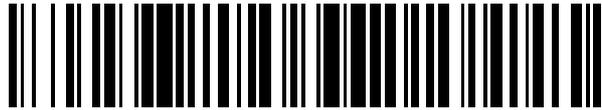


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 949**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2013 PCT/JP2013/066574**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191128**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2013 E 13807634 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2865378**

54 Título: **Parche para la piel**

30 Prioridad:

20.06.2012 JP 2012138802

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HATANAKA EISUKE;
TAKADA YASUNORI;
TERAHARA TAKAAKI y
HIGO NARUHITO

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 656 949 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 para la piel

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un parche.

5 [Antecedentes de la técnica]

Aunque el diclofenaco es un excelente agente antiinflamatorio analgésico no esteroideo, existe el problema de que hay casos en los que muestra efectos secundarios tales como trastornos gastrointestinales cuando se administra por vía oral. Por este motivo, se han desarrollado una variedad de agentes tópicos para uso externo cuyos componentes eficaces son el diclofenaco y se han comercializado parches que comprenden diclofenaco sódico como fármacos para la aplicación tópica de analgésicos en Japón.

10 Sin embargo, aunque estos parches se caracterizan por una buena permeabilidad a través de la piel del diclofenaco, su aplicación se limita a uso antiinflamatorio, analgésico de manera tópica. En contraposición a las preparaciones convencionales para aplicación tópica que están disponibles comercialmente, si es posible contener diclofenaco a altas concentraciones de manera estable, para tener una capacidad de liberación y permeabilidad a través de la piel superiores del fármaco, y para hacer que la concentración en sangre de diclofenaco en los sujetos de administración sea alta a los mismos niveles que los obtenidos mediante la administración oral mencionada anteriormente o administración con supositorios, posiblemente se mostrará eficacia frente a trastornos sistémicos (como antiinflamatorios analgésicos, antipiréticos o similares). Por tanto, se desea el desarrollo de tales parches novedosos que comprenden diclofenaco y/o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15 Además, existen muchos casos en los que el diclofenaco comprendido en parches que están en el mercado o que están desarrollándose se usa en forma de una sal farmacológicamente aceptable, particularmente una sal de sodio desde los puntos de vista de mejorar su estabilidad, suprimir la reducción de las propiedades físicas (intensidad, elasticidad, durabilidad, adhesividad, y similares) de las capas de adhesivo de los parches, disminuir la irritación a la piel, etc. Sin embargo, el diclofenaco sódico apenas es soluble en éter pero es relativamente soluble en agua; puesto que su capacidad de absorción percutánea es insuficiente, se han tomado una variedad de medidas.

20 Por ejemplo, en la solicitud de patente japonesa no examinada n.º Sho 61-280426 (documento de patentes 1), se describe que usando un ácido orgánico tal como ácido cítrico en combinación con diclofenaco sódico para que estén comprendidos en la capa de material adhesivo sensible a la presión de un parche con antiinflamatorio analgésico, se mejoran la solubilidad y permeabilidad a través de la piel del diclofenaco sódico en el parche. Además, en la solicitud de patente japonesa no examinada n.º Sho 62-181226 (documento de patentes 2), se describe que usando un glicol además de un ácido orgánico tal como ácido cítrico en combinación con diclofenaco sódico para que estén comprendidos en la base de un parche con antiinflamatorio analgésico, se mejoran la solubilidad y permeabilidad a través de la piel del diclofenaco sódico en el parche. Además, en la solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2002-338462 (documento de patentes 3), se describe que combinando y componiendo el diclofenaco sódico, un ácido orgánico tal como ácido cítrico, pirrolidona o un derivado de la misma, y un éster de ácido alifático de alcohol polivalente en la base de una cataplasma adhesiva, el diclofenaco sódico se solubiliza de manera estable en la base para mejorar la capacidad de liberación de la cataplasma y la capacidad de absorción percutánea.

[Lista de citas]

[Bibliografía de patentes]

40 [PTL 1] Solicitud de patente japonesa no examinada n.º Sho 61-280426

[PTL 2] Solicitud de patente japonesa no examinada n.º Sho 62-181226

[PTL 3] Solicitud de patente japonesa no examinada n.º 2002-338462

[Sumario de Invención]**[Problema técnico]**

45 Tal como se describió anteriormente, se mejorará la permeabilidad a través de la piel o similar de diclofenaco sódico en parches gracias a la adición de ácidos orgánicos tales como ácido cítrico. Sin embargo, como resultado de los estudios realizados por los presentes inventores, ha quedado claro que simplemente componiendo diclofenaco sódico y ácido cítrico, la cristalización dependiente del tiempo de diclofenaco o diclofenaco sódico da como resultado las capas de adhesivo de los parches, tal como se mostrará en los ejemplos que van a mencionarse más adelante.

50 Por tanto, puesto que la cristalización dependiente del tiempo de diclofenaco o diclofenaco sódico da como resultado los parches con antiinflamatorio analgésico descritos en los documentos de patentes 1-3, estos parches con antiinflamatorio analgésico no son suficientes desde el punto de vista de que el diclofenaco sódico está comprendido de manera estable en las capas de adhesivo a altas concentraciones; por consiguiente, no se esperaba su eficacia

frente a síntomas sistémicos (como antiinflamatorio analgésico, antipirético o similar) mediante la administración percutánea de diclofenaco.

La presente invención se ha realizado en vista de los problemas descritos anteriormente de la técnica anterior y un objeto de la presente invención es proporcionar un parche en el que se suprime la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico y que es excelente en cuanto a la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco.

[Solución al problema]

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios serios para lograr el objeto descrito anteriormente, y por consiguiente han revelado que entre una variedad de solubilizantes, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, polietilenglicol y dipropilenglicol son excelentes en cuanto al poder de solubilización para diclofenaco sódico y diclofenaco. Especialmente, han encontrado que cuando se usa un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno como capa de adhesivo de un parche, el dimetilsulfóxido presenta una excelente permeabilidad a través de la piel incluso para diclofenaco sódico con baja permeabilidad a través de la piel.

Sin embargo, cuando se añadió dimetilsulfóxido en la capa de adhesivo, la solubilidad del diclofenaco sódico durante el periodo inicial de la producción fue buena pero se formaron cristales de manera dependiente del tiempo. De manera similar al ácido cítrico tal como se mencionó anteriormente, el dimetilsulfóxido solo era inadecuado para su uso en parches como solubilizante del diclofenaco sódico.

Sin embargo, los presentes inventores han llevado a cabo además estudios serios para lograr el objeto descrito anteriormente, y por consiguiente han encontrado que cuando está comprendido diclofenaco sódico en la capa de adhesivo de un parche, puede suprimirse la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico usando dimetilsulfóxido como solubilizante y además incluyendo ácido cítrico a una razón en masa predeterminada en relación con el diclofenaco sódico. Los presentes inventores también han revelado que el parche dotado de una capa de adhesivo que comprende diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico a una razón en masa predeterminada también tiene excelente permeabilidad a través de la piel en comparación con parches convencionales que comprenden ácido cítrico y diclofenaco sódico. Además, los presentes inventores han encontrado adicionalmente que el parche que usa dimetilsulfóxido como solubilizante presenta una fuerte irritación de la piel pero que esta irritación se reduce mediante el uso combinado de ácido cítrico y han completado la presente invención.

Específicamente, el parche de la presente invención es un parche que comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo, en el que la capa de adhesivo comprende diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico; la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el ácido cítrico (masa de diclofenaco sódico : masa de ácido cítrico) es de 1:0,15 a 1:0,45; y la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el dimetilsulfóxido (masa de diclofenaco sódico : masa de dimetilsulfóxido) es de 1:0,75 a 1.2. Además, la capa de adhesivo preferiblemente comprende además ácido oleico.

[Efectos ventajosos de la invención]

Según la presente invención, será posible proporcionar un parche en el que se suprime la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico, la irritación de la piel es menor y la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco es excelente.

[Brief Descripción de Dibujos]

[Figura 1] La figura 1 es un gráfico que muestra las solubilidades de diclofenaco frente a una variedad de disolventes.

[Figura 2] La figura 2 es un gráfico que muestra las solubilidades de diclofenaco sódico frente a una variedad de disolventes.

[Figura 3] La figura 3 es un gráfico que muestra los cambios dependientes del tiempo de las cantidades acumuladas de permeación a través de la piel de diclofenaco en la piel de ratones sin pelo a los que se adhieren parches que contienen diclofenaco sódico.

[Figura 4] La figura 4 es un gráfico que muestra los cambios dependientes del tiempo de las cantidades acumuladas de permeación a través de la piel de diclofenaco en la piel de seres humanos a los que se adhieren parches que contienen diclofenaco sódico.

[Figura 5] La figura 5 es un gráfico que muestra los resultados que se predijeron usando un software de simulación con respecto al cambio dependiente del tiempo de la concentración en sangre cuando se adhirió una lámina de un parche según la presente invención (ejemplo 2) a la piel, y los cambios dependientes del tiempo de las concentraciones en sangre cuando se administraron por vía oral agentes orales que contienen diclofenaco sódico [comprimido de VOLTAREN (marca registrada) y cápsula SR de VOLTAREN (marca registrada)].

[Figura 6] La figura 6 es un gráfico que muestra los resultados que se predijeron usando un software de simulación

con respecto al cambio dependiente del tiempo de la concentración en sangre cuando se adhirieron dos láminas del parche según la presente invención (ejemplo 2) a la piel, y los cambios dependientes del tiempo de las concentraciones en sangre cuando se administraron por vía oral agentes orales que contienen diclofenaco sódico [comprimido de VOLTAREN (marca registrada) y cápsula SR de VOLTAREN (marca registrada)].

