

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 882**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61L 15/58 (2006.01)
C09J 153/02 (2006.01)
C08K 5/01 (2006.01)
C08L 23/22 (2006.01)
C08K 5/103 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2006 PCT/JP2006/304615**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.09.2006 WO06095820**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2006 E 06728832 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 1864655**

54 Título: **Adhesivo y parche adhesivo**

30 Prioridad:

10.03.2005 US 660065 P
10.03.2005 JP 2005067750

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2017

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, TASHIRODAIKAN-MACHI
TOSU-SHI, SAGA 841-0017, JP

72 Inventor/es:

HIRANO, MUNEHIKO;
SHINMURA, MIYUKI y
TSURUDA, KIYOMI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 612 882 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

Adhesivo y parche adhesivo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un adhesivo y a un emplasto, y más específicamente se refiere a un adhesivo y a un emplasto que comprenden ketoprofeno.

Técnica anterior

10 Se conocen emplastos analgésicos antiinflamatorios que se preparan añadiendo un analgésico antiinflamatorio no esteroideo, junto con un agente disolvente (compuesto por un derivado de éster de colofonia y L-mentol) a un adhesivo basado en copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (publicación de patente japonesa n.º 2816765).

15 Sin embargo, en el emplasto descrito en el documento de patente mencionado anteriormente, a menudo se produce una reacción entre el L-mentol y el fármaco durante la producción o durante el almacenamiento, mientras que el olor característico del L-mentol también es desagradable para muchos pacientes, y por tanto se ha realizado una investigación para obtener emplastos que presenten propiedades de liberación de fármaco adecuadas sin la adición de L-mentol. Un emplasto de este tipo que se ha propuesto en los últimos años es un adhesivo basado en copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno que contiene cantidades estipuladas añadidas de poliisobutileno de alto peso molecular, poliisobutileno de bajo peso molecular y un agente dispersante y similares (documento de publicación internacional W001/078690).

Otros documentos relevantes de la técnica anterior son los documentos EP1366762A1 y EP1293199A1.

20 Divulgación de la invenciónProblemas que van a resolverse mediante la invención

25 Existe desde hace mucho tiempo una demanda de un emplasto que tenga eficacia de absorción de fármacos superior y adhesión más excelente que el de la técnica anterior y que sea resistente a la irritación cutánea, a la vez que emplee un sistema que no use L-mentol, y la demanda ha sido particularmente fuerte para un emplasto que use ketoprofeno como fármaco. Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un adhesivo y un emplasto que contengan ketoprofeno que no contengan L-mentol y que tengan alta absorción percutánea, excelente adhesión a la piel e irritación cutánea reducida a un nivel aceptable.

30 Como resultado de una investigación muy diligente dirigida hacia lograr el objeto indicado anteriormente, los presentes inventores han descubierto que el objeto puede lograrse si los componentes estipulados, concretamente una base con pegajosidad y un aceite que es compatible con el componente, se añaden en una razón estipulada cuando se usa ketoprofeno como fármaco en un sistema que no emplea L-mentol.

35 Específicamente, la invención proporciona un adhesivo que comprende una base con pegajosidad, un aceite y ketoprofeno, en el que dicho adhesivo no contiene L-mentol, dicha base está compuesta al menos por una composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad, dicho aceite es un aceite que es compatible con dicha composición pegajosa, y el contenido de dicho aceite es de 150-175 partes en peso con respecto a 100 partes en peso como el total de dicha composición pegajosa, en el que dicho elastómero es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno con un contenido en estireno del 15-25% en peso y un contenido en dibloque de no más del 20% en peso, y en el que la proporción de mezclado del agente de pegajosidad es de 50-200 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del elastómero.

40 El adhesivo de la invención se caracteriza por tener una construcción que emplea una cantidad estipulada de aceite que es compatible con la composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad, y con el polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica, mediante lo cual es posible lograr alta absorción percutánea, excelente adhesión a la piel y prevención eficaz de irritación cutánea. Además, se impide el desprendimiento del estrato córneo y por tanto se reduce el dolor durante el despegado.

45 Aunque la causa de este efecto no se entiende completamente, se conjetura que la cantidad estipulada de aceite usado en exceso del que se usa comúnmente da como resultado el ablandamiento moderado de la base con pegajosidad, aumentando de ese modo la adhesión con la piel y proporcionando propiedades de absorción percutánea adecuadas. El ablandamiento moderado de la base con pegajosidad aumenta la propiedad de ajuste de forma sobre la piel durante su uso a la vez que se facilita la deformación del adhesivo durante el despegado, permitiendo de ese modo tanto la adhesión mejorada como el dolor disminuido durante el despegado. Además, la presencia del aceite en la superficie de contacto entre el adhesivo y la piel reduce la fuerza de despegado requerida y protege el estrato córneo, de modo que se minimiza el desprendimiento del estrato córneo durante el despegado y se reduce el dolor, también impidiendo de ese modo la irritación cutánea.

Usar el copolímero de bloque basado en estireno como el elastómero de la composición pegajosa puede dar como resultado mejoras notables en la absorción percutánea, la adhesión a la piel y la prevención de la irritación cutánea.

5 Los polímeros pegajosos adecuados que contienen un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica son polímeros pegajosos que contienen un (met)acrilato de alquilo con 4-22 átomos de carbono en el grupo alquilo como la unidad monomérica. Un “(met)acrilato” es un acrilato o metacrilato.

