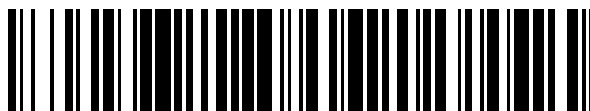


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 462**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03706968 .9**

96 Fecha de presentación: **19.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1477164**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.11.2004**

54 Título: **Emplasto de tipo absorción percutáneo**

30 Prioridad:
19.02.2002 JP 2002042037

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.09.2012

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/Representante:
Miltenyi, Peter

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).

ES 2 387 462 T3

DESCRIPCIÓN

Emplasto de tipo absorción percutáneo

Campo técnico

Esta invención se refiere a un parche transdérmico que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre el mismo.

Antecedentes de la técnica

Con respecto a un agente antiinflamatorio tal como el ketoprofeno, para absorción a través de la piel, son conocidos muchos tipos de parches transdérmicos, y es conocido un parche que usa un agente básico adhesivo que incluye caucho natural, polímeros de acrilato y un elastómero termoplástico tal como copolímeros en bloque de estireno-isopreno-estireno. En la patente japonesa nº 2816765, por ejemplo, se describe un parche que tiene una capa adhesiva consistente en un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como agente básico adhesivo (polímero básico), un derivado de éster de colofonia como adherente, L-mentol como solubilizante, parafina líquida como plastificante y un agente antiinflamatorio tal como ketoprofeno.

El documento EP 0524582 da a conocer emplastos de diclofenaco de sodio que comprenden 1-mentol, propilenglicol y una base hidrófila.

Sin embargo, para el parche analgésico antiinflamatorio convencional descrito en la patente japonesa nº 2816765, y para proporcionar una estabilidad temporal con suficiente adherencia, se requiere el aumento de la cantidad de combinación de derivados de éster de colofonia. Sin embargo, este aumento causa el problema de reducir la capacidad de liberación del medicamento. El problema es importante cuando se usa como medicamento un medicamento tal como diclofenaco o una sal del mismo, que generalmente tiene dificultades para satisfacer los requisitos tanto de solubilidad como de capacidad de liberación.

Divulgación de la invención

La presente invención se consiguió considerando los problemas incluidos en la técnica convencional, y el objeto de la invención es proporcionar un parche transdérmico que, incluso en el caso de uso como medicamento de un medicamento tal como diclofenaco o una sal del mismo, que generalmente tiene dificultades para satisfacer los requisitos tanto de solubilidad como de capacidad de liberación, consiga tanto suficiente solubilidad como capacidad de liberación del medicamento en alto grado y con un buen equilibrio, y cuya estabilidad temporal por la fuerza adhesiva sea también superior.

Los presentes inventores se esforzaron por conseguir el objeto anteriormente mencionado y encontraron que se consigue el objeto incorporando como adherente a la capa adhesiva una resina basada en colofonia y una resina de petróleo a una relación de combinación prescrita, para lograr la invención.

En otras palabras, el parche transdérmico de la invención se caracteriza por ser un parche transdérmico que tiene un soporte y una capa adhesiva laminada sobre el soporte, en el que la capa adhesiva comprende una resina basada en colofonia y una resina de petróleo como adherente, la cantidad de combinación de la resina basada en colofonia y la resina de petróleo está en el intervalo de 15% en masa a 50% en masa y la cantidad de combinación de la resina de petróleo es de 1/3 veces en masa a 4 veces en masa la de resina basada en colofonia.

La resina basada en colofonia es un éster de colofonia hidrogenado y la resina de petróleo es una resina de petróleo alicíclica o una resina de petróleo alicíclica hidrogenada.

El parche transdérmico de la invención comprende uno o más seleccionados del grupo consistente en diclofenaco y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la capa adhesiva como medicamento.

Además, preferiblemente el parche transdérmico de la invención comprende adicionalmente L-mentol y/o polietilenglicol en la capa adhesiva. Con respecto a dicho polietilenglicol, es más preferible un polietilenglicol con un peso molecular medio en el intervalo de 200 a 20.000.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista esquemática en sección transversal que muestra una realización preferida del parche transdérmico de la invención.

La Fig. 2 es una gráfica que exhibe los resultados de los ensayos de capacidad de liberación de medicamento en los ejemplos 1, 4 y 5 y los ejemplos comparativos 1 y 4.

La Fig. 3 es un gráfico que exhibe los resultados de los ensayos de capacidad de liberación de medicamento en los ejemplos 1, 10 y 11.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La Fig. 1 es una vista esquemática en sección transversal que muestra una realización preferida del parche transdérmico de la invención. El parche transdérmico 1 de la invención es un parche transdérmico que comprende un soporte 2 y una capa adhesiva (capa adhesiva sensible a la presión) 3 laminada sobre el soporte 2, que puede estar laminada adicionalmente con una película de liberación 4 que se despegue en el uso. Además, la capa adhesiva 3 comprende una resina basada en colofonia y una resina de petróleo como adherente.

En primer lugar, se explicará la capa adhesiva del parche transdérmico según la invención. La capa adhesiva según la invención comprende un agente básico adhesivo y un adherente y, si es necesario, un medicamento. Los ejemplos de agente básico adhesivo según la invención incluyen copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-isopreno, caucho de estireno-butadieno, poliisopreno, poliisobutileno, caucho de polibutadieno, caucho de silicona, polímero de acrilato (un copolímero de al menos dos especies de acrilato de butilo, acrilato de 2-etilhexilo, acetato de vinilo, metacrilato, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de glicidilo, acrilato de metoxietilo y ácido acrílico), caucho natural y cauchos basados en poliuretano. Entre ellos, desde el punto de vista de la propiedad cohesiva, resistencia a la intemperie, resistencia al envejecimiento o resistencia química, son preferibles el copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y el poliisobutileno, y es especialmente preferible una mezcla de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno.

