

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 483**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2015 PCT/JP2015/055616**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15129808**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2015 E 15754904 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3111932**

54 Título: **Emplasto que contiene ketoprofeno**

30 Prioridad:

27.02.2014 JP 2014036618

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.09.2019

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, Tashirodaikan-machi
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:

TSURU, SEIICHIRO;
MAKI, MASAYOSHI;
YAMASOTO, SHINJI y
TERAHARA, TAKAAKI

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 724 483 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

Emplasto que contiene ketoprofeno

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un parche de gel que contiene ketoprofeno.

10 **Técnica anterior**

10 Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos tales como ketoprofeno tienen excelentes efectos analgésicos y antiinflamatorios y, por tanto, se incluyen como componentes de fármaco en diversas formas de preparaciones transdérmicas que incluyen parches tales como parches de gel y emplastos, así como también geles, cremas, pomadas, linimentos y similares. Sin embargo, cuando se usa una preparación transdérmica que contiene, como principio activo, un analgésico antiinflamatorio no esteroideo que es un compuesto fotosensible, se desarrolla fotodermatitis como efecto secundario, en algunos casos raros.

20 La irritación cutánea como fotodermatitis es un síntoma de dermatitis sensible, incluyen eritema con prurito o erupción, debido a la exposición de un compuesto fotosensible tal como ketoprofeno a rayos ultravioletas. Con el fin de reducir el riesgo de dichos efectos secundarios, resulta deseable limitar las actividades al aire libre o proteger la preparación transdérmica completa, para evitar de este modo la exposición a rayos ultravioletas.

25 Con el fin de contribuir a evitar la aparición de fotodermatitis, se ha intentado en los últimos años desarrollar preparaciones de cinta que contienen ketoprofeno que contienen absorbedores ultravioleta con un elevado grado de migración cutánea (véase PTL 1) o parches de gel provistos de soportes modificados para proteger frente a rayos ultravioletas (véase PTL 2). Presumiblemente, Presumiblemente, por medio de la minimización de la fotodescomposición de ketoprofeno y la reducción de la producción de productos de descomposición de ketoprofeno, es posible minimizar la aparición de efectos secundarios tales como fotodermatitis.

30 **Listado de citas**

Bibliografía de patentes

35 [PTL 1] WO2006/090833
[PTL 2] WO01/068061

Sumario de la invención

Problema técnico

40 En general, los parches de gel tienen contenidos de agua elevados en comparación con las preparaciones de cinta y, por tanto, efectos de enfriamiento más intensos, pero las tasas de absorción de fármaco o parches de gel son menores que las de las preparaciones de cinta. Un posible método para aumentar el efecto del fármaco de un parche de gel que contiene ketoprofeno hasta un nivel de efecto de fármaco de una preparación de cinta que contiene ketoprofeno, consiste en aumentar el contenido de ketoprofeno del parche de gel. Sin embargo, el aumento del contenido de ketoprofeno puede aumentar potencialmente la probabilidad de aparición de efectos secundarios. Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar un parche de gel que contiene ketoprofeno que tenga excelente acción farmacológica al tiempo que mantiene un bajo nivel de aparición de efectos secundarios.

Solución al problema

50 Los presentes inventores examinaron los parches de gel que contienen ketoprofeno a la luz de la situación descrita con anterioridad. Como resultado, los presentes inventores encontraron que con un parche de gel obtenido simplemente aumentando el contenido de ketoprofeno en la construcción de un parche de gel convencional, no aumenta la permeabilidad cutánea de ketoprofeno. Adicionalmente, los presentes inventores encontraron que si aumenta el contenido de ketoprofeno y se añade propilen glicol, el grado de permeabilidad cutánea de ketoprofeno en el parche de gel puede aumentar para equivalente o mayor que el grado de permeabilidad cutánea de ketoprofeno en la preparación de cinta. Los presentes inventores han encontrado también que 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (también denominado "BM-DBM"), que puede reducir la irritación cutánea de ketoprofeno, tiene una migración cutánea más elevada en un parche de gel que en la preparación de cinta.

65 Basándose en estos resultados, los presentes inventores han encontrado que los problemas descritos anteriormente se pueden solucionar por medio de un parche de gel que contiene ketoprofeno, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y propilen glicol en una relación específica.

Es decir, la presente invención proporciona un parche de gel que contiene un soporte y una capa adhesiva sobre el

soporte, donde la capa adhesiva comprende de un 1,5 a un 2,5 % en masa de ketoprofeno, de un 1,5 a un 2,5 % en masa de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y de un 12 a un 18 % en masa de propilen glicol, basándose en la masa total de la capa adhesiva.

- 5 Asimismo, preferentemente la capa adhesiva comprende además de un 12 a un 18 % en masa de D-sorbitol, basado en la masa total de la capa adhesiva. El compuesto D-sorbitol aumenta el efecto de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y además inhibe la fotodescomposición de ketoprofeno.

Además, el soporte es preferentemente un tejido tricotado que tiene un espesor de 450 a 650 μm .

10

Efectos ventajosos de la invención

El parche de gel que contiene ketoprofeno de la invención mejora la permeabilidad cutánea de ketoprofeno y puede exhibir excelente acción farmacológica, al tiempo que inhibe la aparición de irritación cutánea y similares.

15

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en perspectiva que muestra la dirección de hilera horizontal y dirección de hilera vertical en un material textil tricotado con trama.

20

La Figura 2 es una vista en perspectiva que muestra la dirección de hilera horizontal y dirección de hilera vertical en un material textil tricotado de urdimbre.

