(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 523 126**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011** **E 11753467 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2545912**

(54) Título: **Parche cutáneo adhesivo acuoso que contiene ketoprofeno**

(30) Prioridad:

12.03.2010 JP 2010056098

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2014

(73) Titular/es:

TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)
567 Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP

(72) Inventor/es:

TANI, KAZUHA

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 126 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 cutáneo adhesivo acuoso que contiene ketoprofeno

Campo técnico

La presente invención se refiere a parches con base de agua que contienen ketoprofeno como principio activo, y en particular a un parche con base de agua que proporciona una alta estabilidad y capacidad de absorción transdérmica alta de un principio activo, es decir, ketoprofeno.

Antecedentes de la técnica

Los parches con base de agua que contienen, como principio activo, ketoprofeno que tiene una actividad anti-inflamatoria son bien conocidos. Sin embargo, el ketoprofeno tiene una baja solubilidad en agua. Por lo tanto, cuando un parche con base de agua contiene ketoprofeno, con frecuencia se usa un solubilizante específico tal como crotamitón, un ácido graso, un éster de ácido graso, un aceite esencial, un alcohol polihidroxílico, o un tensioactivo como solubilizante para el fármaco poco soluble (documentos de patente 1 y 2). Sin embargo, para producir un parche como tal, se debe adoptar algún dispositivo en su procedimiento de producción. Por lo tanto, este procedimiento de producción tiene un inconveniente fundamental de baja eficacia de trabajo durante la producción.

De forma específica, muchos de dichos solubilizantes específicos usados para solubilizar el ketoprofeno son por lo general disolventes lipófilos. Por lo tanto, un disolvente semejante debe ser añadido cuidadosamente cuando se produce un parche con base de agua. De lo contrario, se podría ejercer una influencia desfavorable sobre las propiedades del parche, por ejemplo, la insolubilización de un compuesto polimérico soluble en agua o la separación del disolvente lipófilo.

Los parches con base de agua comúnmente usados contienen con frecuencia un alcohol polihidroxílico tal como glicerina en una concentración alta. Sin embargo, cuando el fármaco añadido es ketoprofeno que tiene un grupo ácido carboxílico, se produce una reacción de esterificación entre el ketoprofeno y un solubilizante que tiene un grupo hidroxilo tal como un alcohol polihidroxílico (por ejemplo, glicerina), un alcohol inferior, o mentol incluso a temperatura relativamente baja con un ácido débil tal como un ácido orgánico o poli(ácido acrílico), que es un componente básico del parche con base de agua y sirve como catalizador. Esto da como resultado un problema de baja estabilidad de almacenamiento.

Con el fin de resolver este problema, se propone que la estabilización de ketoprofeno que tiene un grupo ácido carboxílico en su molécula se consiga por medio de la dispersión de un analgésico antiinflamatorio no esteroideo que contiene el ketoprofeno en glicerina y glicol con 3 a 30 átomos de carbono (Documento de Patente 3).

Sin embargo, incluso en el parche descrito en este documento de patente, la glicerina usada como base del parche con base de agua es un ingrediente esencial, y por lo tanto se teme que se deteriore la estabilidad de almacenamiento a largo plazo debido a una reacción de esterificación. Por lo general, si un fármaco se dispersa en un parche, se mejora su estabilidad de almacenamiento, pero el fármaco en estado disperso da como resultado una reducción de su capacidad de absorción transdérmica. Por lo tanto, existe una demanda de un parche con base de agua que proporcione estabilidad de almacenamiento alta y capacidad de absorción transdérmica alta.

La solubilidad del ketoprofeno en muchas de las bases de parches contenidas en los parches con base de aceite generalmente usados es elevada. Además, muchos de los ésteres de ácidos grasos, aceites esenciales, crotamitón, etc. usados en forma de solubilizantes para el ketoprofeno tienen, por lo general, alta compatibilidad con el ketoprofeno.

Por lo tanto, un parche con base de aceite que contiene ketoprofeno proporciona una capacidad de absorción transdérmica elevada, y las propiedades de un parche con base de aceite como tal se pueden mantener sin la adición de un alcohol polihidroxílico al mismo, de manera que se puede conseguir una alta estabilidad del ketoprofeno.