Los ejemplos de dicho copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno incluyen Cariflex TR-1107, TR-1111, TR-1112, TR-1117 (nombre comercial, Shell Chemicals), Quintac 3530, 3421, 3570C (nombre comercial, ZEON CORPORATION), JSR SIS-5000, 5002 (nombre comercial, Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.), Kraton D-KX401CS, D-1107CU (nombre comercial, Shell Chemicals), Solprene 428 (nombre comercial, Phillips Petroleum), que pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de ellos. La cantidad de combinación de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno es preferiblemente de 5-40% en masa de la cantidad total de capa adhesiva (formulación adhesiva), más preferiblemente de 10-35% en masa. Una cantidad de combinación menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a reducir la propiedad cohesiva o la propiedad de mantenimiento de forma del agente básico y, por otro lado, una cantidad de combinación mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a aumentar la resistencia cohesiva del agente básico reduciendo fácilmente la adhesión, procesabilidad o similares.

Los ejemplos de poliisobutileno incluyen Oppanol B-3, B-10, B-15, B-50, B-100, B-200 (nombre comercial, BASF Ltd.), Vistanex LM-MS, LM-MH, MML-80, LLM-100, LLM-120, LLM-140 (nombre comercial, Exxon Chemical Company) y Tetrax 3T, 4T, 5T, 6T (nombre comercial, NIPPON PETROCHEMICALS COMPANY, LIMITED), que pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de ellos. La cantidad de combinación de poliisobutileno es preferiblemente de 1-25% en masa de la cantidad total de la capa adhesiva (formulación adhesiva), más preferiblemente de 2-20% en masa. Una cantidad de combinación menor del límite inferior descrito anteriormente tiende a reducir la adhesión del agente básico y, por otro lado, una cantidad de combinación mayor que el límite máximo descrito anteriormente tiende a reducir la propiedad de mantenimiento de forma del agente básico durante un almacenamiento largo.

La capa adhesiva según la invención comprende una resina basada en colofonia y una resina de petróleo como adherente, junto con el agente básico adhesivo descrito anteriormente. Los ejemplos de resina basada en colofonia incluyen la resina natural colofonia, colofonia desnaturalizada, ésteres de colofonia (tales como éster de glicerina de colofonia y éster de pentaeritritol de colofonia), ésteres de colofonia hidrogenados (tales como éster de glicerina de colofonia hidrogenado y éster de pentaeritritol de colofonia hidrogenado). Entre ellos, desde el punto de vista de la irritación cutánea y la resistencia al envejecimiento, es preferible el éster de colofonia hidrogenado, y es especialmente preferible el éster de glicerina de colofonia hidrogenado. Específicamente, los ejemplos de dicha resina basada en colofonia incluyen Ester gum H (nombre comercial, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), Pinecrystal KE-100, KE-311 (nombre comercial, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), Foral 85, 105 (nombre comercial, RIKA-Hercules Inc.) y Staybelite Ester 7, 10 (nombre comercial, RIKA-Hercules Inc.), que pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de ellos.

Los ejemplos de resina de petróleo incluyen resinas de petróleo sintetizadas C5 (copolímeros de al menos dos de isopreno, ciclopentadieno, 1,3-pentadieno y 1-penteno; copolímeros de al menos dos de 2-penteno y dicitopentadieno; resinas compuestas principalmente por 1,3-pentadieno y similares), resinas de petróleo sintetizadas C9 (copolímeros de al menos dos de indeno, estireno, metilindeno, α -metilestireno y similares), resinas de petróleo sintetizadas basadas en dicitopentadieno (copolímero compuesto principalmente por dicitopentadieno con isopreno y/o 1,3-pentadieno, y similares). Las resinas de petróleo sintetizadas C9 son preferibles desde el punto de vista de la resistencia a la intemperie y la miscibilidad con el agente básico adhesivo. También desde el punto de vista de otra clasificación, la resina de petróleo incluyen resinas de petróleo alicíclicas (resinas hidrocarbonadas alicíclicas), resinas de petróleo alicíclicas hidrogenadas, resinas de petróleo alifáticas (resinas hidrocarbonadas alifáticas), resinas de petróleo alifáticas hidrogenadas, resinas de petróleo aromáticas y similares. Desde el punto de vista de la fuerza adhesiva, miscibilidad con el agente básico adhesivo y resistencia al envejecimiento, son preferibles las resinas de petróleo alicíclicas y resinas de petróleo alicíclicas hidrogenadas, y son especialmente preferibles las resinas de petróleo alicíclicas hidrogenadas. Los ejemplos específicos de dichas resinas de petróleo

incluyen ARKON P-70, ARKON P-90, ARKON P-100, ARKON p-115, ARKON P-125 (nombre comercial, ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), Escorez 8000 (nombre comercial, ESSO Petroleum Co., Ltd.), que pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de ellos.