- 5 [Figura 7] La figura 7 es un gráfico que muestra los resultados que se predijeron usando un software de simulación con respecto al cambio dependiente del tiempo de la concentración en sangre cuando se adhirieron tres láminas del parche según la presente invención (ejemplo 2) a la piel, y los cambios dependientes del tiempo de las concentraciones en sangre cuando se administraron por vía oral agentes orales que contienen diclofenaco sódico [comprimido de VOLTAREN (marca registrada) y cápsula SR de VOLTAREN (marca registrada)].
- 10 [Figura 8] La figura 8 es un gráfico que muestra los resultados de la capacidad de liberación de agua con respecto a parches que contienen diclofenaco sódico (ejemplos 5-9 y ejemplos comparativos 10 y 11) que se han analizado.

[Descripción de realizaciones]

A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención en detalle basándose en realizaciones preferidas de la misma.

- 15 Un parche de la presente invención comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo formadas en una(s) superficie(s) (normalmente sobre una superficie) de la capa de soporte y comprende diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico en la capa de adhesivo.

En primer lugar, se describirá la capa de adhesivo según la presente invención. La capa de adhesivo que se usa en la presente invención se forma normalmente sobre una superficie de la capa de soporte y permite su adhesión a la piel, y es una capa que comprende un adhesivo que tiene adhesividad sensible a la presión y diclofenaco sódico para que se absorba por vía percutánea.

El diclofenaco sódico según la presente invención es un fármaco de tipo no esteroideo que tiene acción antiinflamatoria, analgésica y es un compuesto que también se denomina 2-[2,6-diclorofenil]amino]fenilacetato de sodio.

- 25 En el parche de la presente invención, puede ajustarse el contenido del diclofenaco sódico así mencionado, según sea apropiado, dependiendo del propósito de la terapia. Sin embargo, es generalmente del 1 al 20% en masa en relación con la masa total de la capa de adhesivo: es preferiblemente del 2 al 10% en masa desde los puntos de vista de que se manifieste fácilmente el efecto terapéutico y que puedan obtenerse fácilmente propiedades adhesivas preferibles.

- 30 Puesto que el parche de la presente invención comprende dimetilsulfóxido y ácido cítrico en la capa de adhesivo, suprime la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico y puede comprender de manera estable diclofenaco sódico a una alta concentración (el 3% en masa o mayor en relación con la masa total de la capa de adhesivo). Además, puesto que la capacidad de liberación de fármaco (capacidad de liberación de agua) desde la capa de adhesivo es alta, el parche de la presente invención puede ejercer la excelente permeabilidad a través de la piel del diclofenaco. Además, puesto que el parche de la presente invención comprende dimetilsulfóxido y ácido cítrico en la
- 35 capa de adhesivo, puede reducir la irritación de la piel.

El contenido del dimetilsulfóxido es preferiblemente del 1 al 15% en masa, y más preferiblemente, del 3 al 10% en masa en relación con la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido del dimetilsulfóxido es menor que el límite inferior, tienden a precipitar fácilmente cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico. Por otra parte, si se supera el límite superior, tiende a reducirse la fuerza adhesiva o cohesión de la capa de adhesivo.

El ácido cítrico según la presente invención puede ser anhídrido de ácido cítrico, ácido cítrico hidratado, o estar en forma de un citrato (tal como citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de magnesio o citrato de calcio). El contenido de tal ácido cítrico es preferiblemente del 0,15 al 9% en masa, y más preferiblemente, del 0,25 al 5% en masa en relación con la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido del ácido cítrico es menor que el límite inferior, tienden a precipitar fácilmente los cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico, mientras que tiende a ser mayor la irritación de la piel. Por otra parte, si se supera el límite superior, tienden a precipitar los cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico, mientras que tiende a reducirse con el tiempo el contenido de diclofenaco sódico.

Además, en la capa de adhesivo según la presente invención, se requiere que la razón en masa entre diclofenaco sódico y el ácido cítrico (masa de diclofenaco sódico : masa de ácido cítrico) sea de 1:0,15 a 1:0,45, y sea preferiblemente, de 1:0,15 a 1:0,30; se requiere que la razón molar entre el diclofenaco sódico y el ácido cítrico sea de 1:0,25 a 1:0,75. Si la razón de la masa del ácido cítrico con respecto a la masa del diclofenaco sódico es menor que el límite inferior, tienden a precipitar los cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico, mientras que tiende a obtenerse de manera poco probable la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco terapéuticamente eficaz. Por otra parte, aunque se supere el límite superior, tienden a precipitar los cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico.

- 55 Además, en la capa de adhesivo según la presente invención, se requiere que la razón en masa entre el diclofenaco

sódico y el dimetilsulfóxido (masa de diclofenaco sódico : masa de dimetilsulfóxido) sea de 1:0,75 a 1:2. Si la razón de la masa del dimetilsulfóxido con respecto a la masa del diclofenaco sódico es menor que el límite inferior, tiende a reducirse la capacidad de liberación de fármaco (capacidad de liberación de agua) de la capa de adhesivo, mientras que tienden a precipitar fácilmente los cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico. Por otra parte, si se supera el límite superior, tiende a ser poco probable que se obtenga suficiente fuerza adhesiva a la piel o similar.

Además, en la capa de adhesivo según la presente invención, puede ajustarse el contenido total del ácido cítrico y el dimetilsulfóxido, según sea apropiado, dependiendo de la cantidad del diclofenaco sódico. Sin embargo, es preferiblemente del 0,5 al 20% en masa, y más preferiblemente, del 1 al 15% en masa con relación a la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido total es menor que el límite inferior, tiende a reducirse la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco, mientras que tienden a precipitar fácilmente los cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico. Por otra parte, si se supera el límite superior, tiende a obtenerse de manera poco probable la fuerza adhesiva o cohesión del adhesivo.

La capa de adhesivo según la presente invención comprende además ácido oleico preferiblemente desde el punto de vista de mejorar adicionalmente la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco. Además, el contenido de ácido oleico es preferiblemente del 1 al 10% en masa en relación con la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido total es menor que el límite inferior, tiende a reducirse la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco y tiende a reducirse fácilmente el efecto terapéutico. Por otra parte, si se supera el límite superior, tiende a reducirse la fuerza adhesiva o cohesión del adhesivo.

Además, no hay ninguna limitación particular para un adhesivo que está comprendido en la capa de adhesivo según la presente invención y que tiene cohesividad sensible a la presión. Los ejemplos incluyen adhesivos de tipo caucho, adhesivos de tipo acrílico, adhesivos de tipo poliuretano, adhesivos de tipo silicona, hidrogeles que se componen de polímeros solubles en agua, o mezclas de estos. Además, según sea necesario, un agente de pegajosidad, un plastificante y otros aditivos pueden estar comprendidos en la capa de adhesivo.

El adhesivo de tipo caucho así mencionado es una composición de adhesivo no acuosa o anhidra que consiste principalmente en un caucho natural y/o caucho sintético. Los ejemplos de tal caucho sintético incluyen poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, copolímeros de bloque de estireno-butadieno-estireno, copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno, cauchos de estireno-butadieno y cauchos de estireno-isopreno. Puede usarse solo uno de estos, o pueden usarse en combinación una pluralidad de estos. De estos, desde los puntos de vista de que se potencie la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco y que también se potencie la cohesión del parche de la presente invención, se prefieren los copolímeros de bloque de estireno-isopreno-estireno y/o poliisobutileno.

Además, el contenido total del caucho natural y/o el caucho sintético es preferiblemente del 10 al 40% en masa, y más preferiblemente, del 15 al 35% en masa en masa con relación a la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido total es menor que el límite inferior, tiende a reducirse la cohesión del adhesivo y tienden a aumentar los restos de adhesivo. Por otra parte, si se supera el límite superior, tiende a aumentar la cohesión del adhesivo y tiende a reducirse la fuerza adhesiva, y además, tiende a reducirse la productividad del parche.

Además, como adhesivo de tipo acrílico así mencionado, se mencionan, por ejemplo, adhesivos obtenidos mediante polimerización o copolimerización de al menos un miembro de ácido (met)acrílico, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hidroxietilo, y similares. Además, como adhesivo de tipo poliuretano así mencionado, puede usarse un adhesivo de poliuretano de tipo alifático o un adhesivo de poliuretano de tipo aromático, por ejemplo. Adicionalmente, como adhesivo de tipo silicona así mencionado, puede usarse el que consiste principalmente en un caucho de silicona tal como polidimetilsiloxano, polimetilvinilsiloxano, o polimetilfenilsiloxano, por ejemplo. Además, como hidrogel así mencionado que consiste en un polímero soluble en agua, puede usarse el que consiste principalmente en gelatina, carragenanos, hidroxietilcelulosa o similar.

Además, los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen ésteres de colofonia, ésteres de colofonia hidrogenados, colofonias con maleato, resinas de hidrocarburos saturados alicíclicos y resinas terpénicas. Entre estos, se prefieren las resinas de hidrocarburos saturados alicíclicos, los ésteres de colofonia hidrogenados y las resinas terpénicas desde los puntos de vista de que la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco sea alta, la irritación de la piel sea baja y también puedan obtenerse fácilmente propiedades de adhesión preferibles. Además, como agente de pegajosidad, se mencionan ESTER GUM A, AA-G, H o HP (nombres comerciales; Arakawa Chemical Industries, Ltd.), HARIESTER-L, S, o P (nombres comerciales; Arakawa Chemical Industries, Ltd.), PINECRYSTAL KE-100 (nombre comercial; Arakawa Chemical Industries, Ltd.), KE-311 (nombre comercial; Arakawa Chemical Industries, Ltd.), HERCOLYN D (nombre comercial; Riken Hercules K. K.), FORAL 85 ó 105 (nombre comercial; Riken Hercules K. K.), STEBELITE ESTER 7 ó 10 (nombre comercial; Riken Hercules K. K.), PENTALYN 4820 ó 4740 (nombre comercial; Riken Hercules K. K.), ARKON P-85 o P-100 (nombres comerciales; Arakawa Chemical Industries, Ltd.) y YS RESIN (nombre comercial; Yasuhara Chemical Co. Ltd.). Además, puede usarse sola una clase de tales agentes de pegajosidad, o pueden usarse en combinación dos o más clases.

