo y 8 en lo más alto, y los valores se dividen en 4 categorías de respuesta de irritación cutánea primaria mostradas en la Tabla 2 mencionada anteriormente.

<Criterios de evaluación de la respuesta de irritación cutánea>

[Formación de eritema y escaras]

sin eritema; 0 puntos

eritema muy ligero (nivel apenas perceptible); 1 punto

5 eritema bien definido; 2 puntos

eritema de moderado a intenso; 3 puntos

formación de eritema intenso a escara de un nivel que impide la puntuación de eritema; 4 puntos

[Formación de edema]

sin edema; 0 puntos

10 edema muy ligero (nivel apenas perceptible); 1 punto

edema ligero (bordes de superficie bien definidos por crecimiento definido); 2 puntos

edema moderado (crecimiento de aproximadamente 1 mm); 3 puntos

edema intenso (crecimiento de más de 1 mm y extensión más allá de la superficie de exposición); 4 puntos

15 Los resultados del ensayo mencionado anteriormente se muestran colectivamente en la Tabla 11.

Las láminas adhesivas para la piel de los Ejemplos Comparativos 10, 11 no lograban mantener de manera estable la capa adhesiva, y no se pudo realizar el ensayo mencionado anteriormente.

[Tabla 11]

| propiedades adhesiva                              | Ej. 20                                                    | Ej. 21  | Ej. 22  | Ej. 23  | Ej. 24           | Ej. 25           | Ej. 26    | Ej. 27    | Ej. 28   | Ej. 29  | Ej. 30  | Ej. 31  | Ej. Comp. 8 | Ej. Comp. 9 | Ej. Comp. 12 silicona |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------|---------|---------|------------------|------------------|-----------|-----------|----------|---------|---------|---------|-------------|-------------|-----------------------|
|                                                   | resistencia al desprendimiento de SUS (N/25 mm)           | 1,0     | 1,5     | 3,7     | 7,7              | 3,8              | 7,2       | 7,8       | 13,3     | 13,4    | 6,6     | 3,7     | 0,1         | 0,9         | 16,8                  |
| estado de desprendimiento de SUS                  | resistencia al desprendimiento de SUS (N/25 mm)           | ninguno | ninguno | ninguno | ultrafino        | ultrafino        | ultrafino | presente  | presente | ninguno | ninguno | ninguno | ninguno     | ninguno     | presente              |
|                                                   | estado de desprendimiento de SUS                          | ninguno | ninguno | ninguno | ultrafino        | ultrafino        | ultrafino | ultrafino | presente | ninguno | ninguno | ninguno | ninguno     | ninguno     | presente              |
|                                                   | resistencia al desprendimiento de seres humanos (N/25 mm) | 1,0     | 2,0     | 2,5     | 6,2              | 5,5              | 6,8       | 7,4       | 10,0     | 9,8     | 4,5     | 3,6     | 0,1         | 0,2         | 3,4                   |
| estado de desprendimiento humano                  | estado de dolor                                           | 0       | 0       | 0       | 0                | 1                | 0         | 1         | 2        | 2       | 0       | 0       | 0           | 0           | 2                     |
|                                                   | estado de desprendimiento humano                          | ninguno | ninguno | ninguno | pequeña pegajosa | pequeña pegajosa | ninguno   | ninguno   | ninguno  | ninguno | ninguno | ninguno | ninguno     | ninguno     | ninguno               |
| Irritación primaria de la piel de conejo (I.I.P.) |                                                           | 0,0     | 0,0     | 0,0     | 0,5              | 0,5              | 0,5       | 0,5       | 0,5      | 0,5     | 0,5     | 0,0     | 0,0         | 0,0         | 1,7                   |

Los Ejemplos 20 a 31 no están de acuerdo con la invención según se reivindica.

A partir de la Tabla 11, en la propiedad adhesiva, se aclaraba que cada lámina adhesiva de los Ejemplos 20-31 de la presente invención mostraba una baja resistencia al desprendimiento del acero inoxidable en comparación con la lámina adhesiva a base de silicona del Ejemplo Comparativo 12, pero mostraba una adhesividad apropiada de casi el nivel equivalente o superior en la resistencia al desprendimiento del ser humano. Por otra parte, se encontró que la irritación cutánea era baja en comparación con la lámina adhesiva a base de silicona del Ejemplo Comparativo 12. Además, la adhesividad tendía a mejorar en las láminas adhesivas para la piel de los Ejemplos 22 - 31 usando parafina líquida que tiene alta viscosidad cinemática y un elastómero termoplástico que tiene un alto contenido de copolímero de dos bloques. Sin embargo, cuando el contenido de poliisobutileno en relación con el elastómero termoplástico y el contenido de aceite hidrocarbonado no volátil en relación con el elastómero termoplástico se volvían altos, tendía a producirse residuo de adhesivo tras el desprendimiento.

