

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 691**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 47/08** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2008 E 08751979 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2143445**

54 Título: **Parche con medicamento**

30 Prioridad:

**23.04.2007 JP 2007113200**

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

**03.01.2014**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.**  
**(100.0%)**  
**408, TASHIRODAIKANMACHI**  
**TOSU-SHI ; SAGA 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, SHIGEO;**  
**KOZUMA, MIYUKI y**  
**TSURUDA, KIYOMI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 436 691 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Parche con medicamento

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un parche. Más particularmente, la invención se refiere a un parche que comprende un agente antiinflamatorio, en el que se pueden evitar suficientemente los infrecuentes episodios de dermatitis, etc. provocados por una irradiación de luz excesiva.

**Técnica anterior**

10 A menudo se utilizan preparaciones que comprenden un agente antiinflamatorio para el alivio del dolor muscular y el lumbago, en una amplia gama de formas de dosificación incluyendo preparaciones orales, inyecciones y aplicaciones externas.

15 Entre estas, con las aplicaciones externas, una irradiación de luz excesiva puede inducir dermatitis, etc., aunque infrecuentemente, debido al efecto de la reacción de fotodescomposición de los agentes antiinflamatorios. Según esto, en un intento de suprimir la dermatitis, etc. provocada por la luz, se han divulgado varios métodos, incluyendo un método para suprimir la reacción de fotodescomposición de un agente antiinflamatorio (Documento de patente 1), un método en el que está presente un absorbente de radiación ultravioleta en el soporte de un parche que comprende un agente antiinflamatorio (Documento de patente 2) y un método en el que se utiliza óxido de titanio en una aplicación externa que comprende un agente antiinflamatorio (Documento de patente 3). Además, se han propuesto en los últimos años algunos otros métodos para mejorar tales efectos, incluyendo un método en el que se utiliza un absorbente de radiación ultravioleta con una buena propiedad de migración a la piel en un material de base de una aplicación externa a fin de incrementar la migración del absorbente de radiación ultravioleta a la piel (Documento de patente 4) y un método en el que se combina lecitina de soja (Documento de patente 5).

25 El Documento de patente 1 describe el laurato de hexilo como una base de crema para cremas y como una base de pomada para pomadas; el Documento de patente 4 describe el laurato de hexilo como una base de pomada para pomadas, como una base de gel para geles y como una base de crema para cremas; el Documento de patente 5 describe el laurato de hexilo como un solubilizante de un absorbente de radiación ultravioleta orgánico y como un plastificante de una base adhesiva de un parche. Sin embargo, en todos estos casos, el laurato de hexilo se describe solo como una de las alternativas de los ésteres de ácido graso utilizados generalmente, y ninguno de estos documentos divulga ninguna formulación específica en la que se utilice laurato de hexilo.

Documento de patente 1: JP, A, 60-155111

30 Documento de patente 2: WO 01/68061

Documento de patente 3: JP, A, 09-169658

Documento de patente 4: WO 06/090833

Documento de patente 5: WO 06/090839

**Compendio de la invención**

35 Problema técnico

Los inventores han hecho frente a nuevos problemas en su investigación sucesiva, tales como una migración insuficiente del absorbente de radiación ultravioleta a la piel en un parche convencional y una adhesividad reducida a la piel así como la decoloración de una base adhesiva en un parche que contiene lecitina de soja como un promotor de la migración a la piel para un absorbente de radiación ultravioleta.

40 Así, un objetivo de la presente invención es proporcionar un parche mejorado y satisfactorio que comprende un agente antiinflamatorio, que pueda evitar eficazmente el comienzo de la dermatitis, etc. que se produce muy raramente debido a una irradiación excesiva con luz, y que exhiba suficientes efectos antiinflamatorios y analgésicos y solucione los problemas susodichos.

Solución al problema

45 Durante una investigación intensiva para alcanzar el objetivo anterior, los inventores encontraron que un parche que comprende laurato de hexilo es capaz de solucionar todos los problemas anteriores; los inventores continuaron su investigación y finalmente consiguieron la presente invención.

50 A saber, la invención se refiere a un parche que comprende una base adhesiva y un soporte estratificado sobre la misma, en donde la base adhesiva comprende un agente antiinflamatorio seleccionado de cetoprofeno, ácido tiaprofénico y tolmetina, el absorbente de radiación ultravioleta 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, laurato de

hexilo y resina de politerpeno.

Además, la invención se refiere al parche en el que el contenido de laurato de hexilo está entre 0,1% en masa y 10% en masa.

5 Según se divulga en los Documentos de patente 4 y 5, el comienzo de la dermatitis, etc. provocada por una irradiación excesiva con luz se puede suprimir suficientemente promoviendo la migración de un absorbente de radiación ultravioleta a la piel; sin embargo, su mecanismo no se ha clarificado todavía. Se considera como sigue: cuando un absorbente de radiación ultravioleta migra a la piel junto con un agente antiinflamatorio fotosensible, el absorbente de radiación ultravioleta bloquea el agente antiinflamatorio de la luz no solo en la preparación, sino también en la piel.