Descripción de las realizaciones

- 25 Ahora se explica con detalle un parche de gel que contiene ketoprofeno como realización de la invención.

A lo largo de toda la presente memoria descriptiva, "reacción cutánea" significa irritación cutánea que aparece como fotodermatitis debido al ketoprofeno.

- 30 El parche de gel que contiene ketoprofeno como realización de la invención es un parche de gel que comprende un soporte y una capa adhesiva sobre el soporte, la capa adhesiva que comprende de un 1,5 a un 2,5 % en masa de ketoprofeno, de un 1,5 a un 2,5 % en masa de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (a continuación denominado también "BM-DBM") y de un 12 a un 18 % en masa de propilen glicol, basándose en la masa total de la capa adhesiva.

35

El soporte de la presente realización es preferentemente un material textil no tejido o material textil tricotado, y lo más preferentemente un material textil no tejido o material textil tricotado que tiene una tasa de recuperación de estiramiento prescrita. La tasa de recuperación de estiramiento a la que se hace referencia en la presente memoria es el valor medido de acuerdo con el documento "JIS L 1096:2010 Testing Methods for Woven and Knitted Fabrics".

40

Se prefiere el uso de un material textil tricotado o no tricotado que tiene una tasa de recuperación de estiramiento prescrita ya que, cuando se aplica a partes móviles tales como articulaciones, el soporte se estira en respuesta a un movimiento del sitio de aplicación. El soporte puede tener una tasa de recuperación de estiramiento de un 70 a un 90 % o de un 73 a un 98 % tras un estiramiento del 50 %.

45

Cuando se usa un material textil tejido como soporte, se puede usar un material textil tricotado que se ha procesado en una lámina con montaje por medio de un tricotado circular, tricotado de urdimbre, tricotado de trama o similar como forma de costura. Los materiales textiles tricotados se clasifican en gran medida como materiales textiles tricotados de trama o materiales textiles tricotados de urdimbre, y los materiales textiles tricotados de trama incluyen los formados por costura plana (o costura de jersey), costura de nervio, costura de puntilla (costura de liga) y costura suave (costura de entrelazado). Los materiales textiles tricotados de urdimbre incluyen los formados por medio de costura de Denbigh, costura de Vandyke, costura de cordón, costura de atlas y costura de incrustación multiaxial. De manera apropiada, se pueden usar cualquier de los materiales textiles tricotados, aunque se prefiere especialmente un material textil tricotado con costura plana. Los ejemplos preferidos de materiales textiles tricotados incluyen materiales textiles tricotados que comprenden combinaciones de uno o más materiales entre materiales basados en poliéster, basados en nailon, basados en polipropileno o basados en rayón, entre los cuales se prefieren los materiales tricotados formados por poli(tereftalato de etileno) ya que tienen baja interacción con fármacos.

50

Adicionalmente, cuando el soporte es un material textil tricotado o un material textil no tejido, y se dispersa la masa adhesiva que contiene agua sobre el material textil tejido, los componentes de la capa adhesiva o los componentes que rezuman por medio de sinéresis desde la capa adhesiva, en ocasiones, puede filtrarse a través de las costuras del material textil tejido, y por tanto el peso de base del material textil tricotado es preferentemente de 80 a 150 g/m^2 , y más preferentemente de 95 a 125 g/m^2 . Si el peso de base se encuentra dentro de este intervalo, los componentes presentes en la capa adhesiva o los componentes liberados por medio de la separación de la capa adhesiva tienden a ser susceptibles de dispersión sin filtrarse a través de los huecos del material textil de base, y es posible mantener el anclaje entre el material textil de base y la masa adhesiva. Preferentemente, el material textil tricotado tiene un módulo al 50 % (carga a un 50 % de estiramiento) de 2 a 8 N/5 cm en la dirección de hilera horizontal y un módulo al

55

60

65

50 % de 2 a 12 N/5 cm en la dirección hilera vertical. La dirección de hilera horizontal y la dirección de hilera vertical del material textil tricotado se explica ahora con referencia a la Figura 1 y la Figura 2. La Figura 1 es una vista en perspectiva que muestra la dirección de hilera horizontal y la dirección de hilera vertical en un material textil tricotado de trama, y la Figura 2 es una vista en perspectiva que muestra la dirección de hilera horizontal y la dirección de hilera vertical en un material textil tricotado de urdimbre. La dirección indicada por X en la Figura 1 y la Figura 2 es la dirección de hilera horizontal, y representa la dirección de trama del material textil tricotado. La dirección indicada por Y en la Figura 1 y la Figura 2 es la dirección de hilera vertical, y representa la dirección de trama del material textil tricotado. El método que mide el módulo fue de acuerdo con JIS L 1096:2010. Cuando el módulo al 50 % es menor de 2 N/5 cm en la dirección de hilera horizontal o dirección de hilera vertical, el material textil tricotado puede estirarse cuando se aplica la masa adhesiva y el adhesivo sensible a la presión se puede filtrar en el interior de las costuras. Asimismo, si el 50 % del módulo del material textil tricotado es mayor de 8 N/5 cm en la dirección de hilera horizontal o 12 N/5 cm en la dirección de hilera vertical, la aptitud de estiramiento se puede ver impedida, impidiendo potencialmente la capacidad de seguir el estiramiento de la piel cuando se aplica a partes de articulaciones.