10 El aceite que es compatible con la composición pegajosa y el polímero pegajoso es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete y parafina líquida. Usar un aceite de este tipo no sólo aumenta la absorción percutánea sino que también da como resultado una mejora excelente en la adhesión a la piel y en la prevención de la irritación cutánea.

Preferiblemente, el contenido en ketoprofeno es del 0,5-3% en peso basado en el peso total del adhesivo. Este intervalo para el contenido permitirá la absorción percutánea de una cantidad adecuada de fármaco.

Más preferiblemente, el contenido en ketoprofeno es del 2% en peso basado en el peso total del adhesivo. Tal contenido dará como resultado un nivel de sangre suficiente de ketoprofeno.

15 El adhesivo también puede comprender un soporte. En otras palabras, los efectos de la invención (alta absorción percutánea, excelente adhesión a la piel, prevención eficaz de la irritación cutánea, dolor reducido durante el despegado debido al desprendimiento mínimo del estrato córneo) también los presenta un emplasto dotado del soporte que lleva una capa de fármaco que comprende el adhesivo mencionado anteriormente (adhesivo con soporte).

20 Con el fin de presentar estos efectos de manera más fiable, la capa de fármaco se forma preferiblemente sobre el soporte en una cantidad para recubrimiento de 80-210 g/m². El soporte puede estar compuesto por un poliéster, polietileno o polipropileno, y preferiblemente es un material textil tejido o material textil no tejido con un peso de 80-150 g/m². En este caso, “material textil tejido” también incluye materiales textiles tricotados.

25 Puesto que el adhesivo de la invención tiene excelente absorción percutánea, puede lograrse un área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo a las 0-72 horas (AUC_(0-72 h)) de 1000-3000 ng·h/ml para ketoprofeno tras el contacto con la piel, y puede lograrse una concentración en sangre máxima (C_{máx}) de 50-150 ng/ml para ketoprofeno tras el contacto con la piel.

30 El emplasto de la invención es un emplasto dotado de un soporte que lleva una capa de fármaco que comprende un adhesivo, en el que el adhesivo comprende una base con pegajosidad, un aceite y ketoprofeno, el adhesivo no contiene L-mentol, la base está compuesta al menos por una composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad y/o un polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica, el aceite es un aceite que es compatible con la composición pegajosa y el polímero pegajoso, el soporte consiste en un material textil tejido o material textil no tejido que comprende al menos un tipo de fibra de resina seleccionada del grupo que consiste en resinas basadas en poliéster, resinas basadas en polietileno y resinas basadas en polipropileno, el área de la capa de fármaco que va a estar en contacto con la piel es de 50-150 cm² y el área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo a las 0-72 horas (AUC_(0-72 h)) para ketoprofeno tras el contacto de la capa de fármaco con la piel es de 1000-3000 ng·h/ml.

El emplasto de la invención tiene preferiblemente una concentración en sangre máxima (C_{máx}) de 50-150 ng/ml para ketoprofeno tras el contacto de la capa de fármaco con la piel.

40 Efecto de la invención

La invención proporciona un emplasto que contiene ketoprofeno que no contiene L-mentol y que tiene alta absorción percutánea, excelente adhesión a la piel e irritación cutánea reducida a un nivel aceptable.

Mejores modos de llevar a cabo la invención

Ahora se describirán en detalle realizaciones preferidas del adhesivo y el emplasto de la invención.

45 El adhesivo de la invención es un adhesivo que comprende una base con pegajosidad, un aceite y ketoprofeno, y que no contiene L-mentol.

50 La falta de L-mentol en el adhesivo impide la esterificación de fármacos que se produce cuando coexiste L-mentol con fármacos que contienen un grupo carboxilo tal como ketoprofeno. Por tanto, no se reduce la cantidad del fármaco que penetra en la piel y funciona realmente, aumentando de ese modo la dosis de liberación eficaz del fármaco. Además, puesto que no se produce esterificación, no hay necesidad de añadir inhibidores de esterificación tales como sales de metal de ácidos grasos, permitiendo así que se produzca una formulación más versátil.

El “ketoprofeno” mencionado anteriormente incluye sus sales farmacéuticamente aceptables. Como ejemplos específicos de sales farmacéuticamente aceptables pueden mencionarse sales de sodio, sales de potasio y sales de

dietilamina.

Puesto que el adhesivo se usa mediante unión a la piel, la base con pegajosidad (denominada también a continuación en el presente documento simplemente como "base") es un componente esencial. En este caso, "pegajosidad" significa que presenta cualidad pegajosa al menos a temperatura moderada (la temperatura para la unión a la piel), y que el módulo elástico E' a 1 Hz a esa temperatura puede ser de 0,1 MPa o inferior (criterio de Dahlquist). La base puede ser de un solo tipo o una combinación de dos o más tipos siempre que presente la propiedad mencionada anteriormente. Como bases típicas pueden mencionarse composiciones pegajosas obtenidas añadiendo una resina fijadora a un elastómero y polímeros pegajosos que contienen un monómero insaturado con 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica. El término "elastómero" se refiere a cualquier elastómero distinto de poliisobutileno, independientemente del peso molecular.