La lámina adhesiva del Ejemplo Comparativo 8 que está libre de poliisobutileno, y la lámina adhesiva del Ejemplo Comparativo 9, en la que el contenido de aceite hidrocarbonado no volátil no era mayor de 120 partes en peso por 100 partes en peso del elastómero termoplástico, no proporcionaban una adhesividad suficiente al ser humano. Además, la lámina adhesiva del Ejemplo Comparativo 10 que contenía más de 500 partes en peso de poliisobutileno por 100 partes en peso del elastómero termoplástico y la lámina adhesiva del Ejemplo Comparativo 11 que contenía más de 800 partes en peso de aceite hidrocarbonado no volátil tenían dificultades para mantener una capa adhesiva, según se mencionó anteriormente.

[Ejemplos 32 - 37, Ejemplos Comparativos 13 - 16] Preparación de una preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina

Según la formulación mostrada en la Tabla 12, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva. Los componentes constituyentes de la capa adhesiva son los siguientes.

(1) elastómero termoplástico

Se usaron mezclas de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI) de los puntos (a) - (e) mencionados anteriormente.

(2) poliisobutileno

Se usaron poliisobutileno de bajo peso molecular de los puntos (a), (b) mencionados anteriormente y poliisobutileno de alto peso molecular de (c), (d).

(3) aceite hidrocarbonado no volátil

Se usó parafina líquida de los puntos (a), (b) mencionados anteriormente.

En primer lugar, el poliisobutileno se disolvió en 70 partes en peso de tolueno con relación a 100 partes en peso de la cantidad total de poliisobutileno, un elastómero termoplástico, parafina líquida y rivastigmina. En la solución mencionada anteriormente se disolvió adicionalmente una mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI), parafina líquida y rivastigmina y la mezcla se agitó para dar una solución de revestimiento para formar una capa adhesiva.

A continuación, la solución de revestimiento mencionada anteriormente se aplicó a una película de poli(tereftalato de etileno) (PET) tratada con silicona (recubrimiento antiadherente) de manera que el contenido de rivastigmina en la capa adhesiva después del secado fuera 1,8 mg/cm<sup>2</sup>. Después de secar en un horno a 100°C durante 40 min, se estratificó una película de PET (soporte) sobre una superficie de la capa adhesiva, que se cortó en un tamaño de 15 cm x 30 cm para dar la preparación de absorción percutánea buscada.

[Tabla 12]

| componente                                                                                                                   | Ej. 32                                                                                                              | Ej. 33                        | Ej. 34               | Ej. 35                        | Ej. 36 | Ej. 37 | Ej. Comp. 13 | Ej. Comp. 14 | Ej. Comp. 15 | Ej. Comp. 16 |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|------|
| elastómero termoplástico                                                                                                     | mezcla de copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS)/copolímero de bloques de estireno-isopreno (SI) | nombre del producto           | relación SIS/SI      | viscosidad solución (Pa.s) en |        |        |              |              |              |              |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | D1111                         | 85/15                | 1,2                           |        |        | 38           | 45           |              |              |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | D1119                         | 34/66                | 0,34                          |        |        |              |              | 9,5          | 8,6          |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | QTC3520                       | 22/78                | 1,1                           |        | 20     |              |              |              |              |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | 5505                          | 50/50                | 1,05                          | 18     | 22,5   | 10,4         | 11,5         | 20           |              |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | 5229                          | 80/20                | 1,5                           |        | 7      | 7,7          |              |              |              |      |
| polisobutileno                                                                                                               | nombre del producto                                                                                                 | peso molecular viscosimétrico | promedio             |                               |        |        |              |              |              |              |      |
|                                                                                                                              | B10SFN                                                                                                              | 40.000                        |                      |                               |        |        |              | 6            | 57           | 9,5          |      |
|                                                                                                                              | B15SFN                                                                                                              | 85.000                        | 8,1                  | 9,6                           | 17,4   | 19,2   | 13           |              |              |              |      |
|                                                                                                                              | B80                                                                                                                 | 800.000                       |                      |                               |        | 7      | 7            |              |              |              |      |
|                                                                                                                              | B100                                                                                                                | 1.110.000                     | 4,1                  | 4,8                           | 8,7    | 9,6    |              | 6            |              |              |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     |                               | 68                   | 64                            | 150    | 150    | 100          | 100          | 0            | 27           | 600  |
| aceite hidrocarbonado no volátil                                                                                             | parafina líquida                                                                                                    | nombre del producto           | viscosidad*2 (mm²/s) |                               |        |        |              |              |              |              |      |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | KAYDOL                        | 67                   |                               |        |        |              | 57           | 43           | 28,5         | 76,9 |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     | Hydrobrite HV                 | 247                  | 64,8                          | 63,1   | 52,5   | 48,1         | 55           |              |              |      |
| contenido en aceite hidrocarbonado no volátil                                                                                | contenido en aceite hidrocarbonado no volátil (partes en peso/elastómero termoplástico 100 partes en peso)          |                               |                      | 360                           | 280    | 302    | 251          | 275          | 150          | 300          | 894  |
|                                                                                                                              |                                                                                                                     |                               |                      | 5                             | 5      | 4      | 4            | 5            | 5            | 5            | 5    |
| *1, a menos que se indique particularmente, los valores en la Tabla muestran los contenidos (% en peso) en la capa adhesiva. |                                                                                                                     |                               |                      |                               |        |        |              |              |              |              |      |
| *2, medida a 40°C                                                                                                            |                                                                                                                     |                               |                      |                               |        |        |              |              |              |              |      |