10 El mecanismo mediante el cual el laurato de hexilo en el parche de la presente invención puede incrementar la migración de un absorbente de radiación ultravioleta a la piel todavía no se ha clarificado; se considera como sigue: el laurato de hexilo lipófilo que tiene un enlace éster puede servir como un mediador entre el absorbente de radiación ultravioleta extremadamente lipófilo y el estrato córneo de la piel que contiene agua, incrementando de ese modo la distribución del absorbente de radiación ultravioleta en la piel.

15 Efectos ventajosos de la invención

El parche de la invención suprime notablemente el comienzo de la dermatitis provocada por la excesiva irradiación de luz hacia el agente antiinflamatorio, y es capaz de ejercer efectos antiinflamatorios y analgésicos sin provocar problemas tales como la decoloración de la base adhesiva a lo largo del tiempo o la reducción en la adhesividad. Así, la presente invención proporciona un parche satisfactorio, que se puede esperar como un medicamento extremadamente seguro en diversas aplicaciones.

20 La base adhesiva del parche de la invención comprende un agente antiinflamatorio seleccionado de cetoprofeno, ácido tiaprofénico y tolmetina. El cetoprofeno, el ácido tiaprofénico y la tolmetina tienen cadenas principales similares a la benzofenona. Se prefiere más particularmente el cetoprofeno.

25 El contenido de agente antiinflamatorio no está particularmente limitado con tal de que muestre un efecto farmacológico suficiente, sin embargo, se utiliza en 0,1-10% en masa, preferiblemente en 0,2-5% en masa y más preferiblemente en 1-4% en masa.

El absorbente de radiación ultravioleta combinado en la base adhesiva del parche de la invención es 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (posteriormente en la presente memoria, BM-DBM).

30 Aunque el contenido del absorbente de radiación ultravioleta no está particularmente limitado, se utiliza en 0,01-20% en masa, preferiblemente en 1-10% en masa y más preferiblemente en 2-7% en masa.

Por otra parte, la base adhesiva del parche de la presente invención comprende laurato de hexilo como un promotor de la migración a la piel para promover la migración de un absorbente de radiación ultravioleta a la piel sin disminuir el nivel de migración de un agente antiinflamatorio a la piel.

35 En el parche de la presente invención, la migración del absorbente de radiación ultravioleta se ajusta apropiadamente de modo que se evite eficazmente el comienzo de la dermatitis, etc. y se pueda ejercer suficiente efecto analgésico antiinflamatorio. Preferiblemente, la migración se ajusta hasta, basándose en la media mediante un método descrito por el experimento de migración a la piel que utiliza un ratón sin pelo, 5,0-20 µg/15 mm de ø, más preferiblemente 5,0-15 µg/15 mm de ø, más preferiblemente todavía 6,0-15 µg/15 mm de ø, aún más preferiblemente 6,0-10 µg/15 mm de ø y de forma particularmente preferible 8,0-10 µg/15 mm de ø.

40 El contenido de laurato de hexilo no está particularmente limitado con tal de que muestre un efecto farmacológico predeterminado; sin embargo, considerando las propiedades físicas de las preparaciones, se utiliza en 0,1-10% en masa, preferiblemente en 1-7% en masa y más preferiblemente en 2-5% en masa.

45 Cuando la migración de un absorbente de radiación ultravioleta a la piel no es suficiente, la dermatitis, etc. provocada por una irradiación de luz excesiva no se puede evitar eficazmente. El parche de la presente invención comprende laurato de hexilo, de ese modo mejora la migración a la piel del absorbente de radiación ultravioleta mientras que provoca poco o ningún cambio en la absorción transdérmica de cetoprofeno. Por lo tanto, el parche de la invención puede ejercer suficientemente un efecto antiinflamatorio generalmente deseado.

50 La relación del agente antiinflamatorio, el absorbente de radiación ultravioleta y el laurato de hexilo en la base adhesiva del parche de la invención no está particularmente limitada con tal de que el parche pueda exhibir el efecto de la invención en tal relación. Sin embargo, a fin de evitar la reacción de fotodescomposición del agente antiinflamatorio y obtener suficientes efectos de la invención, evitar la precipitación en forma de cristales del absorbente de radiación ultravioleta y obtener propiedades físicas deseables de la preparación incluyendo suficiente fuerza adhesiva, su relación es (2) : (1-10) : (0,1-5), preferiblemente (2) : (2-5) : (1-3) y más preferiblemente (2): (2,2-3,8): (1,2-2,8).