Como composiciones pegajosas pueden mencionarse composiciones pegajosas que presentan pegajosidad mediante la adición de agentes de pegajosidad a caucho natural y composiciones pegajosas que presentan pegajosidad mediante la adición de agentes de pegajosidad a caucho sintético, así como combinaciones de los mismos. Se prefieren las composiciones pegajosas que presentan pegajosidad mediante la adición de agentes de pegajosidad a caucho sintético por la facilidad de formulación. Composiciones preferidas de este tipo son las obtenidas mediante la adición de agentes de pegajosidad a elastómeros termoplásticos, y particularmente preferidas son las composiciones pegajosas obtenidas mediante la adición de agentes de pegajosidad a copolímeros de bloque basados en estireno.

Como copolímeros de bloque basados en estireno pueden mencionarse copolímero de bloque de estireno-butileno-estireno (SBS), copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero de bloque de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS) y copolímero de bloque estireno-etileno/propileno-estireno (SEPS). Estos copolímeros de bloque basados en estireno pueden tener estructuras principales lineales, de dibloque, radiales o en estrella, pero se prefiere la lineal. Un copolímero lineal puede incluir parcialmente un copolímero de dibloque en la ruta de síntesis, y por tanto pueden usarse copolímeros lineales que contienen parcialmente copolímeros de dibloque. El copolímero de bloque basado en estireno usado puede ser de un solo tipo o una combinación de dos o más tipos.

Como ejemplos específicos de copolímeros de bloque basados en estireno pueden mencionarse copolímeros de tribloque lineales tales como KRATON D-1112, D-1111 y D-1107 (nombres comerciales de Kraton Polymers), JSR5000 y JSR5002 (nombres comerciales de JSR Corp.), QUINTAC 3530, 3421 y 3570C (nombre comercial de Zeon Corp.) y KRATON D-KX401CS y D-1107CU (nombre comercial de Kraton Polymers) y copolímeros de bloque ramificados tales como KRATON D-1124 (nombre comercial de Kraton Polymers) y SOLPRENE 418 (nombre comercial de Phillips Petroleum Co.)

El copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno tiene un contenido en estireno del 15-25% en peso y un contenido en dibloque de no más del 20%. Mediante el uso de copolímero de bloque de basado en estireno de este tipo es posible lograr absorción percutánea y adhesión a la piel más excelentes, a la vez que se reduce la irritación cutánea.

El alto contenido en estireno del 20% en peso o mayor y el bajo contenido en dibloque de no más del 20% en peso mejora la dureza del copolímero de bloque basado en estireno, a la vez que también mejora la dureza de la composición pegajosa obtenida mediante la mezcla con el agente de pegajosidad, pero mediante el uso de un copolímero de bloque basado en estireno duro y un contenido de aceite superior que en la técnica anterior, puede lograrse una mejora más notable en la absorción percutánea, la adhesión a la piel y la prevención de la irritación cutánea, en comparación con el uso de un copolímero de bloque basado en estireno blando con la adición de una pequeña cantidad de aceite.

El agente de pegajosidad no está particularmente limitado siempre que sea una resina que pueda conferir pegajosidad al elastómero, pero se prefieren resinas basadas en colofonia y resinas basadas en petróleo.

Como resinas basadas en colofonia pueden mencionarse colofonias de resina natural, colofonias modificadas, ésteres de colofonia (ésteres de glicerina de colofonia, ésteres de pentaeritrol de colofonia, etc.) y ésteres de colofonia hidrogenada (ésteres de glicerina de colofonia hidrogenada, ésteres de pentaeritrol de colofonia hidrogenada, etc.), entre los que se prefieren los ésteres de colofonia hidrogenada y son particularmente preferidos los ésteres de glicerina de colofonia hidrogenada, desde el punto de vista de la baja estimulación de la piel y la resistencia al envejecimiento.

Como resinas basadas en petróleo pueden mencionarse resinas de petróleo sintéticas basadas en C5 (copolímeros de al menos dos de entre isopreno, ciclopentadieno, 1,3-pentadieno y 1-penteno; copolímeros de al menos dos de entre 2-penteno y dicitopentadieno; resinas compuestas principalmente de 1,3-pentadieno, etc.), resinas de petróleo sintéticas basadas en C9 (copolímeros de al menos dos de entre indeno, estireno, metilindeno y α -metilestireno) y resinas de petróleo sintéticas basadas en dicitopentadieno (copolímeros de isopreno y/o 1,3-pentadieno compuestas principalmente por dicitopentadieno, etc.), pero se prefieren las resinas de petróleo sintéticas basadas en C9 desde el punto de vista de la resistencia a la intemperie y la compatibilidad con la base con

pegajosidad.

Desde un punto de vista de diferencia de clasificación de resinas basadas en petróleo pueden mencionarse resinas de petróleo alicíclicas (resinas de hidrocarburos alicíclicos), resinas de petróleo hidrogenadas alicíclicas, resinas de petróleo alifáticas (resinas de hidrocarburos alifáticos), resinas de petróleo hidrogenadas alifáticas, resinas de petróleo aromáticas y similares, entre las que se prefieren resinas de petróleo alicíclicas y resinas de petróleo hidrogenadas alicíclicas y se prefieren particularmente resinas de petróleo hidrogenadas alicíclicas, desde el punto de vista de la fuerza de pegajosidad, la compatibilidad con la base con pegajosidad y la resistencia al envejecimiento. Como resinas de petróleo específicas pueden mencionarse ARKON-P70, ARKON-P90, ARKON-P100, ARKON-P115 y ARKON-P125 (nombres comerciales de Arakawa Chemical Co., Ltd.) y ESCOREZ 8000 (nombre comercial de Esso Petroleum Co.), que pueden usarse solas o en combinaciones de dos o más.

