



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

08-21712

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PREPARACION FARMACEUTICA ADHESIVA QUE CONTIENE BISOPROLOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/38; 9/70

71. SOLICITANTE

NITTO DENKO CORPORATION y TOA EIYO LTD.

DOMICILIO

TOKYO, JAPON

74. APODERADO

DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,

FEBRERO 29, 2008

5.5



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2) SOLICITANTE
(71)

Nombre: 1. NITTO DENKO CORPORATION
2. TOA EIYO LTD.
Dirección: 1. 1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680 Japón
2. 1-2, Kyobashi 3-chome, Chuo-ku, Tokio 104-0031 Japón

Nacionalidad o domicilio: Todos los anteriores, Osaka, Japón

Lugar de constitución: Todos los anteriores, Osaka, Japón

Teléfono: **Fax:**
E. Mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT: ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Cual
NÚMERO

3) REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C.

Teléfono: 6181088 **Fax:** 6350824
E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT: ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
NÚMERO: 41.654.882
TP: 20824 CSJ

4) INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER LISTA ADJUNTA
Dirección:
Nacionalidad o Domicilio:

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2006/317764 Fecha: SEPT. 7, 2006

Publicación Internacional No. Wo2007/029781 A1 Fecha: Marzo 15, 2007

6) Título (54) PREPARACIÓN FARMACÉUTICA ADHESIVA QUE CONTIENE BISOPROLOL

7) Clasificación Internacional:

8) PRIORIDAD

SI ☒ NO ☐

33) País de Origen

JAPÓN

JAPÓN

(32) Fecha

SEPT. 9, 2005

AUG. 31, 2006

(31) Número de Solicitud

2005-262559

2006-235270

9) Comprobante de pago N°. 08-17,594 de 27 de febrero de 2008

10)

ANEXOS

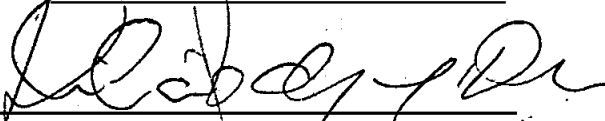
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 - 1. Reporte internacional de búsqueda
 - 2. Request, IB 304

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina

INVENTORES:

1. Yoshihiro IWAO
c/o NITTO DENKO CORPORATION,
1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi,
Osaka 567-8680 Japón
2. Katsuyuki OOKUBO
c/o NITTO DENKO CORPORATION,
1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi,
Osaka 567-8680 Japón
3. Katsuhiko OKADA
c/o NITTO DENKO CORPORATION,
1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi,
Osaka 567-8680 Japón
4. Kunihiro MINAMI
c/o TOA EIYO LTD., Pharmaceutical Technology Center, 1
Yuno-tanaka, Iizaka-machi, Fukushima-shi,
Fukushima 960-0280 Japón
5. Shuichiro YUASA
c/o TOA EIYO LTD., Pharmaceutical Technology Center, 1
Yuno-tanaka, Iizaka-machi, Fukushima-shi,
Fukushima 960-0280 Japón

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021712- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 16:19:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 17,594
FECHA : FEBRERO 27 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661312	27/02/2008	25,070,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P 1100
Y

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007 年 3 月 15 日 (15.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/029781 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/138 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)

(74) 代理人: 小栗 昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目 7 番 13 号 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/317764

(22) 国際出願日: 2006 年 9 月 7 日 (07.09.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-262559 2005 年 9 月 9 日 (09.09.2005) JP
特願2006-235270 2006 年 8 月 31 日 (31.08.2006) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日東電工株式会社 (NITTO DENKO CORPORATION) [JP/JP]; 〒5678680 大阪府茨木市下穂積一丁目 1 番 2 号 Osaka (JP). トーアエイヨー株式会社 (TOA EIYO LTD.) [JP/JP]; 〒1040031 東京都中央区京橋 3 丁目 1 番 2 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩男 美宏 (IWAO, Yoshihiro). 大久保 勝之 (OOKUBO, Katsuyuki). 岡田 勝博 (OKADA, Katsuhiko). 南 邦弘 (MINAMI, Kunihiro). 湯浅 修一朗 (YUASA, Shuichiro).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ADHESIVE PREPARATION CONTAINING BISOPROLOL

(54) 発明の名称: ビソプロロール含有貼付製剤

(57) Abstract: It is intended to provide an adhesive preparation which has a low irritation to the skin surface, is excellent in stability of bisoprolol in the preparation and further is capable of continuously administrating a pharmacologically effective amount of bisoprolol to the living body. The adhesive preparation (10) has a support (1) and an adhesive layer (2) which is layered on one surface of the support (1). The adhesive layer (2) is characterized by containing bisoprolol, polyisobutylene, a tackifier and an organic liquid component which is compatible with polyisobutylene and the tackifier. By this, the adhesive preparation having good skin adhesiveness, low skin irritation and reduced pain or adhesive residue at the time of removal from the skin surface can be provided. Further, the adhesive preparation in which the stability of bisoprolol in the adhesive preparation is excellent and the pharmacologically effective amount of bisoprolol can be continuously administrated to the living body through the skin surface is provided.

(57) 要約: 皮膚面に対して刺激性が少なく、製剤中でのビソプロロールの安定性に優れ、更に薬理的に有効量のビソプロロールを生体内へ持続的に投与可能な貼付製剤を提供すること。貼付製剤 10 は、支持体 1 と、該支持体 1 の片面に積層された粘着剤層 2 とを備えるものである。粘着剤層 2 は、ビソプロロール、ポリイソブチレン、タッキファイヤー、並びにポリイソブチレン及びタッキファイヤーと相溶可能な有機液状成分を含有することを特徴とする。これにより、皮膚接着性が良好で皮膚刺激性が少なく、しかも皮膚面から剥離除去した際の痛みや糊残りが抑制された貼付製剤を提供することができる。さらに、貼付製剤中のビソプロロールの安定性に優れ、薬理的に有効量のビソプロロールを、皮膚面を通して生体内に持続的に投与することが可能な貼付製剤が提供される。

WO 2007/029781 A1

明 細 書

ビソプロロール含有貼付製剤

技術分野

- [0001] 本発明は、ビソプロロールを皮膚面から体内に持続的に吸収させるための、ビソプロロール含有貼付製剤に関する。

背景技術

- [0002] 交感神経の β_1 受容体の高選択性拮抗薬であるビソプロロールは、本態性高血圧、狭心症、不整脈の改善に使用されており、そのフマル酸塩が錠剤として経口的に投与されている。
- [0003] 一方、生体内へ薬物を投与して疾患治療又は予防を行うための製剤として、肝臓の初回通過効果による薬物代謝や各種副作用が防止でき、しかも薬物を長時間にわたって投与可能であることから経皮吸収型の製剤が近年注目されている。中でも、投与作業が容易で投与量を厳格に制御できることから、薬物を含有する粘着剤層を皮膚面に貼付する経皮吸収貼付製剤の開発が盛んに行われている。かかる貼付製剤に要求される特性としては、粘着剤層中からの薬物の放出性(経皮吸収性)、粘着剤層内に含有する薬物の経日安定性(薬物含有量の低下防止)、皮膚面への密着性(接着性)、皮膚面への糊残りをなくすための適度な凝集性(剥離除去時の糊残り防止)、皮膚に対する低刺激性(安全性)等が挙げられ、薬物の種類に応じて前述の要求特性を満たすように貼付製剤を開発する必要がある。
- [0004] 経皮吸収貼付製剤として、例えば、特許文献1には、生理活性物質の経皮吸収促進を意図して、メントールメチルチオメチルエーテルを含有する貼付製剤が開示されており、生理活性物質の一例としてビソプロロールが挙げられている。また、特許文献2には、特定のゴムとポリアクリル酸の混合物に第三成分としてポリビニルピロリドンとを混合する貼付製剤とすることで薬物の送達速度に悪影響を与えずに薬物溶解度を増大できることが報告されており、薬物としてビソプロロールが例示されている。これらの特許文献においては、薬物としてビソプロロールが例示されているに過ぎず、ビソプロロールと粘着剤自体との相互作用に関する検討が不十分でビソプロロールの

投与を目的とした貼付製剤について実質的に検討されていない。さらに、特許文献3には、アクリル系粘着剤にビソプロロールを含有せしめた経皮吸収貼付製剤が提案されているが、薬物安定性や、薬物に起因する皮膚刺激性等について十分検討されているとは言い難く、改善の余地がある。

特許文献1:特開平11-29496号公報

特許文献2:特表平09-511987号公報

特許文献3:特開2003-313122号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明はこのような実情に鑑みなされたものであり、その解決しようとする課題は皮膚面に対して刺激性が少なく、製剤中でのビソプロロールの安定性に優れ、更に治療又は予防上有効量のビソプロロールを生体内へ持続的に投与可能な貼付製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者らは上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、貼付製剤の粘着剤層を特定成分を含む組成物で構成することにより、ビソプロロールの投与に適した貼付製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

- [0007] すなわち、本発明は以下のとおりである。

(1) 支持体の片面に、ビソプロロール、ポリイソブチレン、タッキファイヤー、並びにポリイソブチレン及びタッキファイヤーと相溶可能な有機液状成分を含有する粘着剤層を含有する、ビソプロロール含有貼付製剤。

(2) 当該貼付製剤の貼付面積あたりに占めるビソプロロールの含有割合が0.1～1 mg/cm²である、上記(1)記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(3) 粘着剤層の全重量に占めるビソプロロールの含有割合が0.5～5重量%である、上記(1)記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(4) 粘着剤層の全重量に占める有機液状成分の含有割合が20～40重量%である、上記(1)～(3)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(5) 有機液状成分として脂肪酸アルキルエステルを含む、上記(1)～(4)のいずれ

かに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(6) 有機液状成分として脂肪酸アルキルエステルと長鎖アルコールとを含む、上記(1)～(4)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(7) 脂肪酸アルキルエステル(A)と長鎖アルコール(B)との配合割合が重量比(A:B)で1:0～1:0.5である、上記(6)記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(8) 脂肪酸アルキルエステルがミリスチリン酸イソプロピルである、上記(5)～(7)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(9) ポリイソブチレンが分子量の異なる2種以上のポリイソブチレンを含む、上記(1)～(8)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(10) ポリイソブチレンが第1のポリイソブチレンと、該第1のポリイソブチレンよりも分子量の低い第2のポリイソブチレンを含む、上記(1)～(9)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(11) 第1のポリイソブチレンの粘度平均分子量が1,800,000～5,500,000であり、第2のポリイソブチレンの粘度平均分子量が40,000～85,000である、上記(10)記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(12) 第1のポリイソブチレン(C)と、第2のポリイソブチレン(D)との配合割合が重量比(C:D)で1:0.1～1:3である、上記(10)又は(11)記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(13) タッキファイヤーが脂環族飽和炭化水素樹脂である、上記(1)～(12)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(14) タッキファイヤーの軟化点が90～150℃である、上記(1)～(13)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

(15) 粘着剤層の全重量に占めるタッキファイヤーの含有割合が15～55重量%である、上記(1)～(14)のいずれかに記載のビソプロロール含有貼付製剤。

なお、本発明において、粘着剤層を形成すべき各成分の含有量は、その合計含有量が100重量%となるように適宜調整される。また、本明細書に記載の例示は本発明を特に限定するものではない。

発明の効果

- [0008] 本発明によれば、皮膚接着性が良好で皮膚刺激性が少なく、しかも皮膚面から剥離除去した際の痛みや糊残りが抑制された貼付製剤を提供することができる。また、かかる貼付製剤によれば、製剤中でのビソプロロールの安定性に優れており、治療又は予防上有効量のビソプロロールを皮膚面を通して生体内に持続的に投与することができる。

図面の簡単な説明

- [0009] [図1]本発明のビソプロロール含有貼付製剤の一実施形態を示す断面図である。

符号の説明

- [0010] 1…支持体、2…粘着剤層、3…剥離ライナー、10…貼付製剤。

発明を実施するための最良の形態

- [0011] 以下、本発明をその好適な実施形態に即して詳細に説明する。なお、図面の説明において同一の要素には同一の符号を付し、重複する説明を省略する。また、図示の便宜上、図面の寸法比率は説明のものと必ずしも一致しない。

- [0012] 図1は、本発明のビソプロロール含有貼付製剤(以下、単に「貼付製剤」という)の一実施形態を示す断面図である。貼付製剤10は、支持体1と、該支持体1の片面に積層された粘着剤層2と、その表面に積層された剥離ライナー3とを備えるものである。粘着剤層2は、ビソプロロール、ポリイソブチレン、タッキファイヤー、並びにポリイソブチレン及びタッキファイヤーと相溶可能な有機液状成分を含有することを特徴とする。

- [0013] 貼付製剤の粘着剤層に含有されるビソプロロールはすでに経口剤として市販されており、錠剤の場合、フマル酸ビソプロロールといった酸塩の形態で含有されている。本発明においてビソプロロールとは、フリー体(遊離塩基)のビソプロロールだけでなく、薬学的に許容される塩も含むものである。よって、本発明においては、塩の形態でビソプロロールを粘着剤層に含有することができるが、塩形態のビソプロロールはフリー体よりも皮膚透過性が低いため、より透過性の高いフリー体のビソプロロールを粘着剤層に含有することが望ましい。また、ポリイソブチレンを含むことで、接着性はもちろんのこと、ビソプロロールの放出性は良好となる。更に、有機液状成分を含むことで、皮膚透過性が良好となる。また更に、タッキファイヤーを含むことで皮膚

接着性が良好となる。したがって、フリー体のビソプロロールを含む場合の本発明の貼付製剤は、フリー体のビソプロロール、ポリイソブチレン、タッキファイヤー及び有機液状成分を含むことで、ビソプロロールの放出性、皮膚接着性及び皮膚透過性が良好になり、貼付製剤を皮膚に貼付した場合に、好ましい実施態様では、貼付製剤中のビソプロロールの少なくとも約70重量%が生体内へ移行することが可能になる。このように、本発明の貼付製剤は、粘着剤層が薬物の利用率の非常に高い組成物で構成されていることを特徴とする。

