



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 541**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01919982 .7**

96 Fecha de presentación : **17.04.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1277466**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.2003**

54 Título: **Parche que contiene un agente antiinflamatorio.**

30 Prioridad: **18.04.2000 JP 2000-116744**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

73 Titular/es:
HISAMITSU PHARMACEUTICAL Co., Inc.
408, Tashirodaikan-Machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es: **Ikeura, Yasuhiro y**
Shinmura, Miyuki

74 Agente: **Miltényi Null, Peter**

ES 2 367 541 T3

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

DESCRIPCION

Parche que contiene un agente antiinflamatorio

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a parches que contienen antiinflamatorios para administración percutánea dirigidas a un efecto antiinflamatorio, analgésico. De forma más específica, se refiere a un parche que contiene antiinflamatorio que comprende como el componente medicinalmente efectivo, un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo y que va dirigido al tratamiento del lumbago, el dolor muscular y la periartritis.

Antecedentes de la técnica

10 Se conocen varias preparaciones para administración percutánea para antiinflamatorios no esteroideos destinados para la absorción a través de la piel; también se conocen parches que utilizan la base que comprende un elastómero termoplástico tal como goma natural, un polímero de ácido acrílico o un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno. Específicamente, la Patente Japonesa N° 2.816.765 (Official Gazette) propone un parche en el que un antiinflamatorio que pertenece al tipo de ácido carboxílico se mezcla con una base que comprende un copolímero de
15 bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno (ambos como polímero base), un derivado de éster de colofonia y L-mentol (ambos como solubilizador) y parafina líquida (como plastificante). Además, la Publicación Internacional WO 96/08245 (Official Gazette) propone un parche en el que un antiinflamatorio que tiene un grupo de ácido carboxílico dentro de su molécula además de un retardante de esterificación, que es una sal metálica de ácido graso, para prevenir la esterificación entre el antiinflamatorio que tiene un grupo de ácido carboxílico y L-mentol se mezcla con un copolímero
20 de bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno (ambos como polímero base), L-mentol (como solubilizador), un derivado de éster de colofonia (como promotor de la adhesividad) y parafina líquida (como plastificante).

El documento EP 0968712 se refiere a un parche que contiene felbinac como componente medicinalmente efectivo.

Descripción de la invención

25 Los presentes inventores, sin embargo, encontraron que los parches analgésicos antiinflamatorios de la técnica anterior como se describen en la Patente Japonesa N° 2.816.765 y la Publicación Internacional WO 96/08245 aún no son satisfactorios, como se describirá posteriormente. Específicamente, en los parches el antiinflamatorio analgésicos de la técnica anterior cuando dicho antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo y L-mentol se combinaban para su uso, el antiinflamatorio y L-mentol experimentaban una esterificación parcial cuando se dejaban durante un largo periodo de
30 tiempo en la etapa de formación de la preparación o en la preparación; y la reacción no se evitaba necesariamente hasta un grado suficiente incluso cuando la sal metálica de ácido graso se mezclaba como el retardante de esterificación. Algunas personas también intentan evitar aplicar el parche debido a que el parche vaporiza el olor de L-mentol al ambiente debido a la capacidad de sublimación cuando contiene L-mentol.

35 De forma separada, L-mentol actúa como un solubilizador para un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo. Por esta razón, cuando no se mezcla L-mentol con el parche en la técnica anterior que contiene el antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo, resultará difícil mantener de forma estable la liberación de medicamento constantemente alta, lo que no es satisfactorio desde el punto de vista de la duración de los efectos farmacológicos (efecto antiinflamatorio, analgésico) y otros.

40 La presente invención se ha realizado a la vista de los problemas que son inherentes en la técnica antecedente anteriormente mencionada. Un objeto de la invención es proporcionar un parche que contiene antiinflamatorio que puede producir de forma consistente, durante un largo periodo de tiempo, un efecto analgésico antiinflamatorio suficiente teniendo el antiinflamatorio un grupo carboxilo o una sal del mismo sin proporcionar efectos perjudiciales tales como irritación cutánea y que sea excelente en la estabilidad de la base adhesiva así como en su adhesión con alivio del dolor al desprenderse a pesar del hecho de que no se mezcla L-mentol con el mismo.

45 El objeto de la presente invención se resuelve basándose en las reivindicaciones 1 a 11.

50 Se ha descubierto que puede obtenerse un parche que contiene antiinflamatorio en el que las velocidades de liberación de su componente medicinalmente efectivo, el antiinflamatorio, una hora y tres horas después están en un intervalo predeterminado y que puede producir un efecto antiinflamatorio, analgésico suficiente consistentemente durante un periodo largo de tiempo sin provocar efectos perjudiciales y que también tiene estabilidad excelente de la base adhesiva incluyendo componentes específicos en proporciones específicas en el parche sin combinar el antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo con L-mentol; los inventores han llegado por lo tanto a la presente invención.

Específicamente, un parche que contiene antiinflamatorio de la presente invención comprende un 5-40% en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un 1-25% en masa de un poliisobutileno de alto peso

molecular, un 0,5-24% en masa de un poliisobutileno de bajo peso molecular, un 3-50% en masa de un promotor de la adhesividad, un 20-70% en masa de un plastificante, un 0,01-7% en masa de un dispersante y un 0,1-8% en masa de un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo como un medicamento, pero que no contiene L-mentol.

5 En el parche que contiene antiinflamatorio de la presente invención descrito anteriormente, se prefiere que la velocidad de liberación del medicamento una hora después del comienzo del ensayo sea de un 20-64% en masa y la velocidad de liberación del medicamento tres horas después del comienzo del ensayo sea un 40-93% en masa cuando el ensayo de liberación de agua que emplea un cilindro rotatorio descrito en el ensayo de liberación como se ha prescrito en la farmacopea de Estados Unidos se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

10 Solución de ensayo: agua destilada

Temperatura de la solución: $32 \pm 0,5$ °C

La distancia entre el extremo inferior del cilindro y la superficie inferior interior del recipiente: 12 ± 2 mm

El número de revoluciones: 50 rpm.