Además, el contenido total del agente de pegajosidad es preferiblemente del 5 al 60% en masa, y más preferiblemente, del 10 al 50% en masa con relación a la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido total es menor que el límite inferior, tienden a reducirse la fuerza adhesiva y la capacidad de adhesión a la piel durante un

periodo prolongado. Por otra parte, si se supera el límite superior, tienden a reducirse la capacidad de absorción percutánea del diclofenaco y la propiedad de conservación de la forma, y además, tienden a aumentar el dolor al desprender un parche, el exantema cutáneo, la adhesividad y similares.

5 Además, como plastificante, se mencionan aceites basados en el petróleo (tales como aceites procesados basados en parafina, aceites procesados basados en naftaleno o aceites de proceso de base aromática), escualano, escualeno, aceites de base vegetal (tales como aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol y aceite de cacahuete), ésteres de ácidos dibásicos (tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo), y cauchos líquidos (tales como polibuteno líquido y isopreno líquido). Puede usarse sola una clase de estos, o pueden usarse en combinación dos o más clases. Además, como plastificante, se prefieren la parafina
10 líquida y el polibuteno líquido desde el punto de vista de que tiende a mejorar adicionalmente la capacidad de adhesión a la piel.

Además, el contenido total del plastificante es preferiblemente del 7 al 70% en masa, y más preferiblemente, del 10 al 60% en masa con relación a la masa total de la capa de adhesivo. Si el contenido total es menor que el límite inferior, tienden a reducirse la fuerza adhesiva, la capacidad de absorción percutánea del diclofenaco y la capacidad de dispersión del diclofenaco sódico. Por otra parte, si se supera el límite superior, tienden a reducirse la cohesión y la propiedad de conservación de la forma, y tienden a aumentar el dolor al desprender un parche, la adhesividad y similares.

La capa de adhesivo según la presente invención puede contener además, según sea necesario, un antioxidante (tal como ácido ascórbico, galato de propilo, butilhidroxianisol, dibutilhidroxitolueno (BHT), ácido nor-dihidroguayarático, tocoferol y acetato de tocoferol), un absorbente de ultravioleta (tal como ácido p-aminobenzoico, un p-aminobenzoato, p-dimetilaminobenzoato de amilo, un salicilato, antranilato de metilo, umbeliferona, esculina, cinamato de bencilo, cinoxato, guayazuleno, ácido urocánico, 2-(2-hidroxi-5-metilfenil)benzotriazol, 4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, octabenzona, dioxibenzona, dihidroxidimetoxibenzofenona, sulisobenzona, benzorresorcinol, p-aminobenzoato de octildimetilo y p-metoxicinamato de etilhexilo), un agente antibacteriano (tal como p-hidroxibenzoato, ácido benzoico, benzoato, ácido sórbico, sorbato, deshidroacetato, 4-isopropil-3-metilfenol, 2-isopropil-5-metilfenol, hinokitilol, cresol, 2,4,4-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, 3,4,4'-triclorocarbanuro y clorobutanol), una carga (tal como hidróxido de aluminio, silicato de aluminio hidratado, caolín, óxido de aluminio, talco, óxido de zinc, sílice hidratada, carbonato de magnesio, hidrogenofosfato de calcio, silicato de magnesio, tierras de diatomeas, anhídrido de ácido silícico, bentonita, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de potasio, estearato de magnesio y estearato de zinc), un agente refrescante, un perfume, etc.

La capa de adhesivo según la presente invención es una capa que comprende los componentes descritos anteriormente y puede ser una única capa que tiene una única composición o una multicapa en la que se laminan una pluralidad de capas que tienen diferentes composiciones. El grosor de tal capa de adhesivo es normalmente de 10 a 500 μm , y preferiblemente, de 30 a 300 μm desde el punto de vista de que se obtengan fácilmente la capacidad de adhesión a la piel y una buena idoneidad de producción deseables.

A continuación, se describirá una capa de soporte según la presente invención. La capa de soporte que va a usarse en la presente invención es para retener la capa de adhesivo descrita anteriormente. Puede usarse una película, una lámina, un producto poroso similar a una lámina, un producto de espumación similar a una lámina, un material textil, un material textil tejido, un material textil no tejido compuesto por una resina sintética, incluyendo polietileno, polipropileno, polibutadieno, un copolímero de etileno-acetato de vinilo, un copolímero de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, poli(cloruro de vinilo), una poliamida, un poliéster, nailon, un derivado de celulosa y un poliuretano, así como papel o un material laminado de los anteriores. De estos, desde el punto de vista de que se asegure más fácilmente la capacidad de adhesión de un parche a la piel, se prefiere uno que tenga elasticidad tal como un material textil tejido; desde el punto de vista de una fácil manipulación del parche, se prefiere uno que tenga capacidad de autosoporte (tal como una película o un producto de espumación similar a una lámina). El grosor de tal capa de soporte es preferiblemente de 10 a 1500 μm .

Hasta ahora, se han descrito realizaciones preferidas de la capa de adhesivo y la capa de soporte que comprende el parche de la presente invención. El parche de la presente invención puede comprender además una capa de revestimiento desprendible para cubrir y proteger una superficie de la capa de adhesivo hasta que se use el parche. No está particularmente limitado el material de la capa de revestimiento desprendible, pero se prefiere usar un material en láminas compuesto por un poliéster, polipropileno, polietileno, papel, o un material laminado de los anteriores, que se ha sometido a tratamiento para conferir capacidad de liberación (por ejemplo, tratamiento con silicona). Además, el grosor de tal capa de revestimiento desprendible es preferiblemente de 25 a 150 μm .

Además, puede establecerse habitualmente el área del parche de la presente invención dentro de cualquier intervalo de 1 a 1000 cm^2 y no está particularmente limitada siempre que pueda obtenerse la cantidad de permeación a través de la piel de diclofenaco que es terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se prefiere un área de 50 a 200 cm^2 desde el punto de vista de que la fuerza adhesiva sea suficiente para facilitar la adhesión y que no permita que se desprenda cuando se asegure la adhesión.

Además, el parche de la presente invención puede suprimir la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico y

puede comprender de manera estable diclofenaco sódico a una alta concentración (el 3% en masa o mayor en relación con la masa total de la capa de adhesivo). Además, puesto que la capacidad de liberación de fármaco (capacidad de liberación de agua) desde la capa de adhesivo es alta, el parche de la presente invención permite que se absorba por vía percutánea una mayor cantidad de diclofenaco de lo que permitirían los parches ya existentes.

5 Específicamente, tal como se mostrará en los ejemplos que van a mencionarse más adelante, puede administrarse una gran cantidad de diclofenaco a $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ o más (concentración en sangre) como cantidad acumulada de permeación que es equivalente a la parte de 24 horas desde el inicio de la medición, al cuerpo en una prueba de permeabilidad a través de la piel humana.

El parche de la presente invención puede producirse empleando, según sea apropiado, un método conocido para producir un parche, sin ninguna limitación particular. Por ejemplo, diversos componentes distintos del diclofenaco sódico que componen la capa de adhesivo se mezclan en primer lugar en sus proporciones predeterminadas con calentamiento bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno, y luego después de añadirse diclofenaco a la misma en una proporción predeterminada, además se lleva a cabo agitación para obtener un producto solubilizado uniformemente. A continuación, el producto solubilizado así obtenido se aplica directamente sobre superficie(s) de una capa de soporte (normalmente sobre una superficie) a un grosor predeterminado siguiendo un método habitual para formar una capa de adhesivo. Posteriormente, después de cubrirse una superficie de la capa de adhesivo, que es opuesta a la capa de soporte, con la capa de revestimiento desprendible y cortarse para dar una forma predeterminada, puede obtenerse mediante lo mismo el parche de la presente invención. Alternativamente, después de aplicarse en primer lugar el producto solubilizado sobre una superficie de una capa de revestimiento desprendible a un grosor predeterminado para formar una capa de adhesivo, se transfiere por compresión una capa de soporte sobre una superficie de la capa de adhesivo que es opuesta a la capa de revestimiento desprendible y se corta para dar una forma predeterminada, mediante lo cual puede obtenerse el parche de la presente invención.

Además, los diversos componentes y el diclofenaco sódico pueden añadirse a un disolvente orgánico tal como hexano, tolueno y acetato de etilo de modo que pueden lograrse sus proporciones predeterminadas, y agitarse para obtener un producto solubilizado uniforme (una composición de capa de adhesivo). Luego, se aplica este producto solubilizado sobre una superficie de una capa de soporte a un grosor predeterminado y se seca con un secador o similar, y se elimina el disolvente orgánico mediante evaporación para formar una capa de adhesivo. Posteriormente, después de cubrirse una superficie de la capa de adhesivo, que es opuesta a la capa de soporte, con una capa de revestimiento desprendible y cortarse para dar una forma predeterminada, puede obtenerse mediante lo mismo el parche de la presente invención. Alternativamente, el producto solubilizado se aplica en primer lugar sobre una superficie de una capa de revestimiento desprendible a un grosor predeterminado, se seca con un secador o similar, y se elimina el disolvente orgánico mediante evaporación para formar una capa de adhesivo. Después de eso, se transfiere por compresión una capa de soporte sobre una superficie de la capa de adhesivo que es opuesta a la capa de revestimiento desprendible y se corta para dar una forma predeterminada, mediante lo cual puede obtenerse el parche de la presente invención.

