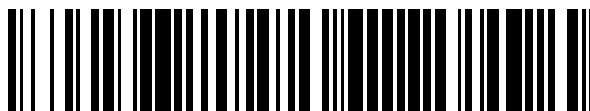


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 597**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2010 PCT/JP2010/072452**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2011 WO11074565**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10837591 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2514424**

54 Título: **Preparación endérmica que contiene piroxicam**

30 Prioridad:

15.12.2009 JP 2009284324

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2017

73 Titular/es:

**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)
567 Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP**

72 Inventor/es:

**KATAYAMA, AKIKO y
INOO, KATSUYUKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 626 597 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

Preparación endérmica que contiene piroxicam

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una preparación transdérmicamente absorbible, y más particularmente, a un parche adhesivo que contiene piroxicam, un analgésico antiinflamatorio no esteroideo, como componente medicinal y oxibuprocaina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma siendo un anestésico local o promotor de absorción de piroxicam, en el que una relación formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es piroxicam:oxibuprocaina < 1:2.

Técnica anterior

- 10 Se ha desarrollado y estudiado durante muchos años (documentos de patente 1 a 9) una variedad de parches adhesivos de las preparaciones transdérmicamente absorbibles formuladas con diversos anestésicos locales como promotores analgésicos antiinflamatorios para un analgésico antiinflamatorio no esteroideo.

- 15 Esto se basa en la idea de que la liberación del promotor de absorción formulado en la preparación de parche adhesivo promueve la liberación del analgésico antiinflamatorio no esteroideo, dando lugar de este modo un parche adhesivo transdérmicamente absorbible eficaz que muestra una excelente absorción transdérmica.

Sin embargo, muchos anestésicos locales son fármacos básicos, mientras que muchos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son fármacos ácidos. Por lo tanto, cuando estos fármacos se formularon simultáneamente en el parche adhesivo, estos formaron sales e inhibieron la liberación de fármaco de cada uno dejando de este modo de obtener el efecto medicinal deseado.

- 20 **Documentos de la técnica anterior**

Documentos de patentes

- 25 Documento de patente 1: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2005/-239709
 Documento de patente 2: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2005/-145932
 Documento de patente 3: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2005/-145931
 Documento de patente 4: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2005/-145930
 Documento de patente 5: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2004/-285044
 Documento de patente 6: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2004/-123632
 Documento de patente 7: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2003/-335663
 Documento de patente 8: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública n.º 2002/-128699
 30 Documento de patente 9: publicación internacional n.º WO 01/047559

Por tanto, como para el parche adhesivo en el que se formulan un analgésico antiinflamatorio no esteroideo y un anestésico local como promotor de absorción transdérmica, se ha deseado desarrollar la preparación transdérmicamente absorbible que logra altos efectos antiinflamatorios y analgésicos sin inhibir la liberación de fármaco de cada uno.

- 35 Por cierto, entre los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, se usan amplia y clínicamente los analgésicos antiinflamatorios de tipo oxicam que incluyen piroxicam debido a sus excelentes efectos para el reumatismo crónico, artrosis, lumbalgia, antiinflamación y analgesia después de la cirugía y así sucesivamente.

Como las preparaciones externas de analgésicos antiinflamatorios de tipo oxicam, se ha conocido hasta ahora una pomada de piroxicam, pero el parche adhesivo externo que contiene piroxicam aún no ha estado disponible.

- 40 En dichas circunstancias, los presentes inventores han estudiado el desarrollo del parche adhesivo externo que tiene una excelente absorción transdérmica para piroxicam, que es un analgésico antiinflamatorio de tipo oxicam. En los estudios, especialmente respecto al parche adhesivo en el que se formulan un analgésico antiinflamatorio no esteroideo y un anestésico local como promotor de absorción transdérmica, los presentes inventores estudiaron intensamente el desarrollo de la preparación transdérmicamente absorbible que logra altos efectos antiinflamatorios y analgésicos sin inhibir significativamente la liberación de fármaco de cada uno.

- 45 Como resultado, cuando se formuló una cantidad específica de oxibuprocaina, un anestésico local, como promotor de absorción transdérmica de piroxicam en el parche adhesivo externo que contiene piroxicam, se descubrió recientemente que una absorción transdérmica extremadamente buena de piroxicam se obtuvo mediante el efecto promotor de absorción de oxibuprocaina y, además, dicho efecto se causó específicamente mediante la combinación
 50 de oxibuprocaina y piroxicam, completando de este modo la presente invención.

Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

5 Por tanto, con respecto a un parche adhesivo en el que se formulan un anestésico local y un analgésico antiinflamatorio no esteroideo, la presente invención tiene por objetivo proporcionar el parche adhesivo en el que se formulan el anestésico local y el analgésico antiinflamatorio no esteroideo y se logran altos efectos antiinflamatorios y analgésicos sin inhibir la liberación de fármaco de cada uno.

Entre estos, especialmente en lo referente al parche adhesivo en el que el piroxicam se formula como analgésico antiinflamatorio no esteroideo, la presente invención pretende proporcionar un parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam en el que la oxibuprocaína se formula como promotor de absorción de piroxicam y los altos efectos antiinflamatorios y analgésicos se logran sin inhibir significativamente la liberación de fármaco de cada uno.

Medios para resolver los problemas

15 Un aspecto básico de la presente invención para resolver dichos problemas es un parche adhesivo transdérmicamente absorbible, que contiene piroxicam como componente medicinal y oxibuprocaína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como promotor de absorción, en el que una relación formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaína o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es piroxicam:oxibuprocaína < 1:2.

20 Específicamente, la presente invención es el parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam en el que el contenido de piroxicam es del 0,1 % al 5 % en peso con respecto al peso total del material base de emplasto y el contenido de oxibuprocaína o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es del 1 % al 30 % en peso con respecto al peso total del material base de emplasto que contiene fármaco.

Especialmente, la presente invención es el parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam en el que una base de parche adhesivo es un polímero de caucho y el polímero de caucho es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

Efectos de la invención

25 La presente invención proporciona el parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam, que contiene piroxicam como componente medicinal y oxibuprocaína o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma como promotor de absorción.

30 Particularmente, en la presente invención, mediante la formulación de una combinación de cantidades específicas de piroxicam y oxibuprocaína como promotor de absorción de piroxicam en la base de parche adhesivo, se mantiene la alta liberación de piroxicam sin perder significativamente la liberación de oxibuprocaína, proporcionando de este modo una preparación transdérmicamente absorbible, que logra excelentes efectos antiinflamatorios y analgésicos.

Tal como se descubre en los resultados de los Ejemplos de ensayo descritos más adelante, el efecto promotor de absorción causado mediante la formulación de oxibuprocaína es específico solo para piroxicam entre analgésicos antiinflamatorios de tipo oxicam.

35 Por tanto, la presente invención tiene un gran efecto médico porque puede proporcionarse el parche adhesivo de la preparación transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam clínica y extremadamente útil.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para piroxicam basándose en el Estudio comparativo (1)-1. La Figura 2 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para oxibuprocaína basándose en el Estudio comparativo (1)-1.

40 La Figura 3 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para piroxicam basándose en el Estudio comparativo (1)-2. La Figura 4 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para oxibuprocaína basándose en el Estudio comparativo (1)-2.

45 La Figura 5 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para piroxicam basándose en el Estudio comparativo (1)-3. La Figura 6 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para oxibuprocaína basándose en el Estudio comparativo (1)-3.

La Figura 7 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para piroxicam basándose en el Estudio comparativo (1)-4. La Figura 8 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para oxibuprocaína basándose en el Estudio comparativo (1)-4.

50 La Figura 9 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para piroxicam basándose en el Estudio comparativo (1)-5. La Figura 10 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para oxibuprocaína basándose en el Estudio comparativo (1)-5.

La Figura 11 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para piroxicam basándose en el Estudio comparativo (1)-6.

La Figura 12 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para oxibuprocaina basándose en el Estudio comparativo (1)-6.

La Figura 13 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para meloxicam basándose en el Estudio comparativo (2).

5 La Figura 14 es una gráfica que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad de piel de rata *in vitro* para oxibuprocaina basándose en el Estudio comparativo (2).

Realizaciones para llevar a cabo la invención

La presente invención es, tal como se ha descrito anteriormente, un parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam, que contiene piroxicam como componente medicinal y oxibuprocaina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como promotor de absorción, en el que una relación formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es piroxicam:oxibuprocaina < 1:2.

La cantidad formulada del piroxicam de componente activo en el parche adhesivo de la presente invención es del 0,1 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 3 % en peso y particular y preferentemente del 0,1 % al 2 % en peso con respecto al peso total del material base de emplasto que contiene fármaco.

15 Cuando la cantidad formulada de piroxicam es menor que el 0,1 % en peso, el efecto medicinal de piroxicam puede no ser suficiente. Además, más del 5 % en peso de piroxicam no es preferible porque se disminuye el efecto promotor de absorción de la oxibuprocaina.