Adicionalmente, preferentemente el módulo de estiramiento al 50 % del material textil tricotado es de 2 a 12 N/5 cm en la dirección longitudinal (también conocido como dirección de eje largo) y de 2 a 8 N/5 cm en la dirección transversal (también conocida como dirección de eje corto o dirección de la máquina-transversal), cuando se enrolla en un rodillo antes de cortar hasta el tamaño de uso como soporte (el método de medición del módulo de estiramiento al 50 % está de acuerdo con el documento JIS L 1096:2010) con un módulo de estiramiento al 50 % menor de 2 N/5 cm en al menos la dirección longitudinal o la dirección transversal, el material textil tricotado se puede estirar cuando se aplica la masa adhesiva, provocando que el adhesivo sensible a la presión se filtre al interior de las costuras y reduzca potencialmente la función del parche de gel. Asimismo, si el módulo de estiramiento al 50 % del material textil tricotado es mayor de 12 N/5 cm en la dirección longitudinal o 8 N/5 cm en la dirección transversal, la aptitud de estiramiento se puede ver impedida, impidiendo potencialmente la capacidad de seguir el estiramiento de la piel cuando se aplica a partes de articulaciones.

La dispersión de la masa adhesiva de la invención sobre dicho material textil tricotado permite la unión durante períodos más largos.

Más preferentemente, el soporte es un material textil tricotado con un costura de nervio de entrelazado, y lo más preferentemente el peso de base del material tricotado es de 95 a 125 g/m² y el espesor es de 450 a 650 μm. Un material textil tricotado con costura de nervio tiene las costuras del frente y del revés tricotadas en la dirección de la hilera horizontal, y por tanto básicamente no tiene frente/revés. Asimismo, las ondulaciones derivadas de la costura de nervio incluyen costuras de chaqueta de punto completo o chaqueta de punto medio. De manera apropiada se puede usar un material textil tricotado con costura de nervio como soporte desde el punto de vista de excelente aptitud de estiramiento y anclaje mejorado de la capa adhesiva sensible a la presión. Una costura de nervio puede ser un tricotado circular o un tricotado de forma plana. Un material textil tricotado con costura de nervio tiende a una excelente aptitud de estiramiento en la dirección transversal. Además, si el espesor del material textil tricotado se encuentra dentro del intervalo especificado anteriormente, la aptitud de estiramiento y la suavidad del parche de gel serán incluso más excelentes.

El parche de gel que usa dicho material textil tricotado como soporte se puede unir durante un período de tiempo más largo. Cuando se dispersa una disolución de adhesivo sobre el material textil tricotado, preferentemente se dispersa de manera que el intervalo donde la masa adhesiva se infiltra en el material textil tricotado esté dentro de un 23 a un 40 % de la dirección de espesor del material textil tricotado. Si la infiltración de la masa adhesiva en el interior del material textil tricotado está dentro de dicho intervalo, no existe infiltración alguna del contenido de agua en la disolución adhesiva desde la superficie del soporte sobre el lado opuesto desde el lado que está en contacto con la capa adhesiva. Adicionalmente, el parche de gel obtenido por medio de dispersión de esta manera tiene una permeabilidad cutánea de ketoprofeno incluso más excelente y migración cutánea de BM-DBM, exhibiendo un efecto ODT (técnica de vendaje oclusivo).

Cuando se usa un soporte con un espesor de aproximadamente 0,55 a 0,8 mm, existe tendencia a la posibilidad de evitar mejor la infiltración de los componentes en la capa adhesiva. Además, si se usa un soporte con un espesor de aproximadamente 0,4 a 0,65 mm, esto rebaja la diferencia de nivel debido al espesor del parche de gel cuando se une a la piel, lo que contribuye de este modo a reducir el despegado durante el uso y minimizar el efecto sobre las actividades rutinarias de la vida tales como vestirse o desvestirse.

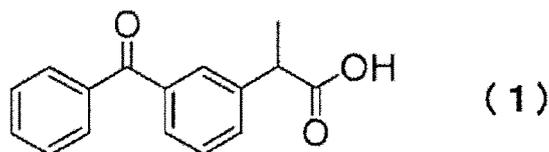
La capa adhesiva de la presente realización es una masa adhesiva acuosa que comprende ketoprofeno, BM-DBM y propilen glicol.

La masa de la capa adhesiva del parche de gel es preferentemente de 320 a 650 g/m² y más preferentemente de 380 a 550 g/m². Si la masa de la capa adhesiva es de 320 a 650 g/m², la sensación de ajuste será satisfactoria y la adhesión se puede mejorar durante períodos de tiempo largos. Si la masa de la capa adhesiva está dentro del intervalo anteriormente mencionado, es posible reducir el espesor del parche de gel en su totalidad.

El espesor de la capa adhesiva de la presente realización es preferentemente de 0,4 a 1,0 mm, más preferentemente de 0,5 a 0,8 mm e incluso más preferentemente de 0,6 a 0,7 mm. También, el espesor de la capa adhesiva de la presente realización puede ser de 0,2 a 1,0 mm, de 0,3 a 0,8 mm, o de 0,4 a 0,7 mm. Si el espesor del parche de gel en su totalidad es de 1,0 mm o menor, es más fácil seguir la piel y la diferencia de nivel provocada por el espesor del parche de gel cuando se une a la piel se reduce, contribuyendo así a prevenir el desprendimiento, incluso cuando se frota la ropa, etc.