15 Preferiblemente, el promotor de la adhesividad es una resina basada en colofonia; el plastificante es parafina líquida y el dispersante es una sal metálica de ácido esteárico.

Además, el antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo usado en el parche que contiene antiinflamatorio de la presente invención preferiblemente es al menos un miembro antiinflamatorio seleccionado del grupo que consiste en indometacina, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, loxoprofeno, ketorolaco y las sales de los anteriores.

20 **Breve Descripción de los Dibujos**

La Figura 1 es una gráfica que muestra los resultados del ensayo de liberación de medicamento.

Mejor Modo para Llevar a cabo la Invención

25 El parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención comprende como el componente medicinalmente efectivo, un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo. Tales antiinflamatorios incluyen los antiinflamatorios que tienen un grupo carboxilo (grupo de ácido carboxílico) tales como indometacina, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, loxoprofeno y quetorolac así como los antiinflamatorios en los que el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo se ha sustituido por una sal médicamente aceptable tal como una sal inorgánica (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, sal cálcica o sal de amonio) o una sal orgánica (por ejemplo, sal de trometamina). Se prefieren entre los anteriormente mencionados indometacina, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco sódico, diclofenaco de amonio, loxoprofeno sódico y quetorolac de trometamina.

30 La proporción de mezcla del antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo en el parche de la presente invención es de un 0,1-8% en masa, preferiblemente un 0,5-5% en masa. Empleando esta proporción de mezcla, se conseguirá una buena absorción transdérmica del medicamento, duración de la eficacia, capacidad de dispersión del medicamento y así sucesivamente, además de ser sobresaliente económicamente. Aquí, si la formación de mezcla del antiinflamatorio es menor de un 0,1% en masa, no se conseguirá suficiente eficacia. Por otro lado, si la proporción de mezcla excede un 8% en masa no será adecuada desde el punto de vista de la aparición de efectos perjudiciales tales como irritación cutánea causados por administración excesiva y eficacia económica.

35 El parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención no contiene L-mentol que actúa como solubilizador del antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo. En consecuencia, en el parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención, la esterificación del antiinflamatorio se evita completamente y el efecto antiinflamatorio, analgésico por el antiinflamatorio puede producirse de forma consistente durante un largo periodo de tiempo sin proporcionar efectos perjudiciales tales como irritación cutánea por la inclusión de componentes específicos en proporciones específicas en el parche (como se describirá a continuación en la presente memoria), a pesar del hecho de que L-mentol, que actúa como solubilizador no está contenido en el parche.

40 Además, el parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención es tal que de forma deseable la velocidad de liberación del medicamento una hora después del comienzo del ensayo es de un 20-70% en masa, (preferiblemente de un 30-65% en masa) y la velocidad de liberación del medicamento a las tres horas después del comienzo del ensayo es de un 40-93% en masa (preferiblemente de un 60-90% en masa) cuando el ensayo de liberación de agua que emplea en un cilindro rotatorio descrito en el ensayo de liberación como se prescribe en la Farmacopea de Estados Unidos se lleva a cabo en las siguientes condiciones:

45 Solución de ensayo: agua destilada

Temperatura de la solución: $32 \pm 0,5$ °C

La distancia entre el extremo inferior del cilindro y la superficie inferior interior del recipiente: 12±2 mm

El número de revoluciones: 50 rpm.

Si la velocidad de liberación del medicamento está por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado, no se conseguirá suficiente eficacia. Por otro lado, si excede el límite superior, esto planteará una preocupación con respecto a provocar efectos perjudiciales tales como irritación cutánea causada por administración excesiva del medicamento. En consecuencia, el parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención, que es capaz de mantener de forma estable dicha liberación de medicamento constantemente alta, ha hecho posible por primera vez proporcionar un fármaco que produce de forma consistente un efecto terapéutico excelente durante un largo periodo de tiempo sin provocar efectos perjudiciales tales como irritación cutánea tras la administración.

El parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención puede obtenerse incluyendo como el componente medicinalmente efectivo, un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo en una proporción de mezcla específica en una base que comprende un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un isobutileno de alto peso molecular, un isobutileno de bajo peso molecular, un promotor de la adhesividad, un plastificante y un dispersante, respectivamente, en proporciones de mezcla específicas, pero que no contiene L-mentol. Se describirán diversos componentes básicos usados para la formación del parche de la invención en detalle posteriormente en la presente memoria.

El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno de acuerdo con la presente invención es un copolímero de bloque de estireno e isopreno y se proporciona con poliestireno en ambos extremos del mismo. Tales copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno incluyen, entre otros, Cariflex TR-1101, TR-1107 y Cariflex TR-1111 (nombres comerciales, disponibles de Shell Kagaku K.K.); JSR5000 y JSR5002 (nombres comerciales, disponibles de Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.); Quintac 3530, 3421 y 3570C (nombres comerciales, disponibles de Nippon Zeon Co., Ltd.); Kraton D-KX401CS y D-1107CU (nombres comerciales, disponibles de Shell Kagaku K.K.); y Solprene 428 (nombre comercial, disponible de Phillips Petroleum International, Ltd.). Puede usarse un tipo o una combinación de dos o más tipos de los anteriores.

La proporción de mezcla del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno es de un 5-40% en masa, preferiblemente un 8-35% en masa y más preferiblemente un 10-30% en masa basándose en el peso total del parche (preparación adhesiva). Si la proporción de mezcla es menor de un 5% en masa, la fuerza cohesiva de la base disminuirá y la retención de la forma de la base se degradará. Por otro lado, si excede el 40% en masa la fuerza cohesiva de la base aumentará, dando como resultado probablemente de este modo una reducción en la fuerza adhesiva y disminuyendo la viabilidad.