Por otro lado, en la presente invención, la oxibuprocaina, que se formula con piroxicam no solo muestra una acción analgésica como anestésico local por sí mismo sino que también sirve como promotor de absorción de piroxicam en la presente invención.

En este caso, la cantidad formulada de oxibuprocaina es preferentemente del 1 % al 30 % en peso y más preferentemente del 1 % al 20 % en peso con respecto al peso total del material base que contiene fármaco.

La cantidad formulada menor que el 1 % en peso de oxibuprocaina no puede potenciar la permeabilidad de la piel de piroxicam suficientemente. Por otro lado, tampoco es preferible más del 30 % en peso de oxibuprocaina porque no solo puede esperarse el efecto de la oxibuprocaina formulada, sino que también puede causarse irritación a la piel o pueden perderse las propiedades físicas del emplasto.

En la presente invención, mediante la formulación de oxibuprocaina con piroxicam en el material base del parche adhesivo, pueden obtenerse efectos tales como una excelente liberación de fármaco del piroxicam sin inhibir significativamente la liberación de fármaco de la oxibuprocaina.

30 Como resultado de los estudios de los presentes inventores, se descubrió que la relación formulada respecto de la cantidad formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaina era piroxicam:oxibuprocaina < 1:2. La relación formulada es preferentemente piroxicam:oxibuprocaina < 1:10 y particular y preferentemente piroxicam:oxibuprocaina < 1:15.

Incluso si la relación formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaina es mayor que 1:2 (es decir, incluso si la relación formulada de piroxicam es mayor que la relación expuesta anteriormente), la liberación de piroxicam tiende a ser estable y la liberación de oxibuprocaina más bien puede inhibirse.

La composición de emplasto usada en el parche adhesivo proporcionado por la presente invención puede prepararse mediante mezcla de piroxicam y oxibuprocaina con un componente de base del parche adhesivo.

Dicho componente de base del parche adhesivo no está particularmente limitado siempre que pueda convertirse en la base de una capa adhesiva que es la composición de emplasto, y se usan preferentemente polímeros hidrófobos tales como un polímero de caucho, un polímero acrílico y un polímero de silicio.

Los ejemplos del polímero de caucho pueden incluir un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (en lo sucesivo, denominado como SIS), poliisobutileno (en lo sucesivo, denominado como PIB), un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno (en lo sucesivo, denominado como SBS), un caucho de estireno-butadieno (en lo sucesivo, denominado como SBR), un caucho de isopreno y similares. Entre estos, se prefiere particularmente el SIS.

Asimismo, el polímero acrílico no está particularmente limitado siempre que uno de los derivados de ácidos (met)acrílicos representados por acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de 2-etilhexilo y similares esté contenido y copolimerizado. Por ejemplo, pueden usarse los adhesivos desglosados en el Directorio de Excipientes Farmacéuticos Japoneses de 2007 (editado por el International Pharmaceutical Excipients Council) tales como el adhesivo de un polímero acrílico que contiene un copolímero de ácido acrílico/acrilato de octilo, una solución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo/vinilpirrolidona, un copolímero de acrilato-acetato de vinilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo/metacrilato de dodecilo, una emulsión de resina de copolímero de metil acrilato-acrilato de 2-etilhexilo, una solución de alcohólo amina de resina acrílica y similares, la serie de adhesivos acrílicos DURO-TAK (producida por la National Starch and Chemical

Company) y la serie Eudragit (de HIGUCHI Inc.).

Además, los ejemplos específicos del polímero de silicio pueden incluir un caucho de silicona tal como poliorganosiloxano.

5 Dichos polímeros hidrófobos pueden usarse en la mezcla de dos o más. La cantidad formulada de dichos polímeros basada en la masa de la composición total es del 5 % al 80 % en peso, preferentemente del 10 % al 70 % en peso y más preferentemente del 10 % al 50 % en peso, teniendo en consideración la formación de la capa adhesiva y una suficiente permeabilidad del fármaco.

10 La composición del adhesivo en el parte adhesivo que es la preparación transdérmicamente absorbible proporcionada por la presente invención puede contener un plastificante. Los ejemplos de los plastificantes que pueden usarse pueden incluir un aceite a base de petróleo (por ejemplo, un procedimiento de aceite a base de parafina tal como una parafina líquida, un procedimiento de aceite a base de nafteno, un procedimiento de aceite aromático y similares), escualano, escualeno, un aceite vegetal (por ejemplo, un aceite de oliva, un aceite de camelia, un aceite de pino, un aceite de cacahuete, un aceite de ricino y similares), un aceite de silicona, éster de ácido dibásico (por ejemplo, ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo y similares), un caucho líquido (por ejemplo, polibuteno, un caucho de isopreno líquido y similares), ésteres de ácido graso líquidos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo y similares). Se prefiere particularmente una parafina líquida.

