



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 704**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/18** (2006.01)

**A61K 45/08** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 21/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00944383 .9**

96 Fecha de presentación : **11.07.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1197209**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.04.2002**

54 Título: **Preparaciones percutáneamente absorbibles.**

30 Prioridad: **15.07.1999 JP 11-201340**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.04.2011**

73 Titular/es: **HISAMITSU PHARMACEUTICAL Co. Inc.**  
**408, Tashirodaikanmachi**  
**Tosu-shi, Saga-ken 841-0017, JP**

72 Inventor/es: **Takada, Yasunori;**  
**Tanaka, Koji y**  
**Ikeura, Yasuhiro**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 356 704 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

Preparaciones percutáneamente absorbibles.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación percutáneamente absorbible en la que mejora la absorbabilidad percutánea de fármacos ácidos que tienen forma de sal. La presente invención también se refiere a una composición para la aceleración de la absorción percutánea de fármacos ácidos que tienen forma de sal que contienen un compuesto de sal de adición de una sustancia básica.

Antecedentes de la invención

10 Como procedimientos para administrar fármacos se conocen diversos procedimientos tales como administración por vía oral, administración rectal, administración subcutánea, administración intravenosa y similares y, entre ellos, la administración por vía oral se ha empleado generalizadamente. Sin embargo, en el caso de la administración por vía oral ha habido desventajas de fármacos que experimentan fácilmente metabolismo primario en el hígado después de la absorción y que se observan transitoriamente concentraciones innecesariamente altas de fármacos en sangre después de la administración. Por tanto, muchos de los efectos secundarios tales como trastorno hepático gastrointestinal, sensación emetizante, anorexia y similares se han informado en administración por vía oral.

15 Por tanto, recientemente se ha informado de procedimientos por administración percutánea como aquellos que pueden preverse para lograr la absorción del fármaco con seguridad y persistentemente con el fin de resolver tales desventajas de la administración por vía oral. Ya se ha avanzado el desarrollo de preparaciones que se administran percutáneamente, y los productos se han lanzado al mercado.

20 Sin embargo, debido a que la piel que tiene una función barrera para prevenir la invasión de sustancias extrañas en el cuerpo ejerce una función barrera más fuerte contra fármacos ácidos que tienen forma de sal, la permeabilidad de los fármacos es baja y no puede preverse una eficacia suficiente. Por tanto, se han estudiado diversos intentos para potenciar la absorción percutánea.

25 Por ejemplo, la publicación de patente japonesa nº 47535/1995 realiza la propuesta que la absorción percutánea se potencia haciendo que un fármaco esté en forma libre añadiendo ácido orgánico ácido más fuerte que los fármacos ácidos. Sin embargo, el problema de que la estabilidad del fármaco es reducida y problemas tales como la irritación de la piel y la reducción de la propiedad física de bases y similares inducidas por el ácido orgánico añadido existen debido a que se hace que la preparación del fármaco esté en forma libre.

30 Por tanto, la ingenuidad ha conducido a que la absorción percutánea de fármacos se potencie combinando aceleradores de la absorción percutánea. Por ejemplo, se ha propuesto la técnica en la que un acelerador de la absorción se combina con éster de ácido graso (documento de patente japonesa abierto a consulta por el público nº 102656/1990) tal como una combinación del acelerador de la absorción con una alquil (inferior)-amida, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, palmitato de isopropilo y similares con dimetilacetamida (patente de EE.UU. 3.472.931). Sin embargo, es un estado actual que estos aceleradores de la absorción convencionales y la composición aceleradora de la absorción son altamente irritantes para la piel y, por tanto, es difícil de decir que tienen la seguridad suficiente.

35 Divulgación de la invención

40 La presente invención se llevó a cabo para resolver los problemas de la técnica convencional anterior y tiene como objetivo proporcionar una preparación percutáneamente absorbible que potencie la absorbabilidad percutánea de fármacos ácidos que tienen forma de sal y sea bajamente irritante para la piel. En particular, la invención tiene como objetivo proporcionar una preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz que potencie la absorción percutánea de un fármaco antiinflamatorio que tiene forma de sal y es bajamente irritante para la piel.

45 Como resultado de intensos estudios para resolver los problemas previamente descritos la invención ha encontrado que la absorción percutánea de fármacos antiinflamatorios que tienen forma de sal mejora sorprendentemente combinando un compuesto de sal de adición de una sustancia básica en bases no acuosas que contienen fármacos ácidos que tienen forma de sal, particularmente combinando un fármaco antiinflamatorio que tiene forma de sal y sales de compuestos de amonio en una base adhesiva, ha encontrado que la absorbabilidad percutánea del fármaco ácido mejora sorprendentemente debido a un aumento del coeficiente de reparto para la piel intercambiando iones en la base entre la sal que tiene el fármaco ácido y la base que tiene el compuesto de sal de adición de la sustancia básica, etc. y se ha completado basándose en estos hallazgos.

50 Por tanto, la invención se refiere a una preparación percutáneamente absorbible en la que mejora la absorbabilidad percutánea. La presente invención proporciona una preparación no acuosa percutáneamente absorbible que comprende un fármaco ácido en forma de sal y uno o más compuestos de sales de adición de una sustancia básica que son sales de compuestos de amonio.

55

La invención proporciona una preparación percutáneamente absorbible que contiene un fármaco ácido que tiene forma de sal y una sal de adición de una sustancia básica en una base.

En la realización, el fármaco ácido que tiene forma de sal es un fármaco antiinflamatorio o un fármaco relajante muscular.

5 Además, la invención se refiere a un acelerador de la absorción percutánea de o una composición para la aceleración de la absorción percutánea de un fármaco ácido que tiene forma de sal que contiene un compuesto de sal de adición de una sustancia básica.

10 Adicionalmente se proporciona el uso de uno o más compuestos de sales de adición para la preparación de una preparación no acuosa que comprende un fármaco ácido en forma de sal como se define en este documento para la administración del fármaco ácido en forma de sal.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La invención se describe en detalle a continuación.

15 El fármaco ácido que tiene forma de sal (fármaco ácido en forma de sal) de la invención no está específicamente limitado mientras que sea aceptable como medicamento. Las sales de forma de sal en fármacos ácidos son metales tales como metales alcalinos, metales alcalinotérreos, aluminio y similares, aminas tales como trometamina y similares. Fármacos específicos incluyen, por ejemplo, medicamentos sedantes hipnóticos/ansiolíticos (amobarbital sódico, secobarbital sódico, fenobarbital sódico, triclofos sódico, clorazepato dipotásico y similares), medicamentos antiinflamatorios (salicilato de sodio, metamizol, amfenaco sódico, diclorofenaco sódico, loxoprofeno sódico, tolmetina sódica, lobenzarit disódico, ketorolaco trometamina, ketoprofeno sódico, ibuprofeno sódico, felbinaco sódico, flurbiprofeno sódico, indometacina sódica, zomeraco sódico, flufenamato de aluminio, fenoprofeno cálcico, bromofenaco sódico, hidrocortisona succinato sódico, hidrocortisona fosfato sódico, dexametasona fosfato sódico, dexametasona metasulfobenzoato sódico, betametasona fosfato sódico, prednisolona succinato sódico, prednisolona fosfato sódico, metilprednisolona succinato sódico, prasterona sulfato sódico y similares), medicamentos relajantes musculares (dantroleno sódico, mivacurio sódico y similares), medicamentos cardiotónicos (bucladesina sódica y similares), medicamentos diuréticos (teobromo sódico, perrenato potásico y similares), medicamentos cardiovasculares (ozagrel sódico, pravastatina sódica, nisvastatina cálcica y similares), medicamentos para la alergia (cromoglicato sódico, pecirolasto potásico y similares), fármacos de la hormona lútea folicular (sulfato sódico de estrona, sulfato sódico de equilina y similares), medicamentos para enfermedades de la piel (ciclopirox olamina y similares), inhibidores de la coagulación de la sangre (warfarina potásica y similares) y medicamentos para la diabetes mellitus (glimidina sódica y similares).

