

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 878**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 47/34** (2007.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/JP2012/081657**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO2013084995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12854655 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2789335**

54 Título: **Parche adhesivo**

30 Prioridad:  
**07.12.2011 JP 2011267470**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.06.2017**

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

72 Inventor/es:  
**KIJIMA MASARU;  
KOSE YASUHISA y  
YOSHINAGA TAKAAKI**

74 Agente/Representante:  
**MILTENYI, Peter**

ES 2 620 878 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 adhesivo

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche.

Estado de la técnica

10

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio analgésico no esteroideo, y está en los listados de las Farmacopeas de países en todo el mundo, incluida la Farmacopea japonesa. Las preparaciones farmacéuticas que contienen diclofenaco sódico, que es una sal de diclofenaco, no se limitan a preparaciones orales tales como comprimidos y cápsulas. Recientemente, se han proporcionado agentes tópicos que contienen diclofenaco sódico, tales como

15

geles, pomadas y parches, y se usan ampliamente para el tratamiento de enfermedades localizadas tales como osteoartritis y periartritis del hombro.

Convencionalmente se han hecho intentos por lograr la liberación estable del diclofenaco de tales agentes tópicos y, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Sho 63-091318 (PTL 1) describe un

20

parche que contiene diclofenaco sódico y 1,3-butilenglicol. Además, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Hei 6-56660 (PTL 2) describe un parche que contiene diclofenaco sódico, agua, un éster de ácido graso de alcohol polivalente y 1,3-butilenglicol como solubilizante. Sin embargo, estos parches todavía tienen un problema de insuficiencia en la permeabilidad en la piel de diclofenaco.

25

Además, como parche para mejorar la permeabilidad en la piel de diclofenaco, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Hei10-182450 (PTL3) describe un parche que contiene diclofenaco, un alcohol tal como propilenglicol o glicerina, y un éster de ácido carboxílico tal como un tensioactivo. Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y similares se enumeran como ejemplos del tensioactivo. Además, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 2002-193793 (PTL4) describe un parche que contiene diclofenaco sódico,

30

glicerina y glicol. Además, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, y similares, se enumeran como ejemplos del glicol.

Además, la publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Sho 61-060608 (PTL 5) establece que la permeabilidad en la piel de diclofenaco mejora cuando una cataplasma que contiene diclofenaco sódico y agua contiene un alquilenglicol tal como propanodiol (propilenglicol) o butanodiol (butilenglicol) y un agente de base tal

35

como gelatina. La publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Hei 3-109321 (PTL 6) establece que la permeabilidad en la piel de diclofenaco mejora cuando una preparación de gel farmacéutica contiene diclofenaco y un tensioactivo no iónico que tiene un valor de HLB de 14,5 o más bajo. El propilenglicol se usa como co-disolvente en la preparación de gel farmacéutica.

40

Sin embargo, el uso de propilenglicol para cada uno de los parches anteriormente descritos posee un problema, que el parche produce síntomas en la piel de rojez, eritema, exantema, picor y dolor, y duele durante el desprendimiento, y un problema de que la adhesividad a la piel es insuficiente. Además, el uso de glicerina en lugar de propilenglicol con el fin de reducir la irritación a la piel produce un problema de disminución en la permeabilidad en la piel de diclofenaco.

45

Lista de citas

Bibliografía de patentes

50

[PTL 1] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Sho 63-091318

[PTL 2] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Hei 6-56660

[PTL 3] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Hei 10-182450

[PTL 4] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º 2002-193793

[PTL 5] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Sho 61-060608

55

[PTL 6] Publicación de solicitud de patente japonesa no examinada N.º Hei 3-109321

Resumen de la invención

Problema técnico

60

La presente invención se ha hecho en vista de los problemas anteriormente descritos de las tecnologías convencionales, y es un objetivo de la presente invención proporcionar un parche que produzca dolor reducido durante el desprendimiento y menos irritación a la piel, y que tenga una excelente permeabilidad en la piel de diclofenaco y una excelente adhesividad.

65

## Solución al problema

Los presentes inventores han realizado un estudio serio para lograr el objetivo anteriormente descrito. Como resultado, los presentes inventores han encontrado que la permeabilidad en la piel de diclofenaco mejora sin  
5 inclusión de propilenglicol o similares, que produce irritación de la piel, por un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en el que la capa de agente adhesivo contiene una combinación de diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, glicerina, butilenglicol y monooleato de poli(etilenglicol), y una relación en masa entre el butilenglicol y el monooleato de poli(etilenglicol) está establecida dentro de un intervalo específico. Además, los presentes inventores han encontrado que el parche tiene una  
10 excelente adhesividad, y produce dolor suficientemente reducido durante el desprendimiento.

Además, hasta la fecha se ha informado de aceleración de la descomposición del diclofenaco sódico, que es una sal de diclofenaco, precipitación de diclofenaco sódico, y similares, que se producen en un caso donde están contenidos glicerina y diclofenaco sódico en una capa de agente adhesivo de un parche en PTL 1 y 5 enumerados  
15 anteriormente, y similares. A diferencia, los presentes inventores han encontrado asombrosamente que produciendo el parche que tiene la constitución específica anteriormente descrita, la permeabilidad en la piel de diclofenaco puede mejorarse incluso en un caso donde se use glicerina con diclofenaco o una sal del mismo, de manera que puede obtenerse el parche que contiene glicerina y que produce menos irritación de la piel.

Además, los presentes inventores han encontrado que el efecto de mejorar la permeabilidad en la piel de diclofenaco logrado por el parche es sorprendentemente mejor que el logrado en casos en los que se usan solos el butilenglicol o el monooleato de poli(etilenglicol) mencionados anteriormente, y que este efecto es un efecto sinérgico logrado combinando entre sí el diclofenaco, la glicerina, el butilenglicol y el monooleato de poli(etilenglicol), siendo la relación entre el butilenglicol y el monooleato de poli(etilenglicol) una relación específica. Estos hallazgos  
20 han conducido a la finalización de la presente invención.

Específicamente, un parche de la presente invención comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en el que

30 la capa de agente adhesivo contiene diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, glicerina, butilenglicol y monooleato de poli(etilenglicol), y una relación en masa entre el butilenglicol y el monooleato de poli(etilenglicol) (masa de butilenglicol:masa de monooleato de poli(etilenglicol)) es 1:1 a 4:1.

35 En el parche de la presente invención, un contenido de butilenglicol es preferentemente del 4 al 18 % en masa con respecto a una masa total de la capa de agente adhesivo, y un contenido de monooleato de poli(etilenglicol) es preferentemente del 2,5 al 7,5 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo.

Además, en el parche de la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene preferentemente además  
40 sulfito de sodio. Además, un número promedio de moles de grupos oxietileno añadido en el monooleato de poli(etilenglicol) es preferentemente de 2 a 10. Además, el butilenglicol es preferentemente 1,3-butilenglicol.

[Efectos ventajosos de la invención]

45 Según la presente invención, es posible proporcionar un parche que proporcione dolor reducido durante el desprendimiento y menos irritación a la piel, y que tenga una excelente permeabilidad en la piel de diclofenaco y una excelente adhesividad.

Descripción de realizaciones

50 En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle basándose en realizaciones preferidas de la misma.

Un parche de la presente invención comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo formada sobre una superficie o superficies (generalmente sobre una de las superficies) de la capa de soporte, y la capa de agente  
55 adhesivo contiene diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, glicerina, butilenglicol y monooleato de poli(etilenglicol). Ejemplos del parche incluyen cataplasmas en las que la capa de agente adhesivo contiene agua, y apósitos en los que la capa de agente adhesivo no contiene agua. El parche de la presente invención es preferentemente una cataplasma desde los puntos de vista que una cataplasma tiende a tener una excelente compatibilidad con la glicerina y similares, y que tiende a esperarse un efecto de refrigeración rápido en  
60 enfermedades agudas tales como cardenales debido a la acción del agua contenida.

El diclofenaco según la presente invención es un fármaco no esteroideo que tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios. Una forma del diclofenaco puede ser una forma libre o una forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La forma libre puede lograrse por desalinización de una sal de diclofenaco durante la  
65 producción y/o en una preparación farmacéutica después de la producción. La forma del diclofenaco puede ser una

de tales formas o una mezcla de dos o más de las mismas. De estas formas, la forma del diclofenaco según la presente invención es preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco desde el punto de vista que la estabilidad del fármaco tiende a mejorar, de manera que puede suprimirse la irritación a la piel y disminuye en propiedades físicas (resistencia, elasticidad, durabilidad, pegajosidad, y cuando el parche es una cataplasma, capacidad de retención de agua) de la capa de agente adhesivo producida por un ácido. Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable de diclofenaco incluyen sal de sodio, sal de epolamina (sal de 1-(2-hidroxi-etil)pirrolidina) y sal de amonio. De estas sales, la sal de sodio es preferible.