15 Dichos componentes pueden usarse en la mezcla de dos o más. La cantidad formulada de dichos plastificantes basada en la composición total de la capa adhesiva es del 1 % al 70 % en peso, preferentemente del 10 % al 60 % en peso y más preferentemente del 10 % al 50 % en peso en total, teniendo en consideración el mantenimiento de una cohesión suficiente como el parche adhesivo.

20 En la capa adhesiva de la presente invención, es deseable formular una resina taquificante para ajustar la adhesión de la preparación. Los ejemplos de la resina taquificante que pueden usarse pueden incluir derivados de colofonia (por ejemplo, colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia y similares), una resina de hidrocarburos saturados alicíclicos (por ejemplo, Alcon P100, de Arakawa Chemical Industries Ltd.), una resina de hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, Quinton B170, de Nippon Zeon Co., Ltd.), una resina de terpeno (por ejemplo, Clearon P-125, de Yasuhara Chemical Co., Ltd.), una resina de ácido maleico y similares.

25 La cantidad formulada de dicha resina taquificante basada en la composición total de la composición adhesiva puede ser del 5 % al 70 % en peso, preferentemente del 5 % al 60 % en peso y más preferentemente del 10 % al 50 % en peso, teniendo en consideración una adhesión suficiente como la preparación adhesiva e irritación de la piel al ser pelada.

30 Asimismo, puede usarse un antioxidante, una carga, un agente reticulante, un conservante y un absorbedor de ultravioleta si es necesario. Como antioxidante, son deseables el tocoferol y los derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, el estereato de acrobilo, el ácido nordihidroguaiarético, dibutilhidroxiti-tolueno (en lo sucesivo, denominado como BHT), el butilhidroxianisol y similares.

35 Como carga, son deseables el carbonato de calcio, el carbonato de magnesio, el silicato (por ejemplo, silicato de aluminio, silicato de magnesio y similares), el ácido silícico, el sulfato de bario, el sulfato de calcio, el zincato de calcio, el óxido de zinc, el óxido de titanio y similares.

40 Como agente reticulante, son deseables una resina termoendurecible tal como una resina amínica, una resina fenólica, una resina epoxi, una resina alquídica y poliéster insaturado; un compuesto de isocianato; un compuesto de isocianato bloqueado; un agente reticulante orgánico; y un agente reticulante inorgánico tal como un metal y un compuesto de metal.

Como conservante, es deseable un parabeno tal como parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de butilo.

45 Como absorbedor de ultravioleta, son deseables los derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido salicílico, compuestos de aminoácidos, derivados de dioxano, derivados de cumarina, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y similares.

50 Dicho antioxidante, carga, agente reticulante, conservante y absorbedor de ultravioleta pueden formularse en el 10 % en peso o menos, preferentemente el 5 % o menos y más preferentemente el 2 % en peso o menos basado en la masa de la composición total de la capa adhesiva de la preparación.

El parche adhesivo, que es la preparación transdérmicamente absorbible de la presente invención que tiene la composición descrita anteriormente, puede producirse mediante cualquier procedimiento.

Los ejemplos de los procedimientos incluyen generalmente el denominado procedimiento de fusión en caliente y procedimiento de disolvente. En el procedimiento de fusión en caliente, el parche adhesivo puede obtenerse mediante

- la fusión térmica del componente de base que contiene fármaco, su recubrimiento sobre una película de liberación o un soporte, y la laminación del componente de base para un soporte o una película de liberación. En el procedimiento de disolvente, el parche adhesivo puede obtenerse mediante la disolución del componente de base que contiene fármaco en un disolvente orgánico tal como tolueno, hexano, acetato de etilo o N-metil-2-pirrolidona, la pulverización y su recubrimiento sobre una película de liberación o un soporte, la retirada del disolvente mediante secado, y la laminación del componente de base para un soporte o una película de liberación.

En el parche adhesivo, que es la preparación transdérmica externa proporcionada por la presente invención, el espesor de la capa adhesiva no está particularmente limitado, sino que generalmente es de 500 µm o menos y preferentemente de 20 µm a 300 µm.

- 10 Como material de soporte del parche adhesivo que es la preparación transdérmicamente absorbible de la presente invención, puede usarse un soporte elástico o no elástico. Por ejemplo, se selecciona entre tejidos, tejidos no tejidos, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno (en lo sucesivo, denominado como PET), una lámina de aluminio y similares, o el material compuesto de los mismos.