20  
25  
30

Entre ellos se prefieren medicamentos antiinflamatorios, medicamentos relajantes musculares, medicamentos cardiotónicos, medicamentos cardiovasculares y medicamentos para alergia.

35 Estos fármacos ácidos que tienen forma de sal puede usarse solos o en combinación con dos o más. Una cantidad de fármaco ácido que tiene forma de sal que va a combinarse en la preparación percutáneamente absorbible no está específicamente limitada mientras que sea la cantidad que ejerce sus efectos farmacológicos, y en general es preferible el intervalo del 0,1 al 40% o del 0,5 al 30% en peso. Si el fármaco ácido en la preparación percutáneamente absorbible de la invención es un fármaco distinto de un fármaco antiinflamatorio, el intervalo de su cantidad puede ser del 0,1 al 20% en peso, y preferentemente del 0,5 al 15% en peso.

40 El compuesto de sal de adición de la sustancia básica de la invención es un compuesto que forma una sal añadiendo la otra sustancia a la sustancia básica, y la sustancia básica es preferentemente base de Lewis. Se prefieren aquellos que forman una sal que consiste en restos de catión y anión añadiendo una sustancia que tiene un sistema deficiente en electrones tal como ácidos de Lewis o una sustancia que puede formar un sistema deficiente en electrones tal como haluros orgánicos a un resto en exceso de electrones de base de Lewis. El resto de anión de la sal de adición formada puede ser uno orgánico de carboxilato y sulfonato y similares, o puede ser uno inorgánico de ión halógeno, fosfato, carbonato, sulfato y similares, y no está específicamente limitado mientras que sea farmacéuticamente aceptable. Por tanto, el compuesto de sal de adición de la sustancia básica de la invención no se limita a uno soluble en agua, pero es preferible el soluble en agua.

45

50 Si los compuestos de las sales de adición de la sustancia básica de la invención son sales de compuestos de amonio (sales de adición de ácido de amoniaco o aminas), pueden ser inorgánicos tales como haluro de amonio u orgánicos tales como sales de amonio primario, secundario, terciario y cuaternario. Las sales de compuestos de amonio preferidas incluyen, por ejemplo, sales de amoniaco solubles en agua, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, tetrametilamonio, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina; alquilaminas primarias, secundarias o terciarias; sales solubles en agua de alcanolamina; sales de amonio cuaternario solubles en agua; sales solubles en agua que tienen grupo(s) piridinio y sales solubles en agua que tienen grupo(s) pirrolidinio.

55 Adicionalmente se prefieren específicamente cloruro de amonio, clorhidrato de dimetilamina, clorhidrato de dietilamina, clorhidrato de 2-etilhexilamina, cloruro de n-dodeciltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de n-hexadecilpiridinio, clorhidrato de trietanolamina, cloruro de bencetonio, bromuro de domifeno, clorhidrato de nonilamina, clorhidrato de colina, fosfato de colina, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de

metiltrosanilina, clorhidrato de arginina, clorhidrato de lisina, carbacol, sulfato de oxiquinolina y similares. En una realización, las sales de los compuestos de amonio es un cloruro de amonio.

5 Los compuestos de sales de adición de estas sustancias básicas pueden usarse solos o en combinación con dos o más. En una realización, la preparación comprende además uno o más compuestos de sales de adición de una sustancia básica distinta de las sales de compuestos de amonio. La cantidad de un compuesto de sal de adición tal de la sustancia básica que va combinarse en la preparación percutáneamente absorbible no está específicamente limitada mientras que sea suficiente para formar pares iónicos con el fármaco ácido y en general se prefiere el intervalo de 0,5 a 10 veces en moles y de 0,5 a 7 veces en moles basado en la cantidad del fármaco ácido que tiene forma de sal. La combinación dentro de este intervalo proporciona alta absorbabilidad percutánea del fármaco ácido. Si la cantidad que va a combinarse es 0,5 veces en moles o menos, la absorbabilidad percutánea del fármaco ácido es insuficiente y, por tanto, no puede darse la eficacia suficiente. Si es superior a 10 veces en moles, la solubilidad del compuesto de sal de adición de la sustancia básica en la base es reducida, aunque se da la eficiente absorbabilidad percutánea del fármaco ácido, conduciendo a propiedad física reductora de la preparación y, por tanto, no es preferible. Si el fármaco ácido es un fármaco antiinflamatorio, es preferible la combinación hasta 7 veces en moles.

15 En una realización, si el fármaco ácido en forma de sal es un fármaco antiinflamatorio, los compuestos de sales de adición de una sustancia básica se combinan en el intervalo de 0,5 a 7 veces la del fármaco antiinflamatorio en forma de sal en una base molar.

20 El mecanismo de acción del compuesto de sal de adición de la sustancia básica de la invención se desconoce en detalle. Sin embargo, se cree que un resto de catión del compuesto de sal de adición de la sustancia básica y una parte o totalidad de un resto de catión del fármaco ácido forman una sustancia de intercambio iónico o iónica compleja y la sustancia de intercambio iónico o iónica compleja resultante mejora la absorbabilidad percutánea.

25 La preparación no acuosa percutáneamente absorbible de la invención no está limitada mientras que sea una formulación para la absorción percutánea tal como cremas, jarabes, lociones, pomadas y parches tipo matriz. Preferentemente, la preparación es un parche de tipo matriz o una pomada. Se prefieren especialmente pomada no acuosa, parches de tipo matriz. Las preparaciones percutáneamente absorbibles de la invención incluyen especialmente parches de tipo matriz en los que se usa un fármaco antiinflamatorio como principio activo como una de las realizaciones preferidas.

30 En una realización, la preparación está en forma de una preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz en la que el fármaco antiinflamatorio en forma de sal y los compuestos de sales de adición de una sustancia básica están contenidos en una capa de base adhesiva.

Preferentemente, en una preparación tal, la capa de base adhesiva está compuesta por uno, dos o más de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y adhesivo acrílico.

35 Por tanto, en una realización preferida más específica, la invención proporciona una preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz en la que mejora la absorbabilidad percutánea, caracterizada porque las sales de compuestos de amonio se combinan en la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz que contiene un fármaco antiinflamatorio que tiene forma de sal. Es decir, la invención proporciona la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz que contiene el fármaco antiinflamatorio que tiene forma de sal y sales de compuestos de amonio en una capa de base adhesiva. Se prefiere que la capa de base adhesiva de la presente invención se componga combinando uno o dos o más de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y adhesivos acrílicos y que el fármaco antiinflamatorio sea el fármaco ácido.