- [0014] 貼付製剤の貼付面積当たりのビソプロロールの含有割合は、好ましくは0.1~1mg/cm²、より好ましくは0.1~0.8mg/cm²、更に好ましくは0.1~0.5mg/cm²である。ビソプロロールの含有割合が0.1mg/cm²未満であると、十分な薬理効果を得難くなる虞があり、他方1mg/cm²を超えると薬物による皮膚刺激が発現する虞がある。
- [0015] また、粘着剤層の全重量に占めるビソプロロールの含有割合は、好ましくは0.5~5重量%、より好ましくは0.5~4重量%、更に好ましくは0.5~3重量%である。ビソプロロールの含有割合が0.5重量%未満であると、十分な薬理効果が得難くなる虞がある。他方、5重量%を超えると、粘着剤層からのビソプロロールの滲み出し(ブリード)が発生する場合があります、その結果、皮膚への接着性が低下する虞がある。
- [0016] 有機液状成分としては、薬物であるビソプロロール以外に添加される液状の有機成分であって、ポリイソブチレン及びタッキファイヤーと相溶可能なものであれば特に限定されるものではない。有機液状成分としては、ビソプロロールの吸収促進及びビソプロロールの粘着剤層への溶解性向上に大きく寄与する点から、脂肪酸アルキルエステル、長鎖アルコールが好適に使用される。有機液状成分は、1種又は2種以上を組み合わせ用いてもよい。
- [0017] 脂肪酸アルキルエステルとしては、例えば、炭素数が12~16、好ましくは12~14の高級脂肪酸と、炭素数が1~4の低級1価アルコールとからなる脂肪酸アルキルエステルが挙げられる。高級脂肪酸としては、好ましくはラウリン酸(C12)、ミリスチリン酸(C14)、パルミチン酸(C16)であり、更に好ましくはミリスチリン酸である。1価アルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソブ

ロピルアルコール、ブチルアルコール等が挙げられ、好ましくはイソプロピルアルコールである。したがって、最も好ましい脂肪酸アルキルエステルはミリスチリン酸イソプロピルであり、該化合物を用いることでビソプロロールの吸収促進及び溶解性向上を高水準で達成することができる。

- [0018] また、長鎖アルコールとしては、炭素数が12～28、好ましくは炭素数が12～24の飽和又は不飽和のアルコールが挙げられる。長鎖アルコールとしては、保存安定性の面から飽和アルコールが好適に使用される。また、長鎖アルコールとしては、直鎖状又は分岐状のアルコールが挙げられ、これらは混合して使用することができる。直鎖アルコールとしては、1-ドデカノール、1-テトラデカノール、1-ヘキサデカノール、ステアリルアルコール等が挙げられ、中でも1-ドデカノールがポリイソブチレンとの相溶性や、ビソプロロールの安定性に優れる点で好ましい。
- [0019] 有機液状成分として、脂肪酸アルキルエステルを単独で用いても前述した効果が十分に得られるが、脂肪酸アルキルエステル及び長鎖アルコールを組み合わせると、ビソプロロールの透過性及び溶解性、更には粘着剤層の皮膚接着性が一層向上する点で好ましい。脂肪酸アルキルエステル(A)と長鎖アルコール(B)の配合割合(A:B)は、重量比(A:B)で好ましくは1:0～1:0.5、より好ましくは1:0～1:0.4、更に好ましくは1:0.05～1:0.4である。これら2種の有機液状成分中、長鎖アルコール(B)の配合割合が上記上限を超えると、脂肪酸アルキルエステル(A)の割合が相対的に減少するため、高レベルで吸収促進を持続させることが困難になる虞がある。
- [0020] 上記のように、有機液状成分は透過促進剤として有効に作用する場合が多く、その際には有機液状成分の含有量を増量することにより、皮膚透過性が向上する。すなわち、粘着剤層に有機液状成分を多量に含有することで、皮膚透過性がより高く、また皮膚透過性を制御し易い組成となるため、貼付製剤として理想的な粘着剤の組成といえる。また、粘着剤層に有機液状成分を含有させることで、粘着剤層に適度な柔軟性及び皮膚接着性を付与することができる。
- [0021] 有機液状成分の含有割合は、粘着剤層の全重量に対して好ましくは20～40重量%、より好ましくは25～38重量%である。有機液状成分の含有割合が20重量%未満

であると、薬物が粘着剤層よりしみ出し(ブリード)が生じる場合もある。その結果、接着性が低下し、また十分な皮膚透過性を得ることが困難になる虞がある。また、有機液状成分の含有割合が40重量%を超えると、粘着剤層の凝集力が大きく低下する場合もあり、凝集破壊が生じる虞がある。

- [0022] 粘着剤層は、1種単独でポリイソブチレンを含有することもできるし、分子量の異なる2種以上のポリイソブチレンを含有することもできる。

1種単独でポリイソブチレンを含有する場合、ポリイソブチレンの含有量は、粘着剤層の全重量に対して、好ましくは15～60重量%、より好ましくは15～55重量%である。ポリイソブチレンの含有量が15重量%未満であると、粘着剤層に必要な内部凝集力を付与し難くなる虞があり、他方、60重量%を超えると、粘着剤層の皮膚接着性やタックが低下する虞がある。

また、1種単独でポリイソブチレンを含有する場合、ポリイソブチレンの分子量は特に限定されないが、粘度平均分子量が好ましくは40,000～5,500,000、より好ましくは45,000～5,000,000である。粘度平均分子量が40,000未満であると、粘着剤層に必要な内部凝集力を付与し難くなる虞があり、他方、5,500,000を超えると、粘着剤層の皮膚接着性やタックが低下する虞がある。

- [0023] 粘着剤層の適度な凝集力と、適度な柔軟性及び皮膚刺激性とを容易に両立するためには、分子量の異なる2種以上のポリイソブチレンを含有することが好ましい。本明細書において「分子量の異なる2種以上のポリイソブチレン」とは、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(GPC)により測定される分子量分布のピークを、2つ以上の独立した領域に有するポリイソブチレンをいう。なお、各ポリイソブチレンの分子量分布のピークは概して1つである。よって、「分子量が異なる2種以上のポリイソブチレン」には、例えば、粘度平均分子量が異なる2種以上のポリイソブチレンが含有されている。ポリイソブチレンとしては、例えば、第1のポリイソブチレンと、第1のポリイソブチレンよりも相対的に分子量の低い第2のポリイソブチレンとから構成されることが好ましい。第1のポリイソブチレンは粘着剤層に適度な凝集力を付与し、また第2のポリイソブチレンは粘着剤層に適度な柔軟性及び皮膚接着性を付与することができる。

- [0024] 第1のポリイソブチレンと第2のポリイソブチレンとの分子量は特に限定されるもので

はないが、良好な接着性やビソプロロールの十分な放出性を得るためには、第1のポリイソブチレンの粘度平均分子量が好ましくは1,800,000~5,500,000、より好ましくは2,000,000~5,000,000であり、かつ第2のポリイソブチレンの粘度平均分子量が好ましくは40,000~85,000、より好ましくは45,000~65,000である。第1のポリイソブチレンの粘度平均分子量が1,800,000未満であると、粘着剤層に必要な内部凝集力を付与し難くなる虞があり、他方、5,500,000を超えると、粘着剤層の皮膚接着性やタックが低下する虞がある。また、第2のポリイソブチレンの粘度平均分子量が40,000未満であると、粘着剤層にベトツキ感が発現し、また皮膚面を汚染する虞があり、他方、85,000を超えると粘着剤層の皮膚接着性やタックが低下する虞がある。なお、第1及び第2のポリイソブチレンは、それぞれの分子量分布の範囲内で2種以上を組み合わせて用いることができる。

[0025] なお、本明細書において、粘度平均分子量とは、シュタウディンガーインデックス(J_0)を200℃にてウペローデ粘度計のキャピラリーのフロータイムからSuhulz-Blaschke式により算出し、この J_0 値を用いて下式により求められる値をいう。

[0026] $J_0 = \eta_{sp} / c (1 + 0.31 \eta_{sp}) \text{ (cm}^3/\text{g) (Suhulz-Blaschke式)}$

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

t : 溶液のフロータイム (Hagenbach-couette補正式による)

t_0 : 溶媒のフロータイム (Hagenbach-couette補正式による)

c : 溶液の濃度 (g/cm^3)

$$J_0 = 3.06 \times 10^{-2} M_v^{0.65}$$

M_v : 粘度平均分子量

[0027] 粘着剤層が分子量の異なる2種以上のポリイソブチレンで構成される場合、ポリイソブチレンの合計含有量は、粘着剤層の全重量に対して、好ましくは15~60重量%、より好ましくは15~55重量%である。ポリイソブチレンの合計含有量が15重量%未満であると、粘着剤層に必要な内部凝集力を付与し難くなる虞があり、他方、60重量%を超えると、粘着剤層の皮膚接着性やタックが低下する虞がある。

また、ポリイソブチレンが分子量の異なる2種のポリイソブチレンで構成される場合、第1のポリイソブチレン(C)と、第2のポリイソブチレン(D)の配合割合(C:D)は、重

量比で好ましくは1:0.1~1:3、より好ましくは1:0.1~1:2.5、更に好ましくは1:0.3~1:2である。これら2種のポリイソブチレンのうち、第2のポリイソブチレン(D)の配合割合が上記上限を超えると、粘着剤層の内部凝集力の低下が大きくなる虞があり、他方下限未満であると、粘着剤層の皮膚接着力の低下が大きくなる虞がある。

- [0028] タッキファイヤーは、貼付製剤の分野で公知のものを適宜選択して用いればよい。タッキファイヤーとしては、例えば、石油系樹脂、テルペン樹脂、ロジン樹脂、クマロンインデン樹脂、スチレン樹脂、スチレン系樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂等が挙げられる。中でも、脂環族飽和炭化水素樹脂が薬物の保存安定性が良好になるため好適である。また、良好なタックおよび凝集力の獲得の点から、軟化点が90~150℃、好ましくは95~145℃のタッキファイヤーが好ましい。本発明のように、有機液状成分を多く含む貼付製剤においては、例えば脂環族飽和炭化水素樹脂の場合、軟化点が90℃未満であると、粘着剤層のタックおよび凝集力が低下する傾向にあり、他方150℃を超えると粘着剤層が固くなり、皮膚接着性が低下する傾向にある。したがって、タッキファイヤーの種類と軟化点とを適宜選択して有機液状成分を多く含む貼付製剤とすることで、皮膚接着性、凝集力および薬物安定性が良好になる。なお、本明細書において、軟化点とは、環球法により測定される値をいう。

- [0029] 脂環族飽和炭化水素樹脂としては、例えば、市販品としてアルコンP-100、アルコンP-115、アルコンP-125、アルコンP-140(商品名、荒川化学工業製)が挙げられる。

タッキファイヤーは、1種又は2種以上を組み合わせる用いることができ、2種以上を組み合わせる使用する場合には、例えば、樹脂の種類や軟化点の異なる樹脂を組み合わせてもよい。

タッキファイヤーの含有割合は、粘着剤層の全重量に対して、好ましくは15~55重量%、より好ましくは20~50重量%である。タッキファイヤーの含有割合が15重量%未満であるとタックおよび凝集力が乏しい場合があり、他方55重量%を超えると粘着剤層が固くなり、皮膚接着性が低下する傾向にある。

- [0030] 本発明の貼付製剤は上記の各成分を含有することで、ビソプロロールの貼付製剤として必要な要求特性を得られる。各特性の調整は、上記のように各成分の種類や含

量を変更することにより可能であるが、上記以外の成分を適宜加えても良い。

例えば、粘着剤層中での薬物の溶解性を更に高め、より良好な皮膚低刺激性を得るためには、必要に応じて粘着剤層中に上記以外の液状の有機成分からなる溶解助剤を配合することができる。溶解助剤は、粘着剤との相溶性に優れており、薬物を十分に溶解し、粘着剤成分からビソプロロールが滲み出す(ブリード)虞が少なく、粘着特性や薬物放出性に悪影響を及ぼさないものであればよい。具体的には、オレイン酸、ミリスチン酸、カプリン酸等の脂肪酸、アジピン酸、セバシン酸等のジカルボン酸等の有機酸と、エタノールや2-プロパノール等のアルコール類とのエステル類；グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコールやそれらのジ、トリエーテル類；多価アルコールと、トリアセチン等の有機酸とのエステル類；ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリエーテル類；その他クロタミトン等が挙げられる。

また、凝集力を向上させるためには、所望により、粘着剤層に適当な充填剤を含有させることができる。このような充填剤としては特に限定されないが、シリカ、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、酸化鉄、水酸化アルミニウム、タルク、カオリン、ベントナイト、硫酸バリウム、炭酸カルシウム等の無機微粒子、乳糖、カーボンブラック、ポリビニルピロリドン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリアミド、セルロース類、アクリル樹脂等の有機微粒子、更にはポリエステル、ポリオレフィン、ポリウレタン、ポリアミド、セルロース類、アクリル樹脂、ガラス等の繊維が挙げられる。

また、皮膚接着力やタック、柔軟性を向上させる場合には、所望により、粘着剤層に適当な軟化剤を含有させることで、粘着剤層に適度な皮膚接着力やタックを付与することができる。このような軟化剤としては特に限定されないが、液状ポリブテンや液状ポリイソプレンなどの液状ゴムや、有機液状成分の中でも、流動パラフィン、スクワラン、スクワレンなどの液状炭化水素等が挙げられる。さらに所望によりカバーテープなどを本発明の貼付製剤の一部や全面を覆うように貼付して皮膚接着性を補強し、皮膚への密着性を補ってもよい。

[0031] 本発明の中でも、粘着剤層に第1のポリイソブチレンを用いる場合、多量の有機液状成分を含有することが可能になり、その結果有機液状成分による薬物の吸収促進