- 15 La película de liberación no está particularmente limitada siempre que proteja la capa adhesiva sin que los componentes de fármaco principales se descompongan hasta que el parche adhesivo, que es la preparación transdérmicamente absorbible, se aplique a la piel y se recubre de silicio para pelarse fácilmente. Los ejemplos específicos de la película de liberación incluyen una película de polietileno recubierta de silicio, una película de PET y una película de polipropileno.

Ejemplos

- 20 En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente mediante la ilustración de los Ejemplos, de los Ejemplos de preparación y los Ejemplos de ensayo de la presente invención, pero la presente invención no está limitada a estos Ejemplos y Ejemplos de preparación.

En este caso, en la siguiente descripción, todos los "%" significan "% en peso" a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1: Preparación formulada de piroxicam al 0,5 %/oxibuprocaína al 20 %

- 25 Se preparó el parche adhesivo externo en el que se formularon tanto el piroxicam como la oxibuprocaína.

(Componentes)	
SIS	25 %
Parafina líquida	11,5 %
BHT	1 %
Éster de glicerina de colofonia hidrogenada	42 %
Oxibuprocaína	20 %
Piroxicam	0,5 %
Total	100 %

(Procedimiento)

- 30 El piroxicam se disolvió por adelantado en N-metil-2-pirrolidona y la oxibuprocaína se disolvió en tolueno. Se mezclaron con otros componentes de base, que ya estaban disueltos en tolueno. La mezcla se recubrió sobre la película de liberación, y posteriormente se retiró el tolueno y la N-metil-2-pirrolidona mediante secado. El producto obtenido se laminó con el soporte de película de PET para proporcionar una preparación transdérmicamente absorbible deseable (el espesor de la capa adhesiva era de 100 µm).

Ejemplos 2 a 4 y Ejemplos de referencia 5 y 6

- 35 Las preparaciones transdérmicamente absorbibles de los Ejemplos 2 a 4 de la presente invención y los Ejemplos de referencia 5 y 6 se obtuvieron en la formulación mostrada a continuación en la Tabla 1 según el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo

1. En este caso, la formulación del Ejemplo 1 también se describe en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Componentes	Ejemplo (unidad: % en peso)					
	1	2	3	4	5	6
SIS	25	25	25	25	25	25
BHT	1	1	1	1	1	1
Éster de glicerina de colofonia hidrogenada	42	42	42	42	42	
Resina de hidrocarburos saturados alicíclicos						42
Parafina líquida	11,5	1		29,5	17	17
Oxibuprocaina	20	30	30	2	10	10
Piroxicam	0,5	1	2	0,5	5	5
Piroxicam:oxibuprocaina	1:40	1:30	1:15	1:4	1:2	1:2

Ejemplos comparativos 1 a 12

- 5 Las preparaciones transdérmicamente absorbibles de los Ejemplos comparativos 1 a 12 se obtuvieron en la formulación mostrada a continuación en la Tabla 2-(1) a 2-(2) según el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 1.

[Tabla 2-(1)]

Componentes	Ejemplo comparativo (unidad: % en peso)					
	1	2	3	4	5	6
SIS	25	25	25	25	25	25
BHT	1	1	1	1	1	1
Éster de glicerina de colofonia hidrogenada	42	42	42	42		42
Resina de hidrocarburos saturados alicíclicos					42	
Parafina líquida	31,5	31	30	27	27	30
Oxibuprocaina						2
Piroxicam	0,5	1	2	5	5	
Meloxicam						

[Tabla 2-(2)]

Componentes	Ejemplo comparativo (unidad: % en peso)					
	7	8	9	10	11	12
SIS	25	25	25	25	25	25
BHT	1	1	1	1	1	1

(continuación)

Componentes	Ejemplo comparativo (unidad: % en peso)					
	7	8	9	10	11	12
Éster de glicerina de colofonia hidrogenada	42		42	42	42	42
Resina de hidrocarburos saturados alicíclicos		42				
Parafina líquida	22	22	12	2	11,5	31,5
Oxibuprocaína	10	10	20	30	20	
Piroxicam						
Meloxicam					0,5	0,5

En lo sucesivo, los ensayos para los Estudios comparativos (1) a (2) se llevaron a cabo mediante el uso de los Ejemplos y Ejemplos comparativos.