- 5 En la capa adhesiva según la invención, la cantidad de combinación total de resina basada en colofonia y resina de petróleo es de 15% en masa a 50% en masa, preferiblemente de 20% en masa a 45% en masa. Una cantidad de combinación total menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a no dar la suficiente adhesión que hace posible una unión a largo plazo y, por otro lado, una mayor que el límite superior descrito anteriormente tiende a causar una reducción de la liberación de medicamento, dolor al despegar o generar fácilmente exantema.
- 10 Adicionalmente, en la capa adhesiva según la invención, la cantidad de combinación de la resina de petróleo es de 1/3 veces en masa a 4 veces en masa la cantidad de combinación de la resina basada en colofonia, preferiblemente de 2/5 veces en masa a 3 veces en masa. Una relación menor que el límite inferior descrito anteriormente deteriora la capacidad de liberación del medicamento y genera la reducción de la fuerza adhesiva con el tiempo debido a la penetración del agente adhesivo (composición que contiene fármaco) en el soporte durante el almacenamiento, debido a la baja resistencia de cohesión de la resina. Por otro lado, una relación mayor que el límite superior descrito
- 15 anteriormente deteriora la miscibilidad con un medicamento, generando la cristalización del medicamento.

A este respecto, la capa adhesiva según la invención puede comprender adicionalmente otro tipo de adherente (tal como una resina basada en terpeno, resina basada en fenol y resina basada en xileno) además de la resina basada en colofonia y la resina de petróleo anteriormente mencionadas.

- 20 La capa adhesiva según la invención comprende un medicamento, además del agente básico adhesivo y el adherente descritos anteriormente. El parche transdérmico de la invención permite satisfacer tanto los requisitos de solubilidad como de capacidad de liberación del diclofenaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo convencionalmente difícil satisfacer ambos requisitos de solubilidad y capacidad de liberación.

- 25 Los ejemplos de una sal farmacéuticamente aceptable del medicamento incluyen compuestos metálicos alcalinos, compuestos metálicos alcalinotérreos y compuestos de amonio y, específicamente, de sodio, potasio, calcio, magnesio, amoniaco, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, tetrametilamonio, monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

La cantidad de combinación del medicamento en la capa adhesiva según la invención no está limitada en la medida en que ejerza un efecto farmacéutico. Generalmente, es de 0,1-40% en masa, preferiblemente 0,5-30% en masa. El medicamento puede usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

- 30 Con diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como medicamento, es preferible que la capa adhesiva comprenda adicionalmente un aducto de sustancia básica. "Un aducto de sustancia básica" designa un compuesto de una sustancia básica añadida a otra sustancia formando una sal. Preferiblemente, la sustancia básica es una base de Lewis, y la otra sustancia es una sustancia que tiene un sistema deficiente en electrones tal como un ácido de Lewis o una sustancia que puede formar un sistema deficiente en electrones tal como un haluro orgánico.
- 35 El aducto de una sustancia básica incluye específicamente sales de compuestos de amonio, y preferiblemente aductos ácidos de amonio tales como cloruro de amonio y aductos de amina tales como clorhidrato de dietilamina. Cuando se añade un aducto de una sustancia básica, sus restos catiónicos se intercambian iónicamente o forman sustancias iónicas complejas con una parte o todos los restos catiónicos de un medicamento ácido, y la sustancia iónica de cuerpo o complejo de iones intercambiados formado como resultado tiende a mejorar la propiedad de absorción transdérmica.
- 40

La cantidad de combinación del aducto de una sustancia básica en la capa adhesiva según la invención puede estar en una cantidad suficiente para formar un par iónico con un medicamento ácido y, generalmente, preferiblemente en un intervalo de 0,5-10 veces en moles del medicamento ácido. El aducto de una sustancia básica puede usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

- 45 En el parche de la invención, la capa adhesiva puede comprender adicionalmente un ácido orgánico. Los ejemplos de dicho ácido orgánico incluyen ácidos alifáticos (mono-, di-, trialifáticos), ácidos carboxílicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maleico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y similares), ácidos carboxílicos aromáticos (ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido acetilsalicílico y similares), ácidos alquilsulfónicos (ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, ácido butanosulfónico, ácido polioxietilenaquiletersulfónico y similares), derivados de ácido alquilsulfónico (ácido *N*-2-hidroxietilpiperidin-*N*'-2-etanosulfónico y similares) y derivados de ácido cólico (ácido deshídrocólico y similares). Entre ellos, son preferibles los ácidos monocarboxílicos o alquilsulfónicos, y especialmente es preferible el ácido acético. Estos ácidos orgánicos pueden usarse en forma de sales de los mismos o de una mezcla del ácido orgánico y la sal del mismo.

- 55 El ácido orgánico y/o sal del mismo se combinan arbitrariamente, preferiblemente en el intervalo de 0,01-20% en masa, más preferiblemente de 0,1-15% en masa, y con especial preferencia de 0,1-10% en masa, basado en la masa total de la composición constituyente de la capa adhesiva con vistas a la permeabilidad cutánea y la propiedad de irritación cutánea del medicamento. Una cantidad de combinación menor del 0,01% en masa tiende a hacer

insuficiente la permeabilidad cutánea del medicamento y, por otro lado, una cantidad de combinación mayor del 20% en masa tiende a generar fácilmente irritación cutánea.