40 La invención también proporciona la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz en la que mejora la absorbabilidad percutánea que contiene el fármaco antiinflamatorio que tiene forma de sal. Además, la invención se refiere a un acelerador de la absorción percutánea o una composición para la aceleración de la absorción percutánea del fármaco antiinflamatorio que tiene forma de sal que contiene sales de compuestos de amonio.

45 La preparación percutáneamente absorbible de la presente invención puede formularse para la formulación anteriormente mencionada mediante procedimientos convencionales. Los componentes base pueden seleccionarse apropiadamente para formulaciones objetivo.

50 Por ejemplo, en pomadas pueden usarse diversos componentes base para pomadas como sus componentes base. Pueden ejemplificarse componentes tales como vaselina filante, cera, alcohol superior, hidrocarburo, ácido graso superior, tensioactivos, y éstos pueden usarse en combinación con dos o más.

55 La preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la presente solicitud también puede formularse mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz objetivo puede producirse mezclando/combinando los componentes requeridos en una base adhesiva, aplicando luego éstos sobre papel de desmoldeo, seguido de secado y luego unión a un soporte.

5 Las ceras en este documento pueden ser cualquiera de, por ejemplo, ceras vegetales, ceras animales y ceras minerales, y especialmente se prefieren ceras minerales. Las ceras vegetales incluyen cera de carnauba, cera de candelilla y similares, las ceras animales incluyen cera de ballena, cera de abeja, shellac, lanolina y similares, y las ceras minerales incluyen cera microcristalina, cera montana, ozoquerita, ceresina y similares. Entre ellas, la cera microcristalina es especialmente preferible. La cantidad que va a combinarse es del 1 al 14% en peso, y preferentemente del 4 al 10% en peso basado en la cantidad total de la pomada. Si la cantidad que va a combinarse es inferior al 1% en peso, la viscosidad de la pomada es difícil de retener. Si la cantidad que va a combinarse es superior al 14% en peso, no es preferible debido a que la pomada se vuelve demasiado dura y aumenta la sequedad.

10 Como alcohol superior se prefieren aquellos de 10 o más de números carbono que son líquidos o sólidos. Por ejemplo, están incluidos alcohol mirístico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol oleico, alcohol alílico, 2-octildecanol, colesterol, fitosterol, 2-hexildecanol, alcohol behenílico, alcohol láurico y similares. Entre ellos son especialmente preferibles alcohol estearílico, alcohol oleico, 2-octildecanol y alcohol behenílico. La cantidad que va a combinarse es del 1 al 40% en peso y preferentemente del 5 al 30% en peso basado en la cantidad total de la pomada. Si la cantidad que va a combinarse es inferior al 1% en peso, es difícil retener la homogeneidad durante un largo tiempo. Si es superior al 40% en peso, no es preferible debido a que la viscosidad de la pomada es difícil de retener.

20 Los hidrocarburos incluyen, por ejemplo, parafina líquida, parafina líquida ligera, isoparafina líquida ligera, escualeno, escualano, pristano y similares, y entre ellos son especialmente preferibles parafina líquida y escualano. La cantidad que va a combinarse es del 1 al 30% en peso y preferentemente del 3 al 25% en peso basado en la cantidad total de la pomada. Si la cantidad que va a combinarse es inferior al 1% en peso, es difícil retener la homogeneidad durante un largo tiempo. Si es superior al 30% en peso, no es preferible debido a que la pegajosidad superficial aumenta sorprendentemente.

25 Los ácidos grasos superiores incluyen, por ejemplo, monoestearato de aluminio, diestearato de aluminio, triestearato de aluminio, estearato de cinc, estearato de magnesio, laurato de cinc, miristato de cinc y similares, y entre ellos son especialmente preferibles monoestearato de aluminio, diestearato de aluminio y triestearato de aluminio. La cantidad que va a combinarse es del 0,1 al 3% en peso y preferentemente del 0,5 al 2% en peso basado en la cantidad total de la pomada. Si la cantidad que va a combinarse es inferior al 0,1% en peso, la viscosidad de la pomada es difícil de retener. Si es superior al 3% en peso, no es preferible debido a que la pegajosidad superficial aumenta sorprendentemente.

30 El tensioactivo puede ser tensioactivo tanto iónico como no iónico, pero el tensioactivo no iónico es preferible en términos de seguridad para la piel. Ejemplos de tales tensioactivos incluyen éster de ácido graso de sorbitano (por ejemplo, monoestearato de sorbitano, monoisoestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano y similares), éster de ácido graso de glicerina (por ejemplo, monoestearato de glicerilo, monomiristato de glicerilo y similares), éster de ácido graso de poliglicerina (por ejemplo, monooleato de diglicerilo, monoisoestearato de diglicerilo, pentaestearato de decaglicerilo, monoestearato de tetraglicerilo y similares), éster de ácido graso de polietilenglicol (por ejemplo, monoestearato de polioxietilenglicol (2), monooleato de polioxietilenglicol (2) y similares), éter polioxietilenoalquilfenílico (por ejemplo, éter polioxietileno(2)nonilfenílico, éter polioxietileno(5)nonilfenílico y similares). Entre ellos son especialmente preferibles éter polioxietileno(5)nonilfenílico del que el HLB es 10 o menos, pentaestearato de decaglicerilo, monooleato de diglicerilo, monoisoestearato de diglicerilo y monoisoestearato de sorbitano. La cantidad que va a combinarse es del 1 al 10% en peso, y preferentemente del 1 al 5% en peso basado en la cantidad total de la pomada. Si la cantidad que va a combinarse es inferior al 1% en peso, la estabilidad durante un largo tiempo es alterada. Si es el 10% o más en peso, no es preferible debido a que la pegajosidad superficial aumenta sorprendentemente.

45 Bases para el parche de tipo matriz de la preparación percutáneamente absorbible de la invención incluyen, por ejemplo, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, goma de estireno-isopreno, goma de estireno-butadieno, poliisopreno, poliisobutileno, goma de polibutadieno, goma de silicona, polímeros acrílicos (copolímero de al menos dos de acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, metacrilato, acrilato de metoxietilo y ácido acrílico), goma natural, goma de poliuretano y similares. Tales bases pueden usarse en combinación con dos o más. Entre ellos se prefiere que se combinen uno o dos o más de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y adhesivos acrílicos.

50 Más específicamente, como copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno pueden combinarse uno o dos o más de Cariflex TR-1107, TR-1111, TR-1112 o TR-1117 (nombres de marcas, Schell Kagaku Co., Ltd.), Quintac 3530 3570C o 3421 (nombres de marcas, Zeon Corporation), JSR SIS-5000 ó 5002 (Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.) y Solprene 428 (nombre de marca; Philip Petroleum Co., Ltd.). La cantidad que va a combinarse es del 10 al 40% en peso y preferentemente del 15 al 35% en peso basado en la cantidad total del parche. Esta cantidad mejora sorprendentemente la pegajosidad, adherencia a la piel durante un largo tiempo, absorbibilidad percutánea de fármacos, dispersabilidad de fármacos, dolor al retirarlo y adaptación a la piel. Si la cantidad que va a combinarse es inferior al 10% en peso, no es preferible ya que se reducen la cohesión y la retención de la forma. Si la cantidad que va a combinarse es superior al 40% en peso, no es preferible ya que la cohesión de la base aumenta, produciendo la reducción de la adhesión e irregularidad del cuerpo de la pomada.