A lo largo de toda la presente memoria descriptiva, "ketoprofeno" significa el compuesto representado por medio de la fórmula química (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ketoprofeno existe como dos isómeros ópticos diferentes, el isómero-R y el isómero-S. El ketoprofeno usado para la presente realización puede ser cualquiera de los isómeros ópticos, o se puede usar una mezcla de dos isómeros ópticos en cualquier relación deseada.

[Fórmula química 1]

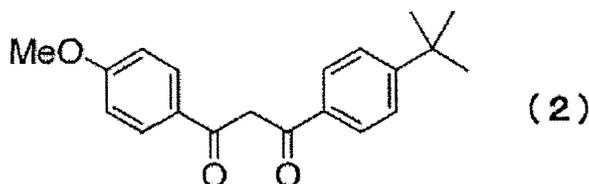


Las sales farmacéuticamente aceptables de ketoprofeno incluyen sales inorgánicas tales como sales de sodio, sal de potasio y sal de calcio, y sales de amina tales como monoetanolamina y dietanolamina.

El contenido de ketoprofeno en la capa adhesiva de la presente realización es de un 1,5 a un 2,5 % en masa y preferentemente de un 1,8 a un 2,2 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad.

A lo largo de toda la presente memoria descriptiva, "4-terc-butil-4'-metoxibenzoilmetano" (BM-DBM) significa el compuesto representado por la fórmula química (2).

[Fórmula química 2]



El contenido de BM-DBM en la capa adhesiva de la presente realización es de un 1 a un 5 % en masa, preferentemente de un 1 a un 3 % en masa y más preferentemente de un 1,5 a un 2,5 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad. Si el contenido de BM-DBM es de un 1 % en masa o más, es posible inhibir la fotodescomposición de ketoprofeno por medio de irradiación con rayos de luz tales como rayos ultravioletas.

El contenido de propilen glicol en la capa adhesiva de la presente realización es de un 5 a un 20 % en masa, preferentemente de un 10 a un 20 % en masa, más preferentemente de un 12 a un 18 % en masa y lo más preferentemente de un 14 a un 16 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad. Si el contenido de propilen glicol es de un 5 % en masa o más, es posible exhibir un efecto farmacológico de ketoprofeno al tiempo que aumentan las propiedades migración cutánea de BM-DBM. Si el contenido de propilen glicol es de un 10 % en masa o más, es posible exhibir un efecto farmacológico de ketoprofeno al tiempo que aumentan las propiedades migración cutánea de BM-DBM.

El parche de gel que contiene ketoprofeno de la presente realización puede además comprender D-sorbitol.

El contenido de D-sorbitol en la capa adhesiva de la presente realización es de un 10 a un 20 % en masa, preferentemente de un 12 a un 18 % en masa y más preferentemente de un 14 a un 16 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad. Si el contenido de D-sorbitol es de un 10 % en masa o más, es posible exhibir un efecto farmacológico de ketoprofeno al tiempo que aumentan las propiedades migración cutánea de BM-DBM.

También se pueden añadir otros componentes a la capa adhesiva. Dichos otros componentes incluyen adhesivos sensibles a la presión, polímeros solubles en agua, solubilizantes, antioxidantes, humectantes, agentes de enfriamiento, polvos inorgánicos, agentes colorantes, aromatizantes y similares. Un adhesivo sensible a la presión no

