

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 217**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2004 E 04721660 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1611884**

54 Título: **Parche que contiene diclofenaco**

30 Prioridad:

**18.03.2003 JP 2003074117**

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

**05.03.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAKADA, YASUNORI;**  
**TANAKA, KOJI y**  
**TSURUDA, KIYOMI**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

**ES 2 397 217 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Parche que contiene diclofenaco

**Campo técnico**

Esta invención se refiere a un parche adhesivo que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo.

**5 Antecedentes de la técnica**

Se conocen muchos parches adhesivos transdérmicos que proporcionan un agente antiinflamatorio no esteroideo mediante absorción a través de la piel, sin embargo tienen un problema porque la estabilidad de almacenamiento de agentes antiinflamatorios no esteroideos, y en particular agentes antiinflamatorios no esteroideos que contienen un grupo carboxilo o sus sales, era baja.

- 10 Para este fin, en la publicación internacional n.º WO96/08245, se describe un parche adhesivo en el que se propone que un agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene un grupo ácido carboxílico en la molécula se combine con un material de base que comprende un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno como polímero de base, L-mentol como disolvente, un derivado de éster de colofonia como agente de adhesividad, parafina líquida como plastificante y sal metálica de ácido graso como inhibidor de esterificación que impide la
- 15 esterificación del agente antiinflamatorio no esteroideo anterior con L-mentol. Además, en la publicación de patente japonesa no examinada n.º 2002-226366, se propone un parche adhesivo en el que se combina un óxido metálico como inhibidor de esterificación que impide la esterificación de un agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene un grupo ácido carboxílico en la molécula con L-mentol. Además, en la publicación de patente japonesa no examinada n.º 2002-193793, se propone estabilizar un agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene un grupo ácido
- 20 carboxílico en la molécula disolviéndolo en una glicerina y un glicol que tiene 3-30 átomos de carbono.

**Descripción de la invención**

- Sin embargo, los inventores descubrieron que, incluso en el caso de parches adhesivos de la técnica anterior descritos en las referencias mencionadas anteriormente, si contenían un agente antiinflamatorio no esteroideo que comprende un grupo carboxilo o sus sales que tiene una baja estabilidad de almacenamiento como componente
- 25 farmacológico, la estabilidad de almacenamiento todavía era escasa en condiciones rigurosas tales como una temperatura de 40°C o más.

- Es por tanto un objeto de la presente invención, que se concibió en vista de los problemas mencionados anteriormente, proporcionar un parche adhesivo que contenga un agente antiinflamatorio no esteroideo que tenga un grupo carboxilo o sus sales como componente farmacológico, en el que la estabilidad de almacenamiento a largo
- 30 plazo sea excelente incluso en condiciones rigurosas tales como una temperatura de 40°C o más.

- Los inventores, como resultado de estudios intensivos dirigidos a lograr el objeto anterior, descubrieron que al contener un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más en un parche adhesivo que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo específico que tiene un grupo carboxilo o su sal, no sólo se mejoraba la solubilidad del agente antiinflamatorio no esteroideo, sino que la estabilidad de almacenamiento a largo
- 35 plazo en condiciones rigurosas se potenció notablemente, y se llegó de ese modo a la presente invención.

- La presente invención proporciona un parche adhesivo que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre dicho soporte, en el que dicha capa adhesiva contiene al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene un grupo carboxilo o su sal seleccionado del grupo que consiste en diclofenaco y sus sales farmacológicamente aceptables, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más y una sal
- 40 metálica de ácido graso.

Realizaciones preferidas de la presente invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

- El parche adhesivo que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo de la invención tiene una estabilidad de almacenamiento a largo plazo excelente incluso en condiciones rigurosas tales como una temperatura alta de 40°C o más. Además, las propiedades de liberación del agente antiinflamatorio no esteroideo son excelentes. El motivo por el cual se obtienen estos efectos no está totalmente claro, pero puede ser que debido a que contiene polietilenglicol en la capa adhesiva y hacer que el peso molecular del glicol sea de 1000 o más, el agente antiinflamatorio no esteroideo puede dispersarse satisfactoriamente en la capa adhesiva, y su solubilidad puede ajustarse para que esté dentro de un intervalo adecuado. Además, el polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más, tiene menos grupos hidroxilo por peso unitario que el polietilenglicol de bajo peso molecular (peso molecular promedio aproximadamente de 200-600), pero además, la movilidad de las moléculas en la capa adhesiva es baja, lo que estabiliza probablemente el agente antiinflamatorio no esteroideo.
- 50

El parche adhesivo de la invención contiene además una sal metálica de ácido graso en la capa adhesiva. Esta sal metálica de ácido graso es preferiblemente al menos un resto seleccionado de entre un grupo que comprende undecilenato de zinc, estearato de zinc, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato

de sodio, palmitato de zinc, miristato de zinc, miristato de magnesio, laurato de zinc y laurato de sodio, y entre éstos, estearato de zinc es el más preferido.