- 5 Como poliisobutileno pueden combinarse uno o dos o más de Opanol B-3, B-10, B-15, B-50, B-100, B-200 (nombres de marcas, BASF), Vistanex LM-MS, LM-MH, MML-80, LLM-100, LLM-120, LLM-140 (nombres de marcas, Exxon Chemical Co., Ltd.), Tetrax 3T, 4T, 5T, 6T (nombres de marcas, Nippon Oil Chemical Co., Ltd). La cantidad que va a combinarse es del 6 al 40% en peso y preferentemente del 6,5 al 30% en peso basado en la cantidad total del parche. Esta cantidad mejora sorprendentemente la pegajosidad, adherencia percutánea a la piel durante un largo tiempo de fármacos, dispersabilidad de fármacos, dolor al retirarlo y adaptación a la piel. Si la cantidad es inferior al 6% en peso, no es preferible ya que la pegajosidad y la adherencia a la piel durante un largo tiempo se reducen produciendo un aumento del dolor al retirarlo y adaptación a la piel. Si es superior al 40% en peso, no es preferible ya que se reduce la retención de la forma y aumenta la pegajosidad superficial.
- 10 Los adhesivos acrílicos están compuestos por al menos dos de copolímeros de acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, metacrilato, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de glicidilo, acrilato de metoxietilo y ácido acrílico. Específicamente son DURO-TAK 87-2097, 87-2194, 87-2196, 87-2287, 87-2516, 87-2852 (nombres de marcas, National Starch and Chemical Corporation), Nissetsu KP-77, AS-370 (nombres de marcas, Nippon Carbide Industries Co., Inc.) y similares. La cantidad que va a combinarse es del 5 al 99% en peso y preferentemente del 10 al 90% en peso basado en la cantidad de la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz. Esta cantidad mejora sorprendentemente la pegajosidad, adherencia a la piel durante un largo tiempo, absorbabilidad percutánea de fármacos, dispersabilidad de fármacos, dolor al retirarlo y adaptación a la piel. Si la cantidad es inferior al 5% en peso, no es preferible ya que la pegajosidad y la adherencia a la piel durante un largo tiempo se reducen produciendo un aumento del dolor al retirarlo y adaptación a la piel.
- 15
- 20 Los agentes de adhesividad y plastificantes pueden combinarse en el parche de tipo matriz según se necesite.
- 25 Como agentes de adhesividad pueden usarse, por ejemplo, éster de colofonia, éster de colofonia hidrogenado, colofonia maleinizada, resina de hidrocarburo saturado alicíclico, terpeno-fenol y similares. Específicamente pueden combinarse uno o más de Ester gum A, AA-G, H o HP (nombres de marcas, Arakawa Chemical Industries Ltd.), Haliester-L, S o P (nombres de marcas, Arakawa Chemical Industries Ltd.), Pinocrystal KE-100 (nombre de marca, Arakawa Chemical Industries Ltd.), KE-311 (nombre de marca, Arakawa Chemical Industries Ltd.), Hercoline D (nombre de marca, Chemical Hercules Co., Ltd.), Forral 85 ó 105 (nombres de marcas, Chemical Hercules Co., Ltd.), Stevelight Ester 7 ó 10 (nombre de marca, Chemical Hercules Co., Ltd.), Ventaline 4820 ó 4740 (nombre de marca, Chemical Hercules Ltd.), Alcon P-85 o P-100 (nombres de marcas, Arakawa Chemical Industries Ltd.) y similares. La cantidad que va a combinarse es del 5 al 60% y preferentemente del 10 al 50% en peso basado en la cantidad total del parche. Esta cantidad mejora sorprendentemente la pegajosidad, adherencia a la piel durante un largo tiempo, absorbabilidad percutánea de fármacos, dispersabilidad de fármacos, dolor al retirarlo y adaptación a la piel. Si la cantidad es inferior al 5% en peso, no es preferible ya que se reducen la pegajosidad y la adherencia a la piel durante un largo tiempo. Si es superior al 60% en peso, no es preferible ya que la absorbabilidad percutánea de fármacos y la retención de la forma se reducen produciendo un aumento del dolor al retirarlo, adaptación a la piel y pegajosidad superficial.
- 30
- 35 Como plastificantes pueden combinarse uno o más de aceites de petróleo (por ejemplo, aceites de procesamiento de parafina, aceites de procesamiento de naftenos, aceites de procesamiento aromáticos y similares), escualano, escualeno, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de camelia japónica, aceite de ricino, talol, aceite de cacahuete), ésteres dibásicos (por ejemplo, ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo y similares), goma líquida (por ejemplo, polibuteno, goma de isopreno líquida y similares) y similares. Entre ellos son especialmente preferibles parafina líquida y polibuteno líquido. La cantidad que va a combinarse es del 7 al 70% y preferentemente del 10 al 60% en peso basado en la cantidad total del parche. Esta cantidad mejora sorprendentemente la pegajosidad, adherencia a la piel durante un largo tiempo, absorbabilidad percutánea de fármacos, dispersabilidad de fármacos, dolor al retirarlo y adaptación a la piel. Si la cantidad es inferior al 7% en peso, no es preferible ya que se reducen la pegajosidad, la absorbabilidad percutánea de fármacos y la dispersabilidad de fármacos. Si es superior al 70% en peso, no es preferible ya que se reducen la cohesión y la retención de la forma produciendo un aumento del dolor al retirarlo y pegajosidad superficial.
- 40
- 45 En la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención pueden combinarse según se necesite otros antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, galato de propilo, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno [BHT], ácido nordihidroguayarático, tocoferol, acetato de tocoferol y similares), absorbentes de UV (por ejemplo, para-aminobenzoato, éster de para-aminobenzoato, para-dimetilaminobenzoato de amilo, éster salicílico, antranilato de metilo, umbeliferona, esculina, cinamato de bencilo, cinoxato, guayazuleno, ácido urocánico, 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)benzotriazol, 4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, octabenceno, dioxibenzona, dihidroxidimetoxibenzofenona, sulibenzona, benzoorsorcinol, para-aminobenzoato de octildimetilo, para-metoxicinamato de etilhexilo y similares), agentes antibacterianos (por ejemplo, éster de para-oxibenzoato, ácido benzoico, benzoato, ácido sórbico, sorbato, deshidroacetato, 4-isopropil-3-metilfenol, 2-isopropil-5-metilfenol, hinokitol, cresol, éter 2,4,4-tricloro-2'-hidroxidifenílico, 3,4,4'-triclorocarbanilida, clorobutanol y similares), cargas (por ejemplo, hidróxido de aluminio, silicato de aluminio hidratado, caolín, óxido de titanio, talco, óxido de cinc, sílice hidratada, carbonato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio, silicato de magnesio, diatomita, anhídrido silícico, bentonita, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de potasio, estearato de magnesio, estearato de cinc y similares), agentes antihistamínicos (por ejemplo, cloruro de isopentilo, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de
- 50
- 55
- 60

isoproheptina, clorhidrato de difenilpiralina, clorhidrato de ciproheptadina, clorhidrato de triprolidina, clorhidrato de prometazina, clorhidrato de homoclorciclizina, tartrato de alimemazina, tanato de difenhidramina, teoclato de difenilpiralina, fumarato de clemastina, maleato de clorfeniramina, maleato de dimetindeno, metaquitazina y similares), refrigerantes, fragancias y similares.