[Ejemplos]

A continuación en el presente documento, se describirá la presente invención más específicamente basándose en ejemplos y ejemplos comparativos; sin embargo, la presente invención no ha de limitarse a los ejemplos a continuación. Obsérvese que se realizaron una evaluación de la cristalización, una prueba de irritación de la piel, una prueba de permeación a través de la piel, una prueba de liberación de agua, y una prueba de fuerza adhesiva con parches obtenidos en los ejemplos y los ejemplos comparativos, respectivamente, según los métodos mostrados a continuación.

(Evaluación de la cristalización)

Se permitió que estuviese en reposo cada parche y se almacenó a 60°C durante dos semanas. Posteriormente, se observaron a simple vista los estados de cristales de diclofenaco y diclofenaco sódico que precipitaron en un área predeterminada de una superficie de la capa de adhesivo para cada parche o con un microscopio óptico y se evaluaron basándose en los índices de tres fases que representan a continuación los estados de cristalización.

0: sin cristalización en la superficie de la capa de adhesivo

1: cristalización observada de manera difusa en la superficie de la capa de adhesivo

2: cristalización observada en la mayor parte de la superficie de la capa de adhesivo

(Prueba de irritación de la piel)

Se adhirió un parche que se había cortado a un tamaño de 3 cm^2 y del que se había retirado una capa de revestimiento desprendible a la piel de la parte de la espalda de cada uno de 6 sujetos (individuos sanos). Luego, después de transcurrir 24 horas de adhesión, se desprendió el parche y se observó visualmente el cambio de la piel en el sitio de la adhesión después de 24 horas además. Se realizó la puntuación mediante referencia a los índices de cuatro fases a continuación, y se determinó un promedio de estas puntuaciones, mediante lo cual se evaluó la irritación de la piel irritación de cada parche.

0: sin eritema

1: eritema mínimo

2: eritema definido

3: eritema de medio a intenso

5 (Prueba de permeación a través de la piel)

Se desprendió la piel del lomo de un ratón sin pelo y se montó en una celda de flujo directo del tipo de Franz en la que se hizo circular agua caliente a 32°C a través de su parte periférica exterior, de modo que se conformó el lado de la dermis de la piel al lado de cámara receptora. A continuación, se adhirió un parche que se había cortado a un tamaño de 3 cm² y del que se había retirado una capa de revestimiento desprendible al lado córneo de esta piel. Se hizo que fluyese una disolución de tampón fosfato (pH 7,4) en la cámara receptora de la celda de flujo directo a una velocidad de flujo de 5 ml/h, y se recogieron líquidos de muestra desde la cámara receptora cada 3 a 4 horas durante la parte de 24 horas desde el inicio de la medición. Se midió cada uno de los líquidos de muestra recogidos para determinar la concentración del fármaco (diclofenaco) mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). A partir de los valores de medición obtenidos, se determinó la cantidad de permeación a través de la piel (F; 10 µg/cm²/h) del fármaco por hora según la siguiente ecuación:

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

Se sumaron las cantidades de permeación a través de la piel obtenidas del fármaco para determinar una cantidad acumulada de permeación a través de la piel (µg/cm²) del fármaco. Obsérvese que puede entenderse que un parche con un gran valor de la cantidad acumulada de permeación a través de la piel es excelente en cuanto a la permeabilidad a través de la piel del fármaco. 20

Se adhirió un parche que se había cortado a un tamaño de 3 cm² y del que se había retirado una capa de revestimiento desprendible al lado de estrato córneo de una piel humana extraída de un cadáver y con un grosor de 500 µm usando un dermatomo. Luego, se determinó la cantidad acumulada de permeación a través de la piel de cada parche para la piel humana de manera a similar a la prueba de permeación usando la piel del lomo de un ratón sin pelo. 25

(Prueba de liberación de agua)

Se llevó a cabo una prueba en las condiciones descritas a continuación según la prueba de liberación de agua usando un cilindro rotatorio tal como se describe en el método de prueba de liberación de la Farmacopea de los EE.UU.. Específicamente, se fijó un parche que se había cortado a un tamaño de 3 cm² y del que se había retirado una capa de revestimiento desprendible al cilindro en su lado de capa de soporte con un adhesivo. Se realizó la prueba en las condiciones siguiente: líquido de prueba: una disolución de tampón fosfato (PBS) con pH 7,4; temperatura del líquido: 32°C; distancia entre el extremo inferior del cilindro y la cara interior inferior del recipiente: 25 mm; número de revoluciones: 50 rpm. Se recogieron líquidos de muestra desde el inicio de la prueba, 1 hora, 3 horas, 6 horas y 24 horas después de eso, y se cuantificaron las cantidades de diclofenaco liberado mediante el método de HPLC y se determinaron como porcentajes las tasas de liberación en relación con el contenido teórico. 30 35

(Prueba de fuerza adhesiva (Prueba de desprendimiento))

Se adhirió un parche que se había cortado a un tamaño de 1 cm (de ancho) x 4 cm y del que se había retirado una capa de revestimiento desprendible a un tablero de prueba de baquelita limpio con una capa de adhesivo del parche siendo su lado inferior y se adhirió por presión con un rodillo al mismo desde por encima de la capa de soporte. Aproximadamente treinta minutos después de la adhesión por presión, se puso en una máquina de ensayos de tracción de tipo Instron (fabricada por A and D Co. Ltd; nombre comercial: "TENSILON"), y se midió la fuerza (gf) requerida para el desprendimiento a 180° a 300 mm/min. 40

(Ejemplos comparativos 1 y 2)

En primer lugar, se pesaron los componentes enumerados en la tabla 1 de modo que fuesen porcentajes en masa predeterminados respectivamente, se mezclaron adicionalmente después de la adición de tolueno, y se disolvieron o dispersaron para obtener composiciones de capa de adhesivo. A continuación, se aplicaron sobre superficies de un solo lado de los revestimientos desprendibles (película de PET tratada con silicona), y después de secar, se cubrieron superficies que eran opuestas a los revestimientos desprendibles con capas de soporte (película de PET) y se adhieron por presión, mediante lo cual se obtuvieron parches. Además, se evaluaron los parches obtenidos para determinar la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico; se muestran los resultados en la tabla 1 junto con las composiciones de capa de adhesivo. Además, el valor entre paréntesis representa las partes en masa de cada componente de dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona y dipropilenglicol cuando se hizo que el diclofenaco sódico en la capa de adhesivo de cada ejemplo comparativo fuese una parte en masa. 45 50

[Tabla 1]

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
Diclofenaco sódico	3 (1)	3 (1)
Dimetilsulfóxido	-	-
N-Metil-2-pirrolidona	4 (1,33)	4 (1,33)
Dipropilenglicol	2 (0,67)	2 (0,67)
Ácido cítrico	0,9 (0,3)	1,35 (0,45)
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	15	15
Poliisobutileno	5	5
Parafina líquida	35,1	34,65
Resina de hidrocarburos saturados alifáticos	15	15
Éster de colofonia hidrogenado	15	15
Ácido oleico	5	5
Cristalización después de transcurrir 2 semanas a 60°C	2	2

5 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 1, la cristalización dependiente del tiempo de diclofenaco o diclofenaco sódico dio como resultado la capa de adhesivo del parche cuando sólo se compusieron diclofenaco y ácido cítrico. Por tanto, para realizar una búsqueda de componentes que supriman la cristalización dependiente del tiempo de diclofenaco y diclofenaco sódico y que puedan comprender diclofenaco sódico en la capa de adhesivo a una alta concentración (el 3% en masa o mayor) de diclofenaco, se midieron las solubilidades de diclofenaco y diclofenaco sódico en una variedad de solubilizantes. Se muestran los resultados obtenidos en las figuras 1 y 2.

10 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la figura 1, se solubilizó diclofenaco en dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidona (NMP), polietilenglicol (PEG-400) y dipropilenglicol (DPG) a altas concentraciones de 100 mg/ml o mayores.

Además, tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la figura 2, también se solubilizó diclofenaco sódico en dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dipropilenglicol y polietilenglicol a altas concentraciones de 100 mg/ml o mayores de modo similar a diclofenaco como su forma libre.

15 Sin embargo, aunque no se muestra en la figura, cuando se compuso dimetilsulfóxido en la capa de adhesivo, se reveló que mientras que la solubilidad de diclofenaco sódico es buena en un periodo inicial de la producción, se forman cristales con el tiempo y que dimetilsulfóxido solo no era adecuado para el uso como solubilizante de diclofenaco en el parche de modo similar al ácido cítrico.

(Ejemplos 1-4 y ejemplos comparativos 3 y 4)

20 En primer lugar, se pesaron los componentes enumerados en la tabla 2 de modo que fuesen porcentajes en masa predeterminados respectivamente, se mezclaron adicionalmente después de la adición de tolueno, y se disolvieron o dispersaron para obtener composiciones de capa de adhesivo. A continuación, se aplicaron sobre superficies de un solo lado de los revestimientos desprendibles, y después de secar, se cubrieron superficies que eran opuestas a los revestimientos desprendibles con capas de soporte y se adhirieron por presión, mediante lo cual se obtuvieron parches. Además, se evaluaron los parches obtenidos para la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico; se muestran los resultados en la tabla 2 junto con las composiciones de capa de adhesivo. Además, el valor entre paréntesis representa las partes en masa de cada componente (dimetilsulfóxido o ácido cítrico) cuando se hizo que el diclofenaco sódico en la capa de adhesivo de cada ejemplo o ejemplo comparativo fuese una parte en masa.