Se prefiere particularmente que el parche adhesivo de la invención contenga el 1-25% en masa de al menos un resto seleccionado del grupo que consiste en diclofenaco y sus sales farmacológicamente aceptables, el 1-6% en masa de polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más y el 1-6% en masa de la sal metálica de ácido graso mencionada anteriormente.

#### Mejor modo para llevar a cabo la invención

A continuación, se describirán algunos aspectos adecuados del parche adhesivo que contiene el agente antiinflamatorio no esteroideo usado en la invención. El parche adhesivo de la invención comprende un soporte y una capa adhesiva (capa adhesiva sensible a la presión) laminada sobre el soporte y puede tener además una película laminada, separable que puede desprenderse cuando se usa el parche. La capa adhesiva del parche adhesivo de la invención contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo específico que tiene un grupo carboxilo o su sal, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más y una sal metálica de ácido graso.

En primer lugar, se describirá la capa adhesiva en el parche adhesivo que contiene el agente antiinflamatorio no esteroideo. La capa adhesiva, además de un material de base adhesivo, contiene el agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene un grupo carboxilo o su sal, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más y una sal metálica de ácido graso.

El material de base adhesivo usado en la invención puede ser por ejemplo 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, un polímero acrílico (al menos dos copolímeros seleccionados de entre 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 caucho de poliuretano. Entre éstos, se prefieren copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno desde el punto de vista de la cohesividad, resistencia a la intemperie, propiedades de antienvjecimiento y resistencia química, y se prefiere particularmente una mezcla de copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno y poliisobutileno.

Este copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno puede ser por ejemplo Cariflex TR-1107, TR-1111, TR-1112, TR-1117 (nombre de producto, Shell Chemicals Ltd.), Quintac 3530, 3421, 3570C (nombre de producto, Nippon Zeon Ltd.), JSR SIS-5229, 5002 (nombre de producto, Japan Synthetic Rubber Ltd.), Kraton D-KX401CS, D-1107CU (nombre de producto, Shell Chemicals Ltd.) y Solprene 428 (nombre de producto, Philips Petroleum Ltd.), de los que puede usarse uno solo o pueden usarse dos o más en combinación. La proporción de combinación del copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno es preferiblemente del 5-40% en masa y más preferiblemente del 10-35% en masa de la capa adhesiva total (material adhesivo). Si esta proporción de combinación es inferior al límite inferior mencionado anteriormente, las propiedades de cohesividad y retención de la forma del material de base disminuyen, mientras que por otro lado si supera el límite superior mencionado anteriormente, la cohesividad aumenta, mientras que la fuerza adhesiva y la eficacia de trabajo tienden a disminuir.

El poliisobutileno puede ser por ejemplo Oppanol B-3, B-10, B-15, B-50, B-100, B-200 (nombre de producto, BASF Ltd.), Vistanex LM-MS, LM-MH, MML-80, LLM-100, LLM-120, LLM-140 (nombre de producto, Exxon Ltd.) o Tetrax 3T, 4T, 5T, 6T (nombre de producto, Nippon Petrochemicals Ltd.), de los que puede usarse uno solo o pueden usarse dos o más en combinación. La proporción de combinación del poliisobutileno es preferiblemente del 1-25% en masa y más preferiblemente del 2-20% en masa de la capa adhesiva total (material adhesivo). Si esta proporción de combinación es inferior al límite inferior mencionado anteriormente, la fuerza adhesiva del material de base disminuye, mientras que por otro lado si supera el límite superior mencionado anteriormente, las propiedades de retención de la forma del material de base durante el almacenamiento a largo plazo disminuyen.

El agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene un grupo carboxilo o su sal se combina como componente farmacológico junto con el material de base adhesivo mencionado anteriormente en la capa adhesiva. Este agente antiinflamatorio comprende un agente antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo (diclofenaco) y un agente antiinflamatorio en el que el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo está sustituido por una sal farmacológicamente aceptable. Los compuestos que forman sales farmacológicamente aceptables de los medicamentos mencionados anteriormente incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos y compuestos de amonio, específicamente sodio, potasio, calcio, magnesio, amoniaco, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, tetrametilamonio, monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

La proporción de combinación del agente antiinflamatorio no esteroideo en la capa adhesiva no está limitada particularmente, pero el 0,5-30% en masa de la capa adhesiva total es común, se prefiere el 1-25% en masa de la capa adhesiva total. Si la proporción de combinación del agente antiinflamatorio es inferior al límite inferior mencionado anteriormente, no se obtiene una acción farmacológica suficiente, mientras que por otro lado si la proporción de combinación supera el límite superior mencionado anteriormente, pueden producirse efectos adversos tales como irritación de la piel debido a una sobredosis y también es desventajoso desde el punto de vista de la

eficacia económica. Puede usarse uno de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos o pueden usarse dos o más en combinación.

5 La capa adhesiva contiene polietilenglicol que actúa como disolvente para el agente antiinflamatorio no esteroideo mencionado anteriormente que tiene un grupo carboxilo o su sal. Mientras que el polietilenglicol usado como disolvente y la técnica anterior tenía un peso molecular promedio de aproximadamente 200-600, el polietilenglicol usado en la presente invención tiene un peso molecular promedio de 1000 o más y preferiblemente de 1500-20.000. Si el peso molecular promedio del polietilenglicol es inferior a 1000, la estabilidad de almacenamiento a largo plazo en condiciones de almacenamiento rigurosas disminuye. Por otro lado, si el peso molecular promedio del polietilenglicol supera 20.000, la afinidad con el medicamento aumenta y las propiedades de liberación disminuyen.

10 La potenciación de la estabilidad de almacenamiento a largo plazo debido al polietilenglicol mencionado anteriormente se manifiesta bien puesto que se usan diclofenaco o sales farmacológicamente aceptables del mismo (en particular, diclofenaco de sodio).

15 La proporción de combinación del polietilenglicol en la capa adhesiva no está limitada particularmente, pero generalmente es del orden del 0,5-20% en masa de la capa adhesiva total y la proporción de combinación del polietilenglicol es preferiblemente del 1-6% en masa de la capa adhesiva total. Si la proporción de combinación del polietilenglicol es inferior al límite inferior mencionado anteriormente, la solubilidad en el material de base del medicamento disminuye y se separan fácilmente cristales, mientras que por otro lado si la proporción de combinación supera el límite superior mencionado anteriormente, el polietilenglicol es excesivo, lo que conduce a la disminución de la fuerza adhesiva y absorción transdérmica. Puede usarse uno de estos polietilenglicoles solo o pueden usarse dos o más en combinación.

20

Además del agente antiinflamatorio no esteroideo y el polietilenglicol mencionados anteriormente, se combina una sal metálica de ácido graso con la capa adhesiva. Esta sal metálica de ácido graso funciona como estabilizador y combinando la sal metálica de ácido graso, se potencia adicionalmente la estabilidad de la capa adhesiva. Esta sal metálica de ácido graso es al menos un resto seleccionado de entre un grupo que comprende undecilenato de zinc, estearato de zinc, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio, palmitato de zinc, miristato de zinc, miristato de magnesio, laurato de zinc y laurato de sodio, y entre éstos, el estearato de zinc es el más preferido. El efecto estabilizante de la sal metálica de ácido graso mencionada anteriormente se manifiesta bien puesto que se usan diclofenaco o sus sales farmacológicamente aceptables (en particular, diclofenaco de sodio).

25

30 La proporción de combinación de la sal metálica de ácido graso en la capa adhesiva no está limitada particularmente, pero generalmente es del orden del 0,5-10% en masa de la capa adhesiva total y la proporción de combinación de la sal metálica de ácido graso (preferiblemente estearato de zinc) es preferiblemente del 1-6% en masa de la capa adhesiva total. Si la proporción de combinación de la sal metálica de ácido graso es inferior al límite inferior mencionado anteriormente, el efecto estabilizante de la sal metálica de ácido graso no se realiza completamente y se forman fácilmente cristales en la capa adhesiva, mientras que por otro lado si la proporción de combinación supera el límite superior mencionado anteriormente, se deterioran las propiedades adhesivas debido a la disminución de cohesividad del adhesivo. Una de las sales metálicas de ácido graso mencionadas anteriormente puede usarse sola, o pueden usarse dos o más juntas.