El poliisobutileno de alto peso molecular de acuerdo con la presente invención es un polímero de isobutileno, con un peso molecular medio de 50.000-200.000. Como tal poliisobutileno de alto peso molecular, se mencionan: Oppanol 80, 100, 120, 150, y 200 (nombres comerciales, disponibles de BASF AG); y Vistanex MM L-80, MM L-100, MM L-120, MM L-140 (nombres comerciales, disponibles de Exxon Chemical Japan Ltd.). Puede usarse un tipo o una combinación de dos o más tipos de los anteriores.

La proporción de mezcla del poliisobutileno de alto peso molecular es de un 1-25% en masa, preferiblemente un 2-18% en masa y más preferiblemente un 3,6-12% en masa basándose en el peso total del parche (preparación adhesiva). Si la proporción de mezcla es menor de un 1% en masa, la retención de la forma de la base se degradará durante el almacenamiento prolongado, tenderá a aparecer exudación y probablemente disminuirá la capacidad de liberación del antiinflamatorio. Por otro lado, si excede un 25% en masa, probablemente también disminuirá la capacidad de liberación del antiinflamatorio.

El poliisobutileno de bajo peso molecular de acuerdo con la presente invención es un polímero de isobutileno, con un peso molecular medio de 5.000-15.000. Como tal poliisobutileno de bajo peso molecular se mencionan: Oppanol 10, 12, 12SF, 15, 15SF, 30SF, 50, 50SF (nombres comerciales, disponibles de BASF AG); y Vistanex LM-MS, LM-MH, LM-H (nombres comerciales, disponibles de Exxon Chemical Japan Ltd.). Pueden usarse un tipo o una combinación de dos o más tipos de los anteriores.

La proporción de mezcla del poliisobutileno de bajo peso molecular es de un 0,5-24% en masa, preferiblemente un 1-20% en masa y más preferiblemente de 2-15% en masa basándose en el peso total del parche (preparación adhesiva). Si la proporción de mezcla es menor de un 0,5% en masa, se producirá una degradación de las propiedades adhesivas que fácilmente causará desprendimiento durante la fijación y la capacidad de liberación del antiinflamatorio probablemente también se reducirá. Por otro lado, si excede el 24% en masa, las propiedades adhesivas aumentarán excesivamente, dando como resultado probablemente de este modo erupción o dolor al desprenderse.

El promotor de la adhesividad de acuerdo con la presente invención es preferiblemente una resina basada en colofonia preparada a partir de colofonia o un derivado de colofonia como un material base; y un éster de colofonia, un éster de colofonia hidrogenado, un éster de colofonia modificado con ácido maléico o similares pueden ser usados preferiblemente. Tales promotores de la adhesividad (resinas basadas en colofonia) incluyen, entre otros, Hariester L, S y P (nombres comerciales, disponibles de Harima Chemicals, Inc.); Super Ester A-75 y S-100, Pinecrystal KE-100 y KE-311, Ester Gum A, AA-G, H y HP (nombres comerciales, disponibles de Arakawa Chemical Industries, Ltd.); Hercolyn D,

Foral 85, 100 y 105 (nombres comerciales, disponibles de Rika-Hercules Inc.). Puede usarse un tipo o una combinación de dos o más tipos de los anteriores.

La proporción de mezcla del promotor de la adhesividad es de un 3-50% en masa, preferiblemente un 4-40% en masa y más preferiblemente un 5-30% en masa basándose en el peso total del parche (preparación adhesiva). Si la proporción de mezcla es menor de un 3% en masa, se producirá una degradación de las propiedades adhesivas y cristalización del antiinflamatorio causando fácilmente desprendimiento durante la fijación y probablemente también se reducirá la capacidad de liberación del antiinflamatorio. Por otro lado, si excede el 50% en masa, las propiedades adhesivas y disolución del antiinflamatorio tenderán a aumentar, dando como resultado probablemente de este modo erupción o dolor al desprenderse así como capacidad de liberación del medicamento reducida.

El plastificante de acuerdo con la presente invención es un agente compatible con los otros componentes base y capaz de proporcionar flexibilidad a la base. Preferiblemente pueden usarse aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, parafina líquida y similares. Puede usarse un tipo o dos o más tipos de estos plastificantes y, entre ellos, se prefiere particularmente la parafina líquida.

La proporción de mezcla del plastificante es de un 20-70% en masa, preferiblemente un 25-65% en masa y más preferiblemente un 30-60% en masa basándose en el peso total del parche (preparación adhesiva). Si la proporción de mezcla es menor de un 20% en masa, una plasticidad pobre dará como resultado probablemente productividad y propiedades adhesivas menores. Por otro lado, si excede el 70% en masa, la preparación adhesiva será demasiado blanda, causando probablemente la aparición de fallo de cohesión de la base.

En el parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención se incluye adicionalmente un agente de dispersión en una proporción de mezcla específica en la base que contiene el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, el poliisobutileno de alto peso molecular, el poliisobutileno de bajo peso molecular, el promotor de la adhesividad y el plastificante como se han descrito anteriormente. El agente de dispersión de acuerdo con la invención es un agente capaz de aumentar la capacidad de dispersión del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y los poliisobutilenos de alto peso molecular y bajo peso molecular. Como agentes de dispersión se usan hidróxido de aluminio o sales metálicas de ácido graso tales como sales metálicas de ácido esteárico. Pueden usarse un tipo o dos o más tipos de agentes de dispersión y, entre ellos, se prefieren las sales metálicas de ácido esteárico (por ejemplo, estearato de cinc, estearato cálcico, estearato de aluminio y estearato magnésico): se prefiere especialmente estearato de cinc.