La razón de mezclado del elastómero y el agente de pegajosidad puede determinarse para presentar pegajosidad al menos a temperatura moderada (la temperatura para la unión a la piel). Una proporción de mezclado típica del agente de pegajosidad es de 10-1000 partes en peso (preferiblemente de 50-200 partes en peso, más preferiblemente de 50-150 partes en peso e incluso más preferiblemente de 80-120 partes en peso) con respecto a 100 partes en peso del elastómero.

También puede usarse como la base polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica además de la composición pegajosa que comprende el elastómero y el agente de pegajosidad. Como polímeros pegajosos que contienen un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica pueden mencionarse polímeros pegajosos que contiene un (met)acrilato de alquilo con 4-22 átomos de carbono en el grupo alquilo como la unidad monomérica, y tales polímeros tienen pegajosidad incluso sin la adición de un agente de pegajosidad. Como (met)acrilato de alquilo con 4-22 átomos de carbono en el grupo alquilo pueden mencionarse (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de octilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de decilo, (met)acrilato de dodecilo, (met)acrilato de tetradecilo, (met)acrilato de hexadecilo y (met)acrilato de octadecilo. Un polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica puede usarse solo, o pueden usarse dos o más tipos diferentes en combinación.

El polímero pegajoso es preferiblemente un copolímero que contiene no sólo un (met)acrilato de alquilo con 4-22 átomos de carbono en el grupo alquilo, sino también otros monómeros como unidad monomérica. Como otros monómeros de este tipo, se prefieren monómeros que tienen una temperatura de transición vítrea de 50°C o superior (medida mediante DSC con aumento de temperatura de 5°C) cuando se homopolimeriza. Como tales monómeros pueden mencionarse ácido (met)acrílico, (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de isobornilo, N-vinilpirrolidona y estireno.

En el caso de un copolímero, puede fijarse la razón en peso del (met)acrilato de alquilo con 4-22 átomos de carbono en el grupo alquilo y el otro monómero de modo que o bien la temperatura de transición vítrea (Tg) calculada mediante la ecuación de Fox sea menor que la temperatura a la que se usa el adhesivo (normalmente temperatura ambiente de aproximadamente 25°C), o bien de modo que la medición de la viscoelasticidad dinámica del polímero (a una frecuencia de aproximadamente 1 Hz) dé un módulo elástico en almacenamiento del orden de 10^6 dina/cm² a la temperatura a la que se usa el adhesivo (normalmente temperatura ambiente, aproximadamente 25°C); sin embargo, generalmente la razón en peso del primero:razón en peso del segundo será de 90-98:2-10.

La base puede comprender más de un componente. Por ejemplo, puede ser una combinación que comprende dos o más tipos diferentes de composiciones pegajosas compuestas cada una por un elastómero y un agente de pegajosidad, o una combinación que comprende dos o más polímeros pegajosos diferentes que contienen cada uno un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica. También puede ser una combinación de una composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad, y un polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica. En tales casos, la razón de combinación (razón en peso) del primero:segundo es preferiblemente de 10-90:90-10 y más preferiblemente de 20-80:80-20. La base también puede contener componentes pegajosos distintos de la composición pegajosa y el polímero pegajoso mencionados anteriormente.

El adhesivo contiene un aceite que es compatible con la composición pegajosa y el polímero pegajoso, siendo el contenido en aceite de 150-175 partes en peso con respecto a 100 partes en peso como el total de la composición pegajosa y/o polímero pegajoso.

Como tales aceites pueden usarse uno o más seleccionados del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete y parafina líquida, y se prefiere especialmente el uso de parafina líquida.

El contenido en aceite se determina únicamente con respecto a la "composición pegajosa compuesta por un elastómero y un agente de pegajosidad" y/o al "polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica" que están presentes en la base. Por ejemplo, cuando la base contiene otros compuestos (tales como poliisobutileno que contiene un monómero insaturado con un

total de 4 átomos de carbono como la unidad monomérica), no se usan en el cálculo del contenido en aceite aunque tengan pegajosidad.

La presente invención se ha realizado basándose en el nuevo conocimiento de que, para un adhesivo que contiene ketoprofeno pero no L-mentol, la absorción percutánea, la adhesión a la piel y la irritación cutánea mejoran todas ellas cuando se usa un aceite a 150-175 partes en peso con respecto a 100 partes en peso como el total de la "composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad" y el "polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica". Específicamente, un contenido en aceite de menos de 150 partes en peso da como resultado propiedades de liberación de fármaco y absorción percutánea reducidas, mientras que un contenido de más de 175 partes en peso tiende a dar como resultado adhesividad, reduce la adhesión a la piel y conduce a fallo de cohesión del adhesivo durante el despegado. El contenido en aceite es más preferiblemente de 150-170 partes en peso y lo más preferiblemente de 155-165 partes en peso para la optimización de las propiedades mencionadas anteriormente.