Debido a la razón anteriormente descrita, se ha realizado un gran número de invenciones sobre parches con base de aceite que contienen ketoprofeno (Documentos de Patente 4 y 5), y se ha distribuido un gran número de productos de dichos parches con base de aceite en el mercado farmacéutico actual. Sin embargo, un problema de los parches con base de aceite es la estimulación a la piel, y es un objetivo proporcionar productos más seguros.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de Patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta para el público nº Sho58-083623

Documento de Patente 2: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta para el público nº Sho61-275212

Documento de Patente 3: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta para el público nº 2002-193.793

Documento de Patente 4: Publicación internacional nº WO 93/04677

Documento de Patente 5: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta para el público nº 2004-43512

Resumen de la invención

Problemas que tiene que resolver la invención

En vista de las circunstancias anteriores, es un objetivo de la presente invención proporcionar un parche que contnga ketoprofeno como principio activo. El parche proporcioniaría una capacidad de absorción transdérmica alta del ketoprofeno y tendría una seguridad alta y estabilidad de almacenamiento alta.

Para conseguir el objetivo anterior, el presente inventor ha realizado estudios extensivos y ha descubierto que se puede obtener un parche con base de agua que proporciona una capacidad de absorción transdérmica alta del ketoprofeno y tiene una seguridad alta y estabilidad de almacenamiento alta, por medio de la selección de una amina que sirve como disolvente capaz de disolver una gran cantidad de ketoprofeno como solubilizante para el fármaco principal, y la disolución del ketoprofeno en una base con base de agua que contiene polietilenglicol que tiene interacción débil con el ketoprofeno. Por lo tanto, la invención se ha completado.

Medios para resolver el problema

Por consiguiente, una realización básica de la presente invención es un parche con base de agua que contiene ketoprofeno, una amina, y polietilenglicol.

De forma específica, la invención proporciona un parche con base de agua en el que la cantidad añadida del ketoprofeno en una pasta es del 0,1% al 5% en peso, la cantidad añadida de la amina en la pasta es del 0,5% al 10% en peso, y la cantidad añadida del polietilenglicol en la pasta es del 5% al 30% en peso.

En la realización más específica, la invención proporciona un parche con base de agua en el que como la amina se usa diisopropanolamina .

Efectos de la invención

En el parche con base de agua proporcionado por la presente invención, se selecciona una amina en forma de solubilizante para el ketoprofeno, y el ketoprofeno se disuelve en una base con base de agua que contiene polietilenglicol. El ketoprofeno se puede disolver de ese modo de forma estable en la base con base de agua.

En particular, en el parche con base de agua proporcionado por la presente invención que contiene ketoprofeno que tiene baja solubilidad en agua como principio activo, una amina, en particular diisopropanolamina, se usa como solubilizante para el ketoprofeno, y el ketoprofeno se disuelve en una base de parche con base de agua que contiene polietilenglicol que tiene interacción débil con el ketoprofeno. El parche con base de agua que contiene ketoprofeno puede proporcionar de este modo una permeabilidad de la piel alta, irritabilidad de la piel baja, y estabilidad del fármaco principal alta.

En el parche con base de agua que contiene ketoprofeno, una combinación de la amina y el polietilenglicol es altamente específica. Por lo tanto, el parche con base de agua proporcionado por la invención proporciona una capacidad de absorción transdérmica alta de ketoprofeno y tiene seguridad alta y estabilidad de almacenamiento alta, que no se puede conseguir con parches con base de agua convencionales. Por lo tanto, los efectos ventajosos de la invención son significativos.

Breve descripción del dibujo

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de permeación en piel de rata in vitro en el Ejemplo de Ensayo 3.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

Como se ha descrito anteriormente, en una realización básica, la presente invención proporciona un parche con base de agua que contiene ketoprofeno, una amina, y polietilenglicol.

La invención se describirá a continuación en más detalle.

No se impone ninguna limitación particular sobre la cantidad de ketoprofeno en la formulación del parche con base

de agua proporcionado por la invención, siempre y cuando la formulación se pueda preparar. Preferiblemente, la cantidad añadida de ketoprofeno basada en el peso total de una pasta es del 0,1% al 5% en peso. Más preferiblemente, la cantidad añadida es del 0,5% al 2% en peso.