- Además, puesto que el que absorbente de radiación ultravioleta tal como BM-DBM está en un estado cristalino a temperatura ambiente, se puede utilizar simultáneamente un solubilizante a fin de combinar el absorbente de radiación ultravioleta en la base adhesiva del parche. Como tal solubilizante, se pueden seleccionar solubilizantes utilizados normalmente, tales como, por ejemplo, crotamitón, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, lecitina de soja, monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol.
- Aunque el contenido del solubilizante no esté particularmente limitado, se utiliza en 0,1-10% en masa, preferiblemente en 1-5% en masa, considerando las propiedades físicas de la preparación.
- La base adhesiva del parche de la invención no está particularmente limitada con tal que sea una base adhesiva utilizada convencionalmente en un parche; sin embargo, se puede utilizar un tipo cauchoso, un tipo acrílico, un tipo silicónico o una mezcla de dos o más de estos.
- La base cauchosa no está particularmente limitada, y se selecciona de un caucho de poliisopreno tal como un caucho sintético o un caucho natural, un copolímero de estireno-butadieno, un copolímero de estireno-isopreno, un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, un copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, poliisobutileno y similares.
- Aunque la base adhesiva acrílica no esté particularmente limitada, es adecuado un copolímero de (met)acrilato de alquilo, que se obtiene a partir de un alcohol alifático C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> y ácido (met)acrílico, y vinilpirrolidona u otros monómeros funcionales.
- El polímero de acrilato no está particularmente limitado; sin embargo, preferiblemente es un copolímero en el que se copolimerizan (met)acrilatos de alquilo como componente principal. El (met)acrilato de alquilo incluye el (met)acrilato de alquilo en el que, específicamente, los grupos alquilo son un grupo alquilo de cadena lineal o un grupo alquilo ramificado que tiene 4 o más átomos de carbono, tal como butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo; utilizados bien solos o bien en combinación de dos o más.
- Como un monómero que se puede copolimerizar con dicho (met)acrilato de alquilo, ejemplos incluyen monómeros que tienen un grupo carboxilo tal como ácido (met)acrílico, ácido itacónico, ácido maleico y anhídrido maleico; monómeros que tienen un grupo sulfonato tales como sulfonato de estireno, sulfonato de alilo, (met)acrilato de sulfopropilo, sulfonato de (met)acrilolioxinaftaleno y sulfonato de acrilamido-metil-propano; monómeros que tienen un grupo hidroxilo tales como (met)acrilato de hidroxietilo y (met)acrilato de hidroxilpropilo; derivados de ácido (met)acrílico que tienen un grupo amido tales como (met)acrilamida, dimetil(met)acrilamida, N-butil(met)acrilamida y N-metilol(met)acrilamida; (met)acrilatos de aminoalquilo tales como (met)acrilato de aminoetilo, (met)acrilato de dimetilaminoetilo y (met)acrilato de butilaminoetilo; (met)acrilatos de alcoxi-alquilo tales como (met)acrilato de metoxietilo, (met)acrilato de etoxietilo y (met)acrilato de tetrahidrofurfurilo; (met)acrilato de alcoxi-alquilenglicol tal como (met)acrilato de metoxietilenglicol, (met)acrilato de metoxidietilenglicol, (met)acrilato de metoxipolietilenglicol y (met)acrilato de metoxipolipropilenglicol; compuestos que tienen un grupo vinilo tales como (met)acrilonitrilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, N-vinil-2-pirrolidona, metilvinilpirrolidona, vinilpiridina, vinilpiperidona, vinilpirimidina, vinilpiperacina, vinilpiracina, vinilpirrol, vinilimidazol, vinilcaprolactama, viniloxazol y vinilmorfolina, utilizados bien solos o bien en combinación de dos o más. La cantidad de la copolimerización de estos monómeros se fija apropiadamente según el peso molecular medio en peso del copolímero que se va a obtener.
- Como un material de base adhesiva de tipo silicónico, es preferible el polidimetilsiloxano.
- El contenido de estos polímeros utilizados en las bases adhesivas es, basándose en el peso de la composición total, 5-60% en masa, preferiblemente 20-55% en masa, más preferiblemente 25-50% en masa, considerando la formación de capas adhesivas y una penetración suficiente.
- Además, la base adhesiva puede comprender además apropiadamente un adherente, un plastificante, una carga, un promotor de la absorción y similares.
- Un adherente tiene preferiblemente un punto de reblandecimiento a 60°C-150°C; por ejemplo, se pueden utilizar ésteres de colofonia, ésteres de colofonia hidrogenados, ésteres de ácido maleico modificados con colofonia, resinas de politerpeno y resinas de petróleo. En particular, las resinas de politerpeno son preferibles debido a que promueven la migración del absorbente de radiación ultravioleta a la piel sin reducir la migración del agente antiinflamatorio a la piel.
- El contenido del adherente no está particularmente limitado; sin embargo, considerando las propiedades físicas de una preparación, se combina en 0,1-30% en masa, más preferiblemente en 3-20% en masa, y aún más preferiblemente en 5-15% en masa.
- Los plastificantes incluyen aceites de petróleo (p. ej., aceite de procesamiento de tipo parafínico, aceite de procesamiento de tipo nafténico, aceite de procesamiento de tipo aromático, etc.), escualano, escualeno, aceites vegetales (p. ej., aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, taloíl, aceite de cacahuete), aceite de silicona, ésteres de ácido dibásicos (p. ej., ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo, etc.), cauchos licuados (p. ej., polibuteno, caucho de isopreno licuado), ésteres de ácido graso licuados (p. ej., miristato de isopropilo, sebacato de dietilo,

sebacato de diisopropilo), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón, y similares. En particular, se pueden utilizar parafina líquida, polibuteno licuado, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo y similares.