Los Ejemplos 32 a 37 no están de acuerdo con la invención según se reivindica.

[Ejemplo experimental 10] Evaluación de la propiedad adhesiva y la irritación cutánea

5 La propiedad adhesiva de las preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 32-37 y los Ejemplos Comparativos 13-16 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 8 mencionado anteriormente, y la irritación cutánea de las preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 32-37 se evaluó de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 9 mencionado anteriormente. Además, también se evaluó una preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina disponible comercialmente ("Exelon Patch" fabricado por Novartis Pharma) para determinar la propiedad adhesiva y la irritación cutánea de la misma manera.

10 En los Ejemplos Comparativos 15 y 16, según la formulación mostrada en la Tabla 12, se midió cada componente que constituye la capa adhesiva, y se preparó una lámina mediante el método mencionado anteriormente. Sin embargo, la capa adhesiva no se pudo mantener de manera estable, y no se pudo realizar la evaluación mencionada anteriormente.

[Ejemplo experimental 11] Prueba de permeabilidad cutánea *in vitro*

15 Según el método descrito en el documento WO 2006/093139, la piel extraída del abdomen de una rata Wistar macho (5 semanas de edad) se colocó en una celdilla de difusión vertical de Franz. Las respectivas preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 32-37 y la preparación de absorción percutánea que contiene rivastigmina disponible comercialmente mencionada anteriormente se troquelaron cada una en una forma circular (superficie 1,0 cm<sup>2</sup>) para dar muestras y se adhirieron sobre la piel de rata en la celdilla de difusión (n=3-6). Usando solución salina etanólica al 10% en volumen como solución de la cara receptora, se cuantificó el contenido de rivastigmina en la solución receptora a lo largo del tiempo mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) en las siguientes condiciones.

<Condiciones de medición de RMN>

Sistema de HPLC: cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (LC2010C) fabricado por SHIMADZU CORPORATION

25 columna: ODS, 4,6 mm φ \* 15 cm, 5 μm

temperatura de la columna: 25°C

fase móvil: tampón/metanol = 50/50 (relación en volumen)

(tampón; 1-heptanosulfonato de sodio 5,0 mM, ácido fosfórico al 1% en volumen)

longitud de onda de detección: 220 nm

30 flujo: 0,8 ml/min

A partir de los resultados cuantitativos mencionados anteriormente, se determinó la cantidad de rivastigmina que penetraba en la piel de rata durante 24 h después de la unión de la muestra y la cantidad de penetración cutánea de rivastigmina se comparó entre las preparaciones de absorción percutánea de los ejemplos 32 - 37 y la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente, y se muestra como una cantidad relativa cuando la cantidad de penetración cutánea de rivastigmina en la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente era 100.

Los resultados de los Ejemplos Experimentales 10, 11 también se muestran en la Tabla 13.

[Tabla 13]