- está particularmente limitado con tal de que pueda aumentar la fuerza adhesiva del parche de gel, y se puede usar uno cualquiera conocido por los expertos en la técnica. El adhesivo sensible a la presión usado puede ser una emulsión de resinas de base de acrilato tal como poli(acrilato de metilo/acrilato de 2-etilhexilo) y específicamente, se puede mencionar la Serie ULTRASOL tal como ULTRASOL W-50 (nombre comercial de Aica Kogyo Co., Ltd.), la Serie PRIMAL tal como PRIMAL N-580NF (nombre comercial de Japan Acrylic Chemical) y la Serie NIKASOL tal como NIKASOL TS-620 (nombre comercial de Nippon Carbide Industries Co., Inc.). El parche de gel que contiene BM-DBM, de acuerdo con la presente realización, puede tener incluso una adhesión mejorada en gran medida por medio de la adición de una emulsión de resina de base acrílica.
- 10 El polímero soluble en agua no está particularmente limitado siempre que pueda retener el contenido de agua en el parche de gel, y se puede usar uno cualquiera comúnmente conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen poliacrilato de sodio, poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado, ácido poliacrílico, gelatina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, poli(metacrilato de vinilo), alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa, carboximetil celulosa de sodio, metil celulosa y carragenina, cualquiera de los cuales se puede usar solo o en combinaciones de dos o más. Se prefieren gelatina y poli(alcohol vinílico) como polímeros solubles en agua.
- 20 El contenido de polímero soluble en agua es preferentemente de 1 a 40 % en peso, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad.
- 25 Un agente de solubilización no está particularmente limitado con tal de que pueda disolver el fármaco, y los ejemplos incluyen crotamitón; N-metilpirrolidona; polialquilen glicoles tales como polietilén glicol y polibutén glicol; y ésteres de ácido graso tales como miristato de isopropilo, adipato de dietilo y ésteres de ácido graso de polioxialquilen sorbitán. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación de dos o más de los mismos.
- 30 El contenido de agente de solubilización es preferentemente de un 0 a un 30 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad.
- 35 Los antioxidantes incluyen derivados de fenol tales como butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, timol y galato de propilo, tocoferol y sus derivados de éster, y ácido ascórbico y sus derivados de éster.
- 40 El contenido de antioxidante es preferentemente de un 0 a un 10 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad.
- 45 Los humectantes anteriormente mencionados no están particularmente limitados siempre que puedan evitar la evaporación de humedad de la capa adhesiva con el paso del tiempo. Los ejemplos de humectantes incluyen un poli(alcohol hídrico) tal como glicerina concentrada, etilenglicol, polietilenglicol, parafina líquida, 1,3-propanodiol (propilén glicol) y 1,4-butanodiol (butilén glicol). Estos humectantes se pueden usar solos o en combinaciones de dos o más. El humectante es preferentemente glicerina concentrada.
- 50 El contenido de humectante es preferentemente de un 0 a un 60 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad.
- 55 Los ejemplos de agentes de enfriamiento incluyen timol, 1-mentol, d1-mentol y 1-isopulegol, entre los cuales se prefiere el uso de 1-mentol.
- 60 El contenido de agente de enfriamiento es preferentemente de un 0 a un 15 % en masa, basándose en la masa de la capa adhesiva en su totalidad.
- 65 El parche de gel también puede comprender un revestimiento desprendible. El revestimiento desprendible se lamina sobre la capa adhesiva, en el lado opuesto al soporte. Si se proporciona un revestimiento desprendible, es posible inhibir la reducción del contenido de agua de la capa adhesiva durante el almacenamiento, lo que tiende a reducir la adhesión de suciedad y similares sobre la capa adhesiva.
- No existen restricciones particulares sobre el material del revestimiento desprendible, y el revestimiento usado puede ser uno que se use generalmente por parte de los expertos en la técnica. Cuando se usa una lámina o película de resina como revestimiento desprendible, el material puede ser, por ejemplo, polietileno, polipropileno, polibutileno, poli(tereftalato de etileno), rayón, poliuretano, papel estucado o un derivado de celulosa, cualquiera de los cuales se puede usar solo o en combinaciones de dos o más. El material del revestimiento desprendible es preferentemente una película de polipropileno. El revestimiento desprendible también puede ser uno que se haya tratado por medio de estampación. El tratamiento del revestimiento desprendible por medio de estampación contribuye a evitar el desplazamiento lateral. Preferentemente, el espesor del revestimiento desprendible es de 20 a 100 µm.
- El parche de gel se puede almacenar dentro de una bolsita. El almacenamiento dentro de la bolsita puede minimizar la reducción del contenido de agua de la capa adhesiva y puede reducir la adhesión de suciedad y similares sobre la capa adhesiva.

(Método de preparación del parche de gel)

Se mezclaron ketoprofeno, BM-DBM y propilén glicol, con D-sorbitol y otros componentes según fue necesario, y se agitó durante un período de tiempo prescrito para obtener una masa adhesiva. La masa adhesiva se dispersa uniformemente sobre el revestimiento desprendible de manera que la masa adhesiva por parche de gel (14 cm x 10 cm) es una masa prescrita, y posteriormente se lamina inmediatamente el soporte sobre la misma para preparar el parche de gel.

Ejemplos

Ahora se explica el parche de gel de la invención con más detalle usando los ejemplos y los ejemplos de ensayo, con la comprensión de que la invención no se encuentra limitada a los ejemplos. Los contenidos listados en las siguientes tablas se expresan en % en masa, a menos que se especifique lo contrario. El método de preparación y evaluación de los parches de gel en los ejemplos y ejemplos comparativos fue el siguiente.

1. Ensayo de permeabilidad cutánea en ratón atómico (1)

Se mezclaron los componentes listados en la Tabla 1, y posteriormente se agitó durante un período de tiempo prescrito para obtener una masa adhesiva. La masa adhesiva obtenida se dispersó uniformemente sobre el revestimiento desprendible de manera que la masa adhesiva fue 10 g por parche de gel (14 cm x 10 cm) y posteriormente se laminó inmediatamente un material textil no tejido sobre la misma para preparar un parche de gel para cada Ejemplo de Referencia 1 y Ejemplo Comparativo 1. Para la preparación de los parches de gel del Ejemplo de Referencia 1 y el Ejemplo Comparativo 1, la masa adhesiva fue de 10 g/140 cm². Asimismo, los contenidos de cada uno de los componentes de la Tabla 1 se listan como contenidos (% en masa) basados en la masa de capa adhesiva en su conjunto. Se cortó la piel de la espalda de un ratón atómico y se colocó en una célula de flujo pasante (0,785 cm²) con el lado de la dermis mirando hacia el lado de la capa receptora, y con circulación exterior de agua caliente a 37 °C. Los parches de gel del Ejemplo de Referencia 1 y Ejemplo Comparativo 1 se unieron cada uno al lado de la capa cómoda, y se llevó a cabo la toma de muestra cada 4 horas hasta 24 horas después del tratamiento, a una tasa de 0,8 ml/h. En el presente ensayo, se usó una disolución salina fisiológica como capa receptora.

Asimismo, se usaron los componentes listados en la Tabla 2 y Tabla 3 para preparar las preparaciones de cinta del Ejemplo Comparativo 2 y Ejemplos de Referencia 2 a 8, por medio de un método conocido por los expertos en la técnica. Se llevó a cabo el ensayo de permeabilidad cutánea por medio del mismo procedimiento, usando las preparaciones de cinta del Ejemplo Comparativo 2 y Ejemplos de Referencia 2 a 8 en lugar de los parches de gel. Para la preparación de las preparaciones de cinta del Ejemplo Comparativo 2 y Ejemplos de Referencia 2 a 8, se usó un material textil tejido como soporte y la masa de la capa adhesiva fue de 1 g/70 cm². En la Tabla 2 y la Tabla 3, "copolímero de bloques SIS" significa un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y "caucho SBR" significa un copolímero de estireno-butadieno.