- 5 Como cargas, se pueden utilizar carbonato cálcico, carbonato magnésico, silicatos (p. ej., silicato de aluminio, silicato de magnesio, etc.), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato cálcico, cincato cálcico, óxido de cinc, óxido de titanio, silicato de aluminio sintético, una sal metálica de ácido graso (p. ej., estearato de cinc, estearato cálcico, etc.) y similares.

La aplicación externa de la invención se puede producir mediante cualesquiera métodos de producción conocidos por los expertos en la técnica. En lo siguiente, se describe como un ejemplo la producción de un parche.

- 10 La capa adhesiva que contiene fármaco se puede producir mediante cualquier método. Por ejemplo, una composición de base que contiene fármaco se funde en caliente, a continuación se extiende sobre un papel de exfoliación o un soporte, que a continuación se fija a un soporte o un papel de exfoliación para dar la preparación. Como un método de producción alternativo, ingredientes de base que incluyen el fármaco se disuelven en un disolvente tal como tolueno, hexano o acetato de etilo, se extienden sobre un papel de exfoliación o un soporte, se secan para retirar el disolvente y a continuación se fijan a un soporte o un papel de exfoliación para dar el parche.
- 15

Como para el soporte del parche de la invención, se puede utilizar un soporte estirado o no estirado. Por ejemplo, se selecciona de una tela tejida, una tela tricotada, una tela no tejida, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), una lámina de aluminio o un material compuesto de los mismos.

- 20 Además, un revestimiento no está particularmente limitado con tal de que pueda proteger la capa adhesiva hasta que el parche medicinal se aplique a la piel; sin embargo, específicamente, un revestimiento incluye una película de poliésteres (p. ej., poli(tereftalato de etileno)), poli(cloruro de vinilo) y poli(cloruro de vinilideno) y similares; una película estratificada de papel de alta calidad y poliolefina y similares. En tales revestimientos, la cara que está en contacto con la capa adhesiva preferiblemente está siliconizada, de modo que se facilite la operación durante el despegue del revestimiento desde la preparación.
- 25

### Ejemplos

La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos experimentales y ejemplos posteriores. Sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos. En la presente, en los ejemplos, "%" siempre significa % en masa.

#### Ejemplo experimental 1

- 30 Prueba de decoloración de un parche que contiene lecitina de soja

Se preparó un material de base adhesivo homogéneo utilizando copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS), resina de politerpeno, cetoprofeno y parafina líquida como ingredientes de la base adhesiva, y se almacenó a 140°C; durante el almacenamiento, se examinaron cambios de colores en presencia o ausencia de lecitina de soja en la base adhesiva anterior.

- 35 La Tabla 1 muestra el contenido específico de cada ingrediente en los Exámenes 1 y 2, y las Fig. 1 y 2 son las fotografías que muestran los resultados.

Tabla 1

Ingrediente (% en masa)	Examen 1	Examen 2
SIS	30	30
Resina de politerpeno	14	14
BM-DBM	3	3
Lecitina de soja	1	-
Parafina líquida	45,5	46,5
Cetoprofeno	2	2
Otros	4,5	4,5

Como está claro a partir de los resultados mostrados en la Tabla 1, las Fig. 1 y 2, la base adhesiva que comprende

material de lecitina de soja mostraba una coloración significativa debido al calentamiento.

Ejemplo experimental 2

Prueba de adhesividad

5 Copolímero de SIS, éster de glicerina de colofonia hidrogenado y parafina líquida se agitaron con calentamiento para dar una solución. A continuación, se añadieron a la solución cetoprofeno, BM-DBM, un solubilizante y lecitina de soja, y se mezclaron para dar una solución uniforme de un material de base para una preparación para emplasto. El material de base se extendió sobre una película de poliéster siliconizado en un peso de 1 g por 70 cm<sup>2</sup>, a continuación se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió mediante unión a presión y se cortó en un tamaño deseado para dar una preparación para emplasto de la invención. El contenido específico de cada ingrediente del parche en los Exámenes 3, 4 y 5, así como los resultados de la observación de la adhesión de sonda y el despegue con 180° se muestran en la Tabla 2.

Prueba de adhesión de sonda

Se utilizó un medidor descrito en ASTM D 2979.

Material de la punta de la sonda: resina de baquelita

15 Diámetro del plano de unión: 5 mm

Velocidad de separación: 5 mm/s

Carga de unión: 100 gf/cm<sup>2</sup>

Duración de la unión: 1 s

Prueba de despegue con 180°

20 Una muestra de parche con 20 mm de anchura se adhirió a una resina fenólica, a continuación se unió a presión inmediatamente mediante un movimiento de vaivén de un rodillo de caucho que tiene una masa de 850 g, y un borde del parche se repliega hasta 180° y se despega con una velocidad de 300 mm/min.