La proporción de mezcla del agente de dispersión es de un 0,01-7% en masa, preferiblemente un 0,05-6% en masa y más preferiblemente un 0,1-5% en masa, basándose en el peso total del parche (preparación adhesiva). Si la proporción de mezcla es menor de un 0,01% en masa, la capacidad de dispersión del poliisobutileno de alto peso molecular y la capacidad de difusión del antiinflamatorio en la base será baja, dando como resultado la reducción de la capacidad de liberación del antiinflamatorio. Por otro lado, si excede el 7% en masa, el dispersante en sí mismo se filtrará reduciendo las propiedades adhesivas y causando probablemente desprendimiento durante la fijación.

En el parche de la presente invención, un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo como el componente medicinalmente efectivo está contenido en la base anteriormente mencionada en una proporción en masa de un 0,1-8% como se ha descrito anteriormente.

Debido a que los diferentes componentes anteriormente mencionados, particularmente el poliisobutileno de alto peso molecular, el poliisobutileno de bajo peso molecular y el agente de dispersión, están contenidos en el parche de la presente invención que tiene la composición anteriormente mencionada, diversos componentes (particularmente el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y los poliisobutilenos) se dispersan de forma uniforme en la preparación sin cohesión y se mantiene de forma adecuada la capacidad de dispersión uniforme del antiinflamatorio. Esto mantendrá de forma estable la liberación del medicamento constantemente alta en el parche de la invención a pesar del hecho de que no contiene L-mentol que serviría para disolver el antiinflamatorio. Por lo tanto, se producirá de forma consistente el suficiente efecto antiinflamatorio, analgésico por el antiinflamatorio durante un periodo largo de tiempo sin provocar efectos perjudiciales tales como irritación cutánea. Además, puede conseguirse excelente estabilidad de la base adhesiva y adhesión de preparaciones así como alivio de dolor al desprenderse.

El parche de la presente invención puede contener adicionalmente, según sea necesario, otros componentes aditivos tales como un antioxidante, una carga, un agente de reticulación, un conservante, un absorbente de luz ultravioleta y un potenciador de la absorción además del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, el poliisobutileno de alto peso molecular, el poliisobutileno de bajo peso molecular, el promotor de la adhesividad, el plastificante, el dispersante y el antiinflamatorio como se ha descrito anteriormente. La proporción de mezcla de los otros componentes aditivos no está particularmente limitada, pero es preferiblemente de un 0,01-7% en masa y más preferiblemente de un 0,1-5% en masa basándose en el peso total del parche (preparación adhesiva).

Se prefieren como dicho antioxidante tocoferol, derivados de tocoferol, ácido ascórbico, ésteres de ácido ascórbico y ácido esteárico, ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol y similares. También se prefieren como la carga, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, silicatos (por ejemplo, silicato de aluminio y silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato cálcico, cincato cálcico, óxido de cinc, óxido de titanio y similares.

Además, se prefieren como el agente reticulante reticuladores orgánicos que incluyen resinas termoestabilizadoras (por ejemplo, resina de amino, resina de fenol, resina de epoxi, resina de alquilo y poliéster insaturado), isocianatos e isocianatos bloqueados y reticuladores inorgánicos tales como metales o compuestos metálicos.

5 Además, se prefiere como el conservante parabeno de etilo, parabeno de propilo, parabeno de butilo y similares. Se prefiere adicionalmente como el absorbente de luz ultravioleta derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de coumarina, derivados de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de piridina y derivados de dioxano. Los potenciadores de la absorción incluyen, entre otros, aceites de terpeno tales como d-limoneno, ésteres de ácido graso (por ejemplo, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol y sebacato de dietilo), azona, azacicloalcanos tales como 1-[2-(deciltio)etil]azaciclopentan-2-ona y ácidos grasos superiores tales como ácido oleico, ácido láurico y ácido mirístico.

15 El grosor (sin incluir el grosor de un soporte y una lámina protectora como se describe posteriormente en la presente memoria) del parche (es decir, la capa de parche) de la presente invención preparado usando los diversos componentes es preferiblemente de 50-300 μm y más preferiblemente de 80-200 μm . Aquí, si el grosor es menor de 50 μm , la duración de adhesividad y adhesión tenderá a disminuir. Por otro lado, si excede 300 μm , la fuerza cohesiva tenderá a disminuir y la retención de la forma tenderá a degradarse.

20 Debido al uso de un soporte altamente flexible como se describe posteriormente, el parche de la presente invención se expande y se contrae libremente longitudinalmente y lateralmente, consiguiendo de este modo la sensación de fijación a alto nivel. En otras palabras, de acuerdo con el parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención, se hace posible emplear un soporte con flexibilidad y se conseguirá adhesión de modo que el parche pueda fijarse incluso en un sitio de flexión tal como el codo o la rodilla con compatibilidad adecuada y sin desprenderse durante un largo periodo de tiempo.

25 El soporte del parche de la presente invención es de forma deseable uno que no afecte a la liberación del medicamento desde el parche de la invención; y pueden usarse materiales flexibles o no flexibles. Los soportes utilizables para la invención incluyen, entre otros, una película, una lámina, un cuerpo poroso en lámina, una espuma en lámina y una tela tejida o no tejida de una resina sintética tal como polietileno, polipropileno, polibutadieno, un copolímero de acetato de vinilo-etileno, cloruro de polivinilo, un poliéster, nylon o un poliuretano; papel; tela; tela no tejida; y un producto laminado de los anteriores.