|                                                                                                                                                                                                                | Ej. 32                                                    | Ej. 33   | Ej. 34  | Ej. 35  | Ej. 36   | Ej. 37              | Ej. Comp. 13 | Ej. Comp. 14 | preparación de parche que contiene rivastigmina disponible comercialmente |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------|---------|---------|----------|---------------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------|----------|
| propiedad adhesiva                                                                                                                                                                                             | resistencia al desprendimiento de SUS (N/25 mm)           | 1,5      | 2,1     | 3,9     | 8,3      | 2,7                 | 6,5          | 0,1          | 1,0                                                                       | 21,4     |
|                                                                                                                                                                                                                | estado de desprendimiento de SUS                          | ninguno  | ninguno | delgado | presente | ultrafino           | delgado      | ninguno      | ninguno                                                                   | presente |
|                                                                                                                                                                                                                | resistencia al desprendimiento de seres humanos (N/25 mm) | 2,6      | 4,1     | 4,9     | 5,6      | 3,5                 | 7,1          | 0,1          | 0,2                                                                       | 3,8      |
|                                                                                                                                                                                                                | estado de desprendimiento de ser humano                   | 0        | 1       | 1       | 1        | 0                   | 1            | 0            | 0                                                                         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                | residuo de adhesivo                                       | presente | ninguno | ninguno | pequeño  | pequeña pegajosidad | pegajosidad  | ninguno      | ninguno                                                                   | presente |
|                                                                                                                                                                                                                | Irritación primaria de la piel de conejo (I.I.P.)         | 1,1      | 0,1     | 1,8     | 1,6      | 1,0                 | 1,0          | -            | -                                                                         | 2,9      |
| Cantidad de penetración cutánea de fármaco después de la unión de la muestra durante 24 h (cantidad relativa cuando la de la preparación de parche que contiene rivastigmina disponible comercialmente es 100) | 104                                                       | 103      | 101     | 103     | 102      | 91                  | -            | -            | 100                                                                       |          |
| * En la Tabla, "-" significa que no se efectuaba la evaluación.                                                                                                                                                |                                                           |          |         |         |          |                     |              |              |                                                                           |          |
| Los ejemplos 32 a 37 no están de acuerdo con la invención según se reivindica.                                                                                                                                 |                                                           |          |         |         |          |                     |              |              |                                                                           |          |

5 A partir de la Tabla 13, se encontró que las respectivas preparaciones de absorción percutánea de los Ejemplos 32 - 37 de la presente invención mostraban al menos un nivel equivalente de capacidad de absorción percutánea en comparación con la preparación de absorción percutánea disponible comercialmente y, en seres humanos, las preparaciones suprimían el residuo de adhesivo y el dolor al desprenderse y mostraban una baja irritación cutánea mientras que exhibían un nivel equivalente de adhesividad.

[Aplicabilidad industrial]

10 Según se describe con detalle anteriormente, la lámina adhesiva para la piel de la presente invención muestra una adhesividad apropiada a la piel y una baja irritación a la piel. Una preparación de absorción percutánea de la presente invención que utiliza la misma tiene la propiedad mencionada anteriormente y también es superior en capacidad de absorción percutánea, y puede utilizarse para mejorar la propiedad de las preparaciones de absorción percutánea existentes, así como para el desarrollo de una nueva preparación de absorción percutánea.

# REIVINDICACIONES

1. Una lámina adhesiva para la piel que comprende un soporte y una capa adhesiva formada sobre el soporte, donde la capa adhesiva comprende  
5 al menos un elastómero termoplástico, aceite hidrocarbonado no volátil y poliisobutileno que tiene un peso molecular promedio viscosimétrico de más de 100.000 y no más de 500.000,  
el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil es mayor de 120 partes en peso y no mayor de 800 partes en peso, por 100 partes en peso de dicho elastómero, y el contenido de dicho poliisobutileno es mayor de 20 partes en peso y no mayor de 100 partes en peso, por 100 partes en peso del elastómero termoplástico, y  
no está contenido un adherente.
- 10 2. La lámina adhesiva para la piel según la reivindicación 1, donde el elastómero termoplástico es una mezcla de un copolímero de tres bloques y un copolímero de dos bloques, y el contenido del copolímero de dos bloques en la mezcla no es menor de 20% en peso, preferiblemente donde el contenido del copolímero de dos bloques en la mezcla no es menor de 30% en peso.
- 15 3. La lámina adhesiva para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el elastómero termoplástico es un copolímero de bloques a base de estireno, preferiblemente donde el copolímero de bloques a base de estireno es una mezcla de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y un copolímero de bloques de estireno-isopreno.
- 20 4. La lámina adhesiva para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde una solución en tolueno al 25% en peso del elastómero termoplástico tiene una viscosidad en solución a 25°C de no menos de 0,5 Pa·s, preferiblemente donde la solución en tolueno al 25% en peso del elastómero termoplástico tiene una viscosidad en solución a 25°C de no menos de 0,7 Pa·s.
5. La lámina adhesiva para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el aceite hidrocarbonado no volátil tiene una viscosidad cinemática a 40°C de no menos de 80 mm<sup>2</sup>/s.
- 25 6. La lámina adhesiva para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el contenido del aceite hidrocarbonado no volátil en la capa adhesiva no es menor de 30% en peso y no mayor de 80% en peso.
7. Una preparación de absorción percutánea que comprende la lámina adhesiva para la piel según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprendido en la capa adhesiva de la lámina adhesiva.
8. La preparación de absorción percutánea de la reivindicación 7, donde el fármaco es rivastigmina.