Si la cantidad de ketoprofeno en la pasta es menor que el 0,1% en peso, la capacidad de absorción transdérmica del ketoprofeno se vuelve insuficiente. Si el ketoprofeno se añade en una cantidad de más del 5% en peso, aumenta la cantidad del componente principal del fármaco que no se ha absorbido por vía transdérmica y permanece presente en la formulación después de su uso, lo cual no se prefiere.

La amina usada en la presente invención se usa por lo general a menudo en forma de modificador de pH para una base de un parche con base de agua. Sin embargo, en la presente invención, la amina se añade como solubilizante para el ketoprofeno poco soluble.

Los ejemplos de la amina usada incluyen monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, y triisopropanolamina. Particularmente, se prefiere diisopropanolamina.

No se impone ninguna limitación particular sobre la cantidad de la amina añadida al parche con base de agua proporcionado por la presente invención siempre y cuando la formulación se pueda preparar. La cantidad añadida de la amina está preferiblemente en el intervalo del 0,5% al 10% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 1% al 5% en peso en base al peso total de la pasta.

Si la cantidad de la amina en la pasta es menor del 0,5% en peso, el ketoprofeno se disuelve de forma insuficiente en la formulación, y esto puede dar lugar a una influencia desfavorable tal como precipitación de cristales o una reducción en la capacidad de absorción transdérmica.

Si la amina se añade en una cantidad de más del 10% en peso, el pH de la formulación aumenta excesivamente, y esto da lugar a una influencia desfavorable sobre las propiedades de la formulación, por ejemplo, una reducción en la adherencia.

En la presente invención, el polietilenglicol añadido a la base del parche con base de agua funciona como un inhibidor de la esterificación para el ketoprofeno. El peso molecular promedio del polietilenglicol es preferiblemente de 600 o más pequeño. Más específicamente, el polietilenglicol es al menos uno o dos o más seleccionados del grupo que está constituido por polietilenglicol 200, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, y polietilenglicol 600.

No se prefieren los polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de 600 o mayor, ya que su punto de fusión es superior a 40°C y, cuando se añade uno de ellos al parche con base de agua de la presente invención, un componente de base tal como un polímero soluble en agua no se puede dispersar de forma suficiente, de modo que puede aparecer un componente de base no disuelto.

No se impone ninguna limitación particular sobre la cantidad añadida del polietilenglicol usado siempre y cuando la formulación se pueda preparar. La cantidad añadida del polietilenglicol está preferiblemente en el intervalo del 5% al 30% en peso, y más preferiblemente en el intervalo del 10% al 20% en peso en base al peso total de la pasta.

Si la cantidad de polietilenglicol en la pasta es menor del 5% en peso, se reduce la estabilidad del ketoprofeno en la formulación. No se prefiere una cantidad mayor del 30% en peso ya que se ven afectadas las propiedades de la formulación, por ejemplo, se produce la flacidez de la pasta después de la aplicación.

En el parche con base de agua proporcionado por la presente invención, se pueden usar varios componentes de base usados para formulaciones externas comúnmente usadas, siempre y cuando tales componentes de base no ejerzan una influencia adicional.

No se impone ninguna limitación particular sobre estos componentes de base. Ejemplos de los componentes de base incluyen: compuestos de polímeros solubles en agua comúnmente usados tales como poli(acrilato de sodio), poli(ácidos acrílicos), polímeros de carboxivinilo, carmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, y gelatina; alcoholes polihidroxílicos tales como glicerina, propilenglicol y 1,3-butilenglicol; agentes de reticulación tales como hidróxido de aluminio, sulfato de aluminio y potasio, y glicinato de aluminio; polvos inorgánicos tales como polvos de caolín y óxido de titanio; modificadores del pH tales como ácido cítrico, edetato de sodio, y ácido tartárico; tensioactivos tales como monooleato de sorbitán de polioxietileno, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sorbitol de polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, y éteres alquil polioxietileno; conservantes tales como metilparaben y propilparaben; y agua purificada.

En caso necesario, se puede añadir de forma apropiada un promotor de absorción, un antioxidante, un agente aromatizante, un colorante, etc. en cantidades apropiadas.