Tabla 2

Ingrediente (% en masa)	Examen 3	Examen 4	Examen 5
SIS	34	34	28
Éster de glicerina de colofonia hidrogenado	11	11	14
BM-DBM	3	3	-
Lecitina de soja	1	2	-
Solubilizante	2	2	-
Parafina líquida	40,5	39,5	50
Cetoprofeno	2	2	2
Otros	6,5	6,5	6
Adhesión de la sonda (gf)	49	42	60
Despegue con 180° (gf)	44	25	90

25 Como está claro a partir de los resultados mostrados en la Tabla 2, los parches que contienen lecitina de soja de los Exámenes 3 y 4 mostraban una reducción aparente en la adhesividad.

Ejemplo experimental 3

Prueba de solubilidad de BM-DBM

30 1 g de BM-DBM se mezcló con 2 g de un aditivo, se disolvió a 140°C, a continuación la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente durante 30 min. y se observó su estado. La Tabla 3 muestra los resultados; el símbolo O indica que no se observaba precipitación de cristales de BM-DBM incluso 30 min. después, y el símbolo X indica que

se observaba precipitación de cristales.

Tabla 3

Aditivo	Solubilidad de BM-DBM	Aditivo	Solubilidad de BM-DBM
Aceite de oliva	X	Acrilato de almidón	X
Oleato de oleílo	X	L-mentil-gliceril-éter	O
Miristato de octildodecilo	X	Ácido isoesteárico	X
Trioleato de sorbitán	X	Palmitato de isopropilo	X
Palmitato de cetilo	X	Laurato de hexilo	O
Miristato de miristilo	X	Miristato de cetilo	X
Silicio	X	Linoleato de etilo	X
Sebacato de diisopropilo	O	Edetato sódico	X
Ácido esteárico	X	Miristato de isopropilo	X
Aceite de ricino	X	Adipato de diisopropilo	X

- 5 Como está claro a partir de los resultados mostrados en la Tabla 3, se observaba una solubilidad particularmente buena de BM-DBM para el sebacato de diisopropilo, el L-mentil-gliceril-éter y el laurato de hexilo.

Ejemplos 1 y 2

Prueba de migración a la piel de BM-DBM y cetoprofeno utilizando un ratón sin pelo

- 10 La piel tomada de un ratón sin pelo se dividió en 4 partes iguales y se extendió sobre un papel de filtro (7 x 7 cm<sup>2</sup>) impregnado con solución salina fisiológica; a continuación una preparación cortada en un círculo de 15 mm de diámetro (Ø 15 mm) se adhirió sobre dicha piel. Durante esta aplicación, se añadió apropiadamente solución salina al papel de filtro para no secar la piel. Aquí, la prueba se realizó sobre una placa colocada en un baño de agua para mantener la temperatura de la piel a 35°C. Seis horas después de la aplicación, la piel del ratón sin pelo se cortó en un círculo de 20 mm de diámetro (Ø 20 mm) en el que la preparación se situaba en el centro. La preparación se despegó lentamente de la piel cortada, y se extrajeron el BM-DBM y el cetoprofeno contenidos en la piel, como sigue.

- 15 La piel se almacenó congelada y a continuación se cortó en secciones delgadas sobre una placa de Petri utilizando tijeras mientras se sostenía la piel con pinzas, a continuación las secciones se introdujeron en un tubo de ensayo de 10 ml. La placa de Petri, las tijeras y las pinzas utilizadas para cortar se lavaron con 2 ml de metanol (dos veces con 1 ml cada una), y cada líquido de lavado se recogió en el tubo de ensayo. A continuación, se añadieron exactamente 20 2 ml de solución de acetonitrilo y un patrón interno (benzofenona) en una concentración de 150 µg/ml, la mezcla se homogeneizó con un homogeneizador Polytron durante 3 min., a continuación se centrifugó a 3.000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se filtro con un filtro de membrana, para dar una solución de muestra.

- 25 Después de la extracción, por medio del método del patrón interno utilizando cromatografía líquida, se cuantificaron los contenidos de BM-DBM y cetoprofeno en la solución de muestra. Las condiciones de medida de la cromatografía líquida eran como sigue.

Dispositivo de medida: Shimadzu LC-10A

Columna utilizada: TSK gel ODS-80TS (4,6 D.I. x 150 mm)

Eluyente: solución de ácido acético al 0,2%:acetonitrilo = 15:85

Caudal del eluyente: 1,2 ml/min

- 30 Temperatura de la columna: 40°C

Detector: UV 358 nm

Los contenidos cuantificados se expresaron en "µg/15 mm de Ø" como migración de BM-DBM y cetoprofeno desde la preparación cortada a un círculo de 15 mm de diámetro (área: 177 mm<sup>2</sup>).