En el parche de la presente invención, puede ajustarse un contenido total del diclofenaco y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según convenga, dependiendo del fin de la terapia, y es generalmente del 0,3 al 15 % en masa con respecto a una masa total de la capa de agente adhesivo. El contenido total es preferentemente del 0,5 al 5 % en masa desde los puntos de vista que la permeabilidad en la piel de diclofenaco tiende a ser excelente y que la precipitación de cristal de diclofenaco en la capa de agente adhesivo tiende a ser más suprimida.

Como la capa de agente adhesivo del parche de la presente invención contiene glicerina, se reduce la irritación (rojez, eritema, exantema, picor, dolor, y similares) del parche a la piel. Un contenido de glicerina es preferentemente del 5 al 35 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Si el contenido de glicerina es inferior al límite inferior, la adhesividad a la piel y el sentido de uso tienden a alterarse. Mientras tanto, si el contenido de glicerina supera el límite superior, la capacidad de retención de forma de la capa de agente adhesivo tiende a reducirse, de manera que un componente de la capa de agente adhesivo se filtra en la capa de soporte, la permeabilidad en la piel de diclofenaco tiende a reducirse, y la estabilidad durante el almacenamiento de los fármacos que incluyen diclofenaco tiende a reducirse, de manera que disminuye el contenido de fármacos en la capa de agente adhesivo. Obsérvese que hasta la fecha se ha informado de aceleración de la descomposición de diclofenaco sódico, precipitación de diclofenaco sódico, y similares, que se producen cuando están contenidos glicerina y diclofenaco sódico, que es una sal de diclofenaco, en una capa de agente adhesivo de un parche. Sin embargo, en la presente invención, incluso cuando la glicerina se usa con el diclofenaco y la sal del mismo, la permeabilidad en la piel de diclofenaco puede mejorar sorprendentemente, y la irritación a la piel puede reducirse suficientemente.

El butilenglicol según la presente invención incluye isómeros estructurales del mismo, que se diferencian en la disposición de los grupos hidroxilo. De estos isómeros, el butilenglicol es preferentemente 1,3-butilenglicol desde el punto de vista que el butilenglicol generalmente usado para preparaciones farmacéuticas es 1,3-butilenglicol. Obsérvese que el 1,3-butilenglicol es un líquido viscoso transparente incoloro casi inodoro. En la presente invención, la permeabilidad en la piel de diclofenaco puede mejorarse añadiendo una combinación de butilenglicol con los otros componentes según la presente invención a la capa de agente adhesivo, y también puede mejorarse la adhesividad.

Un contenido de butilenglicol es preferentemente del 1 al 25 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, y más preferentemente del 4 al 18 % en masa. Si el contenido de butilenglicol es inferior al límite inferior, la permeabilidad en la piel de diclofenaco tiende a reducirse. Mientras tanto, si el contenido de butilenglicol supera el límite superior, la capacidad de retención de forma de la capa de agente adhesivo tiende a reducirse, aunque mejora la permeabilidad en la piel de diclofenaco.

El monooleato de poli(etilenglicol) según la presente invención es un éster de ácido monooleico de polietilenglicol. En la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene el monooleato de poli(etilenglicol) en combinación con los otros componentes según la presente invención. Por lo tanto, no es necesario añadir un componente que tenga un efecto de disolución tal como el adipato de diisopropilo. En el monooleato de poli(etilenglicol), un número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos en la cadena de polietilenglicol es preferentemente 2 a 20. Si el número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos es inferior al límite inferior, la lipofilia del monooleato de poli(etilenglicol) tiende a ser alta. Mientras tanto, si el número promedio supera el límite superior, la hidrofilia tiende a ser alta. Especialmente, el número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos es más preferentemente 2 a 10 desde el punto de vista que el equilibrio entre la lipofilia y la hidrofilia es mejor. El número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos es además preferentemente 6 o 10, y es particularmente preferentemente 6 desde el punto de vista que tal monooleato de poli(etilenglicol) es fácil de obtener. Obsérvese que el número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos puede determinarse por medición de RMN.

Un contenido de monooleato de poli(etilenglicol) es preferentemente del 0,5 al 10 % en masa y más preferentemente del 2,5 al 7,5 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Si el contenido de monooleato de poli(etilenglicol) es inferior al límite inferior, la permeabilidad en la piel de diclofenaco tiende a reducirse. Mientras tanto, si el contenido de monooleato de poli(etilenglicol) supera el límite superior, la irritación a la piel tiende a aumentar, y tiende a producirse un fenómeno de sangrado en el que el monooleato de poli(etilenglicol) se separa y se filtra a una superficie de la capa de agente adhesivo, de manera que disminuye la adhesividad a la piel.

Además, en la capa de agente adhesivo según la presente invención, una relación en masa entre el butilenglicol y el monooleato de poli(etilenglicol) (masa de butilenglicol:masa de monooleato de poli(etilenglicol)) tiene que ser 1:1 a

- 4:1, y es particularmente preferentemente 1,25:1 a 4:1. En la presente invención, una cantidad de permeación de la piel acumulada de diclofenaco en 12 horas desde el inicio de una prueba es preferentemente  $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/12 \text{ h}$  o más en una prueba de permeación de la piel usando la piel de ratón sin pelo. Si la relación de la masa de butilenglicol con respecto a la masa de monooleato de poli(etilenglicol) es inferior al límite inferior, la cantidad de permeación de la piel acumulada disminuye, es decir, disminuye la permeabilidad en la piel de diclofenaco. Mientras tanto, si la relación supera el límite superior, la capacidad de retención de forma de la capa de agente adhesivo disminuye, aunque aumenta la cantidad de permeación de la piel acumulada, es decir, mejora la permeabilidad en la piel de diclofenaco.
- 10 Además, en la capa de agente adhesivo según la presente invención, puede ajustarse un contenido total de butilenglicol y monooleato de poli(etilenglicol), según convenga, según la cantidad de diclofenaco, y es preferentemente del 1,5 al 35 % en masa, y más preferentemente del 5 al 25 % en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Si el contenido total es inferior al límite inferior, la permeabilidad en la piel de diclofenaco tiende a reducirse. Mientras tanto, si el contenido total supera el límite superior, la capacidad de retención de forma de la capa de agente adhesivo tiende a reducirse, de manera que un componente de la capa de agente adhesivo se filtra en la capa de soporte, la permeabilidad en la piel de diclofenaco tiende a reducirse, la irritación a la piel tiende a aumentar, y tiende a producirse un fenómeno de sangrado en el que el butilenglicol se separa y se filtra a una superficie de la capa de agente adhesivo, de manera que disminuye la adhesividad a la piel.
- 15
- 20 En el parche de la presente invención, la capa de agente adhesivo contiene preferentemente además sulfito de sodio. Los presentes inventores han encontrado que cuando la capa de agente adhesivo del parche contiene monooleato de poli(etilenglicol), el color de la capa de agente adhesivo cambia gradualmente a marrón con el transcurso del tiempo. A este respecto, los presentes inventores han realizado un estudio adicional, y por consiguiente encontraron que cuando la capa de agente adhesivo contiene además sulfito de sodio, el cambio en el
- 25 color de la capa de agente adhesivo puede suprimirse suficientemente.

Ejemplos de sulfito de sodio incluyen sulfito de sodio (cristalino) que tiene siete moléculas de agua de cristalización, sulfito de sodio seco anhidro, y similares. De estos, el sulfito de sodio seco es preferible. Cuando la capa de agente adhesivo contiene un sulfito de sodio tal, el contenido de sulfito de sodio es preferentemente del 0,01 al 1 % en masa, y más preferentemente del 0,01 al 0,25 % en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Además, cuando la capa de agente adhesivo no contiene uno cualquiera de piro-sulfito de sodio e hidrogenosulfito de sodio descrito después, el contenido de sulfito de sodio es además preferentemente del 0,02 al 0,25 % en masa, y particularmente preferentemente del 0,03 al 0,2 % en masa. Si el contenido de sulfito de sodio es inferior al límite inferior, tiende a ser difícil de suprimir suficientemente el cambio en el color de la capa de agente

30

35 adhesivo. Mientras tanto, si el contenido de sulfito de sodio supera el límite superior, tiende a aumentar un olor a podrido desagradable, y tiende a reducirse la capacidad de retención de forma de la capa de agente adhesivo, de manera que un componente de la capa de agente adhesivo se filtra en la capa de soporte, aunque el efecto de suprimir el cambio en el color mejora según el contenido.