[Tabla 2]

	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo comparativo 4
Diclofenaco sódico	5 (1)	5 (1)	5 (1)	4 (1)	3 (1)	5 (1)
Dimetilsulfóxido	7 (1,40)	7 (1,40)	7 (1,40)	3 (0,75)	5 (1,67)	7 (1,40)
Ácido cítrico	0,3 (0,06)	0,75 (0,15)	1,5 (0,30)	1,2 (0,3)	1,35 (0,45)	3 (0,60)
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	15	15	15	15	15	15
Poliisobutileno	5	5	5	5	5	5
Parafina líquida	32,7	32,35	31,5	36,8	35,65	30
Resina de hidrocarburos saturados alifáticos	15	15	15	15	15	15
Éster de colofonia hidrogenado	15	15	15	15	15	15

ES 2 656 949 T3

Ácido oleico	5	5	5	5	5	5
Cristalización después de transcurrir 2 semanas a 60°C	2	1	0	0	1	2

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 2, se suprimió la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico en los parches de la presente invención, que dicho de otro modo son parches (ejemplos 1 a 4) en los que las capas de adhesivo comprenden diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico; la razón en masa del diclofenaco sódico entre el ácido cítrico es de 1:0,15 a 1:0,45; y la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el dimetilsulfóxido (masa de diclofenaco sódico : masa de dimetilsulfóxido) es de 1:0,75 a 1:2. En cambio, en los parches que no comprendían las capas de adhesivo según la presente invención (ejemplos comparativos 3 y 4), los cristales de diclofenaco o diclofenaco sódico precipitaron de manera dependiente del tiempo.

(Ejemplos comparativos 5 a 8)

En primer lugar, se pesaron los componentes enumerados en la tabla 3 de modo que fuesen porcentajes en masa predeterminados respectivamente, se mezclaron adicionalmente después de la adición de tolueno, y se disolvieron o dispersaron para obtener composiciones de capa de adhesivo. A continuación, se aplicaron sobre superficies de un solo lado de los revestimientos desprendibles, y después de secar, se cubrieron superficies que eran opuestas a los revestimientos desprendibles con capas de soporte y se adhirieron por presión, mediante lo cual se obtuvieron parches. Además, se evaluaron los parches obtenidos para determinar la irritación de la piel; se muestran los resultados en la tabla 3 junto con las composiciones de capa de adhesivo. Además, el valor entre paréntesis de la tabla 3 representa las partes en masa de cada componente (dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, dipropilenglicol o ácido cítrico) cuando se hizo que el diclofenaco sódico en la capa de adhesivo de cada ejemplo o ejemplo comparativo fuese una parte en masa.

[Tabla 3]

	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Diclofenaco sódico	-	5 (1)	3 (1)	5 (1)	5 (1)	4 (1)
Diclofenaco	2,79	-	-	-	-	-
Dimetilsulfóxido	5	7 (1,40)	5 (1,67)	-	7 (1,40)	3 (0,75)
N-metil-2-pirrolidona	-	-	-	4 (0,80)	-	-
Dipropilenglicol	-	-	-	3 (0,60)	-	-
Ácido cítrico	-	-	-	-	1,5 (0,30)	1,2 (0,3)
Ácido mesílico	-	0,75 (0,15)	-	-	-	-
Cloruro de amonio	-	-	0,25 (0,08)	-	-	-
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	15	15	15	15	15	15
Poliisobutileno	5	5	5	5	5	5
Parafina líquida	37,21	32,25	36,75	33	31,5	36,8
Resina de hidrocarburos saturados alifáticos	15	15	15	15	15	15
Éster de colofonia hidrogenado	15	15	15	15	15	15
Ácido oleico	5	5	5	5	5	5
Puntuación de irritación de la piel	0,1	2	1	2	0	0

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 3, no se observó irritabilidad de la piel en los parches de la presente invención, que dicho de otro modo son parches (ejemplos 2 y 3) en los que las capas de adhesivo comprenden diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico; la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el ácido cítrico es de 1:0,15 a 1:0,45; y la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el dimetilsulfóxido (masa de diclofenaco sódico : masa de dimetilsulfóxido) es de 1:0,75 a 1:2. En cambio, en los parches que no comprendían las capas de adhesivo que comprenden dimetilsulfóxido así como que comprenden ácido mesílico o cloruro de amonio en lugar de ácido cítrico (ejemplos comparativos 6 y 7), se observó una irritación de la piel más intensa.

Además, como para el parche del ejemplo 2 y un parche que contenía diclofenaco al 1% que estaba disponible comercialmente (ejemplo comparativo 12), se evaluó la permeabilidad a través de la piel de diclofenaco sódico en pieles de ratón. Se muestran los resultados obtenidos en la figura 3. Además, como para los parches del ejemplo 2 y el ejemplo comparativo 12, se evaluó la permeabilidad a través de la piel de diclofenaco sódico en pieles humanas. Se muestran los resultados obtenidos en la figura 4.

Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las figuras 3 y 4, los parches de la presente invención permitieron que permeasen grandes cantidades de diclofenaco por área unitaria a través de cada una de

las pieles de ratón y humanas en comparación con los parches que no comprenden capa de adhesivo según la presente invención.

5 A continuación, basándose en los resultados de la evaluación de la permeabilidad a través de la piel humana tal como se muestra en la figura 4, se predijo la farmacocinética en seres humanos en casos en los que se adhirieron de una a tres láminas del parche del ejemplo 2 (área: 140 cm²) a la piel realizando una convolución de los resultados de la prueba de permeación con el uso de pieles humanas. Además, en los casos de agentes orales que comprenden diclofenaco sódico [comprimido de VOLTAREN (marca registrada) con un contenido de 25 mg, tres dosis diarias y cápsula SR de VOLTAREN (marca registrada) con un contenido de 37,5 mg, dos dosis diarias], se realizó la predicción basándose en los datos farmacocinéticos de los prospectos respectivos. Se muestran los resultados obtenidos en las figuras 5 a 7.

10 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en las figuras 5 a 7, cuando se adhirieron de dos a tres láminas del parche de la presente invención (ejemplo 2, área: 140 cm²), pudieron obtenerse las áreas bajo la curva de concentración en sangre-tiempo (AUC) casi a los mismos niveles que aquellas para los agentes orales.

(Ejemplos 5-9 y ejemplos comparativos 9-11)

15 En primer lugar, se pesaron los componentes enumerados en la tabla 4 de modo que fuesen porcentajes en masa predeterminados respectivamente, se mezclaron adicionalmente después de la adición de tolueno, y se disolvieron o dispersaron para obtener composiciones de capa de adhesivo. A continuación, se aplicaron sobre superficies de un solo lado de los revestimientos desprendibles, y después de secar, se cubrieron superficies que eran opuestas a los revestimientos desprendibles con capas de soporte y se adhirieron por presión, mediante lo cual se obtuvieron parches. Obsérvese que el valor entre paréntesis de la tabla 4 representa las partes en masa de cada componente (dimetilsulfóxido, ácido cítrico o cloruro de amonio) cuando se hizo que el diclofenaco sódico en la capa de adhesivo de cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos respectivos fuese una parte en masa. Obsérvese que el ejemplo 9 no es según la invención.

[Tabla 4]

	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo comparativo 9	Ejemplo comparativo 10	Ejemplo comparativo 11
Diclofenaco sódico	5 (1)	5 (1)	5 (1)	5 (1)	5 (1)	3 (1)	5 (1)	5 (1)
Dimetilsulfóxido	5 (1,00)	5 (1,00)	10 (2,00)	10 (2,00)	15 (3,00)	-	1 (0,20)	10 (2,00)
Ácido cítrico	0,9 (0,18)	2,11 (0,42)	2,11 (0,42)	0,91 (0,18)	0,91 (0,18)	-	0,9 (0,18)	0,3 (0,06)
Cloruro de amonio	-	-	-	-	-	1 (0,33)	-	-
Copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno	15	15	15	15	15	15	15	15
Poliisobutileno	5	5	5	5	5	5	5	5
Parafina líquida	34,1	32,89	27,89	29,09	24,09	41	38,09	29,7
Resina de hidrocarburos saturados alifáticos	15	15	15	15	15	10	15	15
Éster de colofonia hidrogenado	15	15	15	15	15	20	15	15
Ácido oleico	5	5	5	5	5	3	5	5
Polietilenglicol	-	-	-	-	-	2	-	-

25 Además, como para los parches de los ejemplos 5-9 y los ejemplos comparativos 10 y 11, se evaluó la capacidad de liberación de agua. Se muestran los resultados obtenidos en la figura 8. Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la figura 8, los parches de los ejemplos 5-9 también fueron superiores en cuanto a la capacidad de liberación de agua (capacidad de liberación de fármaco) con respecto a los parches de los ejemplos comparativos 10 y 11: específicamente, los parches de la presente invención son aquellos en los que la capa de adhesivo comprende diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico; la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el ácido cítrico es de 1:0,15 a 1:0,45; y la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el dimetilsulfóxido (masa de diclofenaco sódico : masa de dimetilsulfóxido) es de 1:0,75 a 1:2. Los ejemplos 5-8 son según la invención pero el ejemplo 9 no es según la invención.