[Tabla 1]

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo comparativo 1
Ketoprofeno	2	0,3
1-Mentol	0,3	0,3
Gelatina	2,5	2,5
Glicerina	30	30
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	4	4
Poli(alcohol vinílico)	2,5	2,5
Agua purificada	53,7	55,4
Otros Componentes	5	5
Total	100	100

[Tabla 2]

	Ejemplo comparativo 2
Ketoprofeno	2
1-Mentol	3
BM-DBM	2
Éster de glicerina de colofonia hidrogenado	7,5
Copolímeros de bloques SIS	23
Poliisobutileno	10

	Ejemplo comparativo 2
Parafina líquida	47
Otros Componentes	5,5
Total	100

[Tabla 3]

	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo de referencia 3	Ejemplo de referencia 4	Ejemplo de referencia 5
Ketoprofeno	2	2	2	2
1-Mentol	3	3	3	3
Éster de glicerina de colofonia hidrogenado	7,5	-	10	-
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	-	7,5	-	-
Copolímeros de bloques SIS	23	23	23	-
Caucho SBR	-	-	-	13
Caucho natural	-	-	-	10
Poliisobutileno	10	10	-	-
Polibuteno	-	-	10	10
Emulsión de resina basada en acrilato	-	-	-	5
Parafina líquida	47	47	44,5	48,5
Otros Componentes	7,5	7,5	7,5	8,5
Total	100	100	100	100
	Ejemplo de referencia 6	Ejemplo de referencia 7	Ejemplo de referencia 8	
Ketoprofeno	2	2	2	
1-Mentol	3	3	3	
Éster de glicerina de colofonia hidrogenado	-	-	12	
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	7,5	-	-	
Copolímeros de bloques SIS	26	-	20	
Caucho SBR	-	10	-	
Caucho natural	-	13	-	
Poliisobutileno	10	-	10	
Polibuteno	-	10	-	
Emulsión de resina basada en acrilato	-	5	-	
Parafina líquida	44	48	46	
Otros Componentes	7,5	9	7	
Total	100	100	100	

- 5 La Tabla 4 muestra la permeabilidad cutánea acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de ketoprofeno durante el período de hasta 24 horas después del tratamiento, para los parches de gel del Ejemplo de Referencia 1 y Ejemplo Comparativo 1. El parche de gel del Ejemplo Comparativo 1 tuvo una permeabilidad cutánea acumulada menor que la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2. Asimismo, los parches de gel del Ejemplo de Referencia 1 y el Ejemplo Comparativo 1 exhibieron aproximadamente el mismo nivel de permeabilidad cutánea acumulada. Se demostró de este modo que la permeabilidad cutánea acumulada no aumenta incluso con un contenido mayor de ketoprofeno en el parche de gel del Ejemplo Comparativo 1.
- 10

[Tabla 4]

	Ejemplo de referencia 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Permeabilidad cutánea acumulada [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	24	26	131

2. Ensayo de permeabilidad cutánea en ratón atímico (2)

- 5 Los componentes listados en la Tabla 5 se mezclaron, posteriormente se agitaron durante un período de tiempo prescrito para obtener la disolución adhesiva. La disolución adhesiva obtenida se dispersó uniformemente sobre el revestimiento desprendible de manera que la masa adhesiva fuese de 7 g por parche de gel (14 cm x 10 cm) y posteriormente se laminó sobre la misma para preparar un parche de gel para cada Ejemplo de Referencia 9 y Ejemplos Comparativos 3 a 7. Para la preparación del parche de gel, la masa de la capa adhesiva fue de 7 g/140 cm².
- 10 Se calculó la permeabilidad cutánea acumulada para cada uno de los parches de gel obtenidos del Ejemplo de Referencia 9 y los Ejemplos Comparativos 3 a 7, y la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2, de forma similar al ensayo de permeabilidad cutánea en ratón atímico (1).

[Tabla 5]

	Ejemplo de referencia 9	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4
Ketoprofeno	2	2	2
1-Mentol	0,3	0,3	0,3
Crotamitón	2,5	2	2
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	4	4	4
Poli(alcohol vinílico)	2,5	2,5	2,5
Glicerina	30	30	30
Propilenglicol	15	-	-
Polietilenglicol 400	-	15	-
Butilen glicol	-	-	15
Etanol	-	-	-
Agua purificada	36,95	36,95	36,95
Otros Componentes	6,75	7,25	7,25
Total	100	100	100
	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7
Ketoprofeno	2	2	2
1-Mentol	0,3	0,3	0,3
Crotamitón	2	5	2
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	4	4	4
Poli(alcohol vinílico)	2,5	2,5	2,5
Glicerina	30	30	30
Propilenglicol	-	-	-
Polietilenglicol 400	-	-	-
Butilen glicol	-	-	-
Etanol	5	-	-
Agua purificada	46,95	48,95	51,95
Otros Componentes	7,25	7,25	7,25
Total	100	100	100