効果と溶解性向上効果とを十分に得ることができる。これにより、凝集力の低下を抑制し、糊残り等のない貼付製剤とすることが可能になる。さらに、タッキファイヤーにおいても、前述した軟化点の温度範囲の中でより高いものを用いることで凝集力の向上だけでなく、皮膚接着性の向上も同時に達成することが可能になる。なお、粘着剤層の厚みは、通常30～300 μm 、好ましくは60～250 μm である。

[0032] 支持体としては特に限定されるものではないが、実質的に薬物等に対して不透過性を有するもの、即ち粘着剤層の活性成分であるビソプロロールや添加剤等が支持体中を通して背面から失われて含有量の低下を引き起こさないものが好ましい。支持体としては、例えば、ポリエステル、ナイロン、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、アイオノマー樹脂、金属箔等の単独フィルム又はこれらの積層フィルム等を用いることができる。これらのうち、支持体と粘着剤層との接着性(投錨性)を良好とするために、支持体を上記材質からなる無孔のプラスチックフィルムと、多孔質フィルムとの積層フィルムとすることが好ましい。この場合、粘着剤層は多孔質フィルム側に形成することが望ましい。

[0033] このような多孔質フィルムとしては、粘着剤層との投錨性が向上するものが採用されるが、具体的には紙、織布、不織布、編布、機械的に穿孔処理を施したシート等が挙げられる。これらのうち、取り扱い性等の観点から、特に紙、織布、不織布が好ましい。多孔質フィルムは、投錨性向上、貼付製剤全体の柔軟性及び貼付操作性等の点から、厚み10～200 μm の範囲のものが採用される。プラスタータイプや粘着テープタイプのような薄手の貼付製剤の場合、10～100 μm の範囲のものが採用される。

[0034] また、多孔質フィルムとして織布や不織布を用いる場合、目付量を好ましくは5～30 g/m^2 、より好ましくは6～15 g/m^2 とするのがよい。最も好適な支持体としては、厚さ1.5～6 μm のポリエステルフィルム(好ましくは、ポリエチレンテレフタレートフィルム)と、目付量6～15 g/m^2 のポリエステル(好ましくは、ポリエチレンテレフタレート)製不織布との積層フィルムが挙げられる。

[0035] 貼付製剤は、使用時まで粘着剤層の粘着面を保護するために、粘着面を剥離ライナーで積層することが望ましい。剥離ライナーとしては、剥離処理され、十分に軽い

剥離力を確保できれば特に限定されるものではないが、例えば粘着剤層との接触面にシリコン樹脂、フッ素樹脂等を塗布することによって剥離処理が施された、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレンテレフタレート等のフィルム、上質紙、グラシン紙等の紙、又は上質紙若しくはグラシン紙等とポリオレフィンとのラミネートフィルム等が用いられる。剥離ライナーの厚みは、好ましくは10～200 μm 、より好ましくは25～100 μm である。

- [0036] 剥離ライナーとしては、バリアー性、価格等の点から、ポリエステル(特に、ポリエチレンテレフタレート)樹脂からなるものが好ましい。さらに、この場合、取り扱い性の点から、25～100 μm 程度の厚みを有するものが好ましい。

貼付製剤の形状としては特に限定されず、例えば、テープ状、シート状を含む。

貼付製剤は、例えば、分子量の異なる2種のポリイソブチレン、タッキファイヤー、有機液状成分及びビソプロロールをトルエン等の適当な溶媒に溶解し、得られた粘着剤溶液(粘着剤層形成用組成物、以下同じ)を剥離ライナー上に塗布、乾燥して粘着剤層を形成し、そして粘着剤層上に支持体を積層することで製造することができる。また、例えば、上記粘着剤溶液を支持体に直接塗布、乾燥して支持体上に粘着剤層を形成することで製造することができる。なお、粘着剤層を形成する際に粘着剤溶液を一度に厚く塗布すると均一に乾燥することが困難な場合があるため、粘着剤層の厚みを十分なものにするために、2度以上に分けて塗工してもよい。

- [0037] 貼付製剤は、使用前まで包装体で密封して保存又は運搬することが好ましい。包装方法としては、例えば、1枚の貼付製剤、あるいは数枚重ねた貼付製剤を包装材料に包装し、その周辺をヒートシールして密封する方法が挙げられる。この包装材料は、例えば、シート状又はフィルム状のものが挙げられ特に限定されるものではないが、包装の容易さや気密性の観点からヒートシール可能なものが望ましい。具体的には、ポリエチレン、アイオノマー樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-ビニルアルコール共重合体、ポリアクリロニトリル系共重合体、ポリビニルアルコール系共重合体等のヒートシール性を有するプラスチックシートを用いた包装材料が適している。特に、貼付製剤に含有される活性成分であるビソプロロールの外気による汚染や酸化分解を防止するためには、ポリエステルフィルムや金属箔等のガス不透過性

フィルムを積層したものをを用いることが好ましい。また、この包装材料としては、厚さ10～200 μm のものが用いられる。上記包装材料の最内層にバリア性の高いポリアクリロニトリル系共重合体を用いたものがより好ましい。さらに、貼付製剤の側面からの粘着成分の流れ出し等が起こった場合、包装体からの取り出し等の取り扱い性の悪化が懸念されるため、包装材料にエンボス加工を施したり、前述のライナー部分を貼付製剤より若干大きくするドライエッジ加工、接触面積が小さくなるように加工したブリスター成型等の包装形態を工夫することが好ましい。

[0038] 貼付製剤は、使用直前に上記包装体を破る等して取り出し、剥離ライナーを剥がして露出した粘着面を皮膚面に貼付して使用することができる。

貼付製剤の用法は、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常成人に対してビソプロロールを、好ましくは0.1～50mg、より好ましくは1～20mgを含有する貼付製剤を皮膚に1日～2日で1回程度貼付する。

実施例

[0039] 以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を限定するものではない。なお、実施例等で使用する略称は以下のとおりである。

[0040] BSP:ビソプロロール

B200:Oppanol(R)B200(BASF) ポリイソブチレン 粘度平均分子量4,000,000

B150:Oppanol(R)B150(BASF) ポリイソブチレン 粘度平均分子量2,600,000

B12:Oppanol(R)B12(BASF) ポリイソブチレン 粘度平均分子量55,000

6H:HIMOL6H(日本石油化学(株)) ポリイソブチレン 粘度平均分子量60,000

SIS:クレイトンD-1107CS(クレイトンポリマー・ジャパン(株)) スチレン-イソプレネースチレンゴム

P140:ARKON(R)P-140(荒川化学(株)) タッキファイヤー 脂環族飽和炭化水素樹脂 軟化点140℃

P100:ARKON(R)P-100(荒川化学(株)) タッキファイヤー 脂環族飽和炭化水素樹脂 軟化点100℃

IPM:CRODAMOL IPM(クロダ ジャパン(株)) ミリスチン酸イソプロピル

DDO:和光純薬工業(株) 1-ドデカノール

[0041] (実施例1～9及び比較例1～3)

表1に記載の配合割合にしたがって粘着剤層形成用組成物の粘稠トルエン溶液を調製し、得られた溶液をシリコーン剥離処理を施したポリエチレンテレフタレート(PET)製ライナー(厚さ75 μ m)上に、乾燥後の厚みが80 μ mとなるように塗布し、これを熱風循環式乾燥機中で100℃、5分間乾燥して粘着剤層を形成した。この粘着剤層を、厚さ2 μ mのPETフィルムと、12g/m²のPET不織布との積層フィルムの不織布側に貼り合わせ、シート状の貼付製剤を得た。この積層体のPET製ライナーを剥離し、露出した粘着剤面に、さらに上記と同様の組成、厚みの粘着剤層を1層又は2層積層して粘着剤層の厚みが160 μ m又は240 μ mの貼付製剤を得た。なお、表1に記載の各成分の配合量は、粘着剤層形成用組成物の全重量基準の割合(重量%)である。

[0042] (比較例4)

表1の比較例4に記載の配合割合にしたがって粘着剤層形成用組成物の粘稠トルエン溶液を調製し、得られた溶液をシリコーン剥離処理を施したポリエチレンテレフタレート(PET)製ライナー(厚さ75 μ m)上に、乾燥後の厚みが80 μ mとなるように塗布し、これを熱風循環式乾燥機中で100℃、5分間乾燥して粘着剤層を形成した。この粘着剤層を、厚さ2 μ mのPETフィルムと、12g/m²のPET不織布との積層フィルムの不織布側に貼り合わせ、シート状の貼付製剤を得た。

[0043] (比較例5)

不活性ガス雰囲気下、アクリル酸2-エチルヘキシル95重量部、アクリル酸5重量部及び過酸化ベンゾイル0.2重量部を酢酸エチル中、60℃にて溶液重合させてアクリル粘着剤の溶液を調製した。このアクリル粘着剤50重量部(固形分)、ミスチン酸イソプロピル40重量部及びビソプロロール10重量部を容器中で均一になるように混合攪拌を行い、エチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレート0.3重量%(対粘着剤固形分)を添加し、酢酸エチルで粘度調整した。得られた溶液をシリコーン剥離処理を施したポリエチレンテレフタレート(PET)製ライナー(厚さ75 μ m)上に、乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布し、これを熱風循環式乾燥機中で100℃、5分間乾燥して粘着剤層を形成した。この粘着剤層を、厚さ2 μ mのPETフィルムと、1

	BSP	アクリル 粘着剤	SIS 粘着剤	ポリイソブチレン		タック ファイヤー	脂肪酸 エステル	長鎖 アルコール	粘着剤層 の厚さ (μ m)	BSP 含有量 (mg/cm ²)
				第1	第2					
実施例 1	1.4	—	—	B200 23.3	6H 17.8	P140 27.5	IPM 30	— —	160	0.25
実施例 2	2	—	—	B200 23.8	6H 18.2	P140 28	IPM 23	DDO 5	160	0.32
実施例 3	2	—	—	B200 22.8	6H 17.4	P140 26.8	IPM 28	DDO 3	160	0.32
実施例 4	1.4	—	—	B150 16.7	6H 20.1	P100 26.8	IPM 35	— —	240	0.34
実施例 5	1.8	—	—	B150 19.2	6H 27	P100 27	IPM 25	— —	160	0.29
実施例 6	1.8	—	—	B150 18	6H 25.1	P100 25.1	IPM 30	— —	160	0.29
実施例 7	1.4	—	—	B200 13.8	B12 27.4	P140 27.4	IPM 30	— —	160	0.23
実施例 8	1.4	—	—	B200 20.6	B12 6.8	P140 41.2	IPM 30	— —	160	0.23
実施例 9	3	—	—	B200 18.6	B12 0	P140 43.4	IPM 35	— —	160	0.48
比較例 1	0	—	—	B150 19.7	6H 27.4	P100 27.4	IPM 25.5	— —	160	0
比較例 2	2	—	—	B150 29.4	6H 29.4	P100 39.2	— —	— —	80	0.16
比較例 3	2	—	—	B150 36.5	6H 36.5	— —	IPM 25	— —	80	0.16
比較例 4	2	—	30	— —	— —	P100 40	IPM 28	— —	80	0.16
比較例 5	10	50	—	— —	— —	— —	IPM 40	— —	40	0.36

[0045] 実施例1～3及び比較例5で得られた貼付製剤を用いて、ヘアレスマウス背部摘出皮膚透過性について試験を行なった。

[0046] <試験方法>

直径16mm φの円形状に切断した上記貼付製剤を、ヘアレスマウス背部摘出皮膚の角質層面に貼り付け、フランツの透過セルに真皮層側を装着し、レセプター液に32℃のリン酸緩衝化生理食塩液(pH7.4)を用いて試験した。一定時間ごとにレセプター液をサンプリングし、サンプリング液中のビソプロロール量をHPLC法にて定量し、12時間目までの累積透過量を算出した。12時間皮膚移行率は12時間の透過試験終了後の貼付製剤を回収し、貼付製剤中の残存ビソプロロールをメタノール又はテトラヒドロフランで抽出し、HPLC法にて残存ビソプロロール量を定量した。この残存ビソプロロール量から12時間の透過試験後に減少したビソプロロール量を求め、初期のビソプロロール量に対する百分率で算出した。試験結果を表2に示す。

[0047] [表2]

	12h 累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	12h 皮膚移行率 (%)
実施例 1	2 2 0	9 3
実施例 2	2 9 0	9 1
実施例 3	3 0 5	9 4
比較例 5	7 4	2 1

[0048] 実施例1～3では貼付製剤中の薬物の9割以上が皮膚へ移行しており、透過性も高く、薬物の利用率も高いことが確認された。一方、アクリル粘着剤を用いた比較例5では透過性が低くなった。

[0049] 実施例4～6及び比較例1で得られた貼付製剤を用いてウサギ皮膚一次刺激試験を行なった。なお、ウサギ皮膚一次刺激試験はDraze法にしたがって実施した。試験

結果を表3に示す。

[0050] [表3]

	P.I.I
実施例4	0.8(弱い皮膚刺激)
実施例5	1.1(弱い皮膚刺激)
実施例6	1.5(弱い皮膚刺激)
比較例1	1.5(弱い皮膚刺激)

[0051] 実施例4～6のいずれの貼付製剤もP.I.Iが2以下で弱い刺激物の範疇にあり、プラセボテープの比較例1と比べても差は見られなかった。これにより、本実施例の貼付製剤は、皮膚刺激性が低いことが確認された。

[0052] 実施例1～9及び比較例2～4で得られた貼付製剤を用いて、タック感、凝集力及びブリード状態について試験を行なった。試験結果を表4に示す。

[0053] <試験方法>

(1)タック感

実施例1～9及び比較例2～4で得られた貼付製剤の剥離ライナーを剥離後、粘着剤層の露出面を指で触った際のタックを次の指標で評価した。

○:タックは十分にあり、接着した。

×:タックはなく、十分に接着しなかった。

(2)凝集性

実施例1～9及び比較例2～4で得られた貼付製剤の剥離ライナーを剥離後、粘着

剤層の露出面を指で触った際の粘着剤層の凝集性を次の指標で評価した。

○：糸曳きはなく、指に糊残りしなかった。

×：糸曳きがひどく、指に糊残りした。

※：接着しなかったため、凝集力は分からなかった。

(3) ブリード状態

実施例1～9及び比較例2～4で得られた貼付製剤の剥離ライナーを剥離し、剥がした剥離ライナーに液状物が付着しているか否かを以下の判定基準にて判定した。

○：剥離ライナーに液状物が付着していない。

×：剥離ライナーに液状物が付着している。

[0054] [表4]