A continuación se facilita una composición total preferida para el adhesivo. En primer lugar, el ketoprofeno se incluye preferiblemente al 0,5-3% en peso, más preferiblemente al 1-2,5% en peso e incluso más preferiblemente al 2% en peso basado en el peso total del adhesivo. Aunque la adición de fármacos distintos de ketoprofeno no está prohibida, debe mantenerse el efecto farmacológico del ketoprofeno. El peso total de la base con pegajosidad y el aceite es preferiblemente del 80-100% en peso (más preferiblemente del 90-100% en peso e incluso más preferiblemente del 95-99% en peso) del resto tras restar el contenido en ketoprofeno del contenido en adhesivo. Si el valor es 100% en peso, el adhesivo se compondrá sólo de la base con pegajosidad, el aceite y ketoprofeno, y cuando es menor del 100% en peso, contendrá otros componentes añadidos descritos a continuación. La base con pegajosidad preferiblemente se compone sólo de la "composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad" y/o el "polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica" y más preferiblemente consiste sólo en la "composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad" puesto que esto facilitará el mezclado y permitirá el mezclado sin un disolvente.

Según la invención, el adhesivo contiene una base con pegajosidad, un aceite y ketoprofeno, mientras que no contiene L-mentol, y la base está compuesta por una composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad y/o un polímero pegajoso que contiene un monómero insaturado con un total de 5 o más átomos de carbono como la unidad monomérica, mientras que el aceite es compatible con la composición pegajosa y el polímero pegajoso, de modo que el ketoprofeno puede existir en un estado disuelto en el adhesivo.

En general, un agente disolvente es necesario para que un fármaco exista en estado disuelto en un adhesivo. En el pasado, el L-mentol o similar ha funcionado como agente disolvente para emplastos que contienen ketoprofeno. Según la invención, sin embargo, se encontró sorprendentemente que el ketoprofeno puede existir en estado disuelto en un adhesivo a través del efecto del elastómero y el aceite mencionados anteriormente, sin añadir un agente disolvente.

Además, independientemente del estado disuelto, pueden fijarse las condiciones para un área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo a las 0-72 horas ($AUC_{(0-72 \text{ h})}$) de 1000-3000 ng·h/ml para ketoprofeno tras el contacto del adhesivo con la piel.

Como componentes no esenciales que pueden añadirse al adhesivo pueden mencionarse antioxidantes, cargas, agentes de reticulación, antisépticos, absorbentes de ultravioleta, aceleradores de absorción y diversos polímeros (pegajosos y no pegajosos).

Como antioxidantes se prefieren tocoferol y sus derivados de éster, ácido ascórbico, ésteres de ascorbilo de ácido esteárico, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno y butilhidroxianisol.

Como cargas se prefieren carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (por ejemplo, silicato de aluminio, silicato de magnesio, etc.), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc y óxido de titanio.

Como agentes de reticulación se prefieren agentes de reticulación orgánicos incluyendo resinas termoestables (aminorresinas, resinas fenólicas, resinas epoxídicas, resinas alquídicas, poliésteres insaturados, etc.), compuestos de isocianato y compuestos de isocianato de bloque o agentes de reticulación inorgánicos tales como metales o compuestos metálicos.

Como antisépticos se prefieren paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo y paraoxibenzoato de butilo, y como absorbentes de ultravioleta se prefieren derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos basados en aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de piridina y derivados de dioxano.

Como aceleradores de absorción pueden mencionarse terpenos tales como d-limoneno, ésteres de ácidos grasos tales como monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina y sebacato de dietilo, azacicloalcanos tales como azona y 1-[2-(deciltio)etil]azaciclopentan-2-ona, y ácidos grasos superiores tales como ácido oleico, ácido láurico y

ácido mirístico.

5 Como otros polímeros pueden mencionarse polímeros que contiene monómeros insaturados con un total de 2-4 átomos de carbono como la unidad monomérica (por ejemplo, poliisobutileno), y tales polímeros pueden ser o bien pegajosos o bien no pegajosos. Cuando se añade un componente de polímero de este tipo, el contenido del mismo, basado en el peso total del adhesivo, es del 5-15% en peso, en contenido total de la base con pegajosidad y el aceite es del 80-90% en peso y el contenido de ketoprofeno es preferiblemente del 0,5-3% en peso y más preferiblemente del 2% en peso. Cuando se usa poliisobutileno, se prefiere usar una combinación de poliisobutileno de bajo peso molecular con una viscosidad-peso molecular promedio (Staudinger) de 10.000-20.000 (preferiblemente 10.000-15.000) y poliisobutileno de alto peso molecular con una viscosidad-peso molecular promedio (Staudinger) de 50.000-150.000 (preferiblemente 60.000-120.000).

10 El adhesivo puede usarse solo, pero preferiblemente se extiende sobre el soporte para formar una capa de fármaco para su uso como emplasto (adhesivo con soporte). En este caso, la capa de fármaco puede formarse sobre el soporte en una cantidad para recubrimiento de 80-210 g/m². El recubrimiento es preferiblemente de 100-200 g/m² y más preferiblemente de 120-180 g/m².

15 El soporte no se limita a una estructura de una sola capa, y también puede ser una estructura laminada. Por ejemplo, puede ser una estructura laminada que comprende materiales textiles tejidos de múltiples capas (o materiales textiles tricotados) o materiales textiles no tejidos compuestos de diferentes fibras de resina. Los materiales textiles tejidos o materiales textiles no tejidos pueden formarse de materiales usados de manera ordinaria en emplastos, y como ejemplos preferidos pueden mencionarse materiales textiles tejidos y materiales textiles no tejidos compuestos por al menos un tipo de fibra de resina seleccionada del grupo que consiste en resinas basadas en poliéster, resinas basadas en polietileno y resinas basadas en polipropileno, entre los que se prefieren los materiales textiles tejidos compuestos de tereftalato de polietileno basado en poliéster debido a la baja interacción con fármacos.