En el parche de la presente invención, preferiblemente la capa adhesiva comprende adicionalmente un potenciador de la absorción. Como potenciador de la absorción, puede usarse cualquier compuesto reconocido convencionalmente por tener un efecto potenciador de la absorción en la piel incluyendo, por ejemplo:

(1) ácidos grasos, alcoholes alifáticos, amidas de ácidos grasos y éteres de ácidos grasos que tienen de 6 a 20 carbonos, que pueden ser saturados o insaturados y pueden ser también cíclicos, lineales o ramificados;

(2) ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos y ésteres o éteres orgánicos aromáticos; y

(3) ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido acético, monoterpenos, sesquiterpenos, Azone, derivados de Azone, ésteres de ácido graso de glicerina, ésteres de ácido graso de propilenglicol, ésteres de ácido graso de sorbitán (Span), polisorbatos (Tween), ésteres de ácido graso de polietilenglicol, aceites de ricino hidrogenados polioxietilenados (HCO), polioxietilenaquíleteres, ésteres de ácido graso de sacarosa y aceites vegetales.

Específicamente, los ejemplos preferidos incluyen ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesterárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, dietanolamida de ácido láurico, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, salicilato de metilo, ácido salicílico-etilenglicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, L-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monocapirato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitán, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, polioxietilenoiléter, polioxietilenaquíleter, HCO-60, pirotiodecano y aceite de oliva. Entre ellos, son más preferibles ácido oleico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isosestearílico, dietanolamida del ácido láurico, L-mentol, monocapirato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitán, monolaurato de propilenglicol, polioxietilenoiléter, polioxietilenaquíleter y pirotiodecano, y son particularmente preferibles ácido oleico, alcohol oleílico y L-mentol. En el caso en que el medicamento combinado sea un medicamento ácido tal como diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el uso de ácido oleico, alcohol oleílico o L-mentol como potenciador de la absorción tiende a mejorar la permeabilidad cutánea del medicamento, y el uso de L-mentol especialmente tiende a mejorarlo.

Dicho potenciador de la absorción puede usarse en combinación de dos o más tipos, y la combinación de ácido oleico y L-mentol, o alcohol oleílico y L-mentol, es especialmente preferible. Estas combinaciones tienden a mejorar destacadamente la permeabilidad cutánea del medicamento. Considerando una permeabilidad suficiente como parche y las propiedades irritantes de la piel, tales como enrojecimiento y edema, el promotor de la absorción se combina adecuadamente en un intervalo de 0,01-20% en masa preferiblemente, de 0,05-10% en masa más preferiblemente y de 0,1-5% en masa con especial preferencia, basándose en la masa total de la composición constituyente de la capa adhesiva.

En el parche de la invención, preferiblemente la capa adhesiva comprende adicionalmente un solubilizante. Los ejemplos de dicho solubilizante incluyen ésteres de ácido graso líquidos (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo y similares), dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y crotamitón. Entre ellos, son preferibles dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol y dipropilenglicol. El uso de estos solubilizantes tiende a mejorar la solubilidad y permeabilidad cutánea del medicamento, incluso cuando se usa un medicamento que tiene generalmente dificultades para satisfacer los requisitos tanto de solubilidad como de capacidad de liberación tal como diclofenaco o una sal del mismo, y el uso de polietilenglicol tiende a mejorar especialmente esas propiedades.

Cuando se usa polietilenglicol como solubilizante, el peso molecular medio del mismo es preferiblemente de 200-20.000, más preferiblemente de 400-6.000, con especial preferencia de 1.000-6.000. El polietilenglicol que tiene un peso molecular medio menor que el límite inferior descrito anteriormente tiende a dejar reaccionar el polietilenglicol y el medicamento formando un par éster, lo que causa la reducción del contenido de medicamento con el tiempo. Ligado al aumento del peso molecular medio, tiende a suprimirse suficientemente la reducción del contenido de medicamento.

Dicho solubilizante puede usarse en combinación de dos o más tipos. El solubilizante se combina adecuadamente en un intervalo de 0,5-20% en masa preferiblemente, de 1-15% en masa más preferiblemente, y de 1-10% en masa con especial preferencia en total, basándose en la composición completa que compone la capa adhesiva, considerándose una suficiente permeabilidad y el mantenimiento de una fuerza de cohesión suficiente como parche.

En el parche de la invención, la capa adhesiva puede comprender adicionalmente un plastificante. Los ejemplos de dicho plastificante incluyen parafina líquida, aceites de vaselina (aceites de proceso de parafina, aceites de proceso de nafteno, aceites de proceso aromáticos y similares), escualano, escualeno, aceites vegetales (aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol, aceite de cacahuete y similares), aceite de silicona, éster de

ácido dibásico (ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo y similares), caucho líquido (polibuteno, caucho de isopreno líquido y similares) y salicilato de glicol. Entre ellos, son especialmente preferibles parafina líquida y polibuteno líquido.

- 5 Dicho plastificante puede usarse en combinación de dos o más tipos. El plastificante se combina adecuadamente en un intervalo de 5-70% en masa preferiblemente, de 10-60% en masa más preferiblemente y de 10-50% en masa con especial preferencia en total, basándose en la composición completa, considerándose una suficiente permeabilidad y el mantenimiento de una fuerza de cohesión suficiente como parche.