	タツク感	凝集性	ブリード状態
実施例 1	○	○	○
実施例 2	○	○	○
実施例 3	○	○	○
実施例 4	○	○	○
実施例 5	○	○	○
実施例 6	○	○	○
実施例 7	○	○	○
実施例 8	○	○	○
実施例 9	○	○	○
比較例 2	×	※	×
比較例 3	×	※	○
比較例 4	○	×	○

- [0055] 表4の結果から、有機液状成分やタッキファイヤーがないとタック(接着性)がなくなることが確認された。また、SIS粘着剤ではタックはあるものの凝集力が低く、指に糊残りが確認された。
- [0056] 実施例1～3及び比較例5で得られた貼付製剤を用いて、保存安定性について試験を行なった。試験結果を表5に示す。
- [0057] <試験方法>
- 実施例1～3及び比較例5で得られた貼付製剤を、PET／Al／ハイトロン包材にて包装し、40℃で2ヶ月間保存した。次いで、保存期間後のビソプロロール量をHPLC法にて定量し、初期のビソプロロール量に対する、保存後のビソプロロール量を百分率で算出した。
- [0058] [表5]

	保存後の BSP 量 (%)
実施例 1	9 8 . 9
実施例 2	9 9 . 5
実施例 3	9 9 . 1
比較例 5	9 1 . 6

- [0059] 実施例1～3の貼付製剤は保存安定性が良好であるが、アクリル粘着剤を用いた比較例5の貼付製剤は保存安定性が低いことが確認された。
- 本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明ら

かである。

本出願は、2005年9月9日出願の日本特許出願(特願2005-262559号)、及び2006年8月31日出願の日本特許出願(特願2006-235270)、に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

産業上の利用可能性

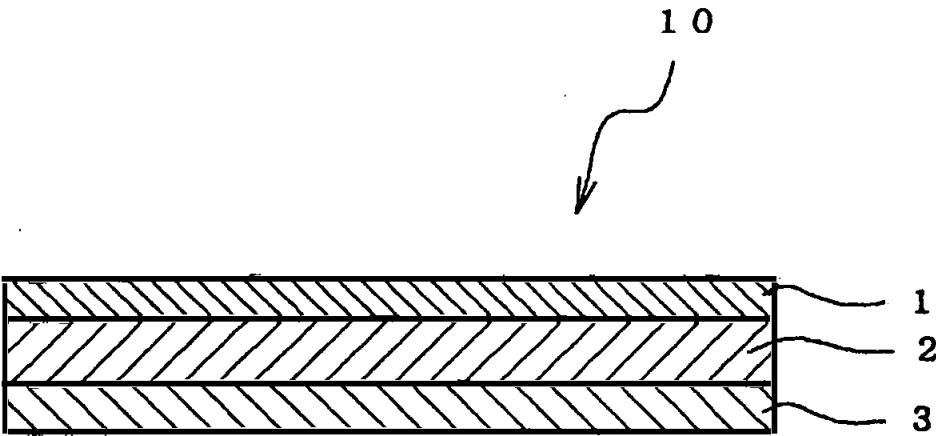
[0060] 本発明は、皮膚面に対して刺激性が少なく、製剤中でのビソプロロールの安定性に優れ、更に薬理的に有効量のビソプロロールを生体内へ持続的に投与可能な貼付製剤を提供する。

請求の範囲

- [1] 支持体の片面に、ビソプロロール、ポリイソブチレン、タッキファイヤー、並びにポリイソブチレン及びタッキファイヤーと相溶可能な有機液状成分を含有する粘着剤層を含有する、ビソプロロール含有貼付製剤。
- [2] 当該貼付製剤の貼付面積当たりにおけるビソプロロールの含有割合が $0.1 \sim 1 \text{ mg/cm}^2$ である、請求項1記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [3] 粘着剤層の全重量におけるビソプロロールの含有割合が $0.5 \sim 5$ 重量%である、請求項1記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [4] 粘着剤層の全重量における有機液状成分の含有割合が $20 \sim 40$ 重量%である、請求項1～3のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [5] 有機液状成分として脂肪酸アルキルエステルを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [6] 有機液状成分として脂肪酸アルキルエステルと長鎖アルコールとを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [7] 脂肪酸アルキルエステル(A)と長鎖アルコール(B)との配合割合が重量比(A:B)で $1:0 \sim 1:0.5$ である、請求項6記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [8] 脂肪酸アルキルエステルがミリスチリン酸イソプロピルである、請求項5～7のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [9] ポリイソブチレンが分子量の異なる2種以上のポリイソブチレンを含む、請求項1～8のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [10] ポリイソブチレンが第1のポリイソブチレンと、該第1のポリイソブチレンよりも分子量の低い第2のポリイソブチレンを含む、請求項1～9のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [11] 第1のポリイソブチレンの粘度平均分子量が $1,800,000 \sim 5,500,000$ であり、第2のポリイソブチレンの粘度平均分子量が $40,000 \sim 85,000$ である、請求項10記載のビソプロロール含有貼付製剤。
- [12] 第1のポリイソブチレン(C)と、第2のポリイソブチレン(D)との配合割合が重量比(C:D)で $1:0.1 \sim 1:3$ である、請求項10又は11記載のビソプロロール含有貼付製剤

- 。
- [13] タッキファイヤーが脂環族飽和炭化水素樹脂である、請求項1～12のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
 - [14] タッキファイヤーの軟化点が90～150℃である、請求項1～13のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。
 - [15] 粘着剤層の全重量に占めるタッキファイヤーの含有割合が15～55重量%である、請求項1～14のいずれか一項に記載のビソプロロール含有貼付製剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/138(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/138, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/32, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS/CAPLUS/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2005/011662 A1 (HISAMITSU PHARM CO., LTD., JP), 10 February, 2005 (10.02.05), Par. No. [0029]; example 6; comparative example 1; Claims (Family: none)	1-8, 13-15 9-12
Y	JP 10-152434 A (NITTO DENKO CORP.), 09 June, 1998 (09.06.98), Claims; Par. Nos. [0014], [0018] & WO 98/13035 A1	9-12
Y	JP 2002-187836 A (OISHI KOSEIDO KABUSHIKI KAISHA), 05 July, 2002 (05.07.02), Claims; Par. Nos. [0006] to [0008] (Family: none)	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 October, 2006 (04.10.06)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2006 (17.10.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317764

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/072716 A1 (HISAMITSU PHARM CO., LTD., JP), 11 August, 2005 (11.08.05), Claims (Family: none)	1-15
Y	JP 2003-313122 A (NITTO DENKO CORP.), 06 November, 2003 (06.11.03), Claims (Family: none)	1-15
A	JP 03-127727 A (SEKISUI CHEM IND CO., LTD.), 30 May, 1991 (30.05.91), (Family: none)	1-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/138(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/138, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/32, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS/Caplus/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2005/011662 A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD, JP) 2005.02.10, [0029], [実施例6], [比較例1], 特許請求の範囲	1-8, 13-15
Y	(ファミリーなし)	9-12
Y	JP 10-152434 A (NITTO DENKO CORP) 1998.06.09, 特許請求の範囲, [0014], [0018] & WO 98/13035 A1	9-12
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 04.10.2006	国際調査報告の発送日 17.10.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 長部 喜幸 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3437

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-187836 A (OISHI KOSEIDO KK) 2002.07.05, 特許請求の範囲, 【0006】 - 【0008】 (ファミリーなし)	1-15
Y	WO 2005/072716 A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD, JP) 2005.08.11, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-15
Y	JP 2003-313122 A (NITTO DENKO CORP) 2003.11.06, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-15 1-15
A	JP 03-127727 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD) 1991.05.30, (ファミリーなし)	

PREPARACION FARMACEUTICA ADHESIVA QUE CONTIENE
BISOPROLOL

DESCRIPCION

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol para hacer que el organismo absorba en forma continua el bisoprolol a través de la piel.

Estado de la técnica

El bisoprolol, que es un antagonista del receptor β_1 altamente selectivo en el nervio simpático, se utiliza para mejorar la hipertensión esencial, la angina de pecho y la arritmia, y su fumarato se utiliza en forma de comprimidos para la administración por vía oral.

Por otro lado, como preparación farmacéutica para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediante la administración de un fármaco al cuerpo vivo, una preparación que se absorbe por vía percutánea atrajo enormemente la atención en los últimos años, dado que se pueden evitar el metabolismo del fármaco con un efecto inicial que pasa a través del hígado y una variedad de efectos colaterales, y que el fármaco puede administrarse durante períodos prolongados. Entre ellos, se ha desarrollado crecientemente una preparación adhesiva que se absorbe por vía percutánea, donde una capa adhesiva que contiene una droga es adherida a la superficie de la piel, dado que la operación del suministro es fácil y la dosis puede ser controlada estrictamente. Se requiere que dicha preparación adhesiva posea las características de: liberación del fármaco desde una capa adhesiva (permeabilidad transdérmica), estabilidad del fármaco contenido en una capa adhesiva durante un día (se evita la disminución del contenido del fármaco), pegajosidad sobre la superficie de la piel (capacidad de adherencia), fuerza cohesiva apropiada para no dejar pasta sobre la superficie de la piel (se evita que la pasta quede después de despegar el protector), escasa irritación de la piel (seguridad), y otras; de esta manera, es necesario desarrollar una preparación farmacéutica adhesiva que satisfaga las citadas características, según el tipo de fármaco.

En cuanto a la preparación farmacéutica que se absorbe en forma percutánea, el Documento de Patente 1 revela una preparación adhesiva que contiene éter metiltiometílico de mentol para mejorar la permeabilidad transdérmica de una sustancia fisiológicamente activa, por ejemplo, bisoprolol. En el Documento de Patente 2 se indica que el agregado de un tercer ingrediente, poli-vinilpirrolidona, a una mezcla de una goma en particular y ácido poliacrílico en una preparación adhesiva, tiene la capacidad de aumentar la solubilidad del fármaco sin que se produzcan efectos adversos en cuanto a la tasa de administración de dicho fármaco, donde el ejemplo de fármaco que se contempla es bisoprolol. En estos documentos de patente, sin embargo, sólo se da como ejemplo de fármaco el bisoprolol, y no se hicieron consideraciones en cuanto a la preparación adhesiva orientada a la administración de bisoprolol dado que no se realizaron suficientes análisis de la interacción mutua de bisoprolol con un adhesivo propiamente. Además, en el Documento de Patente 3 se propone una preparación farmacéutica adhesiva que se absorbe por vía percutánea que comprende bisoprolol en un adhesivo de tipo acrílico. En esta preparación, sin embargo, es difícil decir que la estabilidad del fármaco y la irritación de la piel causada por el fármaco se hayan investigado en la medida suficiente, lo cual deja lugar a que se realicen mejoras.

Documento de Patente 1: JP-A-11-29496

Documento de Patente 2: JP-T-09-511987

Documento de Patente 3: JP-A-2003-313122

Descripción de la invención

[Problemas que se resolverán a través de la invención]

La presente invención se concretó en vista de la situación que se presenta en la actualidad, y ésta se propone resolver los problemas mediante una preparación farmacéutica adhesiva que cause menos irritación a la superficie de la piel, mantenga una excelente estabilidad del bisoprolol en la preparación y permita la administración continua de una cantidad con eficacia terapéutica o profiláctica de bisoprolol en el cuerpo vivo.

[Medios para resolver los problemas]

Los inventores trabajaron con ahínco para resolver los problemas citados, y encontraron que puede obtenerse una preparación adhesiva adecuada para la administración de bisoprolol si se constituye una composición que contenga un cierto ingrediente en la capa adhesiva de la preparación. La invención se completó de esta manera.

Es decir, que la invención se describe de la siguiente manera.

1. Una preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, que comprende un soporte y una capa adhesiva en un lado del soporte, donde la capa adhesiva contiene bisoprolol, poliisobutileno, un promotor de la pegajosidad y un ingrediente orgánico líquido compatible con el poliisobutileno y el promotor de la pegajosidad.

2. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en el punto 1, donde el contenido de bisoprolol por superficie adhesiva de la preparación adhesiva es de 0,1 a 1 g/cm².

3. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en el punto 1, donde el contenido de bisoprolol por peso total de la capa adhesiva es de 0,5 a 5 % en peso.

4. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 3, donde el contenido del ingrediente orgánico líquido por peso total de la capa adhesiva es de 20 a 40 % en peso.

5. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 4, que contiene un éster alquílico de ácidos grasos a modo del ingrediente orgánico líquido.

6. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 4, que contiene un éster alquílico de ácidos grasos y un alcohol de cadena larga a modo del ingrediente orgánico líquido.

7. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en el punto 6, donde la proporción en peso del éster alquílico de ácidos grasos (A) respecto del alcohol de cadena larga (B) es de entre 1:0 y 1:0,5 (A:B).

8. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 5 a 7, donde el éster alquílico de ácidos grasos es miristato de isopropilo.

9. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 8, donde el poliisobutileno contiene dos o más clases de poliisobutilenos que tienen diferente peso molecular.

10. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 9, donde el poliisobutileno comprende un primer poliisobutileno y un segundo poliisobutileno que tiene un peso molecular más bajo que el primer poliisobutileno.

11. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en el punto 10, donde el peso molecular promedio en viscosidad del primer poliisobutileno es de entre 1.800.000 y 5.500.000, y el peso molecular promedio en viscosidad del segundo poliisobutileno es de entre 40.000 y 85.000.

12. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en el punto 10 u 11, donde la proporción en peso del primer poliisobutileno (C) respecto del segundo poliisobutileno (D) es de entre 1:0,1 y 1:3 (C:D).

13. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 12, donde el promotor de la pegajosidad es una resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos.

14. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 13, donde el punto de reblandecimiento del promotor de la pegajosidad es de 90 a 150° C.

15. La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se describe en cualquiera de los puntos 1 a 14, donde el contenido del promotor de la pegajosidad por peso total de la capa adhesiva es de 15 a 55% en peso.

En la presente invención, el contenido de los ingredientes respectivos que constituyen la capa adhesiva se ajusta adecuadamente, de modo que la cantidad total sea del 100% en peso. En este sentido, las ejemplificaciones que se describen en la presente no limitan la invención.

[Efectos de la invención]

Según la invención, se puede proporcionar una preparación farmacéutica adhesiva que tiene buenas propiedades adhesivas, que provoca menos irritación de la piel, que prácticamente no causa dolor en el momento del desprendimiento o retiro de la superficie de la piel y que no deja pasta. Según la preparación adhesiva de la invención, el bisoprolol se mantiene de manera altamente estable en la preparación y se puede administrar en forma continua una cantidad con eficacia terapéutica o profiláctica de bisoprolol en el cuerpo vivo a través de la superficie de la piel.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un corte transversal donde se puede observar un modo para poner en práctica la invención en las preparaciones adhesivas que contienen bisoprolol.

Explicación de las referencias numéricas

1: soporte; 2: capa adhesiva; 3: protector desprendible; 10: preparación farmacéutica adhesiva.

[Mejor modo de poner en práctica la invención]

En adelante, se explicará la invención con mayor grado de detalle en conjunto con el modo preferido para ponerla en práctica. En la "Descripción de los dibujos", se utilizan los mismos símbolos para identificar los mismos elementos, a fin de evitar que se reitere la explicación. Por motivos de conveniencia de la ilustración, las dimensiones y proporciones no necesariamente coinciden con la explicación.

La Figura 1 muestra un corte transversal donde se puede observar un modo de poner en práctica la invención en una preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol (a la que en adelante se hace referencia simplemente como "preparación adhesiva"). La preparación adhesiva 10 comprende un soporte 1, una capa adhesiva 2 laminada sobre una superficie del soporte 1, y un protector desprendible 3 laminado sobre la capa adhesiva 2. La capa adhesiva 2 se caracteriza porque contiene bisoprolol, poliisobutileno, promotor de la pegajosidad, al igual que un ingrediente orgánico líquido compatible con el poliisobutileno y promotor de la pegajosidad.

El bisoprolol contenido en la capa adhesiva de la preparación adhesiva ya se identificó como preparación oral. En caso de comprimidos, se encuentra contenido en forma de sales de adición de ácido, tal como el fumarato de bisoprolol. El bisoprolol que se utiliza en la invención incluye sales farmacéuticamente aceptables además de una forma libre (base libre) de bisoprolol. Por lo tanto, es conveniente para la invención que el bisoprolol en una forma libre con buena permeabilidad transdérmica se encuentre contenido en la capa adhesiva dado que el bisoprolol en una forma de sal es menos permeable transdérmicamente que la forma libre, si bien el bisoprolol en forma de sal puede estar contenido en la capa adhesiva. El poliisobutileno de la capa adhesiva aumenta favorablemente no sólo la adherencia, sino también la capacidad de liberación del bisoprolol. Sumado a ello, el ingrediente orgánico líquido que contiene funciona de manera favorable para aumentar la permeabilidad transdérmica. Igualmente, el promotor de la pegajosidad contenido en la capa adhesiva aumenta favorablemente la capacidad de adherencia a la piel. Por lo tanto, la preparación adhesiva de la invención que contiene bisoprolol en forma libre es favorable en cuanto a la liberación de bisoprolol, la adherencia a la piel y la permeabilidad transdérmica debido a contiene una forma libre de bisoprolol, poliisobutileno, promotor de la pegajosidad y un ingrediente orgánico líquido, con lo cual cuando la preparación adhesiva se aplica a la piel, en una forma de realización preferida, es posible que al menos el 70% de bisoprolol contenido en la preparación ingrese al organismo vivo. De esta manera, la preparación adhesiva de la invención se caracteriza porque comprende una composición donde la disponibilidad del fármaco contenido en la capa adhesiva es muy elevada.

El contenido de bisoprolol por superficie adhesiva en la preparación se encuentra preferentemente en el orden de 0,1 a 1 mg/cm²; con mayor preferencia de 0,1 a 0,8 mg/cm²; aún con mayor preferencia de 0,1 a 0,5 mg/cm². Cuando el contenido de bisoprolol es menor que 0,1 mg/cm², a veces es difícil obtener un efecto farmacológico suficiente; por otro lado, cuando el contenido supera 1 mg/cm², es probable que se produzca una irritación de la piel causada por el fármaco.

El contenido de bisoprolol por cantidad total de la capa adhesiva se encuentra

preferentemente en el orden de entre 0,5 y 5 % en peso; con mayor preferencia de entre 0,5 y 4% en peso; aún con mayor preferencia entre 0,5 y 3% en peso. Cuando el contenido de bisoprolol es menor que 0,5 % en peso, es probable que no se obtenga el efecto farmacológico suficiente. Por otro lado, cuando excede del 5 % en peso, el bisoprolol a veces exuda de la capa adhesiva y produce un flujo, lo cual reduce la adherencia a la piel.

El ingrediente orgánico líquido significa un orgánico líquido que se agrega al bisoprolol, y no se prevén limitaciones en la medida en que sea compatible con el poliisobutileno y el promotor de la pegajosidad. En cuanto al ingrediente orgánico líquido, es preferible emplear un éster alquílico de ácidos grasos o un alcohol de cadena larga, dado que contribuyen en gran medida a mejorar la permeabilidad de bisoprolol y mejorar la solubilidad de éste en la capa adhesiva. El ingrediente orgánico líquido puede utilizarse solo o en combinación con dos o más especies.

El éster alquílico de ácidos grasos comprende, por ejemplo, aquellos derivados de un ácido graso superior de 12 a 16 átomos de carbono; con preferencia de 12 a 14 átomos y un alcohol primario inferior de 1 a 4 átomos de carbono. El ácido graso superior incluye, con preferencia, ácido láurico (C12), ácido mirístico (C14), ácido palmítico (C16) y, con mayor preferencia, ácido mirístico. El alcohol primario incluye alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico y demás similares y, preferentemente, alcohol isopropílico. De esta manera, el éster alquílico de ácidos grasos más preferido es miristato de isopropilo, que se puede utilizar para mejorar la absorción y mejorar la solubilidad del bisoprolol en un nivel muy elevado.

El alcohol de cadena larga incluye alcoholes saturados o insaturados de 12 a 28 átomos de carbono; con preferencia 12 a 24 átomos de carbono. Como alcohol de cadena larga, se usa preferentemente un alcohol saturado para preservar la estabilidad. Del mismo modo, como alcohol de cadena larga, se ejemplifica alcohol de cadena recta o ramificada, y se pueden utilizar en forma de una mezcla. El alcohol de cadena recta incluye 1-dodecanol, 1-tetradecanol, 1-hexadecanol, alcohol estearílico y demás similares; pero particularmente se prefiere el 1-dodecanol porque

es superior en cuanto a la compatibilidad con el poliisobutileno y la estabilidad del bisoprolol.

Si bien el efecto citado puede lograrse en la medida suficiente con el empleo de un éster alquílico de ácidos grasos solo a modo de ingrediente líquido orgánico, es preferible utilizar un éster alquílico de ácidos grasos combinado con un alcohol de cadena larga, dado que la permeabilidad y la solubilidad del bisoprolol y la adherencia de la capa adhesiva a la piel mejoran en gran medida. La proporción en la composición (A/B) de éster alquílico de ácidos grasos (A) respecto del alcohol de cadena larga es preferentemente de 1:0 a 1:0,5; con mayor preferencia de 1:0 a 1:0,4; y aún con mayor preferencia de 1:0,05 a 1:0,4 en peso (A/B). Cuando la proporción del alcohol de cadena larga (B) está por encima del límite superior, es probable que la mejora de la permeabilidad en alto nivel no se puede mantener fácilmente, ya que disminuye relativamente la proporción del alquilo de ácido graso (A).

Tal como se dijo, el ingrediente orgánico líquido en muchos casos funciona eficazmente como mejorador de la permeabilidad, donde el mayor contenido de ingrediente orgánico líquido es eficaz para mejorar la permeabilidad transdérmica. Es decir, el ingrediente orgánico líquido que se encuentra abundantemente en la capa adhesiva proporciona una composición cuya permeabilidad transdérmica aumenta o puede controlarse fácil y rápidamente; puede considerarse que dicha composición en forma de un adhesivo es ideal para las preparaciones farmacéuticas adhesivas. En este sentido, el agregado de un ingrediente orgánico líquido a la capa adhesiva proporciona una flexibilidad apropiada y la adherencia de la piel con la capa adhesiva.

El contenido del ingrediente orgánico líquido por cantidad total de la capa adhesiva es, con preferencia, de 20 a 40 % en peso; con mayor preferencia de 25 a 38 % en peso. Cuando el contenido del ingrediente orgánico líquido es menor que el 20 % en peso, el fármaco posiblemente exuda de la capa adhesiva y forma un flujo, lo cual posiblemente reduce la adherencia y dificulta el logro de la permeabilidad transdérmica suficiente. Cuando el contenido del ingrediente orgánico líquido supera el 40 % en peso, es probable que la propiedad cohesiva de la capa adhesiva

disminuya marcadamente y se destruya la cohesión.

La capa adhesiva puede contener sólo una clase de poliisobutileno o dos o más clases de poliisobutilenos de diferente peso molecular.

Cuando sólo se incluye una clase de poliisobutileno, el contenido de poliisobutileno por cantidad total de la capa adhesiva es, con preferencia, de entre 15 y 60 % en peso; con mayor preferencia, de 15 a 55% en peso. Cuando el contenido de poliisobutileno es menor que 15 % en peso, es difícil alcanzar fácilmente la propiedad cohesiva interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando el contenido supera el 60 % en peso, es probable que disminuyan la adherencia a la piel y la pegajosidad.

Cuando sólo se incluye una clase de poliisobutileno, el peso molecular promedio en viscosidad de poliisobutileno es, con preferencia, de entre 40.000 y 5.500.000; con mayor preferencia de entre 45.000 y 5.000.000, si bien no existe ninguna limitación en cuanto al peso molecular. Cuando el peso molecular promedio en viscosidad es menor que 40.000, es probable que se presenten dificultades para alcanzar la propiedad cohesiva interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando excede de 5.500.000, es probable que disminuyan la adherencia a la piel y la pegajosidad.

Para encarar las cuestiones relacionadas tanto con la apropiada cohesividad en la capa adhesiva y apropiada flexibilidad como con la irritación de la piel en la capa adhesiva, es preferible que la capa adhesiva contenga dos o más clases de poliisobutilenos con diferente peso molecular. En esta memoria, el término "dos o más clases de poliisobutilenos de peso molecular diferente" significa aquellos en los cuales existen los picos de distribución de peso molecular en dos o más áreas independientes, medidas mediante cromatografía por permeabilidad en gel (GPC). En general, el pico de distribución de peso molecular de cada poliisobutileno es único. Por lo tanto, "dos o más clases de poliisobutilenos de peso molecular diferente" contienen, por ejemplo, dos o más clases de poliisobutilenos que tienen diferente peso molecular promedio en viscosidad. En cuanto a los poliisobutilenos, es preferible que los poliisobutilenos comprendan de un primer poliisobutileno y un

segundo poliisobutileno cuyo peso molecular sea relativamente más bajo que el del primero de ellos. El primer poliisobutileno puede aportar a la capa adhesiva una propiedad cohesiva apropiada; y el segundo poliisobutileno puede aportar a la capa adhesiva tanto una flexibilidad adecuada como adherencia a la piel.

El peso molecular de los poliisobutilenos primero y segundo no se ve particularmente limitado, pero a fin de garantizar una buena adherencia y suficiente liberación de bisoprolol, el peso molecular promedio en viscosidad del primer poliisobutileno es, preferentemente, de entre 1.800.000 y 5.500.000; con mayor preferencia de entre 2.000.000 y 5.000.000; y el correspondiente al segundo poliisobutileno es, preferentemente, de entre 40.000 y 85.000; con mayor preferencia de entre 45.000 y 65.000. Cuando el peso molecular promedio en viscosidad del primer poliisobutileno es menor que 1.800.000, es probable que no se alcance fácilmente la propiedad cohesiva interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando supera el nivel de 5.500.000, es probable que disminuyan la adherencia a la piel y la pegajosidad. Cuando el peso molecular promedio en viscosidad del segundo poliisobutileno es menor que 40.000, es probable que se genere una sensación de pegajosidad en la capa adhesiva que ensucia la piel; por otro lado, cuando supera el nivel de 85.000, es probable que disminuyan la adherencia a la piel y la pegajosidad de la capa adhesiva. En este sentido, los poliisobutilenos primero y segundo pueden utilizarse, respectivamente, en combinaciones de dos o más tipos en los rangos arriba mencionados de peso molecular.

En esta memoria, el peso molecular promedio en viscosidad significa el valor que se obtiene mediante el cálculo de un valor J_0 según el índice de Staudinger del tiempo de flujo a través del capilar en un viscosímetro Ubbelohde que tiene como base una fórmula de Suhulz-Blaschke y la aplicación del valor J_0 a las siguientes fórmulas:

$$J_0 = \eta_{SP}/c (1 + 0,31 \eta_{SP}) \text{ (cm}^3/\text{g) (fórmula de Suhulz-Blaschke)}$$

$$\eta_{SP} = t/t_0 - 1$$

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

t_0 : tiempo de flujo del solvente (según la fórmula de corrección de Hagenbach-Couette)

c : la concentración de la solución (g/cm^3)

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

Mv : peso molecular promedio en viscosidad

Cuando la capa adhesiva comprende dos o más clases de poliisobutilenos de diferente peso molecular, el contenido total de poliisobutileno por cantidad total de la capa adhesiva es, preferiblemente, de entre 15 y 60 % en peso; con mayor preferencia de entre 15 y 55 % en peso. Cuando la cantidad total de poliisobutileno es menor que el 15 % en peso, es difícil alcanzar la propiedad cohesiva interna requerida para la capa adhesiva; por otro lado, cuando el contenido supera el 60 % en peso, es probable que disminuyan la adherencia a la piel y la pegajosidad.