35

40 Además de los componentes mencionados anteriormente, la capa adhesiva contiene preferiblemente una resina de colofonia y/o resina de petróleo como agente de adhesividad. Esta resina de colofonia puede ser por ejemplo colofonia de resina natural, colofonia modificada, un éster de colofonia (éster de glicerina de colofonia, éster de pentaeritritol de colofonia) o un éster de colofonia hidratado (éster de glicerina de colofonia hidratado, éster de pentaeritritol de colofonia hidratado), entre los que se prefieren ésteres de colofonia hidratados y se prefiere particularmente éster de glicerina de colofonia hidratado desde el punto de vista de la irritación de la piel y el antienvjecimiento. Esta resina de colofonia puede ser específicamente Ester Gum H (nombre de producto, Arakawa Chemical Industries Ltd.), Pine Crystal KE-100, KE-311 (nombre de producto, Arakawa Chemical Industries Ltd.), Foral 85, 105 (nombre de producto, Rika-Hercules Ltd.) y Staybelite Ester 7, 10 (nombre de producto, Rika-Hercules Ltd.). Puede usarse uno de éstos solo o pueden usarse dos o más en combinación.

45

50 La resina de petróleo puede ser una resina de petróleo sintética C5 (al menos dos copolímeros seleccionados de entre isopreno, ciclopentadieno, 1,3-pentadieno y 1-penteno; al menos dos copolímeros seleccionados de entre 2-penteno y dicitlopentadieno; una resina que tiene 1,3-pentadieno como su componente principal), una resina de petróleo sintética C9 (al menos dos copolímeros seleccionados de entre indeno, estireno, metilindeno y  $\alpha$ -metilestireno) y una resina de petróleo sintética de dicitlopentadieno (copolímero de isopreno que tiene dicitlopentadieno como su componente principal y/o 1,3-pentadieno), pero desde el punto de vista de la resistencia a la intemperie y la compatibilidad del material de base adhesivo, se prefiere una resina de petróleo C9. Desde otro punto de vista, la resina de petróleo también puede ser una resina de petróleo alicíclica (resina hidrocarbonada alicíclica), resina de petróleo hidratada alicíclica, resina de petróleo alifática (resina hidrocarbonada alifática), resina de petróleo hidratada alifática o una resina de petróleo aromática. Desde el punto de vista de la fuerza adhesiva, la compatibilidad con el material de base adhesivo y las propiedades de antienvjecimiento, se prefiere una resina de petróleo alicíclica o resina de petróleo hidratada alicíclica y se prefiere particularmente una resina de petróleo hidratada alicíclica. Esta resina de petróleo puede ser específicamente Arkon P-70, Arkon P-90, Arkon P-100, Arkon

60

P-115 y Arkon P125 (nombre de producto, Arakawa Chemical Industries Ltd.) o Escorez 8000 (nombre de producto, Esso Petrochemicals Ltd.). Puede usarse uno o más de éstos solos o pueden usarse dos o más en combinación.

La capa adhesiva, además de la resina de colofonia y/o resina de petróleo, puede contener además otro tipo de agente de adhesividad (resina de terpeno, resina de fenol o resina de xileno).

- 5 En la capa adhesiva, la proporción de combinación del agente de adhesividad mencionado anteriormente es preferiblemente del 15% en masa - 50% en masa, pero más preferiblemente del 20% en masa - 45% en masa. Si esta proporción de combinación es inferior al límite inferior mencionado anteriormente, es difícil obtener una fuerza adhesiva suficiente que permita la aplicación a largo plazo, mientras que por otro lado si supera el límite superior mencionado anteriormente, las propiedades de liberación del medicamento disminuyen, hay dolor cuando se desprende el parche y se producen fácilmente erupciones cutáneas.