- 10 En el parche de la invención, la capa adhesiva puede comprender adicionalmente un antioxidante, carga, reticulante, conservante, absorbente de ultravioletas o similar si es necesario. Los ejemplos deseables de dichos antioxidantes incluyen tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, éster de ácido ascórbico y ácido esteárico, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol. Los ejemplos deseables de dichas cargas incluyen carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (por ejemplo, silicato de aluminio, silicato de magnesio y similares), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, cincato de calcio, óxido de cinc y óxido de titanio. Los ejemplos deseables de dichos reticulantes incluyen resinas de termoendurecimiento tales como resina amínica, resina fenólica, resina epoxídica, resina alquídica y poliéster insaturado, compuestos de isocianato, compuestos de isocianato en bloque, reticulantes orgánicos y reticulantes inorgánicos tales como metales y compuestos metálicos. Los ejemplos deseables de dichos conservantes incluyen paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo y paraoxibenzoato de butilo. Los ejemplos deseables de dichos absorbentes de ultravioletas incluyen derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano.
- 15
- 20

- 25 Dichos antioxidantes, cargas, reticulantes, conservantes y absorbentes de ultravioletas se combinan adecuadamente en el intervalo de 10% en masa o menos preferiblemente, de 5% en masa o menos más preferiblemente y de 2% en masa o menos con especial preferencia en total, basándose en la masa total de la composición constituyente de la capa adhesiva del parche.

- 30 El grosor de la capa adhesiva según la invención (excluyendo el grosor del soporte y el recubrimiento despegable descritos a continuación) que se prepara mediante el uso de los componentes descritos anteriormente es preferiblemente de 50-300 μm , más preferiblemente de 80-200 μm . Un grosor menor de 50 μm tiende a reducir la persistencia de la adhesión o adhesividad y, por otro lado, un grosor mayor de 300 μm tiende a reducir la fuerza de cohesión o la propiedad de mantenimiento de forma.

- 35 Como soporte del parche transdérmico de la invención, es deseable un parche que no influya en la liberación del medicamento y puede usarse uno estirable o no estirable. Los ejemplos de soportes utilizables para la invención incluyen una película, lámina, material poroso con forma de lámina, espuma con forma de lámina, material tejido o no tejido de resinas sintéticas tal como polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon y poliuretano, papel y un laminado del mismo.

- 40 A continuación, se explicará un ejemplo preferible del procedimiento de producción del parche transdérmico de la invención. En primer lugar, se mezclan los componentes respectivos (excluyendo el medicamento) constituyentes de la capa adhesiva con calentamiento en la relación predeterminada en una atmósfera inactiva tal como de nitrógeno, se añade el medicamento y se agita adicionalmente entonces la mezcla, dando una composición disuelta homogénea. Como alternativa, se añaden los componentes anteriormente mencionados y el medicamento a un disolvente orgánico tal como hexano, tolueno o acetato de etilo para ponerlos a la relación predeterminada, y se agita dando una composición disuelta homogénea.

- 45 A continuación, se extiende directamente la composición disuelta sobre un soporte mediante un procedimiento habitual, se cubre con un recubrimiento despegable y se corta entonces con la forma deseada. O bien, la composición disuelta puede extenderse una vez sobre un recubrimiento despegable, que se dispone entonces sobre un soporte para presionar y transferir la composición disuelta al soporte, seguido de corte con la forma deseada. Por otro lado, cuando la composición disuelta homogénea se ha obtenido usando un disolvente orgánico, preferiblemente se extiende sobre un soporte, seguido de secado con un secador para evaporar y eliminar el disolvente orgánico, y se cubre entonces con un recubrimiento despegable; o se extiende sobre un recubrimiento despegable seguido de secado con un secador para evaporar y eliminar el disolvente orgánico, y se somete entonces a presión y transferencia a un soporte.
- 50

- 55 Los ejemplos de dichos recubrimientos despegables incluyen papel despegable, celofán y películas de resina sintética (polietileno, polipropileno, poliéster, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno) y similares) que se han sometido a un tratamiento de despegamiento (un tratamiento para facilitar el despegamiento, por ejemplo, tratamiento con silicona).

El orden de combinación de cada uno de los componentes básicos, medicamento y otros componentes dopantes en el procedimiento de producción anteriormente mencionado se describe solo como ejemplo, y el procedimiento de producción del parche no está limitado al procedimiento del orden de combinación.

Ejemplos

Adicionalmente, la invención se explicará específicamente basándose en los ejemplos y ejemplos comparativos, sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos y pueden ser posibles muchos cambios dentro del alcance de la idea técnica de la invención.

5 Ejemplos 1-9 y ejemplos comparativos 1-4

Se mezclaron los componentes mostrados en la Tabla 1 en tolueno formando una mezcla, que se agitó dando una composición disuelta homogénea. A continuación, se extendió la composición disuelta sobre un recubrimiento despegable (película de poliéster) formando una capa de un grosor seco de 100 μm , seguido de evaporación y eliminación del tolueno con un secador. Se dispuso entonces sobre un soporte (paño de poliéster que tiene un grosor de aproximadamente 550 μm) para presionar y transferir la capa adhesiva al soporte, dando un parche transdérmico.

Los valores numéricos de la receta representada en la Tabla 1 significan “% en masa”. Se usaron como componentes usados en la Tabla 1 los siguientes.