20 El gramaje del soporte es preferiblemente de 80-150 g/m², puesto que un intervalo de este tipo permitirá el anclaje satisfactorio con el adhesivo sin purgar el adhesivo a través de las aberturas de la red de material textil del soporte cuando se recubre el soporte de adhesivo.

25 Considerando las propiedades de extensión adecuadas como emplasto, el soporte tiene preferiblemente un módulo al 50% de 2-12 N/5 cm en la dirección longitudinal (dirección del eje largo) y un módulo al 50% de 2-8 N/5 cm en la dirección transversal (dirección del eje corto). (Método de medición: JIS L1018)

30 También puede laminarse una película protectora sobre la capa de fármaco para protección.

35 El adhesivo tiene un área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo a las 0-72 horas (AUC_(0-72 h)) de 1000-3000 ng·h/ml para ketoprofeno tras el contacto con la piel. Un valor de AUC_(0-72 h) en este intervalo puede producir un efecto analgésico antiinflamatorio satisfactorio. El área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo para ketoprofeno a las 0-72 horas es más preferiblemente de 1200-2800 ng·h/ml e incluso más preferiblemente de 1300-2500 ng·h/ml.

40 El adhesivo también tiene preferiblemente una concentración en sangre máxima (C_{máx}) de 50-150 ng/ml para ketoprofeno tras el contacto con la piel. Un valor de C_{máx} en este intervalo puede producir un efecto analgésico antiinflamatorio satisfactorio. La concentración en sangre máxima es más preferiblemente de 60-150 ng/ml e incluso más preferiblemente de 65-140 ng/ml. La concentración en sangre máxima puede determinarse de muestras de sangre tomadas tras 72 horas de contacto del adhesivo con la piel.

Si la sangre tiene valores de AUC y C_{máx} en estos intervalos, el adhesivo de la invención presentará un efecto analgésico antiinflamatorio satisfactorio incluso sin la adición de L-mentol.

El área (tamaño) del emplasto no está limitado siempre que satisfaga cualquiera o ambas de las siguientes condiciones (1) y (2).

45 (1) El área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo a las 0-72 horas (AUC_(0-72 h)) es de 1000-3000 ng·h/ml para ketoprofeno cuando la capa de fármaco está en contacto con la piel.

(2) La concentración en sangre máxima (C_{máx}) es de 50-150 ng/ml para ketoprofeno cuando la capa de fármaco está en contacto con la piel.

50 Sin embargo, desde el punto de vista de prevenir más eficazmente la irritación cutánea, el área de la capa de fármaco que va a estar en contacto con la piel es preferiblemente de 50-150 cm², más preferiblemente de 60-80 cm² y lo más preferiblemente 70 cm². La capa de fármaco está formada preferiblemente por 8-21 mg, más preferiblemente por 10-18 mg y especialmente por 70 ± 5 mg por 1 cm².

El adhesivo y el emplasto pueden producirse ambos mediante procedimientos conocidos públicamente. Por ejemplo, puesto que el adhesivo puede obtenerse agitando la base con pegajosidad, el aceite y el ketoprofeno en un

disolvente orgánico, puede recubrirse sobre un soporte y retirarse el disolvente orgánico para dar el emplasto. Particularmente si se emplea un compuesto basado en elastómero termoplástico como la base con pegajosidad, el adhesivo y el emplasto pueden producirse mediante un método de mezclado de fusión en caliente sin usar un disolvente orgánico.

5 Ejemplos

Ahora se explicará la presente invención en mayor detalle basándose en el ejemplos y ejemplos comparativos, entendiéndose que estos ejemplos no son en modo alguno limitativos en la invención. A menos que se especifique otra cosa, las "partes" se refieren a "partes en peso".

(Ejemplo 1)

- 10 Se preparó un emplasto para el ejemplo 1 que tenía la composición mostrada en la tabla 1 mediante el método descrito anteriormente. Específicamente, se combinaron los componentes distintos de ketoprofeno en la formulación mencionada anteriormente para formar una mezcla que entonces se calentó y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno para obtener una disolución. A continuación, se añadió el ketoprofeno a la disolución y se calentó y se agitó la mezcla para obtener una disolución homogénea. Posteriormente se extendió la disolución sobre un soporte (material textil no tejido de polipropileno) hasta un grosor de capa de adhesivo de 150 μm y luego se cubrió con una cubierta de despegado (película de poliéster), se enfrió y se cortó hasta un tamaño estipulado para obtener un emplasto.

(Ejemplos 2-6, ejemplos comparativos 1-3)

- 20 Se prepararon emplastos mediante el mismo método de producción que en el ejemplo 1, excepto porque las composiciones usadas fueron las de para los ejemplos 2-6 y los ejemplos comparativos 1-3 mostrados en la tabla 1.