- 5 Los ejemplos se muestran a continuación y se describen más específicamente, pero la invención no se limita a estos ejemplos y puede cambiarse de forma muy diversa. Las partes descritas en los ejemplos y ejemplos comparativos representan partes en peso.

Ejemplos

Ejemplo 1

10 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1107)	30,0 partes
Parafina líquida	42,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-85)	20,0 partes
Amfenaco sódico	5,0 partes
Clorhidrato de dietilamina	3,0 partes

Todos estos componentes se fundieron con calor y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor de 100 µm seguido de unión a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

Ejemplo 2

Acrilato de 2-etilhexilo	50,0 partes
Acrilato de metoxietilo	27,0 partes
Acetato de vinilo	14,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Amfenaco sódico	5,0 partes
Clorhidrato de dimetilamina	3,0 partes

- 15 Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron amfenaco sódico y clorhidrato de dimetilamina y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

20

Ejemplo 3

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1111)	25,0 partes
Parafina líquida	42,0 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: Forral 85)	15,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Opanol B-100)	10,0 partes
Amfenaco sódico	5,0 partes
Clorhidrato de nonilamina	3,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## Ejemplo 4

## 5 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: JSR SIS-5000)	20,0 partes
Parafina líquida	41,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex MML-140)	15,0 partes
Diclofenaco sódico	3,0 partes
Cloruro de amonio	1,0 parte

Todos estos componentes se fundieron con calor y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor de 100 µm seguido de unión a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## Ejemplo 5

Acrilato de 2-etilhexilo	50,0 partes
Acrilato de metoxietilo	30,0 partes
Acetato de vinilo	14,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Diclofenaco sódico	3,0 partes
Clorhidrato de nonilamina	2,0 partes

- 10 Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron diclofenaco sódico y clorhidrato de nonilamina y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

- 15

## Ejemplo 6

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1117)	35,0 partes
Parafina líquida	45,5 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: Pinecrystal KE-100)	15,0 partes
Diclofenaco sódico	3,0 partes
Dietilamina clorhidrato	1,5 partes

- 20 Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## Ejemplo 7

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Quintac 3530)	30,0 partes
Parafina líquida	39,0 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: Ester Gum H)	20,0 partes
Loxoprofeno sódico	5,0 partes
Cloruro de n-dodeciltrimetilamonio	6,0 partes

Todos estos componentes se fundieron con calor y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor de 100 µm seguido de unión a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## 5 Ejemplo 8

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1112)	15,0 partes
Parafina líquida	33,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	25,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Opanol B-100)	20,0 partes
Loxoprofeno sódico	5,0 partes
Cloruro de amonio	2,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## 10 Ejemplo 9

Acrilato de 2-etilhexilo	43,0 partes
Acrilato de metoxietilo	35,0 partes
Acetato de vinilo	9,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Loxoprofeno sódico	5,0 partes
Cloruro de benzalconio	7,0 partes

Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron loxoprofeno sódico y cloruro de benzalconio y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

15

## Ejemplo 10

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: JSR SIS-5002)	20,0 partes
Parafina líquida	47,0 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: Stevelight Ester 7)	10,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MH)	20,0 partes
Ketorolaco trometamina	2,0 partes
Clorhidrato de dimetilamina	1,0 parte

Todos estos componentes se fundieron con calor y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor de 100 µm seguido de unión a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## 5 Ejemplo 11

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Quintac 3421)	15,0 partes
Parafina líquida	40,0 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: KE-311)	10,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Opanol B-50)	30,0 partes
Ketorolaco trometamina	2,0 partes
Cloruro de n-dodeciltrimetilamonio	3,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## 10 Ejemplo 12

Acrilato de 2-etilhexilo	55,0 partes
Acrilato de metoxietilo	26,0 partes
Acetato de vinilo	14,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Ketorolaco trometamina	2,0 partes
Clorhidrato de 2-etilhexilamina	2,0 partes

Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron ketorolaco trometamina y clorhidrato de 2-etilhexilamina y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

15

## Ejemplo 13

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1107)	25,0 partes
Parafina líquida	43,0 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: KE-311)	7,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Tetrax 5T)	13,0 partes
Bucladesina sódica	7,0 partes
Cloruro de n-hexadecilpiridinio	5,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## 5 Ejemplo 14

Acrilato de 2-etilhexilo	50,0 partes
Acrilato de metoxietilo	23,0 partes
Acetato de vinilo	14,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Bucladesina sódica	7,0 partes
Clorhidrato de 2-etilhexilamina	5,0 partes

10 Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron bucladesina sódica y clorhidrato de 2-etilhexilamina y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## Ejemplo 15

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estirenos

(nombre de marca: Quintac 3570C)	20,0 partes
Parafina líquida	42,5 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: Pentaline 4820)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MS)	15,0 partes
Ozagrel sódico	2,0 partes
Cloruro de tetrametilamonio	0,5 partes

15 Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## Ejemplo 16

Acrilato de 2-etilhexilo	55,0 partes
Acrilato de metoxietilo	30,0 partes
Acetato de vinilo	11,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Ozagrel sódico	2,0 partes
Dietilamina clorhidrato	1,0 parte

5 Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron ozagrel sódico y clorhidrato de dietilamina y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención

## Ejemplo 17

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: JSR SIS-5000)	30,0 partes
Parafina líquida	40,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	15,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Opanol B-100)	10,0 partes
Cromoglicato sódico	4,0 partes
Cloruro de amonio	1,0 parte

10 Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## Ejemplo 18

Acrilato de 2-etilhexilo	52,0 partes
Acrilato de metoxietilo	27,0 partes
Acetato de vinilo	14,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Cromoglicato sódico	4,0 partes
Clorhidrato de dimetilamina	2,0 partes

15 Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron cromoglicato sódico y clorhidrato de dimetilamina y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

20

## Ejemplo 19

Monoestearato de diglicerilo	5,0 partes
Alcohol behenílico	5,0 partes
Monoestearato de aluminio	1,0 parte
Parafina líquida	8,0 partes
Escualano	4,0 partes
Vaselina filante	73,0 partes
Diclofenaco sódico	3,0 partes
Cloruro de amonio	1,0 parte

Todos estos componentes se mezclaron homogéneamente a 90 a 95°C, y luego se enfriaron hasta 35°C con agitación para proporcionar una pomada blanca y brillante.