40 Además, en el parche de la presente invención, también es preferible que la capa de agente adhesivo contenga piro-sulfito de sodio y/o hidrogenosulfito de sodio, además del sulfito de sodio descrito anteriormente. Cuando la capa de agente adhesivo contiene el piro-sulfito de sodio y/o hidrogenosulfito de sodio, el contenido de sulfito de sodio es preferentemente del 0,01 al 0,4 % en masa, y más preferentemente del 0,01 al 0,04 % en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Además, un contenido total de piro-sulfito de sodio e hidrogenosulfito de sodio es preferentemente del 0,01 al 0,4 % en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo. Si el contenido de sulfito de sodio, piro-sulfito de sodio e hidrogenosulfito de sodio son inferiores a los límites inferiores, tiende a ser difícil de suprimir suficientemente el cambio en el color de la capa de agente adhesivo. Mientras tanto, si el contenido supera los límites superiores, tiende a ser fuerte un olor a podrido desagradable, aunque el efecto de suprimir el cambio en el color mejora según el contenido.

45

50

Cuando el parche de la presente invención es una cataplasma, la capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco) según la presente invención contiene preferentemente además agua y un polímero soluble en agua, y puede contener un agente de reticulación y similares, si fuera necesario. El agua es preferentemente agua purificada por intercambio iónico, destilación, filtración, o similares, y, por ejemplo, puede usarse preferentemente "agua purificada" enumerada en la Farmacopea japonesa (The Japanese Pharmacopoeia, Quinta Edición). Un contenido de agua es preferentemente del 15 al 75 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco). Si el contenido de agua está fuera del intervalo, tiende a ser difícil de mantener las propiedades de gel preferidas (resistencia, elasticidad, durabilidad, pegajosidad, capacidad de retención de agua, y similares) de la capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco).

55

60

Ejemplos del polímero soluble en agua incluyen ácido poliacrílico parcialmente neutralizado, ácido poliacrílico completamente neutralizado, ácido poliacrílico, polímero de carboxivinilo, sal de sodio de carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina, caseína, pululano, agar, dextrano, dextrina, alginato de sodio, almidón soluble, almidón carboxilado, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), poli(acrilamida), polivinilpirrolidona, copolímero de éter polivinílico-anhídrido maleico, copolímero de

65

metoxietileno-anhídrido maleico, copolímero de isobutileno-anhídrido maleico, polietilenimina, y similares. Uno de estos polímeros solubles en agua puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. El polímero soluble en agua es preferentemente ácido poliacrílico completamente neutralizado, hidroxipropilcelulosa, sal sódica de carboximetilcelulosa, o gelatina, desde los puntos de vista que tienden a obtenerse las propiedades del

5 gel (resistencia, elasticidad, durabilidad, pegajosidad, capacidad de retención de agua, y similares) preferidos para una cataplasma, y la adhesividad a la piel tiende a mejorar más. Un contenido total de tales polímeros solubles en agua es preferentemente del 5 al 20 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco) desde el punto de vista que tienden a obtenerse propiedades de gel preferidas adicionales.

10 El agente de reticulación tiene un efecto de reticulación del polímero soluble en agua para convertir la capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco) en un gel para la retención de forma. El agente de reticulación no está particularmente limitado, y ejemplos del mismo incluyen sulfato de potasio y aluminio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, hidróxido de aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio y aluminometasilicato de magnesio. Uno de estos agentes de reticulación puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

15 Cuando los agentes de reticulación están contenidos en la capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco), un contenido total de agentes de reticulación es preferentemente del 0,1 al 5 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco) desde el punto de vista que tienden a obtenerse propiedades de gel preferidas (resistencia, elasticidad, durabilidad, pegajosidad, capacidad de retención de agua y similares).

20 Mientras tanto, cuando el parche de la presente invención es un apósito, la capa de agente adhesivo según la presente invención contiene preferentemente además un agente adhesivo, y, si fuera necesario, puede contener un agente de pegajosidad, un ablandador, y similares. Ejemplos del agente adhesivo incluyen agentes adhesivos acrílicos y agentes adhesivos basados en copolímeros de bloque de estireno desde los puntos de vista de excelente

25 pegajosidad y excelente propiedad de liberación de fármaco. Uno de estos agentes adhesivos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

El agente adhesivo acrílico puede ser un agente adhesivo obtenido por polimerización o copolimerización de al menos uno de monómeros (met)acrílicos tales como ácido (met)acrílico, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de

30 metilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hidroxietilo, y similares. El agente adhesivo acrílico es preferentemente copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-acrilato de hidroxietilo, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-acrilato de hidroxietilo-ácido acrílico, copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, o similares, y es más preferentemente copolímero de

35 acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo o copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-acetato de vinilo-ácido acrílico.

Ejemplos de los copolímeros de bloque de estireno incluyen copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímero de bloque de estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS), copolímero de bloque de estireno-etileno-propileno-estireno (SEPS), y similares. De estos

40 copolímeros de bloque de estireno, es preferible el copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS).

Ejemplos del agente de pegajosidad incluyen resinas de hidrocarburo saturado alicíclico, colofonia y derivados de colofonia (por ejemplo, éster de colofonia y glicerina, colofonia hidrogenada, éster de colofonia hidrogenada y glicerina, éster de pentaeritritol de colofonia, y similares), resinas terpénicas, resinas de petróleo, resina de ácido

45 maleico, y similares. De estos agentes de adhesividad, se prefieren las resinas de hidrocarburo saturado alicíclico y éster de colofonia hidrogenada y glicerina. Uno de estos agentes de adhesividad puede usarse solo, o dos o más de los mismos puede usarse en combinación.

Ejemplos del ablandador incluyen aceites basados en petróleo (por ejemplo, aceites de proceso parafínicos, aceites de proceso nafténicos, aceites de proceso aromáticos, y similares), escualano, escualeno, aceites basados en vegetales (por ejemplo, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, tall oil, aceite de cacahuete, y similares), ácidos grasos saturados o insaturados, aceite de silicona, ésteres de ácido dibásicos (por ejemplo, ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo, y similares), cauchos líquidos (por ejemplo, polibuteno, caucho de isopreno líquido, y similares), ésteres de ácidos grasos líquidos (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato

55 de dietilo, sebacato de isopropilo, y similares), dietilenglicol, salicilato de glicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón, y similares. Uno de estos ablandadores puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. El ablandador es preferentemente parafina líquida y/o miristato de isopropilo desde el punto de vista que la adhesividad a la piel tiende a mejorar más.

60 Además, la capa de agente adhesivo según la presente invención puede contener además alcoholes polivalentes distintos de la glicerina y el butilenglicol, un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un antioxidante, y otros aditivos, a menos que se altere un efecto de la presente invención.

Los alcoholes polivalentes pueden ser alcoholes distintos de la glicerina y el butilenglicol, y ejemplos de los mismos

65 incluyen propilenglicol, polietilenglicol, D-sorbitol, y similares. Uno de estos alcoholes polivalentes puede usarse solo,

o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Cuando tales alcoholes polivalentes están contenidos en la capa de agente adhesivo, un contenido total de los alcoholes polivalentes es preferentemente del 60 % en masa o menos, y más preferentemente del 15 al 60 % en masa, con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, desde el punto de vista que la capa de agente adhesivo tiende a ser capaz de retener una capacidad de retención de agua preferida, una solubilidad de fármaco preferida, y una pegajosidad preferida de una manera bien equilibrada. Además, de estos alcoholes polivalentes, cuando el propilenglicol se usa, el contenido es particularmente preferentemente del 10 % en masa o menos con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo desde el punto de vista que la irritación a la piel tiende a aumentar, aunque mejoran la solubilidad y la permeabilidad en la piel de diclofenaco. Obsérvese que, de estos alcoholes polivalentes, no es preferible añadir sorbitol, desde el punto de vista que cuando el sorbitol está contenido en la capa de agente adhesivo, la estabilidad del parche puede reducirse en algunos casos.