- 15 La Tabla 6 muestra la permeabilidad cutánea acumulada ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) de ketoprofeno durante el período de hasta 24 horas después del tratamiento, para los parches de gel del Ejemplo de Referencia 9 y los Ejemplos Comparativos 3 a 7 y la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2. Cuando se usó el parche de gel del Ejemplo de Referencia 9, la permeabilidad cutánea acumulada de 24 horas de ketoprofeno fue mayor de la permeabilidad cutánea acumulada de 24 horas de ketoprofeno cuando se usa la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2. El parche de gel del Ejemplo Comparativo 4 tuvo una filtración de los componentes en la capa adhesiva a través del soporte, de manera que la permeabilidad cutánea acumulada no se pudo medir.
- 20

[Tabla 6]

	Ejemplo de referencia 2	Ejemplo Comp. 3	Ejemplo Comp. 4	Ejemplo Comp. 5
Permeabilidad cutánea acumulada [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	164	100	-	96
	Ejemplo Comp. 6	Ejemplo Comp. 7	Ejemplo Comp. 2	
Permeabilidad cutánea acumulada [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	60	35	131	

3. Ensayo de migración cutánea en cobaya

- 5 Se mezclaron los componentes de la Tabla 7, y posteriormente se agitó durante un período de tiempo prescrito para obtener la masa adhesiva, La masa adhesiva se dispersó uniformemente sobre el revestimiento desprendible, y posteriormente se laminó inmediatamente el material textil no tejido sobre la misma para preparar un parche del gel del Ejemplo 1. Para la preparación del parche del Ejemplo 1, la masa de la capa adhesiva fue de 7 g/140 cm².
 10 Asimismo, para la emulsión 1 de resina de acrilato se usaron ULTRASOL W-50 (nombre comercial de Aica Kogyo Co., Ltd.) y para la emulsión 2 de resina de acrilato se usaron NIKASOL TS-620 (nombre comercial de Nippon Carbide Industries Co., Inc.). Se aplicó el parche de gel del Ejemplo 1 sobre la piel de la espalda de una cobaya, y tras 4 horas se liberó el parche de gel. Se cortó la piel en el punto de aplicación del parche de gel, se extrajo la piel cortada con metanol, y se usó cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) para calcular las concentraciones de ketoprofeno y BM-DBM ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) en el corte de piel obtenido. Se llevó a cabo también el mismo
 15 procedimiento para la preparación de cinta que contenía 2 % en masa de ketoprofeno (Ejemplo Comparativo 2) y se calcularon las concentraciones de ketoprofeno y BM-DBM.

[Tabla 7]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Ketoprofeno	2	2	2	2
BM-DBM	2	2	2	2
Propilenglicol	15	15	13	17
D-Sorbitol	-	15	-	13
Butilen glicol	-	-	-	-
I-Mentol	0,3	0,3	0,3	0,3
Crotamitón	2,5	2,5	2	2
Almidón de poli(ácido acrílico)	-	-	-	-
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	4	4	4	4
Carboximetil celulosa de sodio	-	-	-	-
Polímero carboxivinílico	-	-	-	1
Poli(alcohol vinílico)	2,5	2,5	2,5	2,5
Glicerina	15	5	15	5
Emulsión 1 de resina basada en acrilato	-	-	16,67	16,67
Emulsión 2 de resina basada en acrilato	16,67	16,67	-	-
Agua purificada	33,98	28,48	35,58	30
Otros Componentes	6,05	6,55	6,95	4,53
Total	100	100	100	100
	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Ketoprofeno	2	2	2	2
BM-DBM	2	2	2	2
Propilenglicol	15	16	15	15
D-Sorbitol	-	14	15	-
Butilen glicol	-	-	14	-
I-Mentol	0,3	0,3	0,3	0,3
Crotamitón	1	1	3	3
Almidón de poli(ácido acrílico)	-	-	0,5	-

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Poli(ácido acrílico) parcialmente neutralizado	6,5	4	5	5
Carboximetil celulosa de sodio	3	2	-	3
Polímero carboxivinílico	2	2	-	-
Poli(alcohol vinílico)	5	2,5	-	-
Glicerina	20	10	-	20
Emulsión 1 de resina basada en acrilato	-	-	-	-
Emulsión 2 de resina basada en acrilato	-	-	-	-
Agua purificada	32,8	34,3	38,2	35
Otros Componentes	10,4	9,9	5	14,7
Total	100	100	100	100

La Tabla 8 muestra las concentraciones de ketoprofeno y BM-DBM para el parche de gel del Ejemplo 1 y la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2. La concentración de ketoprofeno en el corte de piel cuando se usa el parche de gel del Ejemplo 1 fue aproximadamente la misma que cuando se usa la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2. Sin embargo, la concentración de BM-DBM en el corte de piel cuando se usa el parche de gel del Ejemplo 1 fue más elevada que cuando se usa la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2. Por lo tanto, se puede decir que el parche de gel del Ejemplo 1 tiene una migración cutánea más excelente de BM-DBM que la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2.

5

[Tabla 8]

	Ejemplo 1	Ejemplo comparativo 2
Concentración de ketoprofeno	16,5	14,0
Concentración de BM-DBM	2,5	0,7

10

4. Ensayo de fotosensibilización

15

Se mezclaron los componentes listados en la Tabla 7, y posteriormente se agitó durante un período de tiempo prescrito para obtener una masa adhesiva. Se dispersó uniformemente la masa adhesiva obtenida sobre el revestimiento desprendible, y posteriormente se laminó inmediatamente el material textil no tejido sobre la misma para preparar el parche de gel de los Ejemplos 2 a 8. Para la preparación de los parches de gel de los Ejemplos 2 a 8, la masa adhesiva fue de 10 g/140 cm².