## Ejemplo 20

Monoestearato de diglicerilo	5,0 partes
Alcohol behenílico	5,0 partes
Monoestearato de aluminio	1,0 parte
Parafina líquida	8,0 partes
Escualano	4,0 partes
Vaselina filante	70,0 partes
Loxoprofeno sódico	5,0 partes
Cloruro de amonio	2,0 partes

5 Todos estos componentes se mezclaron homogéneamente a 90 a 95°C, y luego se enfriaron hasta 35°C con agitación para proporcionar una pomada blanca y brillante.

## Ejemplo 21

Monoestearato de diglicerilo	5,0 partes
Alcohol behenílico	5,0 partes
Monoestearato de aluminio	1,0 parte
Parafina líquida	8,0 partes
Escualano	4,0 partes
Vaselina filante	72,0 partes
Ketorolaco trometamina	2,0 partes
Cloruro de n-dodeciltrimetilamonio	3,0 partes

Todos estos componentes se mezclaron homogéneamente a 90 a 95°C, y luego se enfriaron hasta 35°C con agitación para proporcionar una pomada blanca y brillante.

Ejemplo 22

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Solprene 428)	30,0 partes
Parafina líquida	44,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-85)	20,0 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Bromuro de domifeno	5,0 partes

Todos estos componentes se fundieron con calor y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor de 100 µm seguido de unión a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

5 Ejemplo 23

Acrilato de 2-etilhexilo	55,0 partes
Acrilato de metoxietilo	30,0 partes
Acetato de vinilo	10,7 partes
Azobisisobutironitrilo	0,3 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Cloruro de n-hexadecilpiridinio	3,0 partes

10 Se colocaron acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metoxietilo, acetato de vinilo y azobisisobutironitrilo en un recipiente de reacción, y la polimerización se inició elevando la temperatura a 65°C en una atmósfera de nitrógeno. Añadiendo gota a gota 120 partes de acetato de etilo, la reacción continuó con control de la temperatura durante 10 horas, y adicionalmente maduró a 80°C durante 2 horas para dar una disolución de copolímero. Se añadieron dantroleno sódico y cloruro de n-hexadecilpiridinio y se mezclaron con la disolución de polímero resultante, y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

Ejemplo 24

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1117)	20,0 partes
Parafina líquida	48,4 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MH)	10,0 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Cloruro de benzalconio	0,6 partes

15 Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## Ejemplo 25

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1117)	20,0 partes
Parafina líquida	47,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MH)	10,0 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Cloruro de benzalconio	2,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## 5 Ejemplo 26

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1117)	20,0 partes
Parafina líquida	44,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca; Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MH)	10,0 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Cloruro de benzalconio	5,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

## 10 Ejemplo 27

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1117)	20,0 partes
Parafina líquida	39,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MH)	10,0 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Cloruro de benzalconio	10,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

Ejemplo comparativo 1

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 1, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

5 Ejemplo comparativo 2

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 2, excepto que no se combinó el clorhidrato de dimetilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 3

10 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 3, excepto que no se combinó el clorhidrato de nonilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 4

15 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 4, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 5

20 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 5, excepto que no se combinó el clorhidrato de nonilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 6

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 6, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

25 Ejemplo comparativo 7

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 7, excepto que no se combinó el cloruro de n-dodeciltrimetilamonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 8

30 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 8, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 9

35 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 9, excepto que no se combinó el cloruro de benzalconio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 10

40 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 10, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 11

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 11, excepto que no se combinó el cloruro de n-dodeciltrimetilamonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

45 Ejemplo comparativo 12

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 12, excepto que no se combinó el clorhidrato de 2-etilhexilamina que es el compuesto de sal

de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 13

5 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 13, excepto que no se combinó el cloruro de n-hexadecilpiridinio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 14

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 14, excepto que no se combinó el clorhidrato de 2-etilhexilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

10 Ejemplo comparativo 15

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 15, excepto que no se combinó el cloruro de tetrametilamonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 16

15 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 16, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 17

20 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 17, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 18

25 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 18, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 19

La pomada se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellas en el Ejemplo 19, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

30 Ejemplo comparativo 20

La pomada se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellas en el Ejemplo 20, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 21

35 La pomada se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellas en el Ejemplo 21, excepto que no se combinó el cloruro de n-dodeciltrimetilamonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 22

40 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 22, excepto que no se combinó el bromuro de domifeno que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 23

45 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 23, excepto que no se combinó el cloruro de n-hexadecilpiridinio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 24

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 24, excepto que no se combinó el cloruro de benzalconio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 25

5 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1117)	20,0 partes
Parafina líquida	48,8 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MH)	10,0 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Cloruro de benzalconio	0,2 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

Ejemplo comparativo 26

10 Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1117)	20,0 partes
Parafina líquida	36,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Vistanex LM-MH)	10,0 partes
Dantroleno sódico	1,0 parte
Cloruro de benzalconio	13,0 partes

Todos estos componentes se fundieron en un disolvente de tolueno y se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100 µm. Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de la invención.

Ejemplo de prueba 1 (prueba de permeabilidad de la piel *in vitro*)

15 Se extrajeron trozos de piel dorsal en ratones sin pelo (de 8 semanas, hembra) y las capas de grasa en el lado de la dermis se quitaron cuidadosamente. El agua a 37°C se colocó en una celda de flujo continuo que circuló por la periferia de una capa receptora de forma que el lado de la dermis fuera la capa receptora. La preparación percutáneamente absorbible del ejemplo o del ejemplo comparativo se puso como parche o se aplicó sobre el lado de una capa córnea, y se usó tampón fosfato a pH 7,4 en el lado de la capa receptora. Entonces, el muestreo se hizo a una tasa de 1 ml/h cada hora hasta 24 horas. Para la disolución obtenida cada hora, su cantidad se midió con exactitud, y se determinó una concentración de fármaco por un procedimiento de cromatografía líquida de alta resolución. Se calculó una tasa permeable por hora y se determinó una tasa permeable de la piel en un estado estacionario según la siguiente fórmula.

20

$$25 \quad \text{Tasa permeable de la piel } (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}) = [\text{Concentración de muestra } (\mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{flujo de fluido (ml)}] / \text{Área de aplicación de la preparación (cm}^2\text{)}$$

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

	tasa permeable de la piel ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )
Ejemplo 1	6,82
Ejemplo comparativo 1	0,85
Ejemplo 2	3,22
Ejemplo comparativo 2	0,36
Ejemplo 3	7,32
Ejemplo comparativo 3	1,11
Ejemplo 4	9,51
Ejemplo comparativo 4	1,34
Ejemplo 5	5,52
Ejemplo comparativo 5	0,88
Ejemplo 6	7,56
Ejemplo comparativo 6	0,66
Ejemplo 7	8,33
Ejemplo comparativo 7	1,36
Ejemplo 8	15,68
Ejemplo comparativo 8	1,58
Ejemplo 9	4,62
Ejemplo comparativo 9	0,31
Ejemplo 10	8,69
Ejemplo comparativo 10	0,31
Ejemplo 11	9,97
Ejemplo comparativo 11	0,46
Ejemplo 12	2,52
Ejemplo comparativo 12	0,15
Ejemplo 13	2,06
Ejemplo comparativo 13	0,08
Ejemplo 14	1,56
Ejemplo comparativo 14	0,06
Ejemplo 15	2,33
Ejemplo comparativo 15	0,16
Ejemplo 16	1,57
Ejemplo comparativo 16	0,09

	tasa permeable de la piel ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )
Ejemplo 17	3,22
Ejemplo comparativo 17	0,25
Ejemplo 18	1,88
Ejemplo comparativo 18	0,19
Ejemplo 19	6,24
Ejemplo comparativo 19	1,30
Ejemplo 20	10,30
Ejemplo comparativo 20	2,20
Ejemplo 21	5,83
Ejemplo comparativo 21	1,05
Ejemplo 22	0,82
Ejemplo comparativo 22	0,06
Ejemplo 23	0,41
Ejemplo comparativo 23	0,02
Ejemplo 24	0,40
Ejemplo 25	0,61
Ejemplo 26	0,88
Ejemplo 27	1,02
Ejemplo comparativo 24	0,05
Ejemplo comparativo 25	0,10
Ejemplo comparativo 26	1,01