Además, la capa adhesiva de manera preferible contiene además una sal de aducto de una sustancia básica (por ejemplo, una sal de aducto ácida de una sustancia básica). La sal de aducto de esta sustancia básica es un compuesto obtenido mediante la adición de otra sustancia a la sustancia básica para formar una sal. La sustancia básica es preferiblemente una base Lewis, siendo la otra sustancia preferiblemente una sustancia tal como un compuesto deficiente en electrones derivado de un aceptor de pares de electrones tal como un ácido Lewis o compuesto organohalógeno. Esta sal de aducto de la sustancia básica puede ser específicamente una sal de un compuesto de amonio, preferiblemente una sal de aducto ácida de amoniaco tal como cloruro de amonio o una sal de aducto ácida de una amina tal como clorhidrato de dietilamina. Cuando se añade el aducto de la sustancia básica, la parte del catión se somete a intercambio iónico o forma una sustancia iónica compleja con una parte o todo de la parte del catión del medicamento. Como resultado, el producto de intercambio iónico o sustancia iónica compleja mejora la absorción transdérmica del medicamento.

La proporción de combinación de la sal de aducto de la sustancia básica en la capa adhesiva puede ser una cantidad suficiente para formar pares de iones con el medicamento y está generalmente de manera preferible dentro del intervalo de 0,5-10 veces el número de moles del medicamento. Puede usarse una de las sales de aducto de la sustancia básica sola o pueden usarse dos o más en combinación.

El parche adhesivo de la invención puede contener además un ácido orgánico en la capa adhesiva. El ácido orgánico puede ser un ácido (mono, di, tri) carboxílico alifático (ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido láctico, ácido maleico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico), ácido carboxílico aromático (ácido ftálico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido acetilsalicílico), ácido alquilsulfónico (ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propilsulfónico, ácido butanosulfónico, ácido polioxietilenoalquiletersulfónico), derivado del ácido alquilsulfónico (ácido N-2-hidroxietilpiperidin-N'-2-etanosulfónico) o derivado de ácido cólico (deshidrocolato). Entre éstos, se prefiere un ácido monocarboxílico o ácido alquilsulfónico y se prefiere particularmente ácido acético. Estos ácidos orgánicos pueden usarse en forma de sus sales o puede usarse una mezcla del ácido orgánico con su sal.

35 En cuanto a estos ácidos orgánicos y/o sales, considerando la penetración transdérmica y la irritación de la piel, se combinan preferiblemente dentro del intervalo del 0,01-20% en masa, más preferiblemente del 0,1-15% en masa y todavía más preferiblemente del 0,1-10% en masa basándose en la masa de la composición total que forma la capa adhesiva. Si esta proporción de combinación es inferior al 0,01% en masa, la penetración a través de la piel del medicamento no es suficiente, mientras que si supera el 20% en masa, se produce fácilmente irritación de la piel.

40 El parche adhesivo de la invención preferiblemente contiene además un potenciador de la absorción en la capa adhesiva. Este potenciador de la absorción puede ser cualquier compuesto conocido en la técnica anterior para potenciar la absorción a través de la piel. Los ejemplos son tal como sigue:

(1) un ácido graso, alcohol alifático, amida alifática o éter alifático que tiene 6-20 átomos de carbono (saturados o insaturados, y cíclicos, de cadena lineal o ramificados),

45 (2) un ácido orgánico aromático, alcohol aromático, éster o éter de ácido orgánico aromático,

(3) un éster de ácido láctico, éster de ácido acético, compuesto de monoterpeneo, compuesto de sesquiterpeneo, Azone, derivado de Azone, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de propilenglicol, éster de ácido graso de sorbitano (de tipo Span), de tipo polisorbato (de tipo Tween), éster de ácido graso de polietilenglicol, de tipo aceite de ricino endurecedor de polioxietileno (de tipo HCO), alquil éter de polioxietileno, éster de ácido graso de sacarosa o aceite vegetal.

Ejemplos específicos son ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoesteárico, alcohol cetílico, laurato de dietanolamida, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, creosol, 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, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato

de sacarosa, polisorbato 20, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, polioxietilenoleil éter, polioxietilenlauril éter, HCO-60, pirrotiodecano y aceite de oliva. Entre éstos, son más preferidos ácido oleico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, laurato de dietanolamida, L-mentol, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilenglicol, polioxietilenoleil éter, polioxietilenlauril éter y pirrotiodecano y se prefieren particularmente ácido oleico, alcohol oleílico y L-mentol. La penetración a través de la piel del medicamento tiende a mejorarse más mediante el uso de ácido oleico, alcohol oleílico o L-mentol como absorción y se mejora especialmente en el caso de L-mentol.