De estos componentes, el compuesto polimérico soluble en agua se añade a los componentes de la pasta del parche en el intervalo de preferiblemente el 1% al 30% en peso, y se añade el agente de reticulación en el intervalo de preferiblemente el 0,01% al 5% en peso. Se añade el agua purificada en el intervalo de preferiblemente el 10% al 90% en peso, y se añade el polvo inorgánico en el intervalo de preferiblemente el 0% al 20% en peso. La cantidad añadida del alcohol polihidroxílico debe ser aumentada o disminuida de acuerdo con la cantidad añadida del polietilenglicol. Preferiblemente, la cantidad total añadida de alcohol polihidroxílico y polietilenglicol es del 10% al 50% en peso.

No se impone ninguna limitación particular sobre el espesor del parche con base de agua (capa de pasta) de la presente invención preparada usando los componentes anteriores (excluyendo el espesor de una capa de soporte (descrita más adelante), y el espesor de una película (descrita más adelante) que cubre la superficie del parche. La cantidad de aplicación es suficientemente de 150 g / m^2 a 1000 g / m^2 y más preferiblemente de 300 g / m^2 a 700 g / m^2.

La pasta para el parche con base de agua de la presente invención se produce por medio de, por ejemplo, la mezcla de los componentes anteriormente descritos, agitación posterior, y envejecimiento de la mezcla por procedimientos rutinarios. El parche con base de agua de la presente invención se puede preparar por medio de la dispersión de la pasta obtenida sobre una capa de soporte tal como una tela no tejida, una tela tejida, una lámina, o una película y, a continuación, cubriendo la pasta soportada con una película protectora.

Los ejemplos del material de la capa de soporte usada incluyen polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliéster, nylon, poliuretano y rayón. En particular, si la capa de pasta es fina, por ejemplo, se usa preferentemente un laminado de un material poroso o espuma de cualquiera de los materiales anteriores y una tela tejida o no tejida.

Se puede usar polietileno, polipropileno, poliéster, cloruro de polivinilo, y papel antiadherente o un laminado de los mismos en forma de película de plástico que cubre la superficie de la pasta. La película de plástico usada puede ser sometida a tratamiento con silicona, tratamiento de descarga en corona, tratamiento de estampado, tratamiento de plasma, etc.

Ejemplo

La presente invención se describirá a continuación en más detalle por medio de ejemplos específicos, ejemplos comparativos, y ejemplos de ensayo. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

Ejemplo 1:

Se preparó un gel hidratado mezclando de manera uniforme 142,5 g de glicerina, 150 g de polietilenglicol (400), 7,5 g de poli(ácido poliacrílico), 40 g de poli(acrilato de sodio), 40 g de carmelosa de sodio, 5 g de hidroxipropilcelulosa, 0,6 g de edetato de sodio, 0,9 g de aminoacetato de dihidroxialuminio, 1 g de metilparaben, 0,5 g de propilparaben, 15 g de ácido tartárico, 200 g de una solución acuosa de poli(ácido acrílico) al 20%, y una cantidad apropiada de agua purificada.

A continuación, se mezclaron de forma uniforme 10 g de diisopropanolamina y 20 g de ketoprofeno disuelto en una cantidad apropiada de agua con el gel anteriormente preparado para obtener una pasta para un parche.

La pasta obtenida se aplicó a una tela no tejida laminada con un peso de pasta de 500 g / m^2, y la superficie adhesiva se cubrió con una película de poliéster. De este modo se obtuvo un parche con base de agua deseado.

Ejemplos 2 a 4:

Los parches con base de agua de los Ejemplos 2 a 4 se obtuvieron usando las prescripciones que se muestran en la Tabla 1 a continuación, repitiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1.

La prescripción usada en el Ejemplo 1 se muestra también en la Tabla 1. La cantidad añadida de cada componente está representada en porcentaje en peso. Sin embargo, en la producción de cada ejemplo, se llevó a cabo la preparación usando cantidades (gramos) obtenidas multiplicando los valores de la tabla por 10.