5 De estos resultados se muestra que la absorción percutánea aumenta sorprendentemente en las preparaciones percutáneamente absorbibles que contienen el compuesto de sal de adición de la sustancia básica de la invención en comparación con aquellos sin el compuesto de sal de adición. También se muestra que no es preferible que la cantidad que va a combinarse sea excesivamente mucha o menos, aunque la absorción percutánea mejora combinando el compuesto de sal de adición de la sustancia básica (véanse los Ejemplos comparativos 25 y 26).

## Ejemplo 28

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1107)	30,0 partes
Parafina líquida	42,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-85)	20,0 partes
Diclofenaco sódico	5,0 partes
Clorhidrato de dimetilamina	3,0 partes

Todos estos componentes se añadieron a tolueno, se disolvieron componentes de base adhesiva y entonces la mezcla se aplicó sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

5

## Ejemplo 29

Adhesivo acrílico	
(nombre de marca: DURO-TAK 87-2194)	76,0 partes
Diclofenaco sódico	20,0 partes
Clorhidrato de dietilamina	4,0 partes

Se disolvieron diclofenaco sódico y clorhidrato de dietilamina en una disolución de adhesivo acrílico y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## 10 Ejemplo 30

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1111)	25,0 partes
Parafina líquida	32,0 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: Forral 85)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Opanol B-100)	15,0 partes
Diclofenaco sódico	5,0 partes
Cloruro de amonio	3,0 partes

Todos estos componentes se añadieron a tolueno, se disolvieron componentes de base adhesiva y entonces la mezcla se aplicó sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

15

## Ejemplo 31

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: JSR SIS-5000) 30,0 partes

Adhesivo acrílico

(nombre de marca: DURO-TAK 87-2516) 57,0 partes

Diclofenaco sódico 10,0 partes

Cloruro de amonio 3,0 partes

- 5 Se disolvieron copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, diclofenaco sódico y cloruro de amonio en una disolución de adhesivo acrílico y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 32

Poliisobutileno

(nombre de marca: Vistanex LM-MS) 30,0 partes

Adhesivo acrílico

(nombre de marca: DURO-TAK 87-2516) 56,0 partes

Diclofenaco sódico 10,0 partes

Clorhidrato de dietilamina 4,0 partes

- 10 Se disolvieron diclofenaco sódico y clorhidrato de dietilamina en una disolución de adhesivo acrílico a la que se añadió una disolución en la que se disolvió poliisobutileno en tolueno, y se mezclaron homogéneamente. Entonces, la disolución se aplicó sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 33

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1107) 35,0 partes

Parafina líquida 44,0 partes

Resina de colofonia

(nombre de marca: KE-311) 15,0 partes

Ketorolaco trometamina 2,0 partes

Cloruro de n-dodeciltrimetilamonio 4,0 partes

- 15 Todos estos componentes se añadieron a tolueno, se disolvieron componentes de base adhesiva y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 34

## Adhesivo acrílico

Adhesivo acrílico	
(nombre de marca: Nissetsu KP-77)	55,0 partes
Ketorolaco trometamina	25,0 partes
Clorhidrato de 2-etilhexilamina	20,0 partes

5 Se disolvieron ketorolaco trometamina y clorhidrato de dietilamina en una disolución de adhesivo acrílico y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 35

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1111)	10,0 partes
Parafina líquida	39,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	20,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Opanol B-100)	20,0 partes
Ketorolaco trometamina	5,0 partes
Cloruro de benzalconio	6,0 partes

10 Todos estos componentes se añadieron a tolueno, se disolvieron componentes de base adhesiva y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 36

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: JSR SIS-5000)	35,0 partes
Adhesivo acrílico	
(nombre de marca: Nissetsu AS-370)	47,0 partes
Ketorolaco trometamina	10,0 partes
Cloruro de amonio	8,0 partes

15 Se disolvieron copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, ketorolaco trometamina y cloruro de amonio en una disolución de adhesivo acrílico y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 37

## Poliisobutileno

(nombre de marca: Opanol B-100)	20,0 partes
Adhesivo acrílico	
(nombre de marca: DURO-TAK 87-2196)	56,0 partes
Ketorolaco trometamina	20,0 partes
Clorhidrato de dietilamina	4,0 partes

- 5 Se disolvieron ketorolaco trometamina y clorhidrato de dietilamina en una disolución de adhesivo acrílico a la que se añadió una disolución en la que se disolvió poliisobutileno en tolueno, y se mezclaron homogéneamente. Entonces, la disolución se aplicó sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 38

## Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	
(nombre de marca: Cariflex TR-1107)	35,0 partes
Parafina líquida	44,0 partes
Resina de colofonia	
(nombre de marca: KE-311)	15,0 partes
Loxoprofeno sódico	2,0 partes
Cloruro de n-dodeciltrimetilamonio	4,0 partes

- 10 Todos estos componentes se añadieron a tolueno, se disolvieron componentes de base adhesiva y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 39

## Adhesivo acrílico

(nombre de marca: Nissetsu KP-77)	55,0 partes
Loxoprofeno sódico	25,0 partes
Clorhidrato de 2-etilhexilamina	20,0 partes

- 15 Se disolvieron loxoprofeno sódico y clorhidrato de dietilamina en una disolución de adhesivo acrílico y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 40

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: Cariflex TR-1111)	10,0 partes
Parafina líquida	10,0 partes
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	
(nombre de marca: Alcon P-100)	50,0 partes
Poliisobutileno	
(nombre de marca: Opanol B-100)	19,0 partes
Loxoprofeno sódico	5,0 partes
Cloruro de benzalconio	6,0 partes

5 Todos estos componentes se añadieron a tolueno, se disolvieron componentes de base adhesiva y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 100  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 41

Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno

(nombre de marca: JSR SIS-5000)	35,0 partes
Adhesivo acrílico	
(nombre de marca: Nissetsu AS-370)	47,0 partes
Loxoprofeno sódico	10,0 partes
Cloruro de amonio	8,0 partes

10 Se disolvieron copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, loxoprofeno sódico y cloruro de amonio en una disolución de adhesivo acrílico y luego se aplicaron sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo 42

Poliisobutileno

(nombre de marca: Opanol B-100)	20,0 partes
Adhesivo acrílico	
(nombre de marca: DURO-TAK 87-2196)	56,0 partes
Loxoprofeno sódico	20,0 partes
Clorhidrato de dietilamina	4,0 partes

15 Se disolvieron loxoprofeno sódico y clorhidrato de dietilamina en una disolución de adhesivo acrílico a la que se añadió una disolución en la que se disolvió poliisobutileno en tolueno, y se mezclaron homogéneamente. Entonces, la disolución se aplicó sobre el papel de desmoldeo a un espesor después de secarse de 50  $\mu\text{m}$ . Después de secarse se unió a soportes de poliéster para proporcionar la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz de la invención.