Sumado a ello, cuando el poliisobutileno comprende 2 clases de poliisobutilenos de diferente peso molecular, la proporción de la composición (C:D) del primer poliisobutileno (C) respecto del segundo poliisobutileno (D) es, con preferencia, entre 1:0,1 y 1:3 en peso; con mayor preferencia entre 1:0,1 y 1:2,5; y aún con la mayor preferencia entre 1:0,3 y 1:2. Entre estos dos poliisobutilenos, cuando la proporción de la composición del segundo (D) excede el límite superior, es probable que disminuya en gran medida la propiedad cohesiva interna de la capa adhesiva; por otro lado, cuando está por debajo del límite inferior, es probable que disminuya en gran medida la adherencia a la piel.

El promotor de la pegajosidad que se habrá de emplear puede seleccionarse adecuadamente entre los que se conocen en el campo de las preparaciones farmacéuticas. El promotor de la pegajosidad incluye, por ejemplo: resina de petróleo, resina de terpeno, resina de rosina, resina de cumarona indeno, resina de estireno, resina de tipo estireno, resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos, y demás similares. En particular, se prefiere la resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos porque la estabilidad de preservación del fármaco es mucho mejor. En vista del logro de una buena pegajosidad y propiedad cohesiva, se prefieren los promotores de la pegajosidad que tienen un punto de reblandecimiento de entre 90 y

150° C; con preferencia de entre 95 y 145° C. Tal como se muestra en la invención, la preparación adhesiva que contiene una gran cantidad de ingrediente orgánico líquido, por ejemplo una resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos cuyo punto de reblandecimiento es menor que 90° C, tiene la tendencia de reducir la pegajosidad y la propiedad cohesiva de la capa adhesiva. Por otro lado, cuando el punto de reblandecimiento es mayor que 150° C, la capa adhesiva presenta la tendencia a endurecerse y se reduce la adherencia a la piel. En tal sentido, es posible elaborar una preparación adhesiva que tenga buena adherencia de piel, propiedad cohesiva y estabilidad del fármaco si se selecciona adecuadamente el tipo y punto de reblandecimiento del promotor de la pegajosidad y si se agrega un ingrediente orgánico líquido en grandes cantidades. En esta memoria, el punto de reblandecimiento significa un valor determinado con el método de anillo y bola.

La resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos incluye, por ejemplo, ARKON P-100, ARKON P-115, ARKON P-125, ARKON P-140, (Arakawa Chemical Industries) que se comercializan habitualmente, y otras sustancias similares.

Los promotores de la pegajosidad pueden utilizarse solos o combinados con dos o más especies. Cuando se utilizan en combinación con dos o más especies, pueden combinarse con aquellas resinas de distinto tipo o que tengan un punto de reblandecimiento diferente.

El contenido de promotor de la pegajosidad por cantidad total de la capa adhesiva se encuentra, con preferencia, en el orden del 15 al 55% en peso; con mayor preferencia en el orden de 20 a 50% en peso. Cuando el contenido del promotor de la pegajosidad es menor que el 15% en peso, en ciertos casos la pegajosidad y la propiedad cohesiva son deficientes; por otro lado, cuando es mayor que el 55% en peso, la capa adhesiva presenta la tendencia a endurecerse, con lo cual disminuye la adherencia a la piel.

La preparación farmacéutica adhesiva de la invención que comprende los ingredientes respectivos citados previamente tiene las características necesarias requeridas como preparación adhesiva para bisoprolol. Aun cuando el ajuste de las

características puede realizarse si se alteran el tipo y contenido de los respectivos ingredientes, se pueden agregar otros ingredientes fuera de los citados previamente.

Por ejemplo, a fin de mejorar en mayor grado la solubilidad del fármaco en la capa adhesiva disminuyendo la irritación de la piel de manera favorable, si se requiere, es posible agregar a la capa adhesiva un agente solubilizante que comprende un ingrediente orgánico líquido fuera de los citados. Puede emplearse cualquiera de los agentes solubilizantes en la medida en que sean bien compatibles con un adhesivo, se disuelvan en el fármaco en la medida suficiente, reduzcan la posibilidad de escape del bisoprolol (exudación) del ingrediente activo y no tengan efectos adversos sobre la adherencia y la liberación del fármaco. Específicamente, el agente solubilizante incluye ésteres de un ácido orgánico, tal como un ácido graso (por ejemplo, ácido oleico, ácido mirístico, ácido cáprico), o ácido dicarboxílico (por ejemplo, ácido adípico, ácido sebácico), con un alcohol que puede ser etanol, 2-propanol y demás similares; alcohol polihídrico, tal como glicerina, propilenglicol, y demás similares; o su di ó tri-éter; ésteres de alcohol polihídrico con un ácido orgánico, tal como triacetina; poliéteres, tal como polietilenglicol, polipropilenglicol, aceite de ricino polioxietilenado endurecido; y otros tal como el crotamitón.

Además, si se requiere, se puede agregar un agente de carga a la capa adhesiva para mejorar la propiedad cohesiva. Dicho agente de carga incluye, sin limitación, partículas finas inorgánicas, tales como sílice, óxido de titanio, óxido de zinc, óxido de magnesio, óxido de hierro, hidróxido de aluminio, talco, caolina, bentonita, sulfato de bario, carbonato de calcio y demás similares; partículas finas orgánicas, tales como lactosa, negro de carbono, polivinilpirrolidona, poliéster, poliolefina, poliuretano, poliamida, celulosas, resina de acrílo, y demás similares; y fibras, tales como, poliéster, poliolefina, poliuretano, poliamida, celulosas, resina de acrílo, vidrio y demás similares.

A fin de mejorar la adherencia a la piel, la pegajosidad y la flexibilidad, si se requiere, se puede agregar a la capa adhesiva un ablandador adecuado para aportarle a la capa adhesiva adecuadas adherencia a la piel y pegajosidad. Dicho ablandador incluye, sin limitación, una goma líquida, tal como polibuteno líquido o poliisopreno

líquido, en particular, un ingrediente líquido orgánico, tal como hidrocarburo líquido (por ejemplo, parafina líquida, escualano, escualeno), y demás similares. Sumado a ello, si se requiere, una parte o toda la superficie de la preparación adhesiva de la invención puede cubrirse con una cinta protectora para reforzar la adherencia a la piel y contribuir a mejorarla.

En la invención, cuando se usa el primer poliisobutileno en la capa adhesiva, es posible agregar una gran cantidad de ingrediente orgánico líquido, de modo que pueda ser obtenido en medida suficiente la mejora de la permeabilidad y el aumento de la solubilidad de los fármacos. De esta manera, es posible elaborar una preparación adhesiva donde se inhiba la disminución de la propiedad adhesiva y que no deje pasta sobre la piel. Del mismo modo, es posible lograr la mejora de la adherencia a la piel simultáneamente a la mejora de la propiedad cohesiva si se utiliza un promotor de la pegajosidad cuyo punto de reblandecimiento es mucho más elevado dentro del rango de temperaturas mencionado. En este sentido, la capa adhesiva usualmente tiene un espesor que va de los 30 a los 300 μm ; con preferencia entre 60 y 250 μm .

En cuanto al soporte, si bien no se presentan limitaciones específicas, se prefiere utilizar aquellos que son sustancialmente impermeables a los fármacos; es decir, un soporte que no provoque la reducción del contenido debido a que el ingrediente activo, bisoprolol, y los aditivos y lo similar se pierdan desde la parte posterior del soporte. El soporte incluye, por ejemplo, película de capa única, tales como poliéster, nylon, cloruro de polivinilideno, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, copolímero de etileno-acrilato de etilo, politetrafluoroetileno, resina de ionómeros, lámina de metal y demás similares, o su película laminada. Entre estos medios, a fin de mejorar la adherencia entre el soporte y la capa adhesiva (propiedad de anclaje), se prefiere utilizar una película laminada que se elabora mediante la laminación de una película plástica no porosa y una película porosa del material citado en un soporte. En ese caso, es conveniente formar la capa adhesiva en el lado de la película porosa.

Dicha película porosa incluye aquellas que funcionan de manera tal que

mejoran la propiedad de anclaje a la capa adhesiva, específicamente: papel, tela tejida, tela no tejida, paño tejido, láminas con poros producidos por medios mecánicos y demás similares. Entre estas películas, en vista de la facilidad de manipuleo, se prefieren en particular el papel, la tela tejida y la tela no tejida. La película porosa se emplea dentro del rango de espesor de 10 a 200 μm para mejorar la propiedad de anclaje, la flexibilidad de toda la preparación adhesiva y la facilidad de pegajosidad. En caso de una preparación adhesiva relativamente delgada, del tipo de yeso o cinta adhesiva, se emplean aquellas cuyo espesor oscila entre 10 y 100 μm .

Cuando se emplea tela tejida o tela no tejida como película porosa, el peso básico se establece, con preferencia, en el orden de 5 a 30 g/m^2 ; con mayor preferencia de 6 a 15 g/m^2 . El soporte que se prefiere en mayor grado es una película laminada que se elabora a partir de una película de poliéster que tiene un espesor de entre 1,5 y 6 μm (con preferencia, se trata de una película de tereftalato de polietileno) y una tela no tejida elaborada a base de poliéster (preferentemente a base de tereftalato de polietileno) que se encuentra en el orden de entre 6 y 15 g/m^2 como el peso básico.

Se considera conveniente que la superficie adhesiva de la preparación adhesiva se lamine con un protector desprendible a fin de proteger la superficie adhesiva de la capa adhesiva justo antes del uso. El protector desprendible, si bien no existe ninguna limitación en particular en la medida en que tenga una resistencia de desprendimiento suficiente cuando se aplica el desprendimiento, incluye, por ejemplo, una película tal como poliéster, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, tereftalato de polietileno y lo similar, papel, tal como papel de alta calidad o papel glassine; o una película de poliolefina laminada con papel de alta calidad o papel glassine, cuyo tratamiento de desprendimiento se realiza mediante la aplicación de resina de silicona o fluororesina sobre la superficie de contacto con la capa adhesiva. El espesor del protector desprendible, con preferencia, es de entre 10 y 20 μm ; con mayor preferencia de 25 a 100 μm .

Como protector desprendible se puede utilizar una película de poliéster (particularmente, tereftalato de polietileno), teniendo en cuenta su efecto barrera, su

costo y lo similar. Además, se prefiere que el espesor del protector sea de 25 a 100 μm , teniendo en cuenta la facilidad de manipuleo. La preparación adhesiva se utiliza como cinta o lámina, si bien no existe ningún tipo de limitación para su forma.

La preparación adhesiva puede elaborarse, por ejemplo, si se realiza lo siguiente: disolver dos tipos de poliisobutilenos de diferente peso molecular, un promotor de la pegajosidad, un ingrediente orgánico líquido y bisoprolol en un solvente adecuado, tal como tolueno; aplicar la solución adhesiva resultante (composición para formar una capa adhesiva, que en adelante se indica como "dicha" capa), en un protector desprendible; secarla para formar una capa adhesiva y luego laminar un soporte sobre la capa adhesiva. Como alternativa, por ejemplo, la solución adhesiva citada se aplica directamente al soporte y se seca para formar una capa adhesiva en el soporte. En esta operación, cuando la capa adhesiva se forma al aplicar una capa abundante de solución adhesiva de una vez, se dificulta el secado en forma pareja en algunos casos, por eso, es correcto repetir la operación de aplicación dos o más veces para proporcionar una capa adhesiva con el espesor suficiente.

Se prefiere que la preparación adhesiva se conserve o transporte en forma de un envase sellado que se abre justo antes del uso. Se puede envasar, por ejemplo, única lámina de preparación adhesiva o varias láminas de preparaciones adhesivas apiladas con un material de envase y luego termosellar en forma ceñida la periferia para cerrarlo. El material de envase incluye, por ejemplo, un material que forma una capa o que forma una lámina, pero no existen limitaciones específicas. En este caso, es conveniente un material que permite el termosellado en razón de la facilidad de envasado o hermeticidad. Dicho material de envase incluye, específicamente y preferentemente, aquellos que utilizan una lámina plástica termosellable, tal como polietileno, resina de ionómero, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-alcohol vinílico, copolímero del tipo poliacrilonitrilo, copolímero del tipo alcohol polivinílico y demás similares. En particular, a fin de evitar la contaminación u oxidación del ingrediente activo bisoprolol contenido en la preparación adhesiva por el contacto con el aire del ambiente, es preferible utilizar una película laminada

impermeable a los gases, tal como una película de poliéster o lámina de metal. El material de empaque que se utiliza tiene un espesor de entre 10 y 200 μm . Se prefiere en mayor medida utilizar una fuerte barrera de copolímero de tipo poliacrilonitrilo como material protector en la capa más interna del material de envase citado previamente. Además, es adecuado utilizar una forma de envasado que incluya el repujado del material de envase, el procesamiento del borde seco (lo que agranda ligeramente la parte del protector citado respecto de la preparación adhesiva) o el procesamiento de moldeo de un blister (que deja una pequeña área de contacto), dado que se teme que el manipuleo del envase, como cuando se saca del envase, empeore cuando se produce un escape del ingrediente activo desde el lado de la preparación adhesiva.

La preparación adhesiva puede sacarse del envase, por ejemplo, si se rasga el envase, justo antes del uso, se desprende el protector desprendible y la superficie adhesiva que queda expuesta se aplica sobre la piel.

En cuanto a las indicaciones de uso, la preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, con preferencia en un contenido de entre 0,1 a 50 mg; con mayor preferencia de 1 a 20 mg; usualmente puede aplicarse a la piel una vez por día o cada dos días, en el caso de un adulto, según la edad del paciente, peso corporal y otros parámetros.