5 [Estudio comparativo]

- (1) Un estudio para la liberación de piroxicam y/o oxibuprocaína en comparación de los Ejemplos y sus correspondientes Ejemplos comparativos con respecto a las preparaciones de los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos de referencia 5 y 6 en los que tanto el piroxicam como la oxibuprocaína se formulan en el parche adhesivo externo, las preparaciones de los Ejemplos comparativos 1 a 5 en los que solo se formula el piroxicam, y las preparaciones de los Ejemplos comparativos 6 a 10 en los que solo se formula la oxibuprocaína. (La combinación de los Ejemplos y sus correspondientes Ejemplos comparativos se muestra en la Tabla 3).

[Tabla 3]

Número de Estudio comparativo	Número de Ejemplo	Número de Ejemplo comparativo (solo se formula el piroxicam)	Número de Ejemplo comparativo (solo se formula la oxibuprocaína)
(1) -1	1	1	9
(1) -2	2	2	10
(1) -3	3	3	10
(1) -4	4	1	6
(1) -5	5	4	7
(1) -6	6	5	8

- (2) Un estudio para la liberación de meloxicam, que es otro analgésico antiinflamatorio de oxicam, y de oxibuprocaína en comparación de la preparación del Ejemplo comparativo 11 en el que se formulan tanto el meloxicam como la oxibuprocaína, la preparación del Ejemplo comparativo 12 en el que solo se formula el meloxicam y la preparación del Ejemplo comparativo 9 en el que solo se formula la oxibuprocaína.

Ejemplo de ensayo 1: ensayo de permeabilidad de piel de rata

- El ensayo de permeabilidad de piel *in vitro* se llevó a cabo con la piel extirpada de la rata macho (cepa de Wister, de 8 semanas de edad) para cada preparación usada en el Estudio comparativo (1)-1, Estudio comparativo (1)-5, Estudio comparativo (1)-6 y Estudio comparativo (2) en la Tabla 3 para estudiar la especificidad de la liberación de piroxicam y de oxibuprocaína en el parche adhesivo externo de la presente invención en el que se formulan tanto el piroxicam como la oxibuprocaína.

[Procedimiento]

- La piel abdominal de la rata se exfolió, el lado dérmico de la piel se dirigió a un lado de una capa receptora, y su interior se cargó con salina tamponada con fosfato. El agua mantenida a 37 °C se circuló en una camisa de agua. Cada preparación de ensayo se troqueló en un círculo (1,77 cm²) y se unió a la piel extirpada. Se obtuvieron muestras de

solución receptora a lo largo del tiempo para medir la cantidad permeada de cada fármaco (oxibuprocaína, piroxicam, meloxicam) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

Ejemplo de ensayo 2: ensayo de permeabilidad de piel de rata

- 5 El ensayo de permeabilidad de piel *in vitro* se llevó a cabo con la piel extirpada de la rata macho sin pelo (cepa de HWY, de 7 semanas de edad) para cada preparación usada en el Estudio comparativo (1)-2, Estudio comparativo (1)-3, Estudio comparativo (1)-4 en la Tabla 3 para estudiar la especificidad de la liberación de piroxicam y de oxibuprocaína en el parche adhesivo externo de la presente invención en el que se formulan tanto el piroxicam como la oxibuprocaína.

[Procedimiento]

- 10 La piel abdominal de la rata se exfolió, el lado dérmico de la piel se dirigió a un lado de una capa receptora, y su interior se cargó con salina tamponada con fosfato. El agua mantenida a 37 °C se circuló en una camisa de agua. Cada preparación de ensayo se troqueló en un círculo (1,77 cm²) y se unió a la piel extirpada. Se obtuvieron muestras de solución receptora a lo largo del tiempo para medir la cantidad permeada de cada fármaco (oxibuprocaína, piroxicam) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

15 [Resultado]

Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 14. En la Tabla 4 se muestra la relación de correspondencia de cada figura.

[Tabla 4]

Número de Estudio comparativo	Resultado del estudio de liberación de piroxicam	Resultado del estudio de liberación de oxibuprocaína
(1) -1	Fig. 1	Fig. 2
(1) -2	Fig. 3	Fig. 4
(1) -3	Fig. 5	Fig. 6
(1) -4	Fig. 7	Fig. 8
(1) -5	Fig. 9	Fig. 10
(1) -6	Fig. 11	Fig. 12
Número de Estudio comparativo	Resultado del estudio de liberación de meloxicam	Resultado del estudio de liberación de oxibuprocaína
(2)	Fig. 13	Fig. 14

20 [Consideración]

Consideración del Estudio comparativo (1)

- 25 Como es evidente en la comparación de figuras de la relación de correspondencia mostradas en la Tabla 4, la liberación de piroxicam en el parche adhesivo externo de la presente invención en el que se formularon tanto el piroxicam y la oxibuprocaína era drásticamente alta en comparación con el parche adhesivo externo de cada Ejemplo comparativo en el que solo se formuló el piroxicam. (Fig. 1, Fig. 3, Fig. 5, Fig. 7, Fig. 9 y Fig. 11).