Pueden mezclarse entre sí dos o más de estos potenciadores de la absorción, prefiriéndose una combinación de ácido oleico y L-mentol o una combinación de alcohol oleílico y L-mentol. Usando estas combinaciones se potencia particularmente la penetración a través de la piel del medicamento. Desde el punto de vista de la penetración suficiente como parche adhesivo y la irritación de la piel tal como enrojecimiento o hinchamiento, estos potenciadores de la absorción se combinan preferiblemente en el intervalo del 0,01-20% en masa, más preferiblemente del 0,05-10% en masa y lo más preferiblemente del 0,1-5% en masa basándose en la masa total de la composición que forma la capa adhesiva.

El parche adhesivo de la invención puede contener además un plastificante en la capa adhesiva. Este plastificante puede ser por ejemplo parafina líquida, aceite de petróleo (aceite de proceso de parafina, aceite de proceso de nafteno, aceite de proceso aromático), escualano, escualeno, aceite vegetal (aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de resina, aceite de cacahuete), aceite de silicona, un éster de ácido dibásico (ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo), caucho líquido (polibuteno, caucho de isopreno líquido) o salicilato de glicol. Entre éstos, se prefieren particularmente parafina líquida y polibuteno líquido.

Pueden usarse dos o más de estos plastificantes en mezcla. La proporción de combinación del plastificante basándose en la composición total que forma la capa adhesiva, para mantener una penetración suficiente y una fuerza cohesiva suficiente como parche adhesivo, está preferiblemente dentro del intervalo del 5-70% en masa, más preferiblemente del 10-60% en masa y todavía más preferiblemente del 10-50% en masa.

Además, en el parche adhesivo de la invención, pueden combinarse además un antioxidante, carga, agente de reticulación, antiséptico y absorbente ultravioleta junto con la capa adhesiva según se requiera. Este antioxidante es preferiblemente un tocoferol o derivado de éster del mismo, ácido ascórbico, éster de ácido ascórbico y ácido esteárico, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno (BHT) o hidroxianisol butilado. La carga es preferiblemente carbonato de calcio, carbonato de magnesio, un silicato (por ejemplo, silicato de aluminio o silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc u óxido de titanio. El agente de reticulación es preferiblemente una resina termoendurecible de una aminoresina, resina fenólica, resina epoxídica, resina alquídica o poliéster insaturado, un compuesto de isocianato, compuesto de isocianato en bloque, agente de reticulación orgánico o agente de reticulación inorgánico tal como un metal o compuesto metálico. El antiséptico es preferiblemente p-oxibenzoato de etilo, p-oxibenzoato de propilo o p-oxibenzoato de butilo. El agente de absorción ultravioleta es preferiblemente un derivado de ácido p-aminobenzoico, derivado de ácido antranílico, derivado de ácido salicílico, derivado de cumarina, compuesto de aminoácido, derivado de imidazolina, derivado de pirimidina o derivado de dioxano.

La proporción de combinación del antioxidante, carga, agente de reticulación, antiséptico y absorbente ultravioleta está preferiblemente dentro del intervalo del 10% en masa o inferior, más preferiblemente el 5% en masa o inferior y todavía más preferiblemente el 2% en masa o inferior, basándose en la masa total de la composición que forma la capa adhesiva que forma el parche adhesivo.

El grosor de la capa adhesiva (sin incluir el grosor del soporte y material de desprendimiento) preparada usando los componentes mencionados anteriormente, es preferiblemente de 50-300  $\mu\text{m}$ , pero más preferiblemente de 80-200  $\mu\text{m}$ . Si el grosor es inferior a 50  $\mu\text{m}$ , es más difícil mantener la pegajosidad y las propiedades adhesivas, mientras que si el grosor supera los 300  $\mu\text{m}$ , la fuerza cohesiva y la retención de molde disminuyen.

El soporte del parche adhesivo que contiene el antiinflamatorio no esteroideo preferiblemente no tiene efecto sobre la liberación del medicamento y puede usarse un soporte expandible o no expandible. Los soportes que pueden usarse en la presente invención incluyen una película de resina sintética, lámina, cuerpo poroso similar a lámina, espuma similar a lámina, tela o material textil no tejido de polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon o poliuretano; papel; o productos laminados de los mismos.

A continuación, se describirá un método de fabricación del parche adhesivo que contiene el antiinflamatorio no esteroideo usado en la invención. En primer lugar, se calientan los componentes que forman la capa adhesiva (excepto el medicamento) y se mezclan entre sí en proporciones predeterminadas respectivamente en una atmósfera inerte tal como nitrógeno, se añade el medicamento y se agita para obtener una masa fundida uniforme. Puede añadirse un disolvente orgánico tal como hexano, tolueno o acetato de etilo de modo que los componentes y el medicamento mencionados anteriormente estén en proporciones predeterminadas respectivamente y se agita para proporcionar una disolución homogénea.