35 Además, como para los parches de los ejemplos 5-9 y los ejemplos comparativos 10 y 11, se evaluaron las fuerzas adhesivas. Se muestran los resultados obtenidos en la tabla 5. Obsérvese que la cantidad de ácido cítrico o dimetilsulfóxido (DMSO) representa las partes en masa de cada componente cuando se hizo que el diclofenaco sódico en la capa de adhesivo de cada uno de los ejemplos y los ejemplos comparativos fuese una parte en masa.

[Tabla 5]

		Ácido cítrico		
		0,06	0,18	0,42
D M S O	0,2	-	300,42 gf (ejemplo comparativo 10)	-
	1	-	276,82 gf (ejemplo 5)	219,22 gf (ejemplo 6)
	2	224,2 gf (ejemplo comparativo 11)	266,19 gf (ejemplo 8)	211,49 gf (ejemplo 7)
	3	-	35,73 gf (ejemplo 9)	-

5 Tal como resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la tabla 5, los parches (ejemplos 5-8 y ejemplos comparativos 10 y 11), cada uno de los cuales comprende una capa de adhesivo, la capa de adhesivo que comprende diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico en los que la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el dimetilsulfóxido (masa de diclofenaco sódico : masa de dimetilsulfóxido) es de 1:0,2 a 1:2 están dotados de una fuerza adhesiva intensa. En cambio, el parche (ejemplo 9) que comprende una capa de adhesivo que comprende 3 partes en masa, es decir, que supera las 2 partes en masa, del dimetilsulfóxido en relación con 1 parte de masa del diclofenaco sódico es insuficiente desde el punto de vista de la fuerza adhesiva.

[Aplicabilidad industrial]

10 Tal como se describió anteriormente, según la presente invención, es posible proporcionar un parche en el que se suprime la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico, la irritación de la piel es menor y la permeabilidad a través de la piel del diclofenaco es excelente.

15 Por consiguiente, puesto que el parche de la presente invención puede suprimir la cristalización de diclofenaco y diclofenaco sódico, puede comprender de manera estable diclofenaco a una alta concentración (el 3% en masa o mayor en relación con la masa total de la capa de adhesivo) y puede ejercer además la excelente permeabilidad a través de la piel del diclofenaco, es útil no sólo como fármaco que está destinado para una acción antiinflamatoria, analgésica local sino también como fármaco que está destinado para una acción antiinflamatoria, analgésica sistémica.

REIVINDICACIONES

1. Parche que comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo,
en el que la capa de adhesivo comprende diclofenaco sódico, dimetilsulfóxido y ácido cítrico; la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el ácido cítrico (masa de diclofenaco sódico : masa de ácido cítrico) es de 1:0,15 a 1:0,45; y la razón en masa entre el diclofenaco sódico y el dimetilsulfóxido (masa de diclofenaco sódico : masa de dimetilsulfóxido) es de 1:0,75 a 1:2.
2. Parche según la reivindicación 1, en el que la capa de adhesivo comprende además ácido oleico.