15 SIS (copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno): fabricado por Japan Synthetic Rubber Co., Ltd., nombre comercial: SIS-5000

PIB (poliisobutileno): fabricado por BASF, nombre comercial: Oppanol B-200

Parafina líquida: Kaneda Co., Ltd., nombre comercial: Hi-Call M-352

Éster de colofonia hidrogenado: fabricado por RIKA-Hercules Inc., nombre comercial: Foral 85

20 Resina de petróleo alicíclica: fabricada por ARAKAWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD., nombre comercial: ARKON P-100

Polioxietilenoleiléter: fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd., nombre comercial: NIKKOL BO-7

Polietilenglicol: fabricado por Sanyo Chemical Industries, nombre comercial: Macrogol 4000, peso molecular medio: 2600-3800

Tabla 1

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	E. 8	Ej. 9	Ej. 1	comp. 2	Ej. comp. 3	Ej. comp. 4
SIS	15	25	15	10	10	20	25	15	25	15	15	15	10
PIB	10	5	5	10	15	15	15	5		10	5	5	10
Parafina líquida	36	46	41	41	46	36	16	59	31	36	41	36	46
Éster de colofonia hidrogenado	15	5	20	8	10	15	15	5	8	30		5	20
Resina de petróleo alicíclica	15	10	10	17	15	5	20	10	32		30	30	5
Cloruro de amonio	1		1		1		1		1	1	1		1
Clorhidrato de dietilamina		1		1		1		1				1	
Alcohol oleílico	3	3					3			3			
Ácido oleico			3	3							3	3	
Polioxietilenoleiléter					3	3							
Dipropilenglicol	2			2				2		2			
Trietilenglicol					2								2
Polietilenglicol		2	2				2				2	2	
Crotamitón						2							
Diclofenaco de sodio	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Ejemplos 10-11

Se obtuvo un parche transdérmico de forma similar al ejemplo 1, excepto porque se usaron los componentes mostrados en la siguiente receta. Los valores numéricos en la receta significan “% en masa”.

Receta del ejemplo 10:

SIS	15
PIB	10
Parafina líquida	34
Éster de colofonia hidrogenado	15
Resina de petróleo alicíclica	15
Cloruro de amonio	1
Alcohol oleílico	3
L-mentol	2
Dipropilenglicol	2
Diclofenaco de sodio	3

Receta del ejemplo 11:

SIS	15
PIB	10
Parafina líquida	34
Éster de colofonia hidrogenado	15
Resina de petróleo alicíclica	15
Cloruro de amonio	1
Ácido oleico	3
L-mentol	2
Polietilenglicol	2
Diclofenaco de sodio	3

Ejemplos 12-17

5 Se obtuvieron los parches transdérmicos respectivos de forma similar al ejemplo 2, excepto porque se usaron como polietilenglicol los siguientes.

Ejemplo 12: Fabricado por Sanyo Chemical Industries, nombre comercial: Macrogol 200, peso molecular medio: 190-210

Ejemplo 13: Fabricado por Sanyo Chemical Industries, nombre comercial: Macrogol 400, peso molecular medio: 380-420

10 Ejemplo 14: Fabricado por Sanyo Chemical Industries, nombre comercial: Macrogol 600, peso molecular medio: 570-630

Ejemplo 15: Fabricado por Sanyo Chemical Industries, nombre comercial: Macrogol 1500, peso molecular medio: 1300-1600

15 Ejemplo 16: Fabricado por Sanyo Chemical Industries, nombre comercial: Macrogol 4000, peso molecular medio: 2600-3800

Ejemplo 17: Fabricado por Sanyo Chemical Industries, nombre comercial: Macrogol 6000, peso molecular medio: 7300-9300

Ejemplo de ensayo 1 (ensayo de propiedad adhesiva)

Se evaluó del siguiente modo la estabilidad temporal de la fuerza adhesiva de los parches transdérmicos obtenidos en los ejemplos 1, 5, 6 y 8 y los ejemplos comparativos 1 y 4. Específicamente, se cortó un parche, que se había dejado en una cámara a temperatura controlada de 25°C durante 30 min o más previamente, al tamaño del anillo de sostén de la pieza de ensayo y, después de despegar un recubrimiento despegable (recubrimiento), se unió la capa adhesiva al anillo de sostén de la pieza de ensayo fijando su cara adhesiva hacia abajo para ponerla sobre la mesa de ensayo. A continuación, se elevó un cilindro de sondeo a una velocidad constante para poner en contacto la cara adhesiva del parche con una sonda hecha de baquelita que tenía un diámetro de 5 mm con una carga de compresión de 100 g/cm² durante 1 segundo. Se desplazó entonces el cilindro de sondeo hacia abajo de nuevo a una velocidad de 0,5 cm/s para separar la sonda de la cara adhesiva, y se midió la fuerza (unidades: g/cm²) necesaria en ese momento como la fuerza adhesiva. Se llevaron a cabo las medidas de la fuerza adhesiva descrita anteriormente con un parche recién producido, y se mantuvieron los parches durante un mes a 40 o 50°C para evaluar la estabilidad de la fuerza adhesiva con el tiempo. Se muestran los resultados obtenidos en la Tabla 2.

Tabla 2

	Ej. 1	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 8	Ej. comp. 1	Ej. comp. 1
Recién producido	110	105	95	80	112	101
Almacenado a 40°C durante 1 mes	107	108	93	79	87	86
Almacenado a 50°C durante 1 mes	100	103	85	82	44	55

Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 2, se confirmó que el parche de la invención tiene una excelente estabilidad de la fuerza adhesiva con el tiempo y, por otro lado, los parches que comprenden nada o una pequeña cantidad de resina de petróleo como adherente tienen una pobre estabilidad de la fuerza adhesiva con el tiempo.