- 30 Asimismo, la liberación de oxibuprocaína en el parche adhesivo externo de la presente invención no se inhibió significativamente en comparación con el parche adhesivo externo de cada Ejemplo comparativo en el que solo se formuló la oxibuprocaína. En particular, en el parche adhesivo externo de los Ejemplos 1 a 3 en el que la relación formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaína era piroxicam:oxibuprocaína < 1:15, la liberación de oxibuprocaína era casi la misma que los Ejemplos comparativos correspondientes en los que solo se formuló la oxibuprocaína.

Teniendo en consideración estos dos resultados, se entiende que una buena liberación de oxibuprocaína como promotor de absorción potencia la liberación de piroxicam en el parche adhesivo externo de la presente invención en el que se formulan tanto el piroxicam como la oxibuprocaína.

35 Consideración del Estudio comparativo (2)

Por otro lado, cuando el meloxicam, que es otro analgésico antiinflamatorio de oxicam, se sometió al mismo ensayo, se descubrió que la oxibuprocaína mostró casi la misma liberación de fármaco independientemente de si se formuló o no el meloxicam (Figura 13), pero la liberación de meloxicam se inhibió significativamente mediante la formulación de la oxibuprocaína (Figura 14).

- 5 Según los resultados de estos Estudios comparativos (1) y (2), como para el parche adhesivo de la presente invención en el que se formula la oxibuprocaína como el anestésico local junto con el piroxicam que es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo, se descubrió que es la preparación transdérmicamente absorbible en la que la liberación de oxibuprocaína no se inhibe significativamente y se acompaña de una excelente liberación de piroxicam aunque es la preparación en la que se formulan el fármaco básico del anestésico local y el fármaco ácido del analgésico antiinflamatorio no esteroideo.
- 10

Además, el efecto de liberación del analgésico antiinflamatorio, un componente activo, obtenido mediante la formulación de oxibuprocaína es específico solo para el piroxicam entre los analgésicos antiinflamatorios de oxicam. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención tiene una especificidad extremadamente excelente.

[Ejemplo de preparación]

- 15 En lo sucesivo, los Ejemplos de preparación distintos del parche adhesivo externo de la presente invención descritos anteriormente en el Ejemplo 1 se muestran a continuación en la Tabla 5. En este caso, la presente invención no está limitada a los mismos.

[Tabla 5]

Componentes	Ejemplo de preparación (unidad: % en peso)						
	1	2	3	4	5	6	7
SIS	25	25	25	25	25	25	25
BHT	1	1	1	1	1	1	1
Éster de glicerina de colofonia hidrogenada	40	40	40				42
Resina de terpeno				40		40	
Resina de hidrocarburos saturados alicíclicos					40		
Parafina líquida	3	2	13,8	37,8	20,5	16	15,6
Oxibuprocaína	30	30	20	2	15	20	16
Piroxicam	1	2	0,2	0,2	1,5	1	0,4

- 20 El espesor de la capa adhesiva: 100 µm

Aplicabilidad industrial

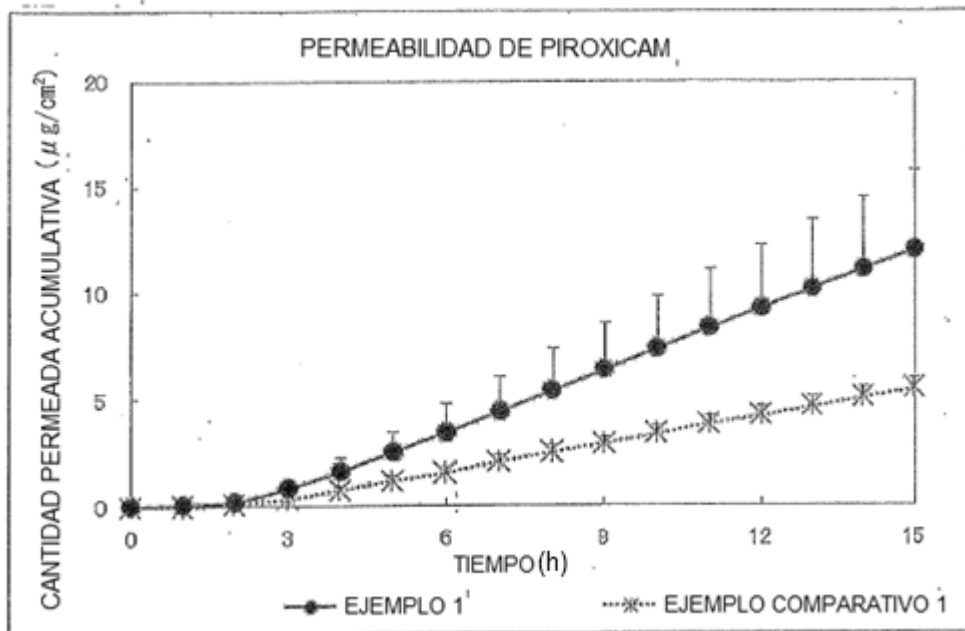
Tal como se ha descrito anteriormente, la preparación transdérmicamente absorbible proporcionada por la presente invención puede proporcionar la preparación que muestra un excelente efecto analgésico causado por la oxibuprocaína y un excelente efecto antiinflamatorio causado por el piroxicam.