5 A continuación, esta disolución se esparce directamente sobre un soporte mediante el método usual, se cubre con un material de desprendimiento y se corta en una forma deseada. Alternativamente, la disolución puede esparcirse sobre un material de desprendimiento que se coloca entonces sobre un soporte, la disolución se transfiere al soporte a presión y se corta en una forma deseada. Preferiblemente, si puede obtenerse una disolución uniforme usando un disolvente orgánico, puede recubrirse sobre el soporte y secarse en un secador para eliminar el disolvente orgánico mediante evaporación y luego cubrirse con el material de desprendimiento. Alternativamente, puede recubrirse sobre el material de desprendimiento, secarse en un secador para eliminar el disolvente orgánico mediante evaporación y transferirse al soporte a presión.

10 Este material de desprendimiento puede ser por ejemplo un papel de desprendimiento (por ejemplo, tratado con silicona), celofán o película de resina sintética (polietileno, polipropileno, poliéster, poli(cloruro de vinilo) o poli(cloruro de vinilideno)).

Esto sólo se proporciona como ejemplo de la secuencia de combinación de componentes de material de base, medicamentos y otros aditivos en este método de fabricación y el método de fabricación del parche adhesivo no está limitado a esta secuencia de combinación.

### 15 (EJEMPLOS)

A continuación en el presente documento, se describirá la invención haciendo referencia a ejemplos específicos y ejemplos comparativos. El ejemplo 4 no es según la invención.

#### Ejemplo 1

20 Se mezclaron los siguientes componentes con tolueno para formar una mezcla y esto se agitó para formar una disolución homogénea. A continuación, se esparció esta disolución sobre un material de desprendimiento (película de poliéster) de modo que el grosor tras el secado fuera de 100  $\mu\text{m}$ . Se evaporó el tolueno mediante secado, se recubrió el residuo sobre un soporte (tela de poliéster, grosor aproximadamente de 550  $\mu\text{m}$ ) y se transfirió la capa adhesiva al soporte a presión para obtener un parche adhesivo que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo. Las cifras en los siguientes componentes se refieren al % en masa.

(Fórmula)

SIS	10
PIB	15
Parafina líquida	31
Resina de petróleo alicíclica	30
Cloruro de amonio	1
Ácido oleico	2
L-mentol	2
Polietilenglicol	2
Estearato de zinc	4
Diclofenaco de sodio	3

25 Se usaron los siguientes materiales para los componentes anteriores.

SIS (copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno): Japan Synthetic Rubber Ltd., nombre de producto: SIS-5229;

PIB (poliisobutileno): BASF, nombre de producto: Oppanol B-200;

Parafina líquida: Kaneda Ltd., nombre de producto: Hi-Call M-352;

30 Resina de petróleo alicíclica: Arakawa Chemical Industries Ltd., nombre de producto: Arkon P-100;

Polietilenglicol: Sanyo Chemical Industries Ltd., nombre de producto: Macrogol 1500, peso molecular promedio: 1300-1600.

#### (Ejemplos 2-3 y ejemplos comparativos 1-3)

Se obtuvo un parche adhesivo que contenía un agente antiinflamatorio no esteroideo de manera idéntica al ejemplo

1, excepto que se usaron los siguientes materiales en vez del polietilenglicol.

Ejemplo 2: Sanyo Chemical Industries Ltd., nombre de producto: Macrogol 4000, peso molecular promedio: 2600-3800;

5 Ejemplo 3: Sanyo Chemical Industries Ltd., nombre de producto: Macrogol 6000, peso molecular promedio: 7300-9300;

Ejemplo comparativo 1: Sanyo Chemical Industries Ltd., nombre de producto: Macrogol 200, peso molecular promedio: 190-210;

Ejemplo comparativo 2: Sanyo Chemical Industries Ltd., nombre de producto: Macrogol 400, peso molecular promedio: 380-420;

10 Ejemplo comparativo 3: Sanyo Chemical Industries Ltd., nombre de producto: Macrogol 600, peso molecular promedio: 570-630.

(Ejemplo 4) (ejemplo de referencia)

Se obtuvo un parche adhesivo que contenía un agente antiinflamatorio no esteroideo de manera idéntica al ejemplo 1, excepto que no se combinó el estearato de zinc con la composición.