30 Entre estos soportes de parche, se prefiere un soporte con flexibilidad. Su carga a 30% de elongación (módulo) (como se expone en JIS L 1096) es preferiblemente de 100-800 g longitudinalmente (a lo largo) y 500-2500 g lateralmente (a lo ancho), más preferiblemente 100-500 g longitudinalmente y 500-2000 g lateralmente, en tales condiciones de medición en las que la anchura de la muestra es de 50 mm, la longitud de la muestra 200 mm y la velocidad de elongación es de 200 mm/minuto. Además, su factor de recuperación a 50% de elongación (como se expone en JIS L 1096) es preferiblemente de un 75-95% longitudinalmente y un 65-85% lateralmente, más preferiblemente un 80-95% longitudinalmente y un 70-85% lateralmente, en tales condiciones de medida en las que la anchura de muestra es 50 mm, la longitud de muestra es 200 mm y la velocidad de elongación es 200 mm/minuto. Si la carga a 30% de elongación para estos soportes está por debajo del límite inferior, el soporte perderá su robustez cuando se fija y la manipulación tiende a ser difícil. Por otro lado, si excede el nivel superior la adhesión al sitio de flexión durante un largo periodo de tiempo tiende a ser difícil. Además, si el factor de recuperación a 50% de elongación para estos soportes está por debajo del límite inferior, la compatibilidad con el sitio de flexión (cuando se fija al mismo) será baja y no es probable que se consiga adhesión satisfactoria. Por otro lado, si excede el límite superior, la manipulación tiende a ser difícil al fijar.

40 Como se ha descrito anteriormente, el parche de la presente invención, a través del uso de un soporte altamente flexible, puede fijarse firmemente a los sitios de flexión con movimiento vigoroso tal como codo y rodilla. Además, el peso básico (peso por unidad de área) del soporte de acuerdo con la invención es preferiblemente $100 \pm 30 \text{ g/m}^2$.

45 A continuación se describirá un ejemplo preferido del método para preparar el parche que contiene antiinflamatorios de la presente invención.

50 Primero, se mezclan el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, el poliisobutileno de alto peso molecular, el poliisobutileno de bajo peso molecular, el promotor de la adhesividad, el plastificante, el agente de dispersión y cualquier componente (cuando deban incluirse otros componentes aditivos, excepto para el potenciador de absorción y el oxidante) a las proporciones predeterminadas respectivamente para producir una mezcla y la mezcla se calienta y agita en una atmósfera inerte de nitrógeno o similares para producir un material disuelto. La temperatura al agitar es preferiblemente de 110-200°C y el tiempo de agitación es preferiblemente de 30-120 minutos. Posteriormente, el antiinflamatorio (el componente medicinalmente efectivo), junto con cualquier antioxidante o potenciador de la absorción si debe incluirse, se añade al material disuelto anteriormente mencionado y la mezcla se agita después preferiblemente a 110-200 °C y preferiblemente durante 5-30 minutos, produciendo de este modo un material uniformemente disuelto. Además, los diversos componentes descritos anteriormente pueden añadirse a un disolvente orgánico tal como hexano, tolueno o acetato de etilo para proporcionar sus proporciones predeterminadas y pueden agitarse para producir un material uniformemente disuelto.

5 A continuación, este material disuelto se extiende directamente sobre el soporte por un método ordinario y después se corta en formas deseadas después de cubrirse con una lámina protectora (cubierta desprendida). Como alternativa, una vez que se ha extendido este material disuelto sobre la lámina protectora, se permite que cubra el soporte y después de que el material disuelto se comprime y transfiera al soporte, puede cortarse en formas deseadas.
 10 Cuando se ha obtenido un material uniformemente disuelto usando un disolvente orgánico, se seca con un secador, después de haberse extendido sobre el soporte, y el disolvente orgánico se elimina por evaporación, después de lo cual el material disuelto puede cubrirse con una lámina protectora; o como alternativa, después de lo cual el material disuelto puede preferiblemente comprimirse y transferirse al soporte. Dichas láminas protectoras incluyen, entre otros, un papel protector procesado por tratamiento de liberación (tratamiento para facilitar la liberación); celofán y una película de resina sintética de polietileno, polipropileno, poliéster, o similares.

EJEMPLOS

Los parches que contienen un antiinflamatorio de la presente invención se describirán en más detalle mediante ejemplos y ejemplos comparativos. En los ejemplos y ejemplos comparativos, "parte o partes" significa "parte o partes en masa" a no ser que se indique de otro modo específicamente.

15 Ejemplo 1

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	20,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-120)	5,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-H)	5,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	16,00 partes
parafina líquida	51,90 partes
estearato de cinc	0,10 partes
ketoprofeno	2,00 partes

20 Se preparó un parche en la formulación descrita anteriormente de acuerdo con el método de preparación anteriormente mencionado. Específicamente, los componentes distintos del antiinflamatorio en la formulación descrita anteriormente se mezclaron para producir una mezcla y la mezcla se calentó y agitó en la atmósfera de nitrógeno para producir un material disuelto. Posteriormente, el antiinflamatorio, que era el componente medicinalmente efectivo, se añadió al material disuelto y la mezcla se calentó y agitó para producir un material uniformemente disuelto. Después, este material disuelto se extendió sobre un soporte (tela no tejida de polipropileno) del modo que el grosor de la capa del parche obtenido fue de 150 µm. Por lo tanto, el material disuelto se cubrió con una lámina protectora (película de poliéster) y se cortó el producto después de haberse enfriado en la dimensión deseada, por lo que se obtuvo el parche que contiene antiinflamatorio. El soporte usado aquí fue uno en el que la carga a 30% de elongación fue de 250 g longitudinalmente y 1200 g lateralmente y el factor de recuperación a 50% de elongación fue de un 90% longitudinalmente y 75% lateralmente.