Ejemplos

En adelante, la invención se explicará específicamente con relación a los Ejemplos, que no limitan la invención, en los cuales se utilizarán las siguientes abreviaciones.

BSP: bisoprolol

B200: poliisobutileno Oppanol (R) B200 (BASF),
peso molecular promedio en viscosidad: 4.000.000

B150: poliisobutileno Oppanol (R) B150 (BASF),
peso molecular promedio en viscosidad: 2.600.000

B12: poliisobutileno Oppanol (R) B12 (BASF),
peso molecular promedio en viscosidad: 55.000

- 6H: poliisobutileno HIMOL6H (Nippon Petrochemicals Co.),
peso molecular promedio en viscosidad: 60.000
- SIS: Clayton D-1107CS (Clayton Polymer Japan),
goma de estireno-isopreno-estireno
- P140: promotor de la pegajosidad ARKON (R)P-140 (Arakawa Chemical, Co.),
resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos
punto de reblandecimiento: 140° C
- P100: promotor de la pegajosidad ARKON (R)P-100 (Arakawa Chemical, Co.),
resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos
punto de reblandecimiento: 100° C
- IPM: miristato de isopropilo CRODAMOL IPM (Croda Japan)
- DDO: 1-dodecanol Wako Pure Chemical Ind.

Ejemplos 1 a 9 y Ejemplos Comparativos 1 a 3

Una solución viscosa de una composición en tolueno para formar una capa adhesiva se elaboró según la proporción de composición que se muestra en la Tabla 1; y se aplicó sobre un protector (con un espesor de 75 μm) elaborado con tereftalato de polietileno (PET) sobre el cual se aplicó un tratamiento desprendible de silicona, de forma tal que el espesor después del secado alcanzó los 80 μm . Esto se secó en un horno de secado del tipo de circulación de aire caliente a una temperatura de 100° C durante 5 minutos para proporcionar una capa adhesiva. Esta capa adhesiva se adhirió a una película laminada compuesta de una película PET de 2 μm de espesor y una tela no tejida PET de 12 g/m^2 en el lado de la tela no tejida, para proporcionar una preparación adhesiva en forma de lámina. El recubrimiento PET sobre la capa laminada se desprendió para exponer la superficie adhesiva, sobre la cual se laminaron una o dos capas adhesivas que tienen la misma composición y el mismo espesor que se indicaron previamente, a fin de proporcionar una preparación adhesiva cuya capa adhesiva tiene un espesor de 160 μm o 240 μm . Las cantidades de los respectivos ingredientes que se consignan en la Tabla 1 se indican en términos de porcentaje (% en peso) del total de la composición para formar la capa adhesiva.

Ejemplo Comparativo 4

Una solución viscosa de una composición en tolueno para formar una capa adhesiva se elaboró según la proporción de composición que se muestra en el Ejemplo Comparativo 4 de la Tabla 1; y se aplicó sobre un protector (con un espesor de 75 μm) elaborado con tereftalato de polietileno (PET) sobre el cual se aplicó un tratamiento desprendible de silicona, de forma tal que el espesor después del secado alcanzó los 80 μm . Esto se secó en un horno de secado del tipo de circulación de aire caliente a una temperatura de 100° C durante 5 minutos para proporcionar una capa adhesiva. Esta capa adhesiva se adhirió a una película laminada compuesta de una película PET de 2 μm de espesor y una tela no tejida PET de 12 g/m² en el lado de la tela no tejida, para proporcionar una preparación adhesiva en forma de lámina.

Ejemplo Comparativo 5

En una atmósfera de gas inerte, 95 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 5 partes en peso de ácido acrílico y 0,2 partes en peso de peróxido de benzoilo se sometieron a polimerización en solución en acetato de etilo a una temperatura de 60° C para proporcionar una solución de adhesivo de acrílico. Este adhesivo de acrílico (50 partes en peso; parte sólida), 40 partes en peso de miristato de isopropilo y 10 partes en peso de bisopropilo se mezclaron de manera homogénea en agitación dentro de un recipiente, al que se agregó 0,3% en peso (por parte sólida del adhesivo) de acetoacetato de etilo y diisopropilato de aluminio, y se ajustó la viscosidad con acetato de etilo. La solución resultante se aplicó sobre un protector (75 μm de espesor), elaborado con tereftalato de polietileno (PET) sobre el cual se aplicó el tratamiento de desprendimiento de silicona, de forma tal que el espesor alcanzado después del secado era de 40 μm . Esto se secó en un horno de secado del tipo de circulación de aire caliente a una temperatura de 100° C durante 5 minutos para proporcionar una capa adhesiva. Esta capa adhesiva se adhirió a una película laminada compuesta de una película PET de 2 μm de espesor y una tela no tejida PET de 12 g/m² en el lado de la tela no tejida, y luego se sometió a envejecimiento a 70° C durante 48 horas para proporcionar una preparación adhesiva en forma de lámina.

Tabla 1

	BSP	Adhesivo acrílico	Adhesivo SIS	Poliisobutileno		Promotor de la pegajosidad	Ester de ácidos grasos	Alcohol de cadena larga	Espesor de la capa adhesiva (µm)	Contenido de BSP (mg/cm ²)
				Primero	Segundo					
Ejemplo 1	1,4	-	-	B200 23,3	6H 17,8	P140 27,5	IPM 30	-	160	0,25
Ejemplo 2	2	-	-	B200 23,3	6H 18,2	P140 28	IPM 23	DDO 5	160	0,32
Ejemplo 3	2	-	-	B200 22,8	6H 17,4	P140 26,8	IPM 28	DDO 3	160	0,32
Ejemplo 4	1,4	-	-	B150 16,7	6H 20,1	P100 26,8	IPM 35	-	240	0,34
Ejemplo 5	1,8	-	-	B150 19,2	6H 27	P100 27	IPM 25	-	160	0,29
Ejemplo 6	1,8	-	-	B150 18	6H 25,1	P100 25,1	IPM 30	-	160	0,29
Ejemplo 7	1,4	-	-	B200 13,8	B12 27,4	P140 27,4	IPM 30	-	160	0,23
Ejemplo 8	1,4	-	-	B200 20,6	B12 6,8	P140 41,2	IPM 30	-	160	0,23
Ejemplo 9	3	-	-	B200 18,6	B12 0	P140 43,4	IPM 35	-	160	0,48
Ej. Comp. 1	0	-	-	B150 19,7	6H 27,4	P100 27,4	IPM 25,5	-	160	0
Ej. Comp. 2	2	-	-	B150 29,4	6H 29,4	P100 39,2	-	-	80	0,16
Ej. Comp. 3	2	-	-	B150 36,5	GH 36,5	-	IPM 25	-	80	0,16
Ej. Comp. 4	2	-	30	-	-	P100 40	IPM 28	-	80	0,16
Ej. Comp. 5	10	50	-	-	-	-	IPM 40	-	40	0,36

Las preparaciones adhesivas elaboradas en los Ejemplos 1 a 3 y el Ejemplo Comparativo 5 se sometieron a ensayos de permeabilidad transdérmica con el empleo de un trozo de piel tomada del lomo de un ratón sin pelo.

Método de prueba

La preparación citada previamente se cortó en forma circular de 16 mm de diámetro y se adhirió a la superficie de la capa callosa retirada del lomo de un ratón sin pelo, y el lado del corium se acomodó en una célula de difusión de tipo Franz y se sometió a ensayo con el empleo de solución salina fisiológica amortiguada con fosfato (a pH 7,4), a modo de solución receptora, a 32° C. La solución receptora se muestreó a determinados intervalos, y su contenido de bisoprolol se determinó por HPLC para calcular la cantidad acumulada de permeación durante un período de hasta 12 horas. Después de terminar la prueba de permeabilidad transdérmica durante 12 horas, la preparación adhesiva se recuperó, y el bisoprolol remanente inalterado en la preparación adhesiva se extrajo con metanol o tetrahydrofurano, y se determinó por HPLC para calcular la tasa de permeabilidad transdérmica durante 12 horas. De la cantidad de bisoprolol remanente, se calculó la reducción de la cantidad de bisoprolol durante 12 horas y se representó en términos porcentuales respecto de la

cantidad inicial de bisoprolol. En la Tabla 2 se incluyen los resultados de la prueba.

Tabla 2

	Cantidad acumulada de permeación en 12 horas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Tasa de migración dérmica en 12 horas (%)
Ejemplo 1	220	93
Ejemplo 2	290	91
Ejemplo 3	305	94
Ejemplo comparativo 5	74	21

En los Ejemplos 1 a 3, el 90% o más del fármaco contenido en la preparación adhesiva se migró a la piel, lo cual confirma la elevada permeabilidad y la elevada disponibilidad. Por otro lado, en el Ejemplo Comparativo 5, donde se utilizó un adhesivo de acrílico, la permeabilidad fue baja.

Con el empleo de las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 4 a 6 y el Ejemplo Comparativo 1, se realizó una prueba de irritación primaria de piel con la piel de un conejo. La prueba de irritación primaria con la piel de un conejo se realizó según el método de Draze. En la Tabla 3 se muestran los resultados.

Tabla 3

	Índice de irritación primaria
Ejemplo 4	0,8 (leve irritación de la piel)
Ejemplo 5	1,1 (leve irritación de la piel)
Ejemplo 6	1,5 (leve irritación de la piel)
Ejemplo Comparativo 1	1,5 (leve irritación de la piel)

En cualquiera de las preparaciones adhesivas de los Ejemplos 4 a 6, el índice de irritación primaria muestra 2 o menos, y dichos valores se encuadran en la categoría de irritadores leves; no hay diferencia con el Ejemplo Comparativo 1 que es el placebo. Así, se confirmó que la preparación adhesiva de este Ejemplo produce una escasa irritación de la piel.

Con el empleo de las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y el Ejemplo Comparativo 2 a 4, se realizaron ensayos para determinar la sensación de pegajosidad, la propiedad cohesiva y el estado de exudación. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Método de prueba

(1) Sensación de pegajosidad

Los protectores desprendibles de las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 2 a 4 se desprendieron y luego la superficie expuesta de las preparaciones adhesivas se tocó con los dedos para evaluar la pegajosidad según los siguientes criterios:

- o: pegajosidad suficiente y adherencia
- x: sin pegajosidad; adherencia insuficiente

(2) Fuerza cohesiva

Los protectores desprendibles de las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 2 a 4 se desprendieron y luego la superficie expuesta de las preparaciones adhesivas se tocó con los dedos para evaluar la fuerza cohesiva de la capa adhesiva según los siguientes criterios:

- o: sin telarañas; no se observó pasta remanente en el dedo
- x: marcadas telarañas; se observó pasta remanente en el dedo
- *: sin adherencia; no se pudo determinar la propiedad cohesiva

(3) Estado de exudación

Los protectores desprendibles de las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 2 a 4 se desprendieron y se determinó según los siguientes criterios si un material líquido se adhirió al recubrimiento desprendido.

- o: no se adhirió material líquido al protector desprendido
- x: el material líquido se adhirió al protector desprendido

Tabla 4

	Sensación de pegajosidad	Fuerza cohesiva	Exudación
Ejemplo 1	o	o	o
Ejemplo 2	o	o	o
Ejemplo 3	o	o	o
Ejemplo 4	o	o	o
Ejemplo 5	o	o	o
Ejemplo 6	o	o	o
Ejemplo 7	o	o	o
Ejemplo 8	o	o	o
Ejemplo 9	o	o	o
Ejemplo Comparativo 2	x	*	x
Ejemplo Comparativo 3	x	*	o
Ejemplo Comparativo 4	o	x	o

A partir de los resultados que se muestran en la Tabla 4, se confirmó que se perdió la pegajosidad (adherencia) en la ausencia de un ingrediente orgánico líquido o promotor de la pegajosidad. Además, también se confirmó que un adhesivo SIS tenía pegajosidad, pero escasa propiedad cohesiva; se confirmó la pasta remanente en los dedos.

Con el empleo de las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 1 a 3 y el Ejemplo Comparativo 5, se realizó una prueba de la estabilidad en conservación. En la Tabla 5 se muestran los resultados.

Método de prueba

Las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 1 a 3 y el Ejemplo Comparativo 5 se envasaron respectivamente con un material de envase PET/A1/HIGH TORON (marca comercial, una especie de resina de poliacrilonitrilo), y se conservaron a una temperatura de 40° C durante 2 meses. El contenido de bisoprolol después de terminada la conservación se determinó por HPLC, y se representó en términos de porcentaje de bisoprolol después del almacenamiento respecto de la etapa inicial.

Tabla 5

	Cantidad de BSP después del almacenamiento (%)
Ejemplo 1	98,9
Ejemplo 2	99,5
Ejemplo 3	99,1
Ejemplo Comparativo 5	91,6

Se confirmó que las preparaciones adhesivas obtenidas en los Ejemplos 1 a 3 tenían una elevada estabilidad para la conservación, pero la preparación del Ejemplo Comparativo 5 con el empleo de adhesivo de acrílico demostró baja estabilidad para la conservación.

Si bien la invención ha sido descrita con detalle y con referencia a formas de realización específicas de la misma, para el experto en la materia será evidente que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones en la misma, sin desviarse por ello del espíritu y alcance de la invención.

Esta solicitud tiene como base la solicitud de patente japonesa JP 2005-262559, depositada el 9 de septiembre de 2005 y la solicitud de patente japonesa JP 2006-235270 depositada el 31 de agosto de 2006, cuyo contenido íntegro se incorpora a la presente a modo de referencia, de la misma manera que si fueran citadas en detalle.

APLICACION INDUSTRIAL

La presente invención proporciona una preparación farmacéutica adhesiva que causa menos irritación a la superficie de la piel, mantiene una excelente estabilidad del bisoprolol en la preparación y permite la administración continua de una cantidad con eficacia terapéutica de bisoprolol en el cuerpo vivo.

REIVINDICACIONES

1.- Una preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, que comprende un soporte y una capa adhesiva en un lado del soporte, donde la capa adhesiva contiene bisoprolol, poliisobutileno, un promotor de la pegajosidad y un ingrediente orgánico líquido compatible con el poliisobutileno y el promotor de la pegajosidad.