- 25 En particular, en la presente invención, mediante la formulación de cantidades específicas de piroxicam y oxibuprocaína como el promotor de absorción de piroxicam en combinación en la base de parche adhesivo, se mantiene la alta liberación de piroxicam sin perder significativamente la liberación de oxibuprocaína, proporcionando de este modo la preparación transdérmicamente absorbible que logra excelentes efectos antiinflamatorios y analgésicos. Por lo tanto, la presente invención tiene un gran efecto médico.

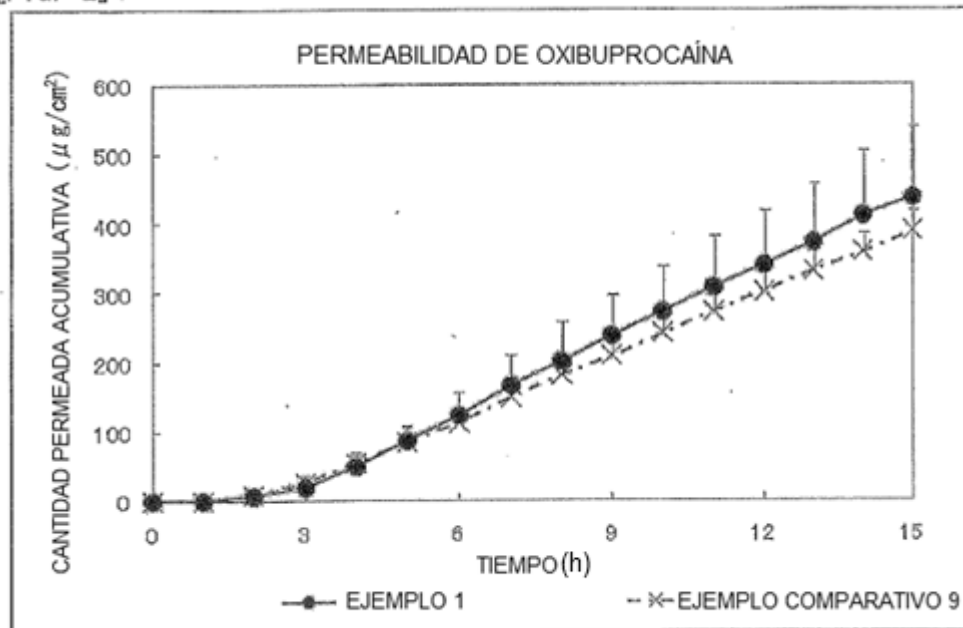
REIVINDICACIONES

1. Un parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam, que comprende piroxicam como componente medicinal y oxibuprocaína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como promotor de absorción, en el que una relación formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaína o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es piroxicam:oxibuprocaína < 1:2.
2. El parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam según la reivindicación 1, en el que un contenido de piroxicam es del 0,1 % al 5 % en peso con respecto a un peso total de un emplasto que contiene fármaco.
3. El parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam según la reivindicación 1, en el que un contenido de oxibuprocaína o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es del 1 % al 30 % en peso con respecto a un peso total de un emplasto que contiene fármaco.
4. El parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam según la reivindicación 1, 2, o 3, en el que una relación formulada de piroxicam con respecto a oxibuprocaína o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma es piroxicam:oxibuprocaína < 1:10.
5. El parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que una base de parche adhesivo es un polímero de caucho.
6. El parche adhesivo transdérmicamente absorbible que contiene piroxicam según la reivindicación 5, en el que el polímero de caucho es un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno.