Ejemplo 2

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	20,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-120)	5,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-H)	5,00 partes
resina basada en colofonia	16,00 partes

(Pinecrystal KE-311)

parafina líquida	50,00 partes
estearato de cinc	2,00 partes
ketoprofeno	2,00 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 3

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20,00 partes
(Cariflex TR-1111)	
poliisobutileno de alto peso molecular	5,00 partes
(Vistanex MM L-120)	
poliisobutileno de bajo peso molecular	5,00 partes
(Vistanex LM-H)	
resina basada en colofonia	16,00 partes
(Pinecrystal KE-311)	
parafina líquida	51,95 partes
estearato de cinc	0,05 partes
ketoprofeno	2,00 partes

5 Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 4

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20,00 partes
(Cariflex TR-1111)	
poliisobutileno de alto peso molecular	5,00 partes
(Vistanex MM L-120)	
poliisobutileno de bajo peso molecular	5,00 partes
(Vistanex LM-H)	
resina basada en colofonia	16,00 partes
(Pinecrystal KE-311)	
parafina líquida	46,00 partes
estearato de cinc	6,00 partes
ketoprofeno	2,00 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 5

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	20,00 partes
(Cariflex TR-1111)	

poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-120)	3,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-H)	5,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	16,00 partes
parafina líquida	53,90 partes
estearato de cinc	0,10 partes
ketoprofeno	2,00 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 6

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	20,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-120)	25,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-H)	5,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	16,00 partes
parafina líquida	30,00 partes
estearato de cinc	2,00 partes
diclofenaco sódico	2,00 partes

5 Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 7

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1101)	10,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Oppanol 80)	3,60 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-MS)	20,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-100)	15,80 partes
parafina líquida	50,00 partes
estearato de cinc	0,10 partes
indometacina	0,50 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 8

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	20,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Oppanol 120)	20,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Oppanol 15)	17,00 partes
resina basada en colofonia (Ester Gum A)	5,00 partes
parafina líquida	30,00 partes
estearato de cinc	5,00 partes
ketoprofeno	3,00 partes

5 Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo de Referencia

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (JSR 5000)	30,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-80)	5,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-MH)	1,00 partes
resina basada en colofonia (Foral 85)	30,00 partes
parafina líquida	33,40 partes
silicato de aluminio	0,10 partes
Indometacina	0,50 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 10

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (JSR 5002)	10,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-100)	5,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-MS)	5,00 partes

resina basada en colofonia (Foral 100)	9,90 partes
parafina líquida	65,00 partes
hidróxido de aluminio	0,10 partes
flurbiprofeno	5,00 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo Comparativo 1

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	20,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-120)	5,00 partes
poliisobutileno de bajo peso molecular (Vistanex LM-H)	5,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	16,00 partes
parafina líquida	48,00 partes
estearato de cinc	2,00 partes
ketoprofeno	2,00 partes
L-mentol	2,00 partes

5 Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente y se añadieron L-mentol y el antiinflamatorio juntos al material disuelto.

Ejemplo Comparativo 2

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	25,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	5,00 partes
parafina líquida	68,00 partes
ketoprofeno	0,50 partes
L-mentol	1,50 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente y se añadieron L-mentol y el antiinflamatorio juntos al material disuelto.

Ejemplo Comparativo 3

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	15,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-120)	5,00 partes

resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	40,00 partes
parafina líquida	23,00 partes
ketoprofeno	5,00 partes
L-mentol	10,00 partes
butilhidroxitolueno	2,00 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente y se añadieron L-mentol, butilhidroxitolueno y el antiinflamatorio juntos al material disuelto.

Ejemplo Comparativo 4

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	24,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	5,00 partes
parafina líquida	68,00 partes
estearato de cinc	1,00 partes
ketoprofeno	0,50 partes
L-mentol	1,50 partes

5 Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente y se añadieron L-mentol y el antiinflamatorio juntos al material disuelto.

Ejemplo Comparativo 5

copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (Cariflex TR-1111)	15,00 partes
poliisobutileno de alto peso molecular (Vistanex MM L-120)	5,00 partes
resina basada en colofonia (Pinecrystal KE-311)	37,00 partes
parafina líquida	23,00 partes
estearato de cinc	5,00 partes
ketoprofeno	5,00 partes
L-mentol	10,00 partes

Se preparó un parche de forma similar al Ejemplo 1, excepto que se formuló como se ha descrito anteriormente y se añadieron L-mentol y el antiinflamatorio juntos al material disuelto.

Ejemplo de Ensayo 1 (ensayo de liberación de medicamento)

10 Se llevó a cabo un ensayo con respecto a las capacidades de liberación de medicamento de los parches producidos en los Ejemplos 1 a 4 de acuerdo con el método de cilindro rotatorio descrito en el ensayo de liberación como se prescribe en la farmacopea de Estados Unidos (USP) en las condiciones siguientes:

Solución de ensayo: agua destilada

Temperatura de la solución: 32±0,5 °C

15 La distancia entre el extremo inferior del cilindro y la superficie inferior interior del recipiente: 12±2 mm

El número de revoluciones: 50 rpm.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1 y la Figura 1. En la Figura 1, el eje horizontal representa el tiempo después del comienzo del ensayo, mientras que el eje vertical representa la velocidad de liberación del antiinflamatorio.

5 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 1 y la Figura 1, las velocidades de liberación de medicamento de los parches de la presente invención como se obtienen en los Ejemplos 1 a 4 una hora después fueron de un 20-64% en masa; y los de tres horas después fueron de un 40-93% en masa. Se confirmó de este modo que se mantienen de forma consistente las capacidades de liberación de medicamento constantemente altas.

10 Particularmente, entre estos resultados, en los parches de la invención según se obtienen en los Ejemplos 1 y 2, las velocidades de liberación de medicamento una hora después fueron de aproximadamente un 30-50% en masa y las de tres horas después fueron de aproximadamente un 60-80% en masa. Se confirmó que son parches especialmente excelentes en consideración de la irritación cutánea, capacidad de absorción transdérmica, duración, etc.