El agente de ajuste del pH tiene un efecto de ajuste de la tasa de permeación de la piel del fármaco y la irritación a la piel del parche, y, cuando el parche de la presente invención es una cataplasma, un efecto de ajuste de la velocidad de reticulación. Ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido edético; y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; además de sales farmacéuticamente aceptables de los ácidos orgánicos y los ácidos inorgánicos. Uno de estos agentes de ajuste del pH puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Cuando tales agentes de ajuste del pH están contenidos en la capa de agente adhesivo, puede ajustarse un contenido total de los agentes de ajuste del pH, según convenga, dependiendo de un pH objetivo. El contenido total de los agentes de ajuste del pH es preferentemente del 0,05 al 2 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, desde el punto de vista que tienden a obtenerse propiedades físicas preferidas (resistencia, elasticidad, durabilidad, pegajosidad y cuando el parche es una cataplasma, capacidad de retención de agua) de la capa de agente adhesivo. Obsérvese que cuando el parche de la presente invención es una cataplasma, el pH de la capa de agente adhesivo es preferentemente 5,5 a 8,0 desde los puntos de vista que la permeabilidad en la piel del fármaco tiende a mejorar, la estabilidad durante el almacenamiento de la preparación farmacéutica tiende a mejorar, y además tiende a lograrse velocidad de reticulación preferida. Obsérvese que el pH en el presente documento es un valor obtenido suspendiendo 5 partes en masa de la capa de agente adhesivo en 95 partes en masa de agua purificada, y midiendo la suspensión con un electrodo de vidrio de combinación.

Ejemplos del antiséptico incluyen paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo, paraoxibenzoato de butilo, 1,2-pentanodiol, ácido benzoico, sales del mismo, ácido salicílico, sales del mismo, ácido sórbico, sales del mismo, ácido dehidroacético, sales del mismo, 4-isopropil-3-metilfenol, 2-isopropil-5-metilfenol, fenol, hinoquitiol, cresol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, 3,4,4'-triclorocarbanilida, clorobutanol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, y similares. Uno de estos antisépticos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Cuando tales antisépticos están contenidos en la capa de agente adhesivo, un contenido total de los antisépticos es preferentemente del 0,005 al 1 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo, desde el punto de vista que tiende a lograrse un efecto antiséptico preferido.

Ejemplos del antioxidante incluyen butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno, ácido nordihidroguaiarético, tocoferoles, acetato de tocoferilo, ácido cítrico, ácido edético, ácido ascórbico, galato de propilo, y similares. Uno de estos antioxidantes puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Cuando tales antioxidantes están contenidos en la capa de agente adhesivo, un contenido total de los antioxidantes es preferentemente del 0,001 al 5 % en masa con respecto a la masa total de la capa de agente adhesivo desde el punto de vista que tiende a lograrse un efecto antioxidante preferido.

Ejemplos de otros aditivos mencionadas anteriormente incluyen cargas inorgánicas (agentes de carga inorgánicos) tales como óxido de titanio, silicato de aluminio, ácido silícico anhidro ligero y caolín; mentol; un agente que mejora la pegajosidad preparado a partir de un copolímero de éster de ácido acrílico tal como copolímero E de metacrilato de aminoalquilo; y similares. Uno de estos aditivos puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación.

La capa de agente adhesivo según la presente invención es una capa que contiene los componentes anteriormente descritos, y puede ser una capa única que tiene una constitución única o una multicapa en la que múltiples capas que tienen diferentes constituciones están apiladas las unas sobre las otras. Un espesor de la capa de agente adhesivo es preferentemente 250 a 1500  $\mu\text{m}$  desde el punto de vista que la permeabilidad en la piel de diclofenaco es mejor.

Ejemplos de materiales de la capa de soporte según la presente invención incluyen polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, cloruro de vinilo, poliuretano, poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno); poliamidas tales como nailon; celulosas y derivados de las mismas tales como rayón, pulpa y algodón; y poliacrilonitrilo. Uno de estos materiales puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. Como capa de soporte según la presente invención, preferentemente se usa un tejido hecho de fibras de cualquiera de los materiales anteriormente descritos. Es más preferible usar, como tejido,

una tela tejida o una tela no tejida obtenida procesando las fibras por tejeduría de punto (tejeduría plana), enmarañado, fusión térmica-uniión, uniión por compresiión, uniión por aglutinante, o similares.

Por ejemplo, una tela no tejida hecha de fibras de poliéster se usa preferentemente como capa de soporte. Una masa por unidad de área de la tela no tejida es más preferentemente 50 a 200 g/m<sup>2</sup>. Si la masa por unidad de área de la tela no tejida es inferior al límite inferior, tienden a aparecer un problema de resistencia tal que el parche se rompe fácilmente durante el desprendimiento y un problema tal que componentes contenidos en la capa de agente adhesivo se filtran a la superficie trasera de la capa de soporte, causando el deterioro en la aparición y en el sentido de uso del parche. Mientras tanto, si la masa por unidad de área supera el límite superior, la capacidad de estiramiento y la flexibilidad de la capa de soporte tienden a ser tan insuficientes que el parche se desprende fácilmente.

El parche de la presente invención puede comprender además una capa de revestimiento de liberación para cubrir y proteger una superficie de la capa de agente adhesivo hasta el uso del parche. Un material de la capa de revestimiento de liberación no está particularmente limitado, y ejemplos del mismo incluyen polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-alcohol vinílico, cloruro de vinilo, poliuretano, poliésteres tales como poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de butileno) y poli(naftalato de etileno); poliamidas tales como nailon; poliacrilonitrilo; celulosas y derivados de las mismas; y lámina de metales tales como aluminio. Uno de estos materiales puede usarse solo, o dos o más de los mismos pueden usarse en combinación. La capa de revestimiento de liberación puede ser una película hecha de cualquiera de los materiales anteriormente descritos, y la película puede ser una película en la que una superficie en contacto con la capa de agente adhesivo se somete de antemano a un tratamiento con silicona, un tratamiento con fluororesinas, o similares, para aumentar la capacidad de desprendimiento de la película. Como capa de revestimiento de liberación es preferible usar una película hecha de poli(tereftalato de etileno) o polipropileno. Además, un espesor de la capa de revestimiento de liberación es preferentemente 20 a 150 µm.

El parche de la presente invención puede producirse empleando, según convenga, un método conocido para producir un parche, sin ninguna limitación particular. Por ejemplo, cuando una cataplasma se produce como parche de la presente invención, la cataplasma puede producirse por el siguiente método. Específicamente, primero, el diclofenaco o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la glicerina, el butilenglicol, el monooleato de poli(etilenglicol), el agua, el polímero soluble en agua, y, si fuera necesario, los aditivos, y similares, se amasan de una manera usual para obtener una composición de capa de agente adhesivo uniforme. Posteriormente, esta composición de capa de agente adhesivo se aplica sobre una superficie o superficies (generalmente sobre una de las superficies) de la capa de soporte a un espesor predeterminado para formar la capa de agente adhesivo. Posteriormente, la capa de revestimiento de liberación se lamina sobre una superficie de la capa de agente adhesivo opuesta a la capa de soporte, y estas capas laminadas se cortan de una forma predeterminada. Así, puede obtenerse el parche de la presente invención. Alternativamente, el parche de la presente invención puede obtenerse del siguiente modo. Específicamente, la composición de capa de agente adhesivo se aplica primero sobre una superficie de la capa de revestimiento de liberación a un espesor predeterminado para formar la capa de agente adhesivo. Entonces, la capa de soporte se lamina sobre una superficie de la capa de agente adhesivo opuesta a la capa de revestimiento de liberación, y estas capas laminadas se cortan de una forma predeterminada.

#### Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describe más específicamente basándose en Ejemplos y Ejemplos comparativos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. Obsérvese que se realizaron una prueba de permeación de la piel, una prueba de la fuerza adhesiva (prueba de pegajosidad con bola rodante), una prueba de evaluación de la capacidad de retención de forma, una prueba de evaluación de la adhesividad, una prueba de evaluación del dolor durante el desprendimiento, una prueba de evaluación de la estabilidad y una prueba de evaluación de la coloración con el tiempo en parches obtenidos en los Ejemplos y Ejemplos comparativos por los siguientes métodos.