Tabla 1

Ingredientes (% en peso)	Ejemplos			
	1	2	3	4
Ketoprofeno	2	2	2	3
Diisopropilamina	1	1	1	2
Glicerina	14,25	18	14,25	14,25
Polietilenglicol (400)	15	10	-	15
Polietilenglicol (600)	-	-	15	-
Poli(ácido acrílico)	0,75	0,75	0,75	0,75
Poli(acrilato de sodio)	4	4	4	4
Carmelosa de sodio	4	4	4	4
Hidroxipropilcelulosa	0,5	0,5	0,5	0,5
Edetato de sodio	0,06	0,06	0,06	0,06
Aminoacetato de dihidroxialuminio	0,09	0,09	0,09	0,09
Metilparaben	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilparaben	0,05	0,05	0,05	0,05
Ácido tartárico	1,5	1,5	1,5	1,5
Solución acuosa de poli(ácido poliacrílico) al 20%	20	20	20	20
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Total	100	100	100	100

Ejemplo comparativo 1:

En el Ejemplo comparativo 1 se usó un parche comercial que contiene ketoprofeno al 2% en peso (espesor de la pasta: 143 g / m^2).

Ejemplo comparativo 2:

Se preparó un gel hidratado mezclando de forma uniforme 350 g de glicerina, 50 g de poli(ácido acrílico), 40 g de poli(acrilato de sodio), 40 g de carmelosa de sodio, 5 g de hidroxipropilcelulosa, 0,6 g de edetato de sodio, 0,9 g de aminoacetato de dihidroxialuminio, 30 g de propilenglicol, 1 g de metilparabeno, 0,5 g de propilparabeno, 15 g de ácido tartárico, 200 g de una solución acuosa de poli(ácido acrílico) al 20%, 20 g de una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 33%, y una cantidad apropiada de agua purificada.

A continuación, se mezclaron de forma uniforme 20 g de crotamitón y 20 g de ketoprofeno disuelto en 40 g de polietilenglicol (400) con el gel preparado anteriormente para obtener una pasta para un parche.

La pasta obtenida se aplicó a una tela no tejida laminada con un peso de pasta de 500 g / m^2, y la superficie adhesiva se cubrió con una película de poliéster. De este modo se obtuvo un parche con base de agua en el Ejemplo Comparativo 2.

Ejemplos comparativos 3 y 4:

Los parches con base de agua de los Ejemplos comparativos 3 y 4 se obtuvieron usando las prescripciones que se muestran en la Tabla 2 a continuación, repitiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo comparativo 2.

La prescripción usada en el Ejemplo comparativo 2 se muestra también en la Tabla 2. La cantidad de cada componente está representada en porcentaje en peso. Sin embargo, en la producción de cada ejemplo comparativo, se llevó a cabo la preparación usando cantidades (g) obtenidas multiplicando los valores de la tabla por 10.

Tabla 2

Ingredientes (% en peso)	Ejemplos comparativos		
	1	2	3
Ketoprofeno	2	2	2
Diisopropilamina	-	1	-
Crotamitón	2	-	1
Glicerina	35	35	14,25
Polietilenglicol (400)	4	-	15
Poli(ácido acrílico)	5	5	0,75
Poli(acrilato de sodio)	4	4	4
Carmelosa de sodio	4	4	4
Hidroxipropilcelulosa	0,5	0,5	0,5
Edetato de sodio	0,06	0,06	0,06
Aminoacetato de dihidroxialuminio	0,09	0,09	0,09
Propilenglicol	3	-	-
Metilparaben	0,1	0,1	0,1
Propilparaben	0,05	0,05	0,05
Ácido tartárico	1,5	1,5	1,5
Solución acuosa de poli(ácido acrílico) al 20%	20	20	20
Solución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 33%	2	-	-
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.

Ingredientes (% en peso)	Ejemplos comparativos		
Total	100	100	100

Ejemplos de Ensayo

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de estabilidad 1

Los parches obtenidos en el Ejemplo 1 y en los ejemplos comparativos 2 a 4 fueron envasados y sellados en una bolsa de aluminio y se almacenaron durante un mes bajo la condición de almacenamiento de 4°C. A continuación, se observó visualmente la presencia o ausencia de precipitación de cristales de ketoprofeno en cada formulación. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

En la Tabla 3, un círculo (O) representa una muestra sin precipitación de cristales, y una cruz (X) representa una muestra con precipitación de cristales.