Tabla 1

	velocidad de liberación de medicamentos (% en masa)	
	una hora después	tres horas después
Ejemplo 1	35,4	66,4
Ejemplo 2	40,1	72,7
Ejemplo 3	20,5	40,7
Ejemplo 4	63,2	93,0

15 Ejemplo de Ensayo 2 (ensayo de fijación en piel humana)

Los parches producidos en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se troquelaron en formas cuadradas de 5 cm x 5 cm y se fijaron a los lados interiores de los antebrazos de 10 adultos sanos. Se evaluó la adhesión y el dolor al desprenderse 12 horas después. Los resultados de la evaluación de los 10 sujetos se muestran en la Tabla 2.

20 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 2, se confirmó que los parches de la presente invención eran excelentes en adhesión y dolor al desprenderse y cuando se mezcló estearato de cinc en un intervalo de un 0,1 a 5% en masa, se mantuvo una adhesión especialmente excelente con alivio del dolor al desprenderse.

Tabla 2

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
adhesión 12 horas después de la fijación (el número de sujetos aplicables)	sin desprendimiento	1	0	0	0
	desprendimiento solamente en las partes terminales	9	9	10	0
	parte desprendida < 1/2 del total	0	1	0	3
	parte desprendida ≥ 1/2 del total	0	0	0	6
	retirada	0	0	0	1
dolor al desprenderse 12 horas después de la fijación (el número de sujetos aplicables)	casí no sintió dolor	10	9	0	10
	sintió un poco de dolor	0	1	0	0
	sintió dolor	0	0	3	0
	sintió dolor fuerte	0	0	7	0

Ejemplo de Ensayo 3 (medición de la fuerza adhesiva en piel humana)

5 Los parches producidos en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se cortaron en trozos pequeños (2 cm x 2 cm) y se fijaron en la piel de los antebrazos de 10 adultos sanos. Doce horas después de fijar, las periferias del parche se fijaron con una grapa conectada a un calibrador de fuerza digital. El calibrador de fuerza digital se elevó a una velocidad constante y el parche se conservó sin desprenderse durante un periodo predeterminado mientras se mantenía a 90° de la piel humana. Después se midió la fuerza al desprenderse. Las medias de los resultados de la evaluación para diez personas se muestran en la Tabla 3. Los criterios numéricos para la evaluación son los siguientes: 100-200 g muestra fuerza adhesiva deseable; con menos la fuerza adhesiva no es suficiente y provoca desprendimiento al fijarse; y con más la fuerza adhesiva es demasiado fuerte y provoca dolor al desprenderse.

10 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 3, se confirmó que los parches de la presente invención eran excelentes en adhesión y cuando se mezclaba estearato de cinc en un intervalo de un 0,1 a 5% en masa, se obtenía una fuerza adhesiva especialmente adecuada.

15 Tabla 3

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
fuerza adhesiva a las 12 horas después de la fijación (g)	160	168	251	70

Ejemplo de Ensayo 4 (ensayo de estabilidad térmica)

20 Los parches producidos en los Ejemplos 1, 2 y 6 y los Ejemplos Comparativos 2, 3, 4 y 5 se troquelaron en círculos con 3 cm de diámetro y se colocaron en materiales de envasado sellados con película de compuesto de polietileno de aluminio. Después de almacenamiento a 40 °C durante cuatro semanas, la fuerza adhesiva de cada parche se midió mediante el método de adherencia de sonda (el dispositivo usado: PROVE TACK TESTER). Las mediciones se repitieron tres veces y las medias de los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4. Durante el ensayo de adherencia de sonda, se realizó la observación de si había aparecido exudación en la parte adherida y los resultados obtenidos también se muestran en la Tabla 4.

25 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 4, se confirmó que los parches de la presente invención eran excelentes en la estabilidad térmica de la base adhesiva y que cuando se mezcló el poliisobutileno de alto peso molecular en un intervalo de un 3,6 a 12% en masa, la plastificación de la base adhesiva bajo la influencia de calor así como la exudación se evitaron completamente.

Tabla 4

	mediciones de adherencia de sonda después de almacenamiento (g)	condición de la parte adherida después del almacenamiento
Ejemplo 1	70	sin exudación
Ejemplo 2	74	sin exudación
Ejemplo 6	79	sin exudación
Ejemplo Comparativo 2	32	exudación
Ejemplo Comparativo 3	42	sin exudación
Ejemplo Comparativo 4	29	exudación
Ejemplo Comparativo 5	39	sin exudación

Ejemplo de Ensayo 5 (ensayo de estabilidad del medicamento)

5 Los parches producidos en los Ejemplos 1 a 10 y Ejemplos Comparativos 1 a 5 se almacenaron a 40 °C durante 6 meses, después de lo cual se llevó a cabo el ensayo de estabilidad del medicamento. Específicamente, las cantidades de medicamento residual y las cantidades de medicamento esterificado en los parches almacenados (preparaciones adhesivas) se determinaron por cromatografía líquida. La medición se repitió tres veces y las medias de los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

10 Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 5, se confirmó que casi el 100% del antiinflamatorio permaneció después del almacenamiento en los parches de la presente invención en los que no se había mezclado L-mentol, mientras que aproximadamente de un 5 a 15% del antiinflamatorio se había esterificado después del almacenamiento en los parches que contenían L-mentol y se produjeron en los Ejemplos Comparativos 1 a 5.