(Tabla 1)

Composición (partes en peso)

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3
Composición pegajosa	Elastómero [copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (razón de estireno/isopreno: 22/78, contenido en dibloque: 18%, viscosidad de la disolución: 1000 cps (disolución de tolueno al 25%, 25°C)]	17,34	17,34	18,89	17,83	18,61	17,58	18,34	15,8	21,04
	Agente de pegajosidad [Éster de glicerina de colofonia hidrogenada]	16,01	16,01	14,53	13,71	15,75	14,88	16,93	20,3	9,16
Aceite	Parafina líquida	55,31	55,31	54,41	56,86	53,62	56,07	52,86	52,49	59,33
Fármaco	Ketoprofeno	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Otro polímero	Poliisobutileno	9,34	9,34	10,17	9,6	10,02	9,47	9,87	9,41	8,47

- 25 La tabla 2 muestra el contenido en aceites con respecto a 100 partes en peso como el total de los elastómeros y los agentes de pegajosidad (total de las composiciones pegajosas) en los emplastos de los ejemplos y los ejemplos comparativos.

(Tabla 2)

Contenidos en aceite con respecto a 100 partes en peso de composiciones pegajosas (partes en peso)

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3
Aceite	160,0	160,0	156,5	173,9	150,0	166,7	144,0	140,0	190,0

[Medición del área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo y concentración en sangre máxima para ketoprofeno]

- 30 Se unió el emplasto del ejemplo 1 (área de la capa de fármaco de unión a la piel: 70 cm^2 , 1 g de grosor de recubrimiento) a adultos sanos y se despegó tras 24 horas, y se extrajeron muestras de sangre 72 horas tras el despegado. Se procesó cada muestra de sangre y se midió la concentración de ketoprofeno en plasma mediante CL/EM. Como resultado, el área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo ($\text{AUC}_{(0-72 \text{ h})}$) en el ejemplo 1 fue de 1450 $\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ y la concentración en sangre máxima ($C_{\text{máx}}$) fue de 77 ng/ml .

[Evaluación de la adherencia del emplasto]

Se evaluaron los emplastos de los ejemplos 2-6 y los ejemplos comparativos 2-3 para determinar la pegajosidad mediante el método de prueba de la pegajosidad con sonda descrito a continuación. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, los emplastos de los ejemplos 2-6 mostraron pegajosidad satisfactoria, mientras que el emplasto del ejemplo comparativo 2 tuvo pegajosidad superior a la de los emplastos de los ejemplos 2-6 y el emplasto del ejemplo comparativo 3 tuvo pegajosidad inferior que la de los emplastos de los ejemplos 2-6. Por tanto, se demostró que cada uno de los emplastos de los ejemplos tenía pegajosidad satisfactoria, y que variando la razón de la composición pegajosa y el aceite puede ajustarse la pegajosidad del emplasto hasta una fuerza adecuada.

<Método de prueba de la pegajosidad con sonda >

Se tomó una probeta del emplasto, y usando un medidor de pegajosidad con sonda según la norma ASTM D 2979, se puso en contacto un lado de base de un cilindro de baquelita de 5 mm de diámetro (sonda) con la superficie de la capa de adhesivo de la probeta a una carga de contacto de 0,98 N/cm² durante un tiempo de contacto de 1,0 segundos, tras lo que se tiró de la sonda verticalmente de la superficie de la capa de adhesivo a una velocidad de 5 mm/s y se midió la fuerza [gf] requerida en ese tiempo. Se midieron cinco probetas del emplasto y se registró el valor promedio como el valor de pegajosidad de la sonda.

[Evaluación 2 de la pegajosidad del emplasto]

Se evaluaron los emplastos del ejemplo 2 y los ejemplos comparativos 2 y 3 para determinar la pegajosidad mediante el método de prueba de despegado descrito a continuación. Se demostró que variando la razón de la composición pegajosa y el aceite cambiaba la pegajosidad (despegado) del emplasto de manera correspondiente.

<Método de prueba de despegado>

Se cortó el emplasto en una probeta de 20 mm de ancho, aproximadamente 100 mm de largo, y se adhirió sobre una tabla de prueba de resina fenólica con un rodillo y se determinó la carga para el despegado a 180° a una velocidad de 300 mm/min con un medidor de tracción Instron.

[Evaluación de la adhesión del emplasto]

Se evaluaron los emplastos del ejemplo 2 y de los ejemplos comparativos 2-3 para determinar la adhesión mediante el método de evaluación de la adhesión descrito a continuación. Como resultado, los emplastos del ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 2 tuvieron adhesión satisfactoria sin despegado observable, mientras que el emplasto del ejemplo comparativo 3 tuvo una adhesión insatisfactoria, tendiendo a despegarse de la piel alrededor de las secciones del borde exterior.

<Método de evaluación de la adhesión>

Se cortó el emplasto en una probeta de 10 cm de ancho y 14 cm de largo y se unió sobre la parte interior del antebrazo de un adulto sano durante 6 horas, y entonces se observó y se evaluó el estado adherido del emplasto mediante los criterios siguientes.

A: Adhesión satisfactoria sin secciones despegadas.

B: Despegado en los bordes exteriores del emplasto, adhesión insatisfactoria.