Tabla 3

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Después de un mes de almacenamiento	O	O	O	X

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de estabilidad 2

Los parches obtenidos en el Ejemplo 1 y ejemplos comparativos 2 a 4 fueron envasados y sellados en una bolsa de aluminio y se almacenaron durante tres meses bajo las condiciones de almacenamiento de 40° y HR del 75%. A continuación, se midió la cantidad de ketoprofeno en cada formulación por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

En estos resultados, se estableció la cantidad inicial como el 100%, y se representó la cantidad de ketoprofeno después del almacenamiento en porcentaje.

Tabla 4

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Inicial	100,0	100,0	100,0	100,0
Después de tres meses de almacenamiento	96,8	83,1	91,6	90,9

Para cada uno de los parches en el Ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 3, se midió la cantidad de un análogo (un éster de glicerina de ketoprofeno) generado en la formulación en las mismas condiciones que las condiciones de almacenamiento anteriores, por cromatografía líquida de alto rendimiento.

Los resultados se muestran en la Tabla 5. La cantidad del análogo generado estaba representada por la relación (%) del peso del análogo generado al peso del ketoprofeno añadido.

Tabla 5

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 3
Inicial	0,02	0,02
Después de tres meses de almacenamiento	0,71	1,84

Como se puede observar a partir de los resultados de los ensayos de estabilidad, los parches de la invención eran mucho más excelentes en la estabilidad del ketoprofeno en comparación con las formulaciones de los Ejemplos Comparativos. En particular, en el Ejemplo Comparativo 3 en el que no se añadió polietilenglicol, la estabilidad del ketoprofeno era baja, y la cantidad generada del análogo de ketoprofeno era grande.

En los parches con base de agua de los Ejemplos Comparativos 2 y 4 en los que no se añadió ninguna amina, la estabilidad del ketoprofeno también era baja. En particular, en el Ejemplo Comparativo 4, precipitaron cristales incluso en la condición de almacenamiento de 4°C. Por lo tanto, en la formulación de cada Ejemplo Comparativo, el ketoprofeno era muy inestable en la formulación.

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo in vitro de permeación de la piel

Se realizó un ensayo de permeación de la piel in vitro usando piel de rata en el parche con base de agua obtenido en el Ejemplo 1 y el parche comercial que contiene ketoprofeno al 2% en peso en el Ejemplo Comparativo 1.

Se fijó la piel dorsal extirpada de una rata macho rasurada (rata Wistar de 7 semanas de edad) en una celda de difusión vertical de ensayo de permeación mantenida a 37°C. Se aplicó una formulación usada como objeto de ensayo a la parte del estrato córneo de la piel extirpada, y se añadieron 10 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) usada como solución receptora a la parte interna (parte de la dermis). A continuación se recogieron 0,2 ml de la solución receptora a intervalos. La cantidad de permeación de ketoprofeno se midió por cromatografía líquida, y se calculó un flujo de permeación de la piel a partir del valor medido.

Los resultados se muestran en la figura. 1.

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de irritación primaria de la piel en conejos

Se realizó un ensayo de irritación primaria de la piel en conejos en el parche con base de agua obtenido en el Ejemplo 1 y el parche comercial que contenía ketoprofeno al 2% en peso en el Ejemplo Comparativo 1.

Se aplicó una de las formulaciones sobre la espalda de un conejo rasurado y a continuación se retiró después de 24 horas. Se determinó un índice de irritación (P.I.I.) a partir del estado de la piel en 1 hora, 24 horas, y 48 horas después de la eliminación.

Los criterios de evaluación para el índice de irritación (P.I.I.) se muestran en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6

P.I.I.	Categoría de seguridad
P.I.I. = 0	No irritación
0 < P.I.I. < 2	Irritación débil
2 ≤ P.I.I. < 5	Irritación moderada
5 ≤ P.I.I.	Irritación fuerte

Los resultados de evaluación se muestran en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Formulación del ensayo	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 1
Índice de Irritación (P.I.I.)	0,04	0,08

Como se puede observar a partir de los resultados mostrados en la figura 1 y en la Tabla 7, la comparación entre el parche con base de agua de la presente invención y el parche en el Ejemplo Comparativo 1 muestra que se obtiene una capacidad de absorción transdérmica más elevada e irritabilidad de la piel en el parche con base de agua de la presente invención.