Ejemplo de ensayo 2 (ensayo de solubilidad del medicamento)

Se evaluó la solubilidad del medicamento (cristalización del medicamento) de los parches transdérmicos obtenidos en los ejemplos 2, 3, 7 y 9 y los ejemplos comparativos 2 y 3 como sigue. Es decir, se almacenaron los parches en un termohigrostato a 25°C y 60% de humedad durante un mes, se observó entonces la cristalización del medicamento en la capa adhesiva y se evaluó según los siguientes criterios:

- x separación de cristal;
- Δ se observó ligeramente cristal;
- sin separación de cristal.

Se muestran los resultados obtenidos en la Tabla 3.

Tabla 3

	Cristalización
Ejemplo 2	○
Ejemplo 3	○
Ejemplo 7	○
Ejemplo 9	○
Ejemplo comparativo 2	x
Ejemplo comparativo 3	Δ

Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 3, se confirmó que el parche de la invención tiene una excelente solubilidad del medicamento y, por otro lado, los parches que comprenden nada o una pequeña cantidad de resina basada en colofonia como adherente tienen una pobre solubilidad del medicamento.

Ejemplo de ensayo 3 (ensayo de permeabilidad cutánea del medicamento *in vitro*)

Se evaluó la permeabilidad cutánea del medicamento de los parches transdérmicos obtenidos en los ejemplos 1, 4, 5, 10 y 11 y los ejemplos comparativos 1 y 4 como sigue. Es decir, después de extirpar la piel dorsal de un ratón lampiño (8 semanas de edad, hembra), se retiró cuidadosamente la grasa del lado de la dermis, que se fijó en una celda de flujo continuo, y se hizo circular agua a 37°C por la periferia de la capa receptora de modo que el lado de la dermis fuera el lado de la capa receptora. Se unió un parche al lado de la capa caliente. Se suministró tampón fosfato, pH 7,4, a la capa receptora y se llevó a cabo el muestreo a una velocidad de 1 ml/h cada 4 horas hasta 24 horas. Con respecto a las soluciones respectivas obtenidas en los momentos respectivos, se midió precisamente el volumen de flujo, se midió la concentración de medicamento mediante cromatografía líquida de alta resolución, se calculó la tasa de permeabilidad durante 4 horas y se determinó la tasa de permeabilidad cutánea en estado estacionario según la siguiente fórmula. Se muestran los resultados obtenidos en las Fig. 2 y 3.

Tasa de permeabilidad cutánea ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) = [concentración de muestra ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $\times$ volumen de flujo (ml)]/área de aplicación de la preparación (cm^2) $\times$ 4 h

Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Fig. 2, se confirmó que el parche de la invención tiene una excelente capacidad de liberación del medicamento y, por otro lado, los parches que comprenden nada o una pequeña cantidad de resina de petróleo como adherente tienen una pobre capacidad de liberación del medicamento.

Adicionalmente, como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Fig. 3, se confirmó que el uso de la combinación de alcohol oleílico y L-mentol (Ejemplo 10) o ácido oleico y L-mentol (Ejemplo 11) mejora especialmente la permeabilidad cutánea del medicamento.

Ejemplo de ensayo 4 (ensayo de estabilidad del medicamento)

Se evaluó la estabilidad del medicamento de los parches transdérmicos obtenidos en los ejemplos 12-17 como sigue. Es decir, se almacenaron los parches durante 2 meses, 3 meses o 6 meses a 40°C, o durante 2 meses a 50°C, y entonces se midió la cantidad restante de medicamento (diclofenaco) en los parches después del almacenamiento mediante cromatografía líquida, calculando la relación restante de medicamento (%). Se repitió la medida tres veces, y se muestra la media de los resultados obtenidos en la Tabla 4.

Tabla 4

	40°C durante 2 meses	40°C durante 3 meses	40°C durante 6 meses	50°C durante 2 meses
Ej. 12	94,0	93,2	88,1	89,3
Ej. 13	95,2	94,7	90,2	90,2
Ej. 14	96,1	95,3	90,3	90,5
Ej. 15	99,2	98,5	97,5	97,3
Ej. 16	98,9	98,8	98,2	98,0
Ej. 17	99,0	99,0	98,2	98,1

Como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 4, se confirmó que con el aumento del peso molecular medio del polietilenglicol, se suprime suficientemente la reducción del contenido de medicamento.

Aplicabilidad industrial

Como se describe anteriormente según la invención, incluso cuando se usa como medicamento un medicamento que tiene generalmente dificultades para satisfacer los requisitos tanto de solubilidad como de capacidad de liberación, tal como diclofenaco o una sal del mismo, se hace posible obtener un parche transdérmico que consiga tanto una suficiente solubilidad del medicamento como una suficiente capacidad de liberación del medicamento con un buen equilibrio a alto nivel y, además, que tenga una estabilidad temporal excelente de la fuerza adhesiva.

REIVINDICACIONES

1. Un parche transdérmico que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre el soporte, en el que la capa adhesiva comprende una resina basada en colofonia y una resina de petróleo como adherente, estando la cantidad de combinación total de la resina basada en colofonia y la resina de petróleo en el intervalo de 15% en masa a 50% en masa, y siendo la cantidad de combinación de la resina de petróleo de 1/3 de veces en masa a 4 veces en masa de la de resina basada en colofonia, siendo la resina basada en colofonia éster de colofonia hidrogenado y siendo la resina de petróleo una o más resinas seleccionadas del grupo constituido por resinas de petróleo alicíclicas y resinas de petróleo alicíclicas hidrogenadas, y la capa adhesiva comprende uno o más seleccionados del grupo constituido por diclofenaco y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como medicamento.
2. El parche transdérmico según la reivindicación 1, en el que la capa adhesiva comprende adicionalmente L-mentol.
3. El parche transdérmico según la reivindicación 1 ó 2, en el que la capa adhesiva comprende adicionalmente polietilenglicol.
4. El parche transdérmico según la reivindicación 3, en el que el peso molecular medio del polietilenglicol está en el intervalo de 200-20.000.