15 Prueba 1 (prueba de estabilidad farmacológica en condiciones de almacenamiento rigurosas)

20 Se evaluó la estabilidad farmacológica del parche adhesivo que contenía un agente antiinflamatorio no esteroideo según los ejemplos 1-3 y los ejemplos comparativos 1-3 como sigue. Se almacenó el parche adhesivo a 40°C durante 2 meses, 3 meses y 6 meses y a 50°C durante 2 meses y 3 meses, se midió la cantidad residual de medicamento (diclofenaco) en el parche tras el almacenamiento mediante cromatografía de líquidos y se calculó el medicamento residual (%). Se repitió la prueba 3 veces. La tabla 1 muestra el promedio de los resultados obtenidos.

TABLA 1

	40°C-2 meses de almacenamiento	40°C-3 meses de almacenamiento	40°C-6 meses de almacenamiento	50°C-2 meses de almacenamiento	50°C-3 meses de almacenamiento
Ejemplo 1	99,2	98,5	97,5	97,3	96,0
Ejemplo 2	98,9	98,8	98,2	98,0	96,8
Ejemplo 3	99,0	99,0	98,2	98,1	97,2
Ej. comp. 1	94,0	93,2	88,1	89,3	84,8
Ej. comp. 2	95,2	94,7	90,2	90,2	85,3
Ej. comp. 3	96,1	95,3	90,3	90,5	86,0

25 Tal como puede observarse a partir de los resultados en la tabla 1, se encontró que el parche adhesivo que contiene el agente antiinflamatorio no esteroideo usado en la invención usando polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más (ejemplos 1-3), tenía una estabilidad de almacenamiento a largo plazo mucho más mejorada en condiciones rigurosas que el parche adhesivo que contiene el agente antiinflamatorio no esteroideo para el que el peso molecular promedio no cumplía esta condición (ejemplos comparativos 1-3). Los parches adhesivos para los que el medicamento residual era inferior al 90% se consideraron insatisfactorios.

Prueba 2 (observación de presencia o ausencia de cristales en la capa adhesiva)

30 Se evaluó la presencia o ausencia de cristales en la capa adhesiva del parche adhesivo que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo obtenido en los ejemplos 1 y 4, mediante observación con un microscopio. Como resultado, se encontró que mientras que no se observaron en absoluto cristales en la capa adhesiva obtenida en el ejemplo 1, hubo una ligera cantidad de cristalización en la capa adhesiva obtenida en el ejemplo 4.

**Aplicabilidad industrial**

35 Tal como se describió anteriormente, según esta invención, usando el parche adhesivo que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo específico que tiene un grupo carboxilo o su sal como componente farmacológico, puede obtenerse un parche adhesivo que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo incluso en las condiciones rigurosas de una temperatura alta de 40°C o más.



**REIVINDICACIONES**

1. Parche adhesivo que comprende un soporte y una capa adhesiva laminada sobre dicho soporte, en el que dicha capa adhesiva contiene al menos un agente antiinflamatorio no esteroideo que tiene un grupo carboxilo o su sal, seleccionado del grupo que consiste en diclofenaco y sus sales farmacológicamente aceptables, polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más y una sal metálica de ácido graso.  
5
2. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que dicha sal metálica de ácido graso es al menos un resto seleccionado del grupo que consiste en undecilenato de zinc, estearato de zinc, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio, palmitato de zinc, miristato de zinc, miristato de magnesio, laurato de zinc y laurato de sodio.  
10
3. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que dicha sal metálica de ácido graso es estearato de zinc.
4. Parche adhesivo según la reivindicación 1, en el que dicha capa adhesiva contiene del 1 al 25% en masa de al menos un resto seleccionado del grupo que consiste en diclofenaco y sus sales farmacológicamente aceptables, del 1 al 6% en masa de polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 1000 o más y del 1 al 6% en masa de dicha sal metálica de ácido graso.  
15
5. Parche adhesivo según la reivindicación 4, en el que dicha sal metálica de ácido graso es al menos un resto seleccionado del grupo que consiste en undecilenato de zinc, estearato de zinc, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio, palmitato de zinc, miristato de zinc, miristato de magnesio, laurato de zinc y laurato de sodio.
- 20 6. Parche adhesivo según la reivindicación 4, en el que dicha sal metálica de ácido graso es estearato de zinc.