2.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en la reivindicación 1, donde el contenido de bisoprolol por superficie adhesiva de la preparación adhesiva es de 0,1 a 1 g/cm².

3.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en la reivindicación 1, donde el contenido de bisoprolol por peso total de la capa adhesiva es de 0,5 a 5 % en peso.

4.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el contenido del ingrediente orgánico líquido por peso total de la capa adhesiva es de 20 a 40 % en peso.

5.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un éster alquílico de ácidos grasos a modo del ingrediente orgánico líquido.

6.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene un éster alquílico de ácidos grasos y un alcohol de cadena larga a modo del ingrediente orgánico líquido.

7.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en la reivindicación 6, donde la proporción en peso del éster alquílico de ácidos grasos (A) respecto del alcohol de cadena larga (B) es de entre 1:0 y 1:0,5 (A:B).

8.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el éster alquílico de ácidos grasos es miristato de isopropilo.

9.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el poliisobutileno contiene dos o más clases de poliisobutilenos que tienen diferente peso molecular.

10.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el poliisobutileno comprende un primer poliisobutileno y un segundo poliisobutileno que tiene un peso molecular más bajo que el primer poliisobutileno.

11.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en la reivindicación 10, donde el peso molecular promedio en viscosidad del primer poliisobutileno es de entre 1.800.000 y 5.500.000, y el peso molecular promedio en viscosidad del segundo poliisobutileno es de entre 40.000 y 85.000.

12.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en la reivindicación 10 u 11, donde la proporción en peso del primer poliisobutileno (C) respecto del segundo poliisobutileno (D) es de entre 1:0,1 y 1:3 (C:D).

13.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el promotor de la pegajosidad es una resina de hidrocarburos saturados y alicíclicos.

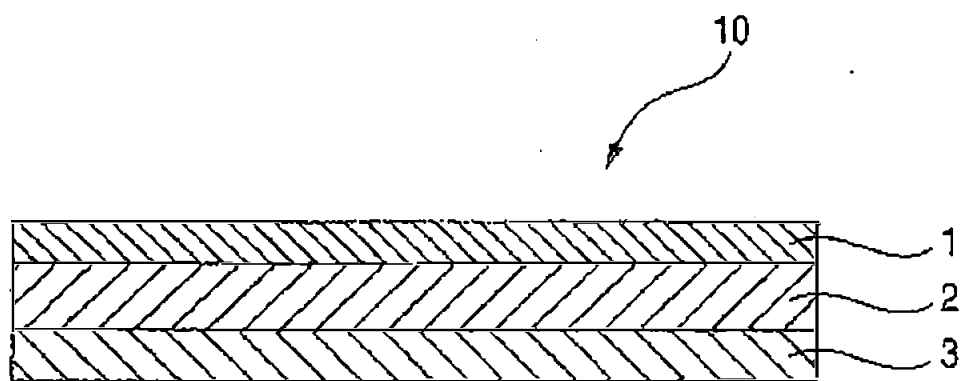
14.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el punto de reblandecimiento del promotor de la pegajosidad es de 90 a 150° C.

15.- La preparación farmacéutica adhesiva que contiene bisoprolol, según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el contenido del promotor de la pegajosidad por peso total de la capa adhesiva es de 15 a 55% en peso.

RESUMEN

Se proporciona una preparación farmacéutica adhesiva que cause menos irritación a la superficie de la piel, mantenga una excelente estabilidad del bisoprolol en la preparación y permita la administración continua de una cantidad con eficacia farmacológica de bisoprolol en el organismo vivo. La preparación adhesiva 10 comprende un soporte 1, una capa adhesiva 2 laminada sobre una superficie del soporte 1. La capa adhesiva 2 se caracteriza porque contiene bisoprolol, poliisobutileno, promotor de la pegajosidad, al igual que un ingrediente orgánico líquido compatible con el poliisobutileno y el promotor de la pegajosidad. De esta manera, se puede proporcionar una preparación farmacéutica adhesiva que tiene buenas propiedades adhesivas, que provoca menos irritación de la piel, que prácticamente no causa dolor en el momento del desprendimiento o retiro de la superficie de la piel y que no deja pasta. Del mismo modo, el bisoprolol se mantiene de manera altamente estable en la preparación y se puede administrar en forma continua una cantidad con eficacia farmacológica de bisoprolol en el organismo vivo a través de la superficie de la piel.

FIG. 1



特許協力条約に基づく国際出願願書
紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式 PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	JPO-PAS 0334
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	P05906100
I	発明の名称	ビソプロロール含有貼付製剤
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	日東電工株式会社
II-4en	Name:	NITTO DENKO CORPORATION
II-5ja	あて名	5678680 日本国
II-5en	Address:	大阪府茨木市下穂積一丁目 1 番 2 号 1-2, Shimohozumi 1-chome, Ibaraki-shi, Osaka 5678680 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-11	出願人登録番号	000003964

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

III-1	その他の出願人又は発明者	出願人である (applicant only) 米国を除く全ての指定国 (all designated States except US) トーアエイヨー株式会社 TOA EIYO LTD. 1040031 日本国 東京都中央区京橋3丁目1番2号 1-2, Kyobashi 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 1040031 Japan 日本国 JP 日本国 JP 000109831
III-1-1	この欄に記載した者は	
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	
III-1-4ja	名称	
III-1-4en	Name:	
III-1-5ja	あて名	
III-1-5en	Address:	
III-1-6	国籍(国名)	
III-1-7	住所(国名)	
III-1-11	出願人登録番号	
III-2	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 岩男 美宏 IWA0 Yoshihiro
III-2-1	この欄に記載した者は	
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja	氏名(姓名)	
III-2-4en	Name (LAST, First):	
III-2-5ja	あて名	
III-2-5en	Address:	
III-2-6	国籍(国名)	
III-2-7	住所(国名)	
III-3	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 大久保 勝之 OOKUB0 Katsuyuki
III-3-1	この欄に記載した者は	
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja	氏名(姓名)	
III-3-4en	Name (LAST, First):	
III-3-5ja	あて名	
III-3-5en	Address:	
III-3-6	国籍(国名)	
III-3-7	住所(国名)	
III-4	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 岡田 勝博 OKADA Katsuhiro
III-4-1	この欄に記載した者は	
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4ja	氏名(姓名)	
III-4-4en	Name (LAST, First):	
III-4-5ja	あて名	
III-4-5en	Address:	
III-4-6	国籍(国名)	
III-4-7	住所(国名)	

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し(注意 電子データが原本となります)

III-5 III-5-1 III-5-2 III-5-4ja III-5-4en III-5-5ja III-5-5en III-5-6 III-6-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 南 邦弘 MINAMI Kunihiro
III-6 III-6-1 III-6-2 III-6-4ja III-6-4en III-6-5ja III-6-5en III-6-6 III-6-7	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は 右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address: 国籍(国名) 住所(国名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 湯浅 修一郎 YUASA Shuichiro
IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja IV-1-2en IV-1-3 IV-1-4 IV-1-6	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右 記のごとく出願人のために行動する。 氏名(姓名) Name (LAST, First): あて名 Address: 電話番号 ファクシミリ番号 代理人登録番号	代理人 (agent) 小栗 昌平 OGURI Shohei 1050003 日本国 東京都港区西新橋一丁目7番, 13号 栄光特許事務所 Eikoh Patent Office, 7-13, Nishi-Shimbashi 1-cho me, Minato-ku, Tokyo 1050003 Japan 03-6203-9500 03-6203-9607 100105647
IV-2 IV-2-1ja IV-2-1en	その他の代理人 氏名 Name(s)	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with the same address as first named agent) 本多 弘徳(100105474); 市川 利光(100108589); 高松 猛(100115107) HONDA Hironori(100105474); ICHIKAWA Toshimitsu(100108589); TAKAMATSU Takeshi(100115107)

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

V	国の指定		
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。		
V-2	V-2欄は、国際出願が出願時に特定の国における先の国内出願を優先権主張の基礎とする場合に、この先の国内出願の効果が国内法令に基づいて消滅することを避けることを目的として、当該国の指定を除外する(取消し不可)ためにのみ使用される。これらの国々における国内法令の関連規定による法的効果については「PCT出願人の手引き」第I巻Aの附属書B1を参照。	JP	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	出願日	2005年 09月 09日 (09.09.2005)	
VI-1-2	出願番号	2005-262559	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-2	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-2-1	出願日	2006年 08月 31日 (31.08.2006)	
VI-2-2	出願番号	2006-235270	
VI-2-3	国名	日本国 JP	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-4	発明者である旨の申立て(米国を指定国とする場合)	-	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	5	✓
IX-2	明細書	22	✓
IX-3	請求の範囲	2	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	1	✓
IX-7	合計	31	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	-	✓
IX-17	PCT-SAFB 電子出願	-	-
IX-19	要約書とともに提示する図の番号		
IX-20	国際出願の使用言語名	日本語	

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し (注意 電子データが原本となります)

X-1	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100105647/
X-1-1	氏名(姓名)	小栗 昌平
X-1-2	署名者の氏名	
X-1-3	権限	

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類 の実際の受理の日	
10-2	図面	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類 を補完する書類又は図面であつ てその後期間内に提出されたも のの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づ く必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際 調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

G +

特許協力条約

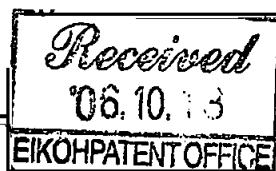
PCT

107

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

期限：1月9日



出願人又は代理人 の書類記号 P05906100	今後の手続きについては、様式PCT/ISA/220 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2006/317764	国際出願日 (日.月.年) 07.09.2006	優先日 (日.月.年) 09.09.2005
出願人(氏名又は名称) 日東電工株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語に関し、この国際調査は以下のものに基づき行った。

☒ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、
この国際出願の翻訳文(PCT規則12.3(a)及び23.1(b))

b. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでいる(第I欄参照)。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第II欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第III欄参照)。

4. 発明の名称は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第IV欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により
国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこ
の国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 図面に関して

a. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☐ 出願人は図を示さなかったため、国際調査機関が選択した。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表しているため、国際調査機関が選択した。

b. ☒ 要約とともに公表される図はない。

様式PCT/ISA/210(第1ページ)(2005年4月)

68

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/138(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/138, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/32, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS/Caplus/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2005/011662 A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD, JP) 2005.02.10, [0029], [実施例6], [比較例1], 特許請求の範囲	1-8, 13-15
Y	(ファミリーなし)	9-12
Y	JP 10-152434 A (NITTO DENKO CORP) 1998.06.09, 特許請求の範囲, [0014], [0018] & WO 98/13035 A1	9-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.10.2006

国際調査報告の発送日

17.10.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

長部 喜幸

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3437

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-187836 A (OISHI KOSEIDO KK) 2002.07.05, 特許請求の範囲, 【0006】 - 【0008】 (ファミリーなし)	1-15
Y	WO 2005/072716 A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD, JP) 2005.08.11, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-15
Y	JP 2003-313122 A (NITTO DENKO CORP) 2003.11.06, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 03-127727 A (SEKISUI CHEM IND CO LTD) 1991.05.30, (ファミリーなし)	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/138(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P9/06(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/138, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/14, A61K47/32, A61P9/06, A61P9/10, A61P9/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS/CAPLUS/EMBASE/MEDLINE/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2005/011662 A1 (HISAMITSU PHARM CO., LTD., JP), 10 February, 2005 (10.02.05), Par. No. [0029]; example 6; comparative example 1; Claims (Family: none)	1-8, 13-15 9-12
Y	JP 10-152434 A (NITTO DENKO CORP.), 09 June, 1998 (09.06.98), Claims; Par. Nos. [0014], [0018] & WO 98/13035 A1	9-12
Y	JP 2002-187836 A (OISHI KOSEIDO KABUSHIKI KAISHA), 05 July, 2002 (05.07.02), Claims; Par. Nos. [0006] to [0008] (Family: none)	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 October, 2006 (04.10.06)

Date of mailing of the international search report
17 October, 2006 (17.10.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/317764

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/072716 A1 (HISAMITSU PHARM CO., LTD., JP), 11 August, 2005 (11.08.05), Claims (Family: none)	1-15
Y	JP 2003-313122 A (NITTO DENKO CORP.), 06 November, 2003 (06.11.03), Claims (Family: none)	1-15
A	JP 03-127727 A (SEKISUI CHEM IND CO., LTD.), 30 May, 1991 (30.05.91), (Family: none)	1-15

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

OGURI, Shohei
Eikoh Patent Office, 7-13, Nishi-Shimbashi 1-chome,
Minato-ku, Tokyo 1050003
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2007 (09.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference P05906100	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2006/317764	International filing date (day/month/year) 07 September 2006 (07.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 September 2005 (09.09.2005)
Applicant NITTO DENKO CORPORATION et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 September 2005 (09.09.2005)	2005-262559	JP	01 February 2007 (01.02.2007)
31 August 2006 (31.08.2006)	2006-235270	JP	01 February 2007 (01.02.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Masashi Honda Facsimile No. +41 22 338 90 84 Telephone No. +41 22 338 82 54
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

OGURI, Shohei
Eikoh Patent Office, 7-13, Nishi-Shimbashi 1-chome,
Minato-ku, Tokyo 1050003
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2007 (09.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference P05906100	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2006/317764	International filing date (day/month/year) 07 September 2006 (07.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 September 2005 (09.09.2005)
Applicant NITTO DENKO CORPORATION et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 September 2005 (09.09.2005)	2005-262559	JP	01 February 2007 (01.02.2007)
31 August 2006 (31.08.2006)	2006-235270	JP	01 February 2007 (01.02.2007)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Masashi Honda
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 90 84 Telephone No. +41 22 338 82 54

74



No. 08-021712-00000-0000

Fecha: 2008-02-29 16:19:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	08 21712
	Solicitud internacional	PCT/JP2006/317764
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5234

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 APR 2008
adpall