#### Prueba de permeación de la piel

Primero, se quitó la piel sobre el lomo de un ratón sin pelo, y se puso en una celda de flujo continuo de tipo Franz en la que agua caliente de 37 °C se circuló a través de una porción periférica externa, mientras que el lado de la dermis de la piel se localizó sobre el lado de la cámara del receptor. Posteriormente, un parche que se cortó en un tamaño de 4,5 cm<sup>2</sup> y del que se retiró la capa de revestimiento de liberación, se laminó sobre el lado córneo de la piel. Se hizo circular una disolución de tampón fosfato (pH 7,4) a un caudal de 5 ml/h en la cámara receptora de la celda de flujo continuo, y se recogió un líquido de muestra cada 4 horas desde la cámara receptora durante 12 horas desde el inicio de la medición. Cada uno de los líquidos de muestra recogidos se midió para la concentración de fármaco (diclofenaco) por cromatografía de líquidos de alto rendimiento. A partir de los valores de medición, la cantidad de permeación de la piel (F: µg/cm<sup>2</sup>/h) del fármaco se determinó para cada hora usando la siguiente fórmula:

$$F (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}) = [\text{concentración de fármaco } (\mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{volumen de flujo (ml)}] / \text{área de parche (cm}^2\text{)}/\text{tiempo (h)}.$$



Sumando las cantidades de permeación de la piel obtenidas del fármaco en 12 horas, se encontró la cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/12\text{ h}$ ) del fármaco en 12 horas desde el inicio de la medición. Además, sumando las cantidades de permeación obtenidas del fármaco en 24 horas, se encontró la cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{ h}$ ) del fármaco en 24 horas desde el inicio de la medición. Puede entenderse que una preparación farmacéutica con un valor más grande de la cantidad de permeación de la piel acumulada fue mejor en la permeabilidad en la piel del fármaco.

Prueba de pegajosidad con bola rodante

- 10 La medición se realizó por el método de la bola rodante de Nichiban ("SECCHAKU BINRAN (Adhesion Handbook)" 14ª edición, publicado por PORIMA KANKOUKAI (Polymer publishing group), 1985). Específicamente, un parche del que se retiró la capa de revestimiento de liberación se colocó, con la capa de agente adhesivo hacia arriba, sobre una porción inferior horizontal de una plataforma inclinada que tenía una forma de curva sinusoidal. Entonces, se hizo rodar una bola de acero de N.º 20 (diámetro: 20/32 pulgadas) sobre una superficie inclinada de la plataforma
- 15 inclinada, y se midió la distancia a la que la bola se detuvo sobre la capa de agente adhesivo y se empleó como la distancia de parada de la bola. Obsérvese que puede entenderse que una preparación farmacéutica con una distancia de parada de la bola más corta fue mejor en adhesividad.

Prueba de evaluación de la capacidad de retención de forma

- 20 Una superficie de una capa de agente adhesivo de un parche del que se retiró una capa de revestimiento de liberación se tocó ligeramente con un dedo, y el dedo se quitó y se hizo una evaluación basándose en los siguientes criterios:
- 25 A: Cuando el dedo que quitó, la capa de agente adhesivo no se distorsionó, y mantuvo la forma.  
B: Cuando el dedo que quitó, la capa de agente adhesivo se distorsionó parcialmente y se desprendió.

Prueba de evaluación de la adhesividad

- 30 Se pegó un parche a un codo de cada uno de 30 hombres y mujeres adultos sanos, y el codo se dobló y se estiró 40 veces. Entonces, la evaluación se hizo basándose en los siguientes criterios:
- Puntuación 1: El parche se desprendió en aproximadamente 1/2 o más del área del parche.  
Puntuación 2: El parche se desprendió en aproximadamente 1/3 o más y menos de 1/2 del área del parche.
- 35 Puntuación 3: El parche se desprendió en aproximadamente 1/4 o más y menos de 1/3 del área del parche.  
Puntuación 4: El parche se desprendió solo en una porción del extremo o porciones del extremo.  
Puntuación 5: El parche no se desprendió en ninguna porción.

Entonces, se encontró el valor promedio de las puntuaciones y se empleó como una adhesividad inicial.

- 40 Además, se unió un parche a un codo de cada uno de los 30 hombres y mujeres adultos sanos, y 12 horas después se hizo la evaluación basándose en los siguientes criterios:
- Puntuación 1: El parche se desprendió, y no se unió.
- 45 Puntuación 2: El parche se desprendió en aproximadamente 1/2 o más del área del parche.  
Puntuación 3: El parche se desprendió en aproximadamente 1/3 o más y menos de 1/2 del área del parche.  
Puntuación 4: El parche se desprendió solo en una porción del extremo o porciones del extremo.  
Puntuación 5: El parche no se desprendió en ninguna porción.

50 Entonces, se encontró el valor promedio de las puntuaciones, y se empleó como una adhesividad a las 12 horas.

(Prueba de evaluación del dolor durante el desprendimiento)

Se pegó un parche a un codo de cada uno de los 30 hombres y mujeres adultos sanos, y el parche se desprendió 12

55 horas después, y se evaluó basándose en los siguientes criterios:

- Puntuación 1: Dolor máximo (se sintió un dolor extremadamente fuerte)  
Puntuación 2: Muy doloroso (se sintió un dolor fuerte)  
Puntuación 3: Doloroso (se sintió dolor)
- 60 Puntuación 4: Ligeramente doloroso (se sintió un dolor débil)  
Puntuación 5: Sin dolor (no se sintió un dolor particular)

Entonces, se encontró el valor promedio de las puntuaciones, y se empleó como la evaluación del dolor durante el desprendimiento.

65

## Prueba de evaluación de la estabilidad

Se selló un parche en un envase de aluminio, y se dejó reposar quieto en una cámara de temperatura y humedad constantes a una temperatura de 60 °C y una humedad del 75 %. Después de transcurrir un mes, el parche se sacó, y se determinó el contenido (masa restante) de fármaco (diclofenaco sódico) por cromatografía de líquidos de alto rendimiento. Además, para un parche inmediatamente después de la producción, el contenido (masa inicial) de fármaco se determinó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento del mismo modo. Entonces, se encontró la cantidad de diclofenaco sódico restante (% en masa) usando la siguiente fórmula: (masa restante / masa inicial) × 100. Obsérvese que puede entenderse que una preparación farmacéutica con una cantidad grande de diclofenaco sódico restante fue de estabilidad excelente.

## Prueba de evaluación de la coloración con el tiempo

Primero, se almacenaron parches dejándolos reposar quietos a 50 °C o 60 °C durante 15 días (0,5 meses). Posteriormente, usando un medidor de color y de diferencia de color (nombre comercial: CR-200, fabricado por Minolta Co., Ltd.) calibrado usando una placa blanca patrón, se determinó la coordenada (L, a, b) en el sistema colorimétrico L\*a\*b\* aplicando una sonda de medición al lado de revestimiento de liberación de un parche, que no se almacenó. Además, se determinó la coordenada (L', a', b') para cada uno de los parches guardados bajo las condiciones de temperatura del mismo modo. Entonces, la diferencia de color ( $\Delta E$ ) entre el parche antes del almacenamiento y cada uno de los parches después del almacenamiento se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\Delta E = ((L - L')^2 + (a - a')^2 + (b - b')^2)^{1/2}$$

Obsérvese que, en general, si el valor de  $\Delta E$  supera 1,5, la diferencia de color puede reconocerse a simple vista. Para referencia, una relación general entre el valor de  $\Delta E$  y el reconocimiento a simple vista se muestra a continuación.