Fig. 1

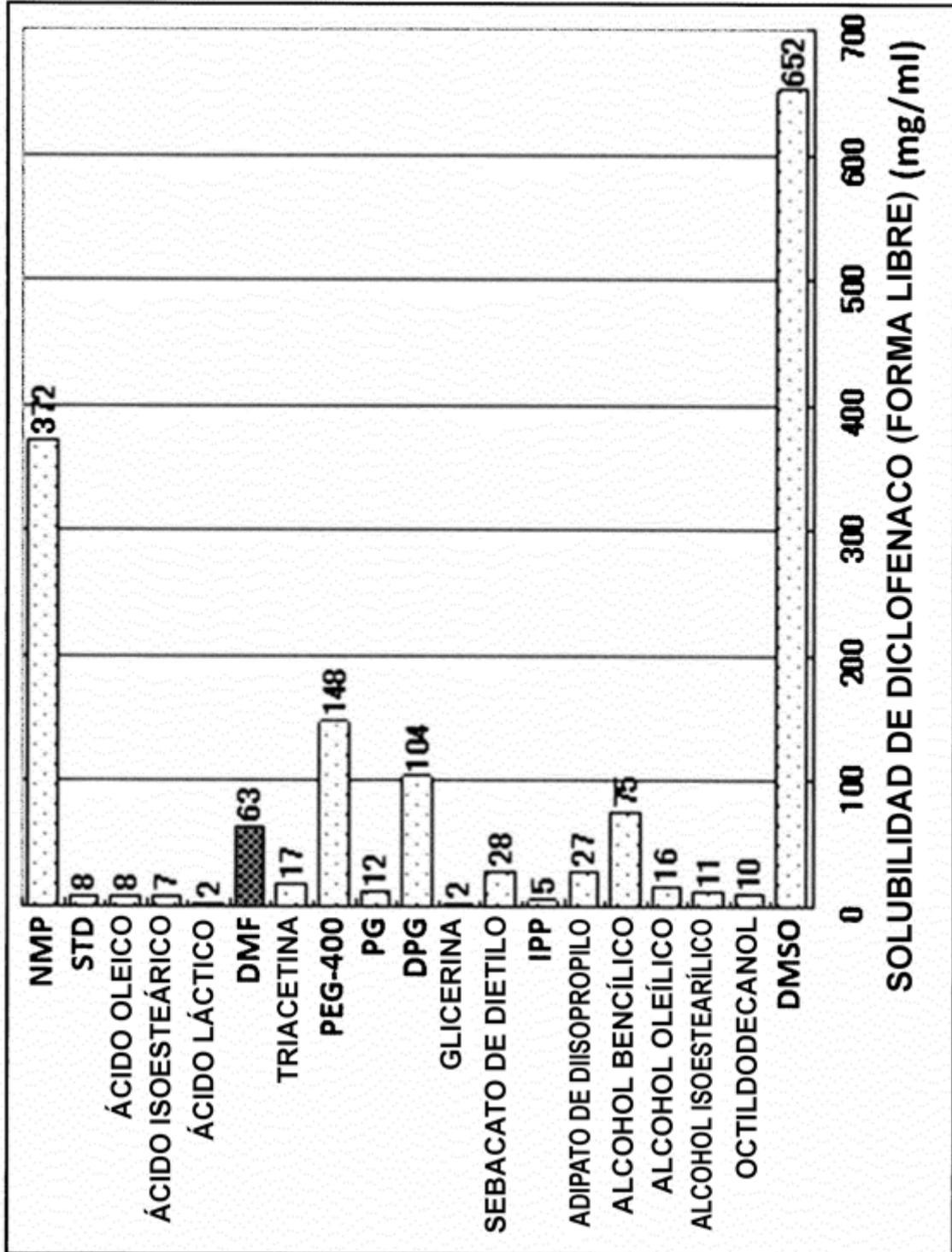


Fig. 2

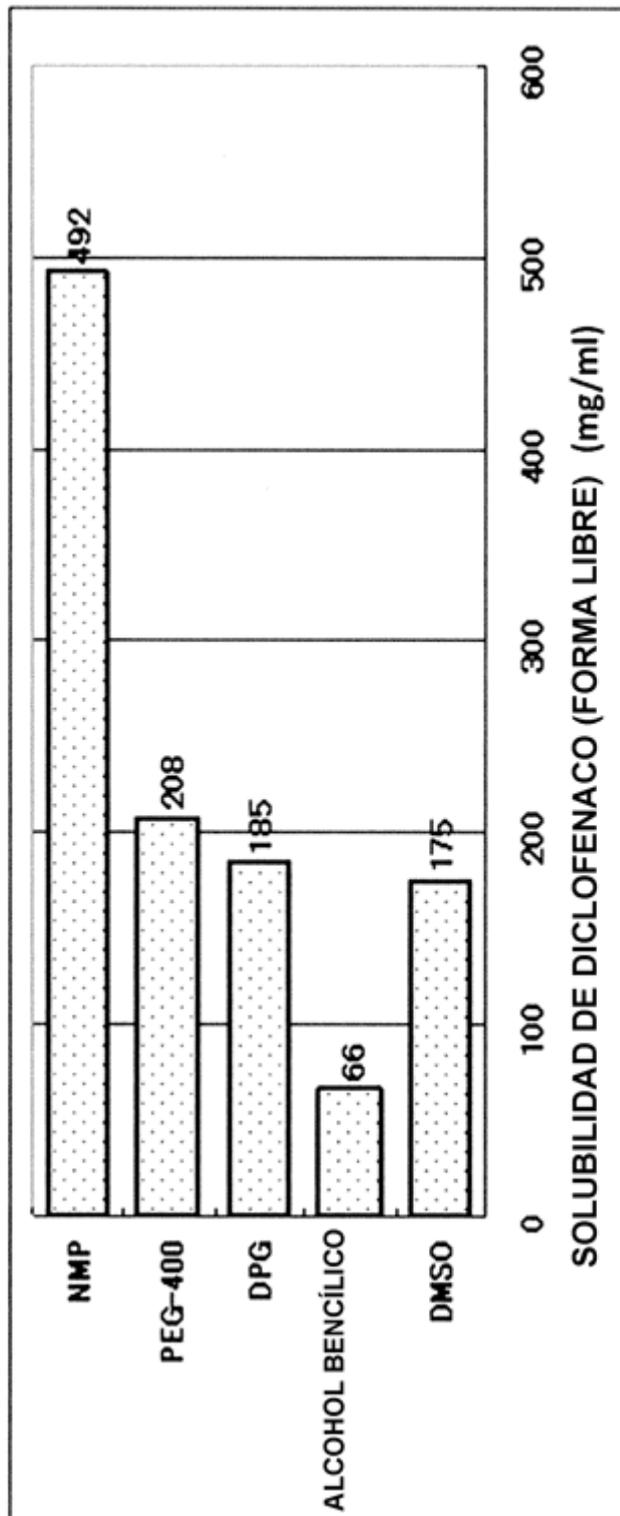


Fig. 3

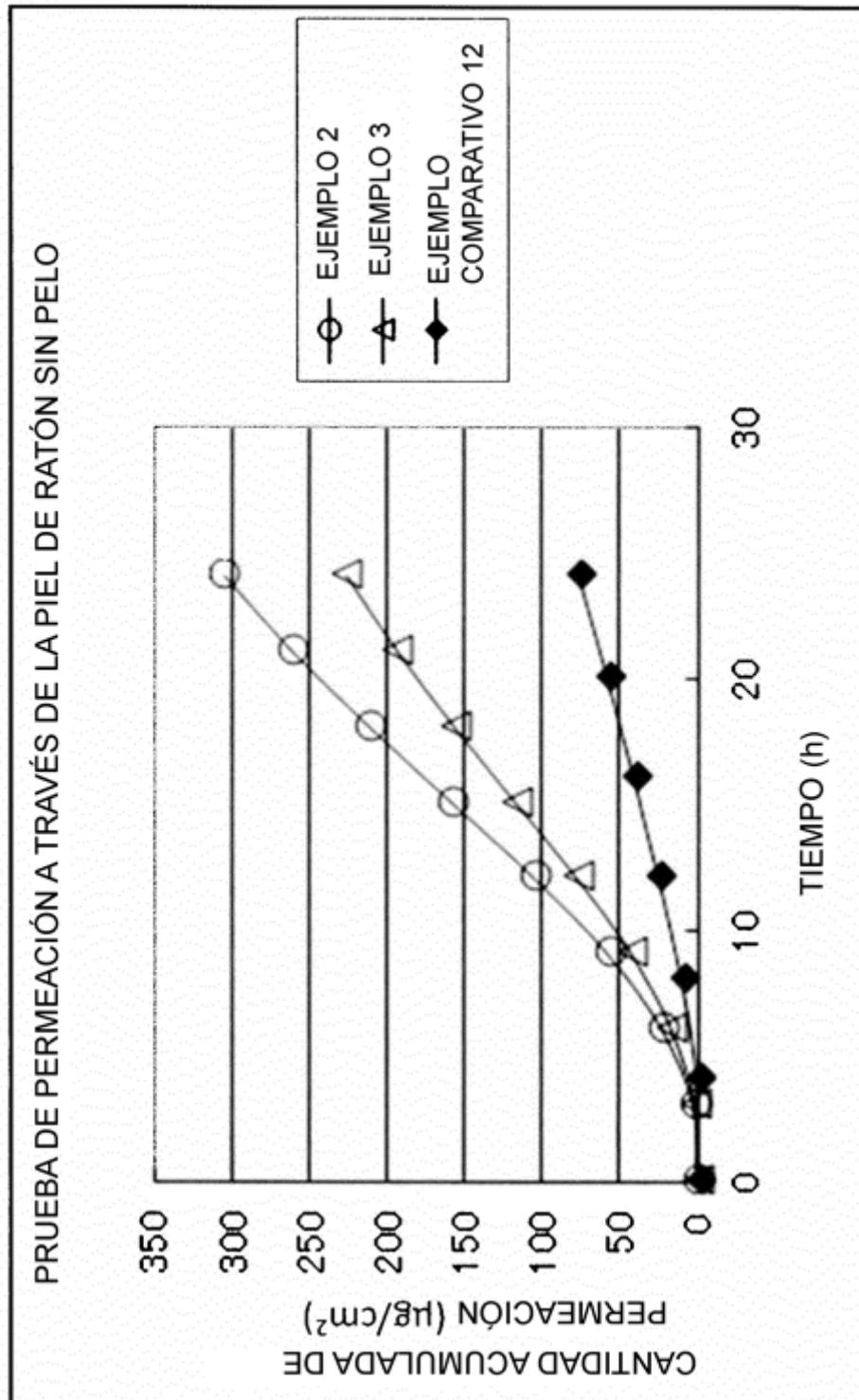


Fig. 4