## Ejemplo comparativo 27

20 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 28, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 28

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 29, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 29

- 5 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 30, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 30

- 10 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 31, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 31

- 15 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 32, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 32

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 33, excepto que no se combinó el cloruro de n-dodeciltrimetilamonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

- 20 Ejemplo comparativo 33

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 34, excepto que no se combinó el clorhidrato de 2-etilhexilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 34

- 25 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 35, excepto que no se combinó el cloruro de benzalconio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 35

- 30 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 36, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 36

- 35 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 37, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 37

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 38, excepto que no se combinó el cloruro de n-dodeciltrimetilamonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

- 40 Ejemplo comparativo 38

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 39, excepto que no se combinó el clorhidrato de 2-etilhexilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 39

El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 40, excepto que no se combinó el cloruro de benzalconio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 40

- 5 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 41, excepto que no se combinó el cloruro de amonio que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo comparativo 41

- 10 El parche se fabricó a modo de prueba por la misma composición y procedimiento para la producción que aquellos en el Ejemplo 42, excepto que no se combinó el clorhidrato de dietilamina que es el compuesto de sal de adición de la sustancia básica.

Ejemplo de prueba 2 (prueba de permeabilidad de la piel *in vitro*)

- 15 Se extrajeron trozos de piel dorsal en ratones sin pelo (de 8 semanas, hembra) y las capas de grasa en el lado de la dermis se quitaron cuidadosamente. El agua a 37°C se colocó en una celda de flujo continuo que circuló por la periferia de una capa receptora de forma que el lado de la dermis fuera la capa receptora. La preparación percutáneamente absorbible del ejemplo o del ejemplo comparativo se puso como parche o se aplicó sobre el lado de una capa córnea, y se usó tampón fosfato a pH 7,4 en el lado de la capa receptora. Entonces, el muestreo se hizo a una tasa de 1 ml/h cada hora hasta 24 horas. Para la disolución obtenida cada hora, su cantidad se midió con exactitud, y se determinó una concentración de fármaco por un procedimiento de cromatografía líquida de alta resolución. Se calculó una tasa permeable por hora y se determinó una tasa permeable de la piel en un estado estacionario según la siguiente fórmula.
- 20

**Tasa permeable de la piel ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ) = [Concentración de muestra ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) x flujo de fluido (ml)] / Área de aplicación de la preparación ( $\text{cm}^2$ )**

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	Tasa permeable de la piel ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )
Ejemplo 28	8,56
Ejemplo comparativo 27	0,85
Ejemplo 29	9,12
Ejemplo comparativo 28	0,36
Ejemplo 30	11,08
Ejemplo comparativo 29	1,11
Ejemplo 31	9,51
Ejemplo comparativo 30	1,34
Ejemplo 32	5,52
Ejemplo comparativo 31	0,88
Ejemplo 33	7,56
Ejemplo comparativo 32	0,66
Ejemplo 34	8,33
Ejemplo comparativo 33	1,36
Ejemplo 35	15,68
Ejemplo comparativo 34	1,58
Ejemplo 36	4,62
Ejemplo comparativo 35	0,31
Ejemplo 37	8,69
Ejemplo comparativo 36	0,31
Ejemplo 38	8,25
Ejemplo comparativo 37	1,02
Ejemplo 39	6,93
Ejemplo comparativo 38	0,58
Ejemplo 40	12,52
Ejemplo comparativo 39	2,01
Ejemplo 41	3,32
Ejemplo comparativo 40	0,05
Ejemplo 42	9,12
Ejemplo comparativo 41	0,55

5 De los resultados de esta prueba se muestra que la absorción percutánea aumenta sorprendentemente en las preparaciones percutáneamente absorbibles que contienen el compuesto de sal de adición de la sustancia básica de la invención en comparación con aquellos sin el compuesto de sal de adición. Cuando se usó el fármaco ácido, y especialmente cuando se usó el fármaco antiinflamatorio como fármaco ácido, se muestra que se observa una excelente absorción percutánea incluso en el caso que contenga una alta cantidad del 25% en peso (véanse los Ejemplos 36 y 39).

Aplicabilidad industrial

10 Como se ha mencionado anteriormente, la invención proporciona la preparación percutáneamente absorbible en la que se potencia la absorbabilidad percutánea del fármaco ácido que tiene forma de sal, y en particular la preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz en la que se potencia la absorbabilidad percutánea del fármaco antiinflamatorio que tiene forma de sal, sin combinar un acelerador de la absorción percutánea especial. La invención también proporciona una novedosa composición aceleradora de la absorción percutánea en la que la permeabilidad de la piel y la absorbabilidad percutánea del fármaco ácido que tiene forma de sal pueden mejorarse sorprendentemente controlando múltiples sales de un modo bien equilibrado.

15 Por tanto, las preparaciones percutáneamente absorbibles de la invención pueden proporcionar preparaciones farmacéuticas útiles.

**REIVINDICACIONES**

1. Una preparación no acuosa percutáneamente absorbible que comprende un fármaco ácido en forma de sal y una o más sales de adición de compuestos de amonio.
2. Una preparación según la reivindicación 1 que comprende además uno o más compuestos de sales de adición de una sustancia básica distinta de las sales de compuestos de amonio.
- 5 3. Una preparación según la reivindicación 1, en la que los compuestos de sales de adición de una sustancia básica están presentes en una cantidad de 0,5 a 10 veces la del fármaco ácido en forma de sal en una base molar.
4. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de un parche de tipo matriz o una pomada.
- 10 5. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el fármaco ácido en forma de sal es un fármaco antiinflamatorio o un fármaco relajante muscular.
6. Una preparación según la reivindicación 5, en la que el fármaco ácido en forma de sal es un fármaco antiinflamatorio y los compuestos de sales de adición de una sustancia básica se combinan en el intervalo de 0,5 a 7 veces la del fármaco antiinflamatorio en forma de sal en una base molar.
- 15 7. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de una preparación percutáneamente absorbible de tipo matriz en la que el fármaco antiinflamatorio en forma de sal y los compuestos de sales de adición de una sustancia básica están contenidos en una capa de base adhesiva.
8. Una preparación según la reivindicación 7, en la que la capa de base adhesiva está compuesta por uno, dos o más de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y adhesivo acrílico.
- 20 9. Una preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que las sales de compuestos de amonio es un cloruro de amonio.
10. Uso de una o más sales de adición de compuestos de amonio para la preparación de una preparación no acuosa que comprende un fármaco ácido en forma de sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la administración del fármaco ácido en forma de sal.