0 ≤  $\Delta E$  < 1,5 Ligeramente diferente

1,5 ≤  $\Delta E$  < 3,0 Diferentes a un grado tal que la diferencia puede ser observada a simple vista

30 3,0 ≤  $\Delta E$  < 6,0 Sorprendentemente diferente

6,0 ≤  $\Delta E$  < 12,0 Extremadamente sorprendentemente diferente

12 ≤  $\Delta E$  Reconocido como un sistema de color diferente

## Ejemplo 1

Primero, se obtuvo una composición de capa de agente adhesivo (capa que contiene fármaco) pesando y mezclando juntos 5,0 partes en masa de glicerina, 35,0 partes en masa de una disolución acuosa de D-sorbitol (70 % en masa), 10,0 partes en masa de butilenglicol (1,3-butilenglicol), 5,0 partes en masa de monooleato de poli(etilenglicol) (un número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos fue 6), 1,0 parte en masa de diclofenaco sódico, 0,5 partes en masa de mentol, 7,0 partes en masa de un polímero soluble en agua 1 (masa de poli(acrilato de sodio):masa de sal de sodio de carboximetilcelulosa = 5:2), 0,5 partes en masa de un agente de mejora de la pegajosidad, 6,0 partes en masa de una carga inorgánica, 0,44 partes en masa de un agente de reticulación, 0,25 partes en masa de un agente de ajuste del pH, 0,02 partes en masa de sulfito de sodio, 0,02 partes en masa de dibutilhidroxitolueno y 29,27 partes en masa de agua purificada. Posteriormente, la composición de capa de agente adhesivo obtenida se extendió sobre una superficie de una tela no tejida (masa por unidad de área: 100 g/m<sup>2</sup>) hecha de fibras de poliéster a 1000 g/m<sup>2</sup>, y entonces la superficie sobre la que la composición de capa de agente adhesivo se aplicó se cubrió con una capa de revestimiento de liberación de polipropileno. Entonces, se obtuvieron parches (cataplasma) cortando en un tamaño predeterminado (10 cm × 14 cm). La Tabla 1 muestra los resultados de la prueba de permeación de la piel (12 horas) y la prueba de pegajosidad con bola rodante realizadas en los parches obtenidos, además de la constitución de la composición de capa de agente adhesivo.

## Ejemplos comparativos 1 a 17

Se obtuvieron parches (cataplasmas) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la constitución de la composición de capa de agente adhesivo se cambió a las constituciones mostradas en las Tablas 1 a 3. Las Tablas 1 a 3 muestran los resultados de la prueba de permeación de la piel (12 horas) y la prueba de pegajosidad con bola rodante realizadas en los parches obtenidos, además de las constituciones de las composiciones de capa de agente adhesivo. Obsérvese que los compuestos enumerados en las Tablas 1 a 3 son los siguientes.

60 POE(9) lauril éter: polioxietileno lauril éter (número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos: 9)

POE(2) oleil éter: polioxietileno oleil éter (número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos: 2)

POE(20) monooleato de sorbitano: monooleato de sorbitano polioxietileno (número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos: 20)

POE(7) oleil éter: polioxietileno oleil éter (número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos: 7)

65 POE(20) trioleato de sorbitano: trioleato de sorbitano polioxietileno (número promedio de moles de grupos

oxietileno añadidos: 20)

Monolaurato de polietilenglicol (10): monolaurato de polietilenglicol (número promedio de moles de grupos oxietileno añadidos: 10).

[Tabla 1]

| Constitución [partes en masa]   | Ejemplo 2 | Ej. comp. 1 | Ej. comp. 2 | Ej. comp. 3 | Ej. comp. 4 | Ej. comp. 5 | Ej. comp. 6 |
|---|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Glicerina   | 5,0       | 5,0         | 15,0        | 5,0         | 5,0         | 5,0         | 5,0         |
| Disolución acuosa de D-sorbitol (70 % en masa)  | 35,0      | 35,0        | 35,0        | 35,0        | 35,0        | 35,0        | 35,0        |
| Propilenglicol  | -         | 10,0        | -           | -           | -           | -           | -           |
| Butilenglicol   | 10,0      | -           | -           | 10,0        | -           | -           | -           |
| Dipropilenglicol  | -         | -           | -           | -           | 10,0        | -           | -           |
| Poli(etilenglicol) 400  | -         | -           | -           | -           | -           | 10,0        | -           |
| Poli(etilenglicol) 200  | -         | -           | -           | -           | -           | -           | 10,0        |
| Monoleato de poli(etilenglicol)   | 5,0       | -           | -           | -           | -           | -           | -           |
| POE(9) lauril éter  | -         | 2,5         | 2,5         | 2,5         | 2,5         | 2,5         | 2,5         |
| Adipato de diisopropilo   | -         | 2,5         | 2,5         | 2,5         | 2,5         | 2,5         | 2,5         |
| Diclofenaco sódico  | 1,0       | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0         |
| Mentol  | 0,5       | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         |
| Polímero soluble en agua 1  | 7,0       | 7,0         | 7,0         | 7,0         | 7,0         | 7,0         | 7,0         |
| Agente de mejora de la pegajosidad  | 0,5       | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5         |
| Carga inorgánica  | 6,0       | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0         |
| Agente de reticulación  | 0,44      | 0,44        | 0,44        | 0,44        | 0,44        | 0,44        | 0,44        |
| Agente de ajuste del pH   | 0,25      | 0,25        | 0,25        | 0,25        | 0,25        | 0,25        | 0,25        |
| Sulfito de sodio  | 0,02      | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02        |
| Dibutilhidroxitolueno   | 0,02      | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02        |
| Agua purificada   | 29,27     | 29,27       | 29,27       | 29,27       | 29,27       | 29,27       | 29,27       |
| Total   | 100       | 100         | 100         | 100         | 100         | 100         | 100         |
| Cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/12\text{ h}$ ) | 18,9      | 7,2         | 3,3         | 8,7         | 6,4         | 2,4         | 3,2         |
| Distancia de parada de la bola (mm)   | 32,0      | 39,7        | 36,4        | 42,5        | 49,2        | 54,2        | 43,5        |

[Tabla 2]

| Constitución [partes en masa]  | Ej. comp. 7 | Ej. comp. 8 | Ej. comp. 9 | Ej. comp. 10 | Ej. comp. 11 | Ej. comp. 12 |
|--|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Glicerina  | 15,0        | 15,0        | 15,0        | 15,0         | 15,0         | 15,0         |
| Disolución acuosa de D-sorbitol (70 % en masa)   | 35,0        | 35,0        | 35,0        | 35,0         | 35,0         | 35,0         |
| POE(9) lauril éter   | 2,5         | 2,5         | 5,0         | 2,5          | 2,5          | 2,5          |
| Monoleato de poli(etilenglicol)  | 2,5         | 5,0         | -           | -            | -            | -            |
| Adipato de diisopropilo  | -           | -           | -           | -            | -            | -            |
| N-metil-2-pirrolidona  | -           | -           | -           | 2,5          | -            | -            |
| Poli(etilenglicol) 400   | -           | -           | -           | -            | 2,5          | -            |
| POE(2) oleil éter  | -           | -           | -           | -            | -            | 2,5          |
| Diclofenaco sódico   | 1,0         | 1,0         | 1,0         | 1,0          | 1,0          | 1,0          |
| Mentol   | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5          | 0,5          | 0,5          |
| Polímero soluble en agua 1   | 7,0         | 7,0         | 7,0         | 7,0          | 7,0          | 7,0          |
| Agente de mejora de la pegajosidad   | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,5          | 0,5          | 0,5          |
| Carga inorgánica   | 6,0         | 6,0         | 6,0         | 6,0          | 6,0          | 6,0          |
| Agente de reticulación   | 0,44        | 0,44        | 0,44        | 0,44         | 0,44         | 0,44         |
| Agente de ajuste del pH  | 0,25        | 0,25        | 0,25        | 0,25         | 0,25         | 0,25         |
| Sulfito de sodio   | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02         | 0,02         | 0,02         |
| Dibutilhidroxitolueno  | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,02         | 0,02         | 0,02         |
| Agua purificada  | 29,27       | 26,77       | 29,27       | 29,27        | 29,27        | 29,27        |
| Total  | 100         | 100         | 100         | 100          | 100          | 100          |
| Cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/12 \text{ h}$ ) | 5,3         | 6,8         | 2,4         | 4,1          | 3,5          | 3,4          |
| Distancia de parada de la bola (mm)  | 24,3        | -           | 24,3        | 32,6         | 32,6         | 28,5         |