5 Las preparaciones adheridas se produjeron como sigue. Polímero de SIS, resina y parafina líquida se agitaron para dar una solución. A continuación, se añadieron a la solución cetoprofeno, BM-DBM, un solubilizante y bien sebacato de diisopropilo o bien laurato de hexilo, y se mezclaron para dar una solución uniforme del material de base para una preparación para emplasto. El material de base se extendió sobre una película de poliéster siliconizado en un peso de 1 g por 70 cm<sup>2</sup>, a continuación se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió mediante unión a presión y se cortó en un tamaño deseado para dar una preparación para emplasto de la invención. El contenido específico de cada ingrediente se mostraba en la Tabla 4, y los resultados de la medida de la migración de BM-DBM y cetoprofeno se mostraban en la Tabla 4, las Fig. 3 y 4.

Tabla 4

Ingrediente (% en masa)	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo 1
SIS	28,5	29	29
éster de glicerina de colofonia hidrogenado	11,5	11	11
BM-DBM	3	3	3
Laurato de hexilo	-	-	2
Sebacato de diisopropilo	-	2	-
Cetoprofeno	2	2	2
Parafina líquida	55	53	53
Migración de BM-DBM (µg/15 mm de ø)	7,5	8,07	9,38
Migración de cetoprofeno (µg/15 mm de ø)	140,0	135,5	142,9

10 Como se muestra claramente a partir de los resultados de la Tabla 4, las Fig. 3 y 4, se confirmaba que el parche del Ejemplo 1 que comprendía laurato de hexilo incrementaba la migración de BM-DBM sin cambiar la migración de cetoprofeno, en comparación con el Ejemplo comparativo 1 en el que se combinaba sebacato de diisopropilo.

15 A continuación, se prepararon de modo similar un parche que comprendía resina de politerpeno además de laurato de hexilo y un parche que no comprendía ni laurato de hexilo ni resina de politerpeno. La Tabla 5 muestra el contenido específico de cada ingrediente, y la Tabla 5, las Fig. 5 y 6 muestran los resultados de medida de la migración de BM-DBM y cetoprofeno. El Ejemplo 1 en la Tabla 5 no es según el alcance de las reivindicaciones.

Tabla 5

Ingrediente (% en masa)	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo 1	Ejemplo 2
SIS	28,5	29	28,5
éster de glicerina de colofonia hidrogenado	11,5	11	6,5
Resina de politerpeno	-	-	5
BM-DBM	3	3	3
Laurato de hexilo	-	2	5
Cetoprofeno	2	2	2
Parafina líquida	55	53	50
Observación de un cristal a temperatura ambiente durante 2 meses	0	-	0



Migración de BM-DBM (µg/15 mm de ø)	7,5	9,38	8,5
Migración de cetoprofeno (µg/15 mm de ø)	140,0	142,9	168,7

Como se muestra claramente a partir de los resultados de la Tabla 5, las Fig. 5 y 6, se confirmaba que el parche del Ejemplo 2 que utilizaba resina de politerpeno además de laurato de hexilo promovía la migración de BM-DBM así como la migración de cetoprofeno.

- 5 En contraste, El parche del Ejemplo comparativo 2 que no comprendía ni laurato de hexilo ni resina de politerpeno mostraba la menor migración de BM-DBM y cetoprofeno.

Mientras tanto, ni los parches del Ejemplo 2 ni del Ejemplo comparativo 2 mostraban precipitación de cristales durante la observación de 2 meses bajo temperatura ambiente.

- 10 Así, se ha sugerido que combinando la resina de politerpeno en la base adhesiva que comprende laurato de hexilo, se puede obtener un parche más eficaz en el que la migración de BM-DBM y cetoprofeno se ajustan apropiadamente.

#### Breve descripción de los dibujos

- 15 La Figura 1 muestra una fotografía que compara cambios de color de la base adhesiva que comprende 1% de lecitina de soja, antes y después del calentamiento (izquierda: inmediatamente después de la producción, derecha: a 140°C, después de 4 horas).

La Figura 2 muestra una fotografía que compara cambios de color de la base adhesiva sin lecitina de soja, antes y después del calentamiento (izquierda: inmediatamente después de la producción, derecha: a 140°C, después de 4 horas).

- 20 La Figura 3 muestra una gráfica que compara la migración de BM-DBM mediante la aplicación de los parches del Ejemplo 1, los Ejemplos comparativos 1 y 2.

La Figura 4 muestra una gráfica que compara la migración de cetoprofeno mediante la aplicación de los parches del Ejemplo 1, los Ejemplos comparativos 1 y 2.

La Figura 5 muestra una gráfica que compara la migración de BM-DBM mediante la aplicación de los parches de los Ejemplos 1 y 2 y el Ejemplo comparativo 2.

- 25 La Figura 6 muestra una gráfica que compara la migración de cetoprofeno mediante la aplicación de los parches de los Ejemplos 1 y 2 y el Ejemplo comparativo 2.

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche que comprende una base adhesiva y un soporte estratificado sobre la misma, en el que la base adhesiva comprende un agente antiinflamatorio, seleccionado de cetoprofeno, ácido tiaprofénico y tolmetina, el absorbente de radiación ultravioleta 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano; laurato de hexilo y resina de politerpeno.
- 5 2. El parche según la reivindicación 1, en el que el contenido de laurato de hexilo está entre 0,1% en masa y 10% en masa.
3. El parche según la reivindicación 1 o 2, en el que el agente antiinflamatorio es cetoprofeno.