20

De los parches de gel obtenidos, para los Ejemplos 1 y 2, se llevó a cabo un ensayo de fotosensibilización por medio de ligera modificación del "Adjuvant and strip method" usando cobayas (Sato et al., Nishinohon Journal of Dermatology 42, 831-837 (1980)).

25

Específicamente, se afeitaron las regiones dorsocervicales de cobayas hembra blancas de Hartley (6 por grupo), se unieron los parches de gel de los Ejemplos 1 y 2 y la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2 en las 4 esquinas de un área cuadrada de 2 cm x 2 cm de la región dorsocervical (tratamiento de fotosensibilización) y tras 1 hora, se irradió con rayos A ultravioletas (también conocidos como "UVA", energía de exposición: 10 J/cm²). Se llevó a cabo el tratamiento de fotosensibilización de forma continua durante 5 días. Del primer día a 3 semanas después del tratamiento de fotosensibilización, se afeitaron las regiones dorsolumbares de las cobayas, y se unieron los parches de gel de los Ejemplos 1 y 2 y la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2 en las 4 esquinas de un área cuadrada de 2 cm x 2 cm en un punto diferente del usado para el tratamiento de fotosensibilización, y después de 1 hora, se irradió con UVA (energía de exposición: 10 J/cm²) (tratamiento de fotoestimulación). Se evaluaron las reacciones cutáneas (eritema y edema) tras 24 horas y después de 48 horas desde la irradiación UVA, en base al criterio anteriormente mencionado de Sato et al.

30

35

Los valores medios de las puntuaciones obtenidas de reacción cutánea basada en los criterios de evaluación de Sato et al. se muestran en la Tabla 9. En la Tabla 9, "UVA(+)" indica irradiación con UVA, y "UVA(-)" indica ausencia de irradiación con UVA.

40

No se encontró apenas irritación cutánea con el parche de gel del Ejemplo 1. Asimismo, el parche de gel del Ejemplo 1 tuvo fotosensibilización mejorada a pesar de la concentración elevada de ketoprofeno en el corte de piel incluso en comparación con la preparación de cinta del Ejemplo Comparativo 2. Asimismo, el parche de gel del Ejemplo 2 que contenía D-sorbitol tuvo una fotosensibilización marcadamente más mejorada que el parche de gel del Ejemplo 1.

También se encontraron efectos similares para los Ejemplos 3 a 8.

[Tabla 9]

Sustancia de ensayo		Puntuación media de reacción cutánea			
Tratamiento de fotosensibilización	Tratamiento de fotoestimulación	UVA(+)		UVA(-)	
		Después de 24 horas	Después de 48 horas	Después de 24 horas	Después de 48 horas
No tratado	Ejemplo 1	0,0	0,0	0,0	0,0
	Ejemplo 2	0,0	0,0	0,0	0,0
	Ejemplo comparativo 2	0,0	0,0	0,0	0,0
Ejemplo 1	Ejemplo 1	1,2	2,0	0,0	0,0
	Ejemplo comparativo 2	2,5	2,8	0,0	0,0
Ejemplo 2	Ejemplo 2	0,4	1,3	0,0	0,0
	Ejemplo comparativo 2	1,4	2,0	0,0	0,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche de gel que comprende un soporte y una capa adhesiva sobre el soporte, en el que la capa adhesiva comprende de un 1,5 a un 2,5 % en masa de ketoprofeno, de un 1,5 a un 2,5 % en masa de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y de un 12 a un 18 % en masa de propilenglicol, basándose en la masa total de la capa adhesiva.
- 10 2. El parche de gel de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva comprende además de un 12 a un 18 % en masa de D-sorbitol basado en la masa total de la capa adhesiva.
3. El parche de gel de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el soporte es un material textil tricotado que tiene un espesor de 450 a 650 μm .
- 15 4. El parche de gel de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el soporte es un material textil tricotado que tiene un espesor de 450 a 650 μm .

Fig.1

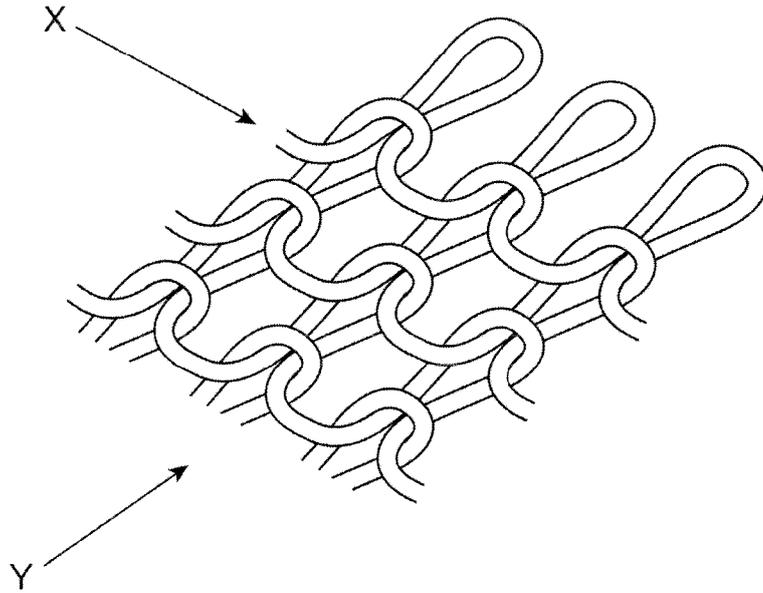


Fig.2