[Tabla 3]

| Constitución [partes en masa]  | Ej. comp. 13 | Ej. comp. 14 | Ej. comp. 15 | Ej. comp. 16 | Ej. comp. 17 |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Glicerina  | 15,0         | 15,0         | 15,0         | 15,0         | 15,0         |
| Disolución acuosa de D-sorbitol (70 % en masa)   | 35,0         | 35,0         | 35,0         | 35,0         | 35,0         |
| POE(9) lauril éter   | 2,5          | 2,5          | 2,5          | 2,5          | 2,5          |
| Monoleato de polí(etilenglicol)  | -            | -            | -            | -            | -            |
| Adipato de diisopropilo  | -            | -            | -            | -            | -            |
| 3-L-Mentoxipropano-1,2-diol  | 2,5          | -            | -            | -            | -            |
| POE(20) monoleato de sorbitano   | -            | 2,5          | -            | -            | -            |
| POE(7) oleil éter  | -            | -            | 2,5          | -            | -            |
| POE(20) trioleato de sorbitano   | -            | -            | -            | 2,5          | -            |
| Monolaurato de polietilenglicol (10)   | -            | -            | -            | -            | 2,5          |
| Propilenglicol   | -            | -            | -            | -            | -            |
| Butilenglicol  | -            | -            | -            | -            | -            |
| Diclofenaco sódico   | 1,0          | 1,0          | 1,0          | 1,0          | 1,0          |
| Mentol   | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 0,5          |
| Polímero soluble en agua 1   | 7,0          | 7,0          | 7,0          | 7,0          | 7,0          |
| Agente de mejora de la pegajosidad   | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 0,5          | 0,5          |
| Carga inorgánica   | 6,0          | 6,0          | 6,0          | 6,0          | 6,0          |
| Agente de reticulación   | 0,44         | 0,44         | 0,44         | 0,44         | 0,44         |
| Agente de ajuste del pH  | 0,25         | 0,25         | 0,25         | 0,25         | 0,25         |
| Sulfito de sodio   | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,02         |
| Dibutilhidroxitolueno  | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,02         | 0,02         |
| Agua purificada  | 29,27        | 29,27        | 29,27        | 29,27        | 29,27        |
| Total  | 100          | 100          | 100          | 100          | 100          |
| Cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/12 \text{ h}$ ) | 2,0          | 2,0          | 2,4          | 2,0          | 2,6          |
| Distancia de parada de la bola (mm)  | 29,8         | 27,2         | 27,5         | 25,8         | 25,3         |

Como es evidente de los resultados mostrados en la Tabla 1, se encontró que el parche de la presente invención logró una permeabilidad en la piel de diclofenaco sorprendentemente buena, aunque el parche de la presente invención contuvo glicerina, y no contuvo propilenglicol o similares causando irritación de la piel. Mientras tanto, se encontró que cuando otros humectantes (Ejemplo comparativo 2 a 6) se amasaron en lugar de propilenglicol (Ejemplo comparativo 1), la cantidad de permeación de la piel acumulada de diclofenaco tendió a reducirse, y especialmente que cuando simplemente se usó glicerina (Ejemplo comparativo 2) en lugar de propilenglicol, la cantidad de permeación de la piel acumulada de diclofenaco disminuyó enormemente. Además, se encontró que cuando simplemente se usó butilenglicol (Ejemplo comparativo 3) en lugar de propilenglicol, no mejoró la cantidad de permeación de la piel acumulada de diclofenaco. Obsérvese que el parche obtenido en el Ejemplo comparativo 3 tuvo un fuerte olor de adipato de diisopropilo, que hizo difícil de usar el parche como una preparación farmacéutica. Además, como es evidente de los resultados mostrados en las Tablas 2 y 3, se encontró que cuando el butilenglicol según la presente invención no estuvo contenido, pero simplemente se usaron solubilizantes (Ejemplo comparativo 7 a 17), la cantidad de permeación de la piel acumulada de diclofenaco no mejoró, incluso cuando se usó monooleato de poli(etilenglicol) (Ejemplo comparativo 7 y 8). Por consiguiente, se ha encontrado que el efecto de mejora de la permeabilidad en la piel de diclofenaco logrado por el parche de la presente invención es un efecto sinérgico.

Ejemplos 2 a 6

Se obtuvieron parches (cataplasmas) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la constitución de la composición de capa de agente adhesivo se cambió a las constituciones mostradas en la Tabla 4. La Tabla 4 muestra los resultados de la prueba de permeación de la piel (12 horas), la prueba de pegajosidad con bola rodante y la prueba de evaluación de la coloración con el tiempo realizadas en los parches obtenidos, además de las constituciones de las composiciones de capa de agente adhesivo. Obsérvese que el polímero soluble en agua 2 enumerado en la Tabla 4 contuvo poli(acrilato de sodio), sal de sodio de carboximetilcelulosa, gelatina e hidroxipropilcelulosa a una relación en masa de 5:1,25:2:3 en este orden.

[Tabla 4]

| Constitución [partes en masa]  | Ejemplo 2 | Ejemplo 3 | Ejemplo 4 | Ejemplo 5 | Ejemplo 6 |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Glicerina  | 5,0       | 5,0       | 5,0       | 5,0       | 5,0       |
| Disolución acuosa de D-sorbitol (70 % en masa)   | 35,0      | 35,0      | 35,0      | 35,0      | 35,0      |
| Butilenglicol  | 10,0      | 10,0      | 10,0      | 10,0      | 10,0      |
| Monooleato de poli(etilenglicol)   | 4,0       | 4,0       | 4,0       | 4,0       | 4,0       |
| Diclofenaco sódico   | 1,0       | 1,0       | 1,0       | 1,0       | 1,0       |
| Mentol   | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5       |
| Polímero soluble en agua 2   | 11,25     | 11,25     | 11,25     | 11,25     | 11,25     |
| Agente de mejora de la pegajosidad   | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5       |
| Carga inorgánica   | 6,0       | 6,0       | 6,0       | 6,0       | 6,0       |
| Agente de reticulación   | 0,33      | 0,33      | 0,33      | 0,33      | 0,33      |
| Agente de ajuste del pH  | 0,45      | 0,45      | 0,45      | 0,45      | 0,45      |
| Sulfito de sodio   | 0,20      | 0,02      | 0,02      | 0,02      | 0,02      |
| Hidrogenosulfito de sodio  | -         | 0,30      | -         | -         | -         |
| Pirosulfito de sodio   | -         | -         | 0,15      | -         | -         |
| Citrato de sodio   | -         | -         | -         | 0,70      | -         |
| Dibutilhidroxitolueno  | 0,02      | 0,02      | 0,02      | 0,02      | 0,02      |
| Agua purificada  | 25,75     | 25,63     | 25,78     | 25,23     | 25,93     |
| Total  | 100       | 100       | 100       | 100       | 100       |
| Cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/12 \text{ h}$ ) | 10,6      | -         | -         | -         | -         |
| Distancia de parada de la bola (mm)  | 26,0      | 30,0      | -         | -         | -         |
| Diferencia de color ( $\Delta E$ , 50 °C, 0,5 meses)                                   | 0,32      | 0,68      | 0,50      | 1,68      | 2,16      |
| Diferencia de color ( $\Delta E$ , 60 °C, 0,5 meses)                                   | 1,14      | 0,80      | 1,38      | 6,28      | 6,64      |

Como es evidente de los resultados mostrados en la Tabla 4, se encontró que el cambio en color de la capa de agente adhesivo se suprimió especialmente en el parche (Ejemplo 2) que contenía una gran cantidad de sulfito de sodio y los parches (Ejemplos 3 y 4) que contenían sulfito de sodio en combinación con pirosulfito de sodio o hidrogenosulfito de sodio.

Ejemplos 7 a 19 y Ejemplos comparativos 18 y 19

Se obtuvieron parches (cataplasmas) del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la constitución de la composición de capa de agente adhesivo se cambia a las constituciones mostradas en las Tablas 5 y 6. La Tabla 5 muestra los resultados de la prueba de permeación de la piel (12 horas), la prueba de pegajosidad con bola rodante y la prueba de evaluación de la capacidad de retención de forma realizadas en los parches obtenidos en los

Ejemplos 7 a 9 y Ejemplos comparativos 18 y 19, además de las constituciones de las composiciones de capa de agente adhesivo. Además, la Tabla 5 también muestra los resultados del Ejemplo 2. Además, la Tabla 6 muestra los resultados de la prueba de pegajosidad con bola rodante realizada en los parches obtenidos en los Ejemplos 10 a 19, además de las constituciones de las composiciones de capa de agente adhesivo.