Figura 1

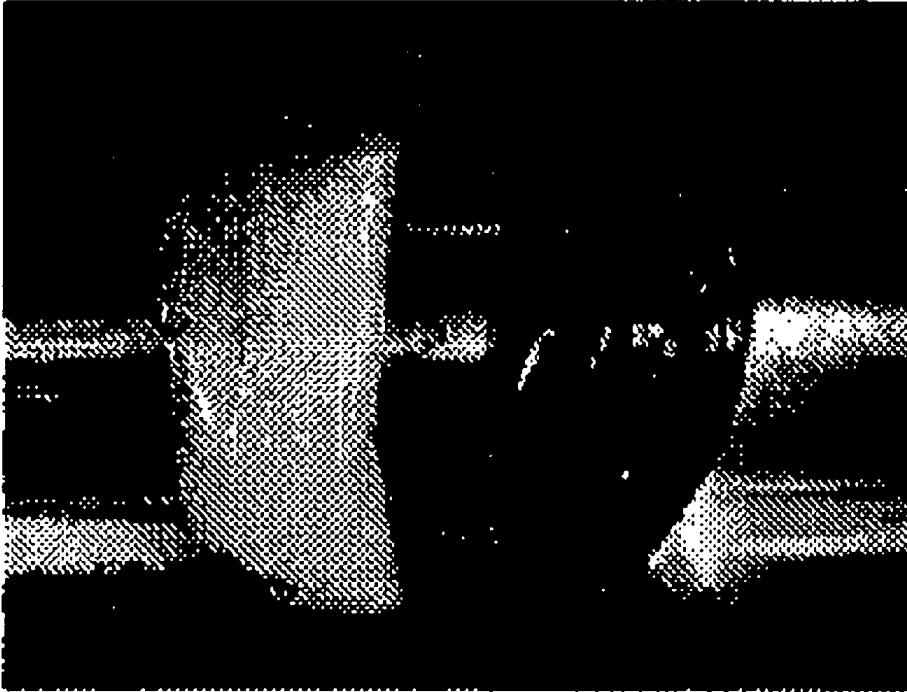


Figura 2

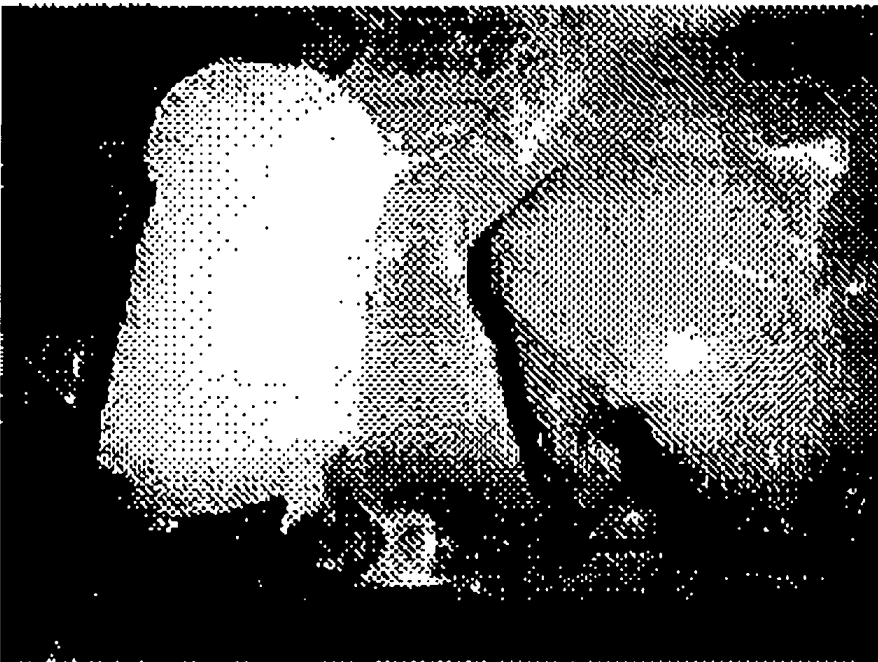


Figura 3

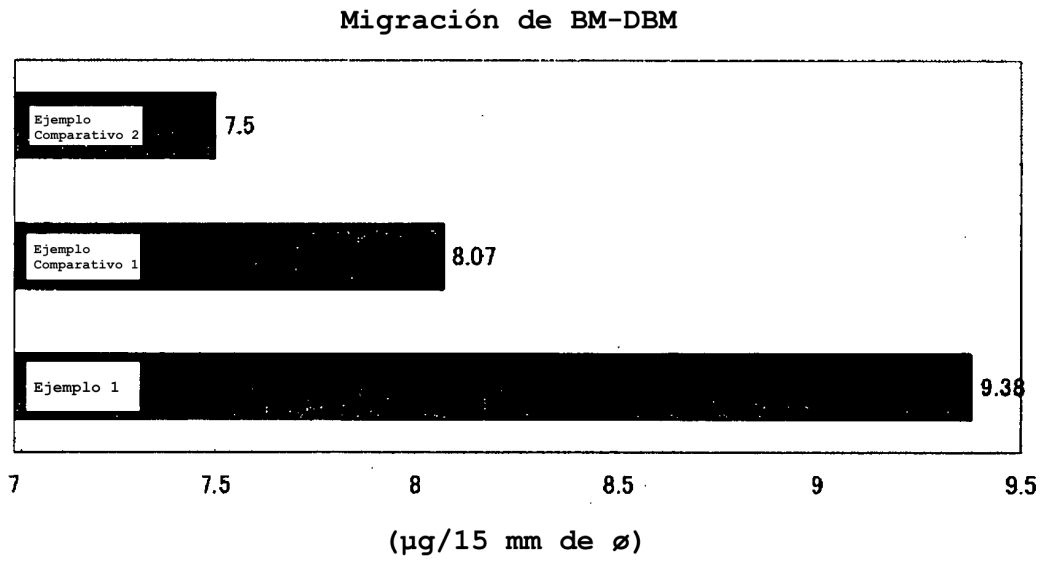