Fig.1

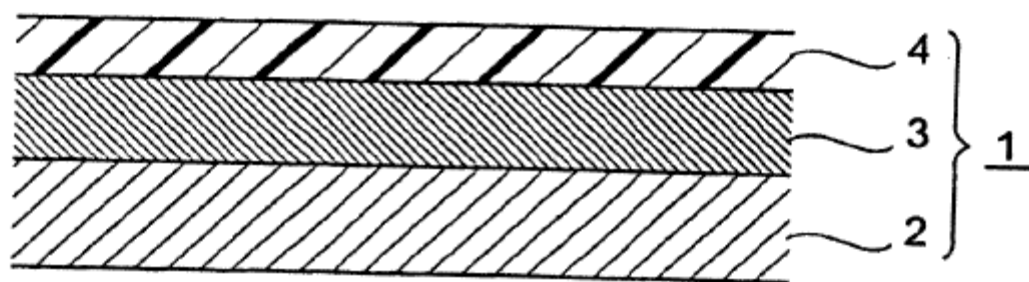


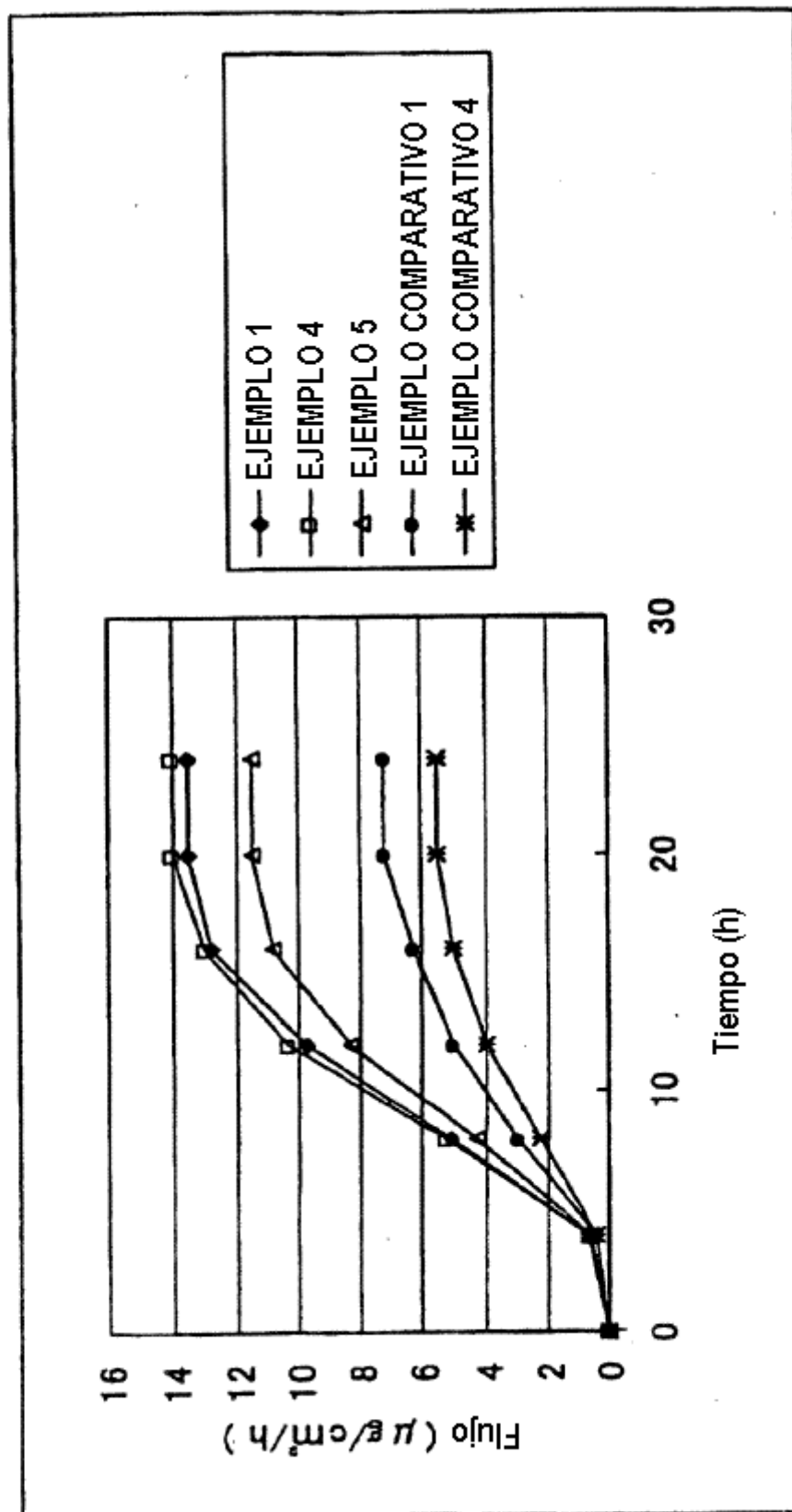
Fig.2

Fig.3