Como conclusión de los resultados anteriores, el parche con base de agua proporcionado por la presente invención es una formulación que proporciona una alta capacidad de absorción transdérmica de ketoprofeno y tiene una alta seguridad y alta estabilidad de almacenamiento.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Como se ha descrito anteriormente, de acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un parche con base de agua que contiene ketoprofeno que proporciona alta capacidad de absorción de la piel y tiene una baja irritabilidad de la piel y una alta estabilidad del fármaco principal por medio del uso de ketoprofeno que tiene baja solubilidad en agua como principio activo y una amina como solubilizante y disolviendo el ketoprofeno en un parche base que contiene polietilenglicol.

El parche con base de agua proporcionado por la presente invención proporciona una mayor capacidad de absorción transdérmica de ketoprofeno y tiene una mayor seguridad y una mayor estabilidad de almacenamiento que la de los parches que contienen ketoprofeno convencionales, y la utilidad médica del parche con base de agua es muy alta.

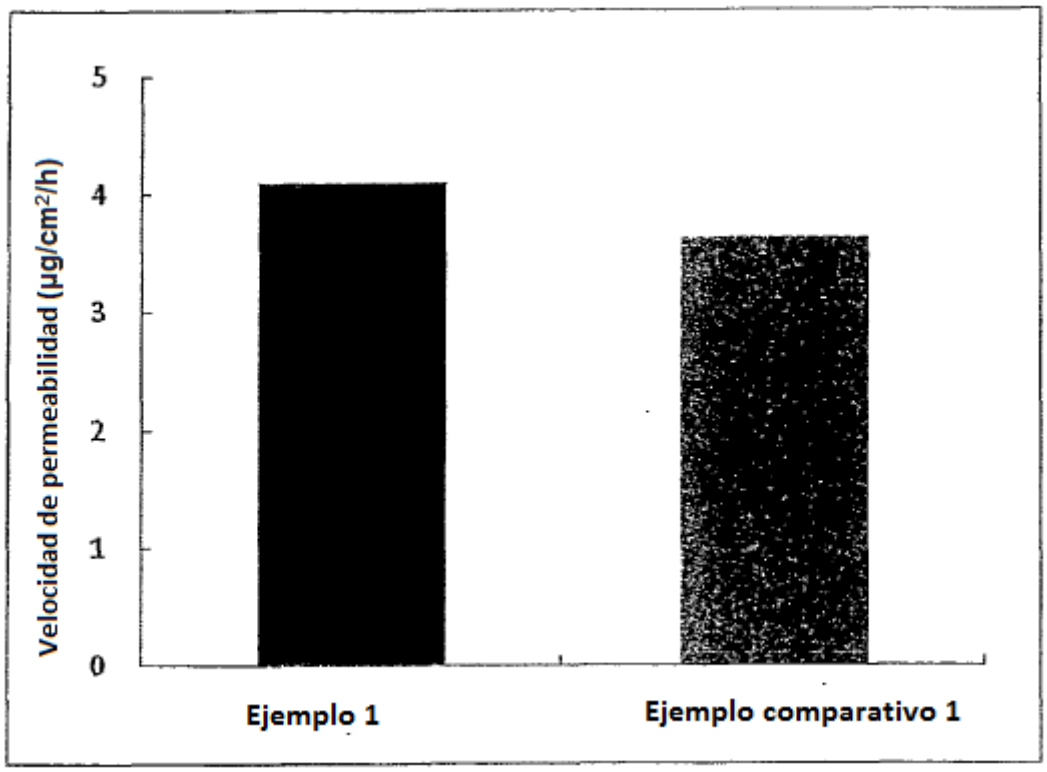
REIVINDICACIONES

1. Un parche con base de agua que comprende ketoprofeno, una amina, y polietilenglicol.

2. El parche con base de agua de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una cantidad añadida del ketoprofeno en una pasta es del 0,1% al 5% en peso, una cantidad añadida de la amina en la pasta es del 0,5% al 10% en peso, y una cantidad añadida del polietilenglicol en la pasta es del 5% al 30% en peso.

3. El parche con base de agua de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que como la amina se usa diisopropanolamina.

Figura 1


Velocidad de permeabilidad (µg/cm²/h)
5
4
3
2
1
0
Ejemplo 1
Ejemplo comparativo 1