Figura 4

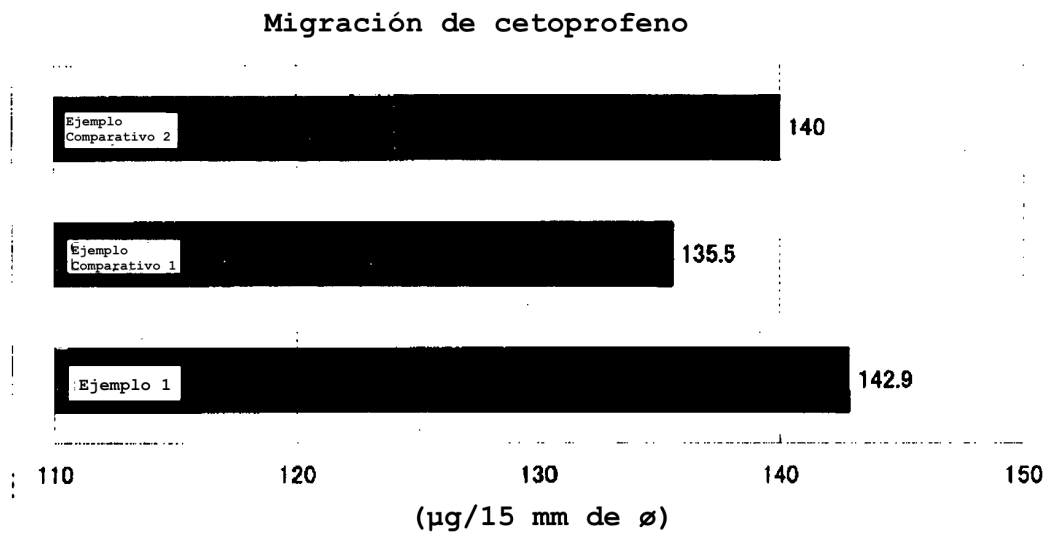


Figura 5

Migración de BM-DBM

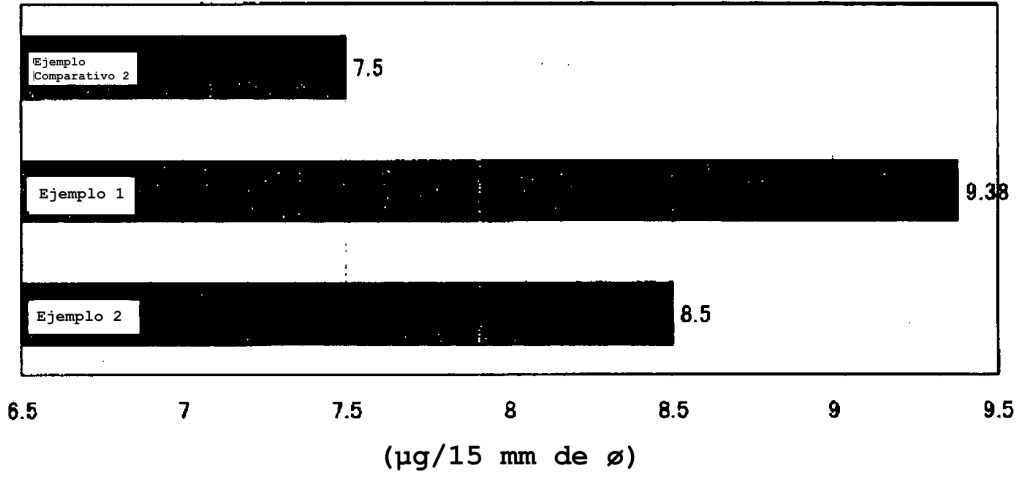


Figura 6

Migración de cetoprofeno