Tabla 5

	cantidad de medicamento residual (% en masa)	contenido de compuesto esterificado (% en masa por conversión)
Ejemplo 1	99,81	0
Ejemplo 2	99,63	0
Ejemplo 3	99,92	0
Ejemplo 4	99,89	0
Ejemplo 5	99,91	0
Ejemplo 6	99,99	0
Ejemplo 7	99,92	0
Ejemplo 8	99,93	0
Ejemplo de Referencia	99,83	0
Ejemplo 10	99,90	0
Ejemplo Comparativo 1	84,92	15,08
Ejemplo Comparativo 2	90,12	9,86
Ejemplo Comparativo 3	85,65	14,32

	cantidad de medicamento residual (% en masa)	contenido de compuesto esterificado (% en masa por conversión)
Ejemplo Comparativo 4	94,32	5,68
Ejemplo Comparativo 5	84,92	15,08

Ejemplo de Ensayo 6 (ensayo de irritación de piel de cobaya)

5 Los parches producidos en los Ejemplos 1 y 2 y los Ejemplos Comparativos 1 y 3 se cortaron en pequeños trozos (2 cm x 2 cm) y se fijaron a la piel dorsal del cuello de cobayas que se habían afeitado durante 24 horas. Las condiciones de la piel una hora después del desprendimiento se observaron por los ojos desnudos. Los resultados se evaluaron de acuerdo con los criterios descritos posteriormente y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6. El número de cobayas para el experimento se estableció en 10 animales por grupo. La relación de positivos se calculó siguiendo la ecuación descrita posteriormente.

$$\text{Relación positiva} = (\text{puntuación} \times \text{número de animales}) / (\text{puntuación máxima} \times \text{número total de animales})$$

10 (Criterios de Evaluación)

<u>formación de eritema y costra</u>	<u>puntuación</u>
sin cambios	0
eritema muy ligero	1
eritema ligero	2
eritema de moderado a grave	3
eritema grave en rojo oscuro y ligera formación de costra	4

Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 6, se confirmó que aunque los parches de la presente invención evitaban completamente la aparición de efectos perjudiciales por irritación cutánea, los parches producidos en los Ejemplos Comparativos 1 y 3 no previnieron de forma suficiente la aparición de efectos perjudiciales por irritación cutánea.

15

Tabla 6

	condiciones de la piel (número de animales por puntuación con respecto a eritema y formación de costra)					animales totales	relación positiva (%)
	0	1	2	3	4		
Ejemplo 1	9	1	0	0	0	10	2,5
Ejemplo 2	9	1	0	0	0	10	2,5
Ejemplo Comparativo 1	1	6	3	0	0	10	30,0
Ejemplo Comparativo 3	0	5	3	2	0	10	42,5

Aplicabilidad Industrial

20 Como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con la presente invención será posible obtener un parche que contiene antiinflamatorios que pueda producir de forma consistente, durante un periodo largo de tiempo, suficiente efecto antiinflamatorio, analgésico teniendo el antiinflamatorio un grupo carboxilo o una sal del mismo sin provocar efectos perjudiciales tales como irritación cutánea y que adicionalmente sea excelente en su adhesión así como en la estabilidad de la base adhesiva con reducción del dolor al desprenderse, a pesar del hecho de que no se mezcla L-mentol en el mismo. En consecuencia, la presente invención es capaz de proporcionar un parche que contiene

antiinflamatorios útil como un fármaco (parche para aplicación externa) que se pretende para antiinflamación y analgesia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche que contiene antiinflamatorio que comprende un 5-40% en masa de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, un 1-25% en masa de un poliisobutileno de alto peso molecular que tiene un peso molecular medio de 50.000-200.000, un 0,5-24% en masa de un poliisobutileno de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio de 5.000-15.000, un 3-50% en masa de un promotor de la adhesibilidad, un 20-70% en masa de un plastificante, un 0,01-7% en masa de sales metálicas de ácido graso o hidróxido de aluminio como un dispersante que aumenta la capacidad de dispersión del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno y los poliisobutilenos de alto peso molecular y bajo peso molecular y un 0,1-8% en masa de un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo como el medicamento, pero que no contiene L-mentol.
- 10 2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo es al menos un miembro antiinflamatorio seleccionado del grupo que consiste en indometacina, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, loxoprofeno, ketorolaco y las sales de los anteriores y la proporción de mezcla del antiinflamatorio es de un 0,5-5% en masa.
- 15 3. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la velocidad de liberación del medicamento una hora después del comienzo del ensayo es de un 20-70% en masa y la velocidad de liberación del medicamento a las tres horas después del comienzo del ensayo es de un 40-93% en masa cuando el ensayo de liberación de agua que usa un cilindro rotatorio descrito en el ensayo de liberación según se prescribe en la Farmacopea de Estados Unidos se lleva a cabo en las siguientes condiciones:
- Solución de ensayo: agua destilada
- 20 Temperatura de la solución: $32 \pm 0,5$ °C
- La distancia entre el extremo inferior del cilindro y la superficie inferior interna del recipiente: 12 ± 2 mm
- El número de revoluciones: 50 rpm.
- 25 4. El parche de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la velocidad de liberación del medicamento una hora después del comienzo del ensayo es de un 30-65% en masa y la velocidad de liberación del medicamento tres horas después del comienzo de ensayo es de un 60-90% en masa.
5. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la proporción de mezcla del copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno es de un 10-30% en masa.
6. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la proporción de mezcla del poliisobutileno de alto peso molecular es de un 3,6-12% en masa.
- 30 7. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la proporción de mezcla del poliisobutileno de bajo peso molecular es de un 2-15% en masa.
8. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el promotor de la adhesibilidad es una resina basada en colofonia y la proporción de mezcla del promotor de la adhesibilidad es de un 5-30% en masa.
- 35 9. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el plastificante es parafina líquida y la proporción de mezcla del plastificante es de un 30-60% en masa.
10. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispersante es una sal metálica de ácido esteárico y la proporción de mezcla es de un 0,1-5% en masa.
- 40 11. El parche de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el parche está provisto adicionalmente de un soporte, y el soporte tiene una carga a un 30% de elongación de 100-800 g en la dirección longitudinal y una carga a un 30% de elongación de 500-2500 g en la dirección lateral, y tiene asimismo un factor de recuperación a un 50% de elongación de un 75-95% en la dirección longitudinal y un factor de recuperación a un 50% de elongación de un 65-85% en la dirección lateral, como se prescribe en el documento JIS L 1096 en tales condiciones de medición en las que la anchura de la muestra es de 50 mm, la longitud de la muestra es de 200 mm y la velocidad de elongación es de 200 mm/min.

Fig.1