Tabla 3

	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. Comp. 2	Ej. Comp. 3
Prueba de pegajosidad con sonda (gf)	65,4	68,8	64,0	71,8	68,0	95,2	52,2
Prueba de despegado (N)	0,44	-	-	-	-	0,58	0,34
Adhesión	A	-	-	-	-	A	B

[Evaluación del desprendimiento del estrato córneo de la piel por el emplasto]

Se unieron cada uno de los emplastos del ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 2 sobre la parte interior del antebrazo de un adulto sano durante 6 horas y luego se despegaron, y entonces se tiñeron de azul el estrato córneo (células) que se adhirieron a la superficie de la capa de adhesivo del emplasto mediante el método descrito a continuación y se observó y se evaluó la proporción de estrato córneo que se adhirió a las secciones del área de adhesión total. Como resultado, el emplasto del ejemplo 2 tuvo comparativamente poco desprendimiento del estrato córneo de la piel, mientras que el emplasto del ejemplo comparativo 2 tuvo adhesión del estrato córneo de la piel sobre aproximadamente toda la superficie. En otras palabras, el emplasto del ejemplo 2 había mantenido el estado de la piel incluso tras la unión, mientras que el emplasto del ejemplo comparativo 2 produjo desprendimiento de la capa del estrato córneo de la piel, produciendo así potencialmente la estimulación de la piel mediante el uso del emplasto.

<Método de tinción y evaluación>

5 Siguiendo el método descrito en Nitto Giho Vol. 28, n.º, págs. 50- 57, julio de 1990, el emplasto separado del adulto se sumergió durante 1 minuto en disolución de tinción (1,0% de violeta de genciana, 0,5% de verde brillante, 98,5% de agua destilada) y entonces se enjuagó con agua destilada y se evaluó el grado de desprendimiento del estrato córneo de la piel basándose en el color teñido de la superficie de adhesivo. Una superficie de adhesivo sin adhesión de estrato córneo no se tiñó.

[Evaluación de la liberación del fármaco del emplasto]

10 Se evaluaron los emplastos de los ejemplos 2-5 para determinar la liberación del fármaco (ketoprofeno) mediante la prueba de liberación con agua descrita a continuación. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 4, se demostró que los emplastos de cada uno de los ejemplos tenían propiedades de liberación de fármaco satisfactorias.

<Prueba de liberación con agua>

15 Se llevó a cabo una prueba en las siguientes condiciones basándose en la prueba de liberación con cilindro rotatorio con agua descrita en la prueba de liberación de la farmacopea de los EE.UU. Específicamente, se mantuvo la probeta en un cilindro en las condiciones: líquido de prueba = agua destilada, temperatura de líquido = 37°C, borde inferior del cilindro a superficie interior inferior del recipiente = 12 mm, rotación = 50 rpm, y entonces se tomaron muestras del líquido de prueba a las 0 h, 0,5 h, 1,5 h y 4 h desde el comienzo de la prueba durante la cuantificación por HPLC de la cantidad de ketoprofeno liberado y se determinó la tasa liberada basándose en el contenido teórico como porcentaje (n=6).

20 (Tabla 4)

Tiempo (h)	Razón de liberación (%)				
	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
0	0	0	0	0	0
0,5	26,5	24,9	25,4	22,6	24,3
1,5	46,9	46,6	47,8	42,6	46,0
4,0	80,2	75,9	77,1	70,7	74,7

Tal como se explicó anteriormente, el adhesivo y el emplasto de la invención son excelentes como adhesivo y emplasto que tienen propiedades de adhesión a la piel satisfactorias, permitiendo que se impida la irritación cutánea y que tienen alta eficacia de absorción de fármacos.

25

REIVINDICACIONES

1. Adhesivo que comprende una base con pegajosidad, un aceite y ketoprofeno, en el que dicho adhesivo no contiene L-mentol,
 5 dicha base está compuesta al menos por una composición pegajosa que comprende un elastómero y un agente de pegajosidad,
 dicho aceite es un aceite que es compatible con dicha composición pegajosa, y el contenido de dicho aceite es de 150-175 partes en peso con respecto a 100 partes en peso como el total de dicha composición pegajosa,
 10 en el que dicho elastómero es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno con un contenido en estireno del 15-25% en peso y un contenido en dibloque de no más del 20% en peso, y en el que la proporción de mezclado del agente de pegajosidad es de 50-200 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del elastómero.
2. Adhesivo según la reivindicación 1, en el que dicho aceite es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete y parafina líquida.
 15
3. Adhesivo según la reivindicación 1 ó 2, en el que el contenido en ketoprofeno es del 0,5-3% en peso basado en el peso total del adhesivo.
4. Adhesivo según la reivindicación 1 ó 2, en el que el contenido en ketoprofeno es del 2% en peso basado en el peso total del adhesivo.
- 20 5. Adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el área bajo la curva de concentración en sangre-tiempo a las 0-72 horas ($AUC_{(0-72\text{ h})}$) para ketoprofeno tras el contacto con la piel es de 1000-3000 ng·h/ml.
6. Adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la concentración en sangre máxima ($C_{\text{máx}}$) para ketoprofeno tras el contacto con la piel es de 50-150 ng/ml.
- 25 7. Emplasto dotado de una capa de fármaco que comprende un adhesivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 sobre un soporte.
8. Emplasto según la reivindicación 7, en el que dicha capa de fármaco se forma sobre dicho soporte en una cantidad para recubrimiento de 80-210 g/m².
- 30 9. Emplasto según la reivindicación 7 u 8, en el que dicho soporte está compuesto por poliéster, polietileno o polipropileno.
10. Emplasto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que dicho soporte es un material textil tejido con un peso de 80-150 g/m².