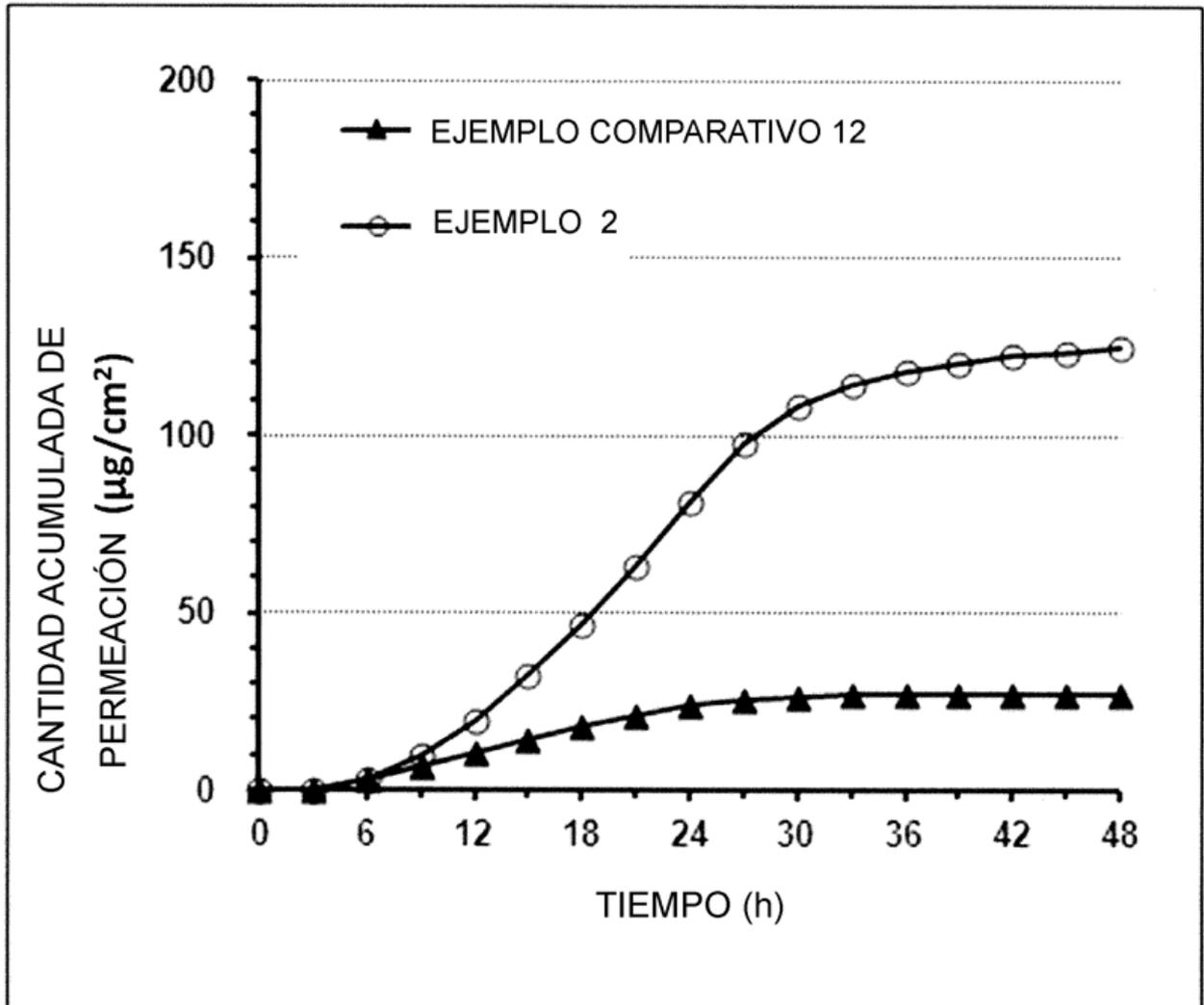


Fig. 5

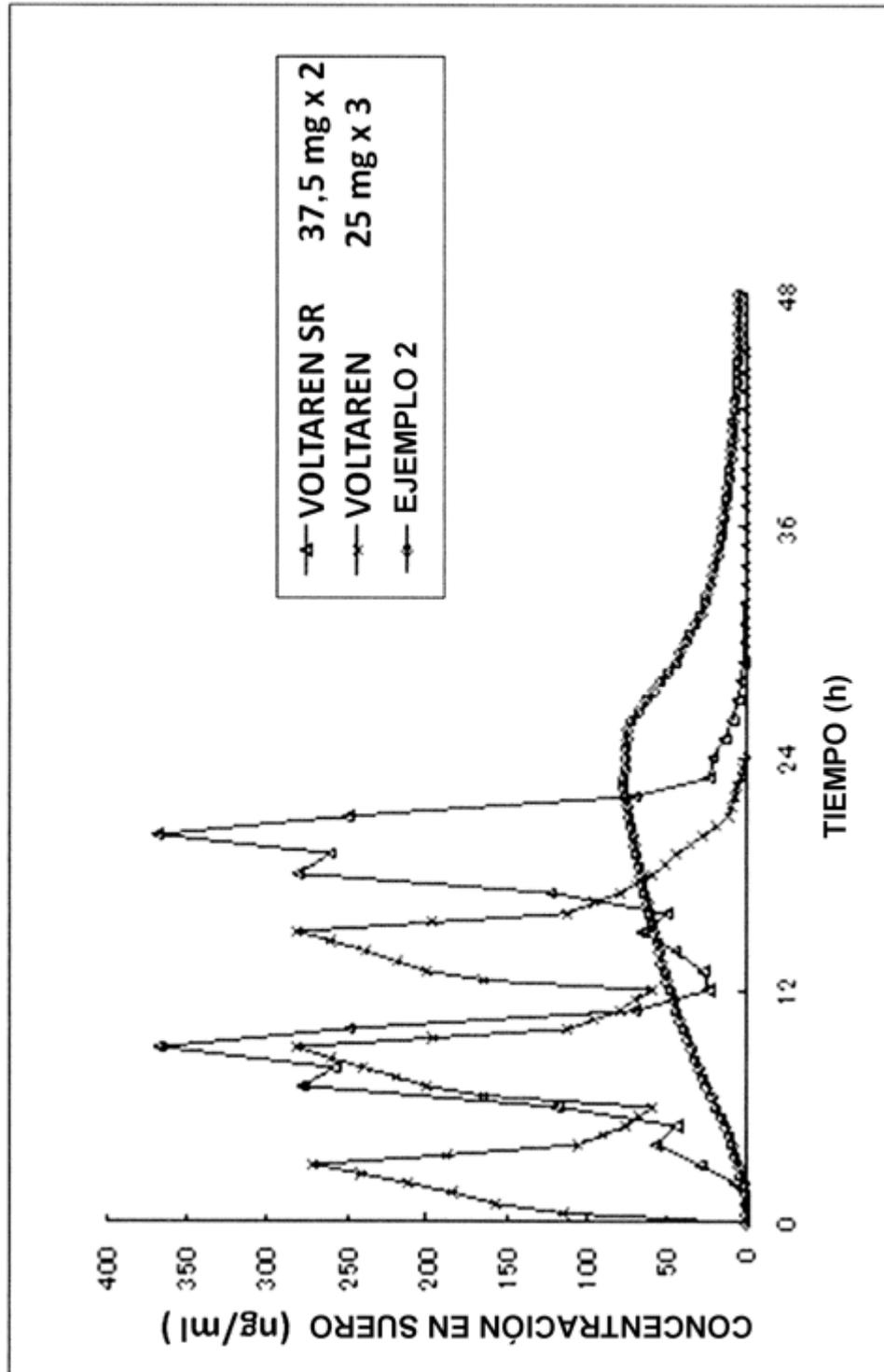


Fig. 6

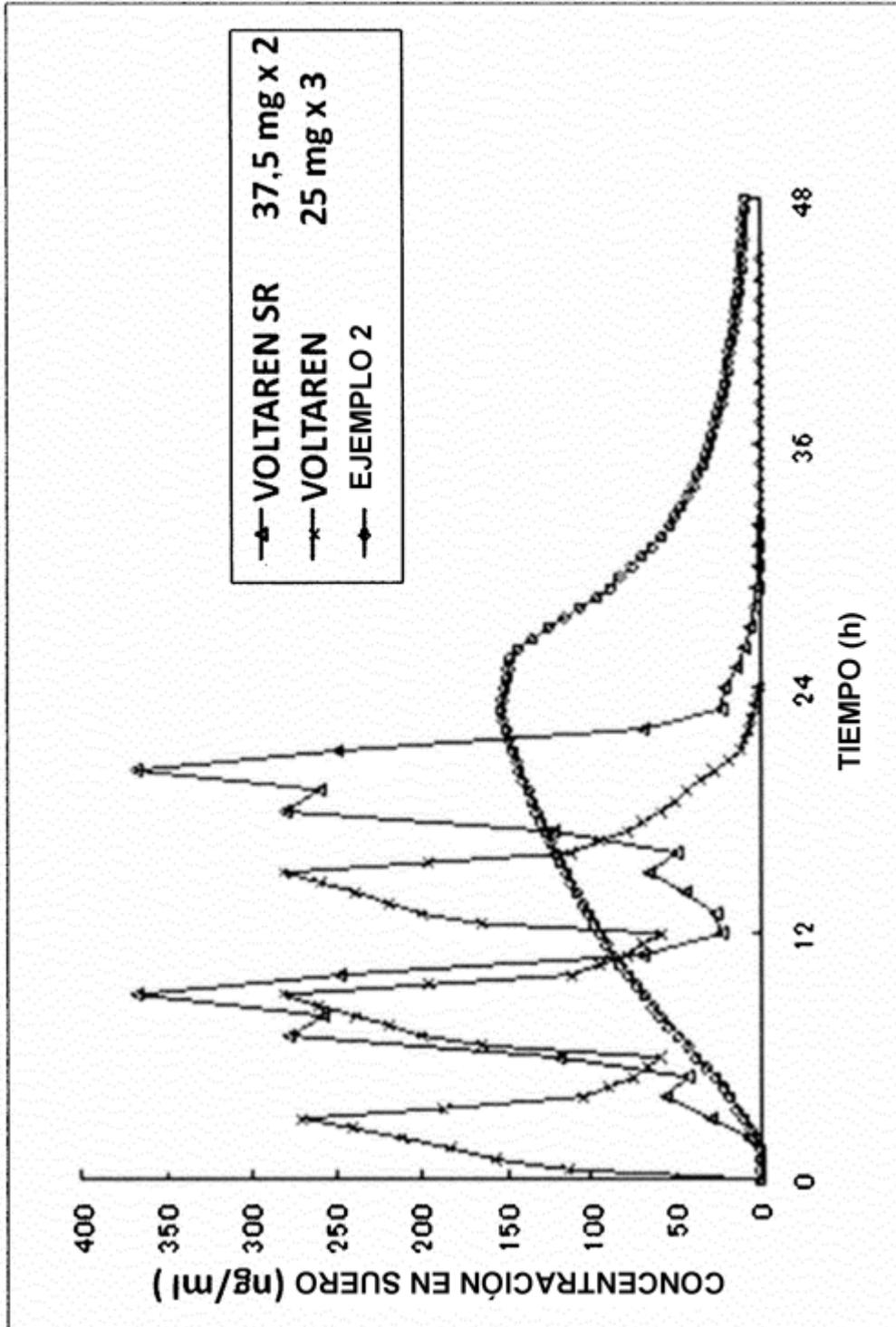


Fig. 7

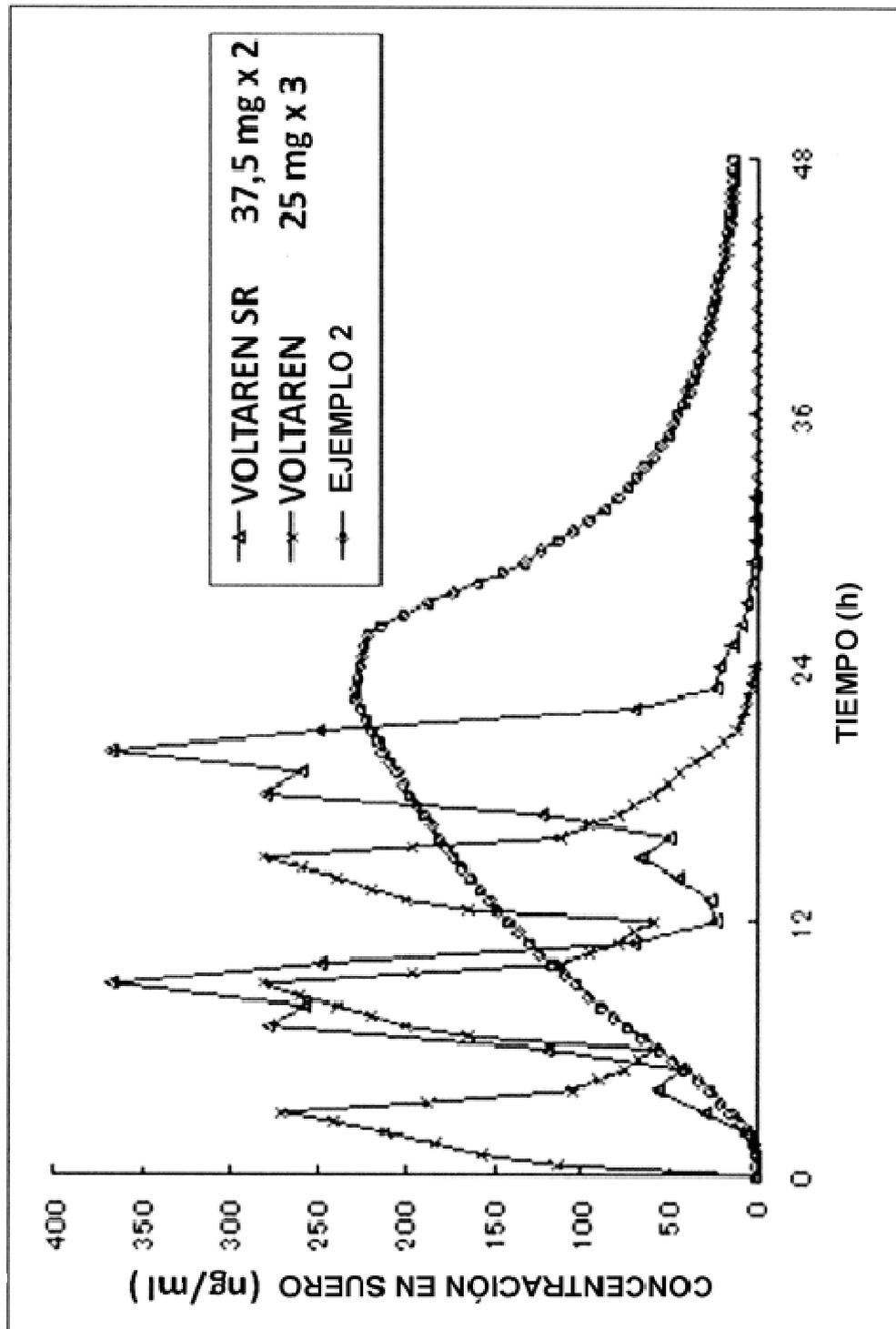


Fig. 8