5



[Tabla 5]

| Constitución [partes en masa]  | Ej. comp. 18 | Ejemplo 7 | Ejemplo 8 | Ejemplo 2 | Ejemplo 9 | Ej. comp. 19 |
|--|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|
| Glicerina  | 5,0          | 5,0       | 5,0       | 5,0       | 5,0       | 5,0          |
| Disolución acuosa de D-sorbitol (70 % en masa)   | 35,0         | 35,0      | 35,0      | 35,0      | 35,0      | 35,0         |
| Butilenglicol (A)  | 2,0          | 4,0       | 5,0       | 10,0      | 16,0      | 20,0         |
| Monoleato de poli(etilenglicol) (B)  | 4,0          | 4,0       | 4,0       | 4,0       | 4,0       | 4,0          |
| Diclofenaco sódico   | 1,0          | 1,0       | 1,0       | 1,0       | 1,0       | 1,0          |
| Mentol   | 0,5          | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5          |
| Polímero soluble en agua 2   | 11,25        | 11,25     | 11,25     | 11,25     | 11,25     | 11,25        |
| Agente de mejora de la pegajosidad   | 0,5          | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5       | 0,5          |
| Carga inorgánica   | 6,0          | 6,0       | 6,0       | 6,0       | 6,0       | 6,0          |
| Agente de reticulación   | 0,33         | 0,33      | 0,33      | 0,33      | 0,33      | 0,33         |
| Agente de ajuste del pH  | 0,45         | 0,45      | 0,45      | 0,45      | 0,45      | 0,45         |
| Sulfito de sodio   | 0,20         | 0,20      | 0,20      | 0,20      | 0,20      | 0,20         |
| Dibutilhidroxitolueno  | 0,02         | 0,02      | 0,02      | 0,02      | 0,02      | 0,02         |
| Agua purificada  | 33,75        | 31,75     | 30,75     | 25,75     | 19,75     | 15,75        |
| Total  | 100          | 100       | 100       | 100       | 100       | 100          |
| Relación de masa entre A y B (A:B)   | 0,5:1        | 1:1       | 1,25:1    | 2,5:1     | 4:1       | 5:1          |
| Cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/12 \text{ h}$ ) | 6,6          | 8,6       | 10,8      | 10,6      | 16,3      | 18,9         |
| Distancia de parada de la bola (mm)  | 30,7         | 27,3      | 22,3      | 26,0      | -         | -            |
| Capacidad de retención de forma evaluación   | A            | A         | A         | A         | A         | B            |

[Tabla 6]

| Constitución [partes en masa]        | Ej. 10 | Ej. 11 | Ej. 12 | Ej. 13 | Ej. 14 | Ej. 15 | Ej. 16 | Ej. 17 | Ej. 18 | Ej. 19 |
|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Glicerina                            | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 28,5   | 33,7   | 28,5   | 30,0   | 30,0   | 30,0   | 27,5   |
| Butilenglicol                        | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 7,5    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    |
| Monoleato de polietilenglicol        | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    |
| Diclofenaco sódico                   | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    | 1,0    |
| Mentol                               | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    |
| Poliacrilato de sodio                | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    | 5,0    |
| Sal de sodio de carboximetilcelulosa | 1,25   | 1,25   | 1,25   | 1,25   | 1,25   | 1,25   | 1,25   | 1,25   | 1,25   | 1,25   |
| Gelatina                             | 2,00   | 2,00   | 2,00   | 2,00   | 2,00   | 2,00   | 1,60   | 1,00   | 0,68   | 1,50   |
| Hidroxipropilcelulosa                | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    |
| Polí(alcohol vinílico)               | 2,0    | 2,0    | 3,0    | 3,0    | 3,0    | 2,0    | 2,0    | 2,0    | 2,0    | 2,0    |
| Agente de mejora de la pegajosidad   | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5    |
| Carga inorgánica                     | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    |
| Agente de reticulación               | 0,33   | 0,38   | 0,33   | 0,33   | 0,38   | 0,38   | 0,41   | 0,41   | 0,41   | 0,37   |
| Agente de ajuste del pH              | 0,22   | 0,20   | 0,22   | 0,25   | 0,25   | 0,05   | 0,17   | 0,17   | 0,17   | 0,20   |
| Sulfito de sodio                     | 0,20   | 0,20   | 0,20   | 1,00   | 1,00   | 1,00   | 0,20   | 0,20   | 0,20   | 0,20   |
| Dibutilhidroxitolueno                | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,02   | 0,02   |
| Agua purificada                      | 38,98  | 38,95  | 37,98  | 38,65  | 30,90  | 39,80  | 39,36  | 39,96  | 40,28  | 41,97  |
| Total                                | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    |
| Distancia de parada de la bola (mm)  | 35,7   | -      | 30,3   | -      | -      | -      | 33,7   | 29,7   | 25,0   | 36,7   |

Como es evidente de los resultados mostrados en la Tabla 5, se encontró que la permeabilidad en la piel de diclofenaco no era suficientemente mejorada por el parche (Ejemplo comparativo 18) que tiene una baja relación en masa de butilenglicol con respecto a masa de monooleato de poli(etilenglicol). Además, el parche (Ejemplo comparativo 19) que tiene una alta relación en masa de butilenglicol con respecto a masa de monooleato de poli(etilenglicol) tenía mala capacidad de retención de forma de la capa de agente adhesivo, y era difícil de usar como un parche.

Además, la Tabla 7 muestra los resultados de la prueba de permeación de la piel (24 horas), la prueba de evaluación de la adhesividad, la prueba de evaluación del dolor durante el desprendimiento y la prueba de evaluación de la estabilidad realizadas en los parches obtenidos en el Ejemplo comparativo 1, y los Ejemplos 2 a 3, 8, y 10 a 15.

[Tabla 7]

|  | Ejemplo 2  | Ejemplo 3  | Ejemplo 8  | Ejemplo 10 | Ejemplo 11  |
|--|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ ) | -          | -          | 32,1       | 42,0       | -           |
| Adhesividad inicial  | 4,4        | 4,3        | -          | 4,4        | 4,0         |
| Adhesividad a las 12 horas   | 4,2        | 4,1        | -          | 3,9        | 3,9         |
| Evaluación del dolor durante el desprendimiento  | 3,7        | 3,7        | -          | 4,1        | 3,8         |
| Cantidad de diclofenaco sódico restante (% en masa)                                    | -          | -          | -          | 95,4       | 96,3        |
|  | Ejemplo 12 | Ejemplo 13 | Ejemplo 14 | Ejemplo 15 | Ej. comp. 1 |
| Cantidad de permeación de la piel acumulada ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24 \text{ h}$ ) | -          | -          | -          | -          | 20,5        |
| Adhesividad inicial  | 4,2        | -          | -          | -          | 3,5         |
| Adhesividad a las 12 horas   | 3,8        | -          | -          | -          | 3,3         |
| Evaluación del dolor durante el desprendimiento  | 4,1        | -          | -          | -          | 3,0         |
| Cantidad de diclofenaco sódico restante (% en masa)                                    | 95,0       | 95,3       | 93,5       | 92,0       | 95,6        |

Como es evidente de los resultados de la prueba de evaluación del dolor durante el desprendimiento mostrados en la Tabla 7, se encontró que el dolor durante el desprendimiento del parche de la presente invención era suficientemente reducido. Además, se mostró por la prueba de permeación de la piel (24 horas) y la prueba de adhesividad que los parches de la presente invención tenían excelente permeabilidad en la piel y excelente 5 adhesividad. Además, se encontró que los parches de la presente invención eran de estabilidad excelente, y la descomposición del fármaco se suprimió suficientemente.

Aplicabilidad industrial

- 10 Como se ha descrito anteriormente, según la presente invención, es posible proporcionar un parche que proporcione dolor reducido durante el desprendimiento y menos irritación a la piel, y que tenga una excelente permeabilidad de diclofenaco en la piel y una excelente adhesividad.

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche que comprende una capa de soporte y una capa de agente adhesivo, en el que la capa de agente adhesivo contiene diclofenaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, glicerina, 5 butilenglicol y monooleato de poli(etilenglicol), y una relación en masa entre el butilenglicol y el monooleato de poli(etilenglicol) (masa de butilenglicol:masa de monooleato de poli(etilenglicol)) que es de 1:1 a 4:1.
2. El parche según la reivindicación 1, en el que 10 un contenido de butilenglicol es del 4 al 18 % en masa con respecto a una masa total de la capa de agente adhesivo.
3. El parche según la reivindicación 1 ó 2, en el que un contenido de monooleato de poli(etilenglicol) es del 2,5 al 7,5 % en masa con respecto a una masa total de la 15 capa de agente adhesivo.
4. El parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa de agente adhesivo contiene además sulfito de sodio.
- 20 5. El parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que un número promedio de moles de grupos oxietileno añadido en el monooleato de poli(etilenglicol) es de 2 a 10.
6. El parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el butilenglicol es 1,3-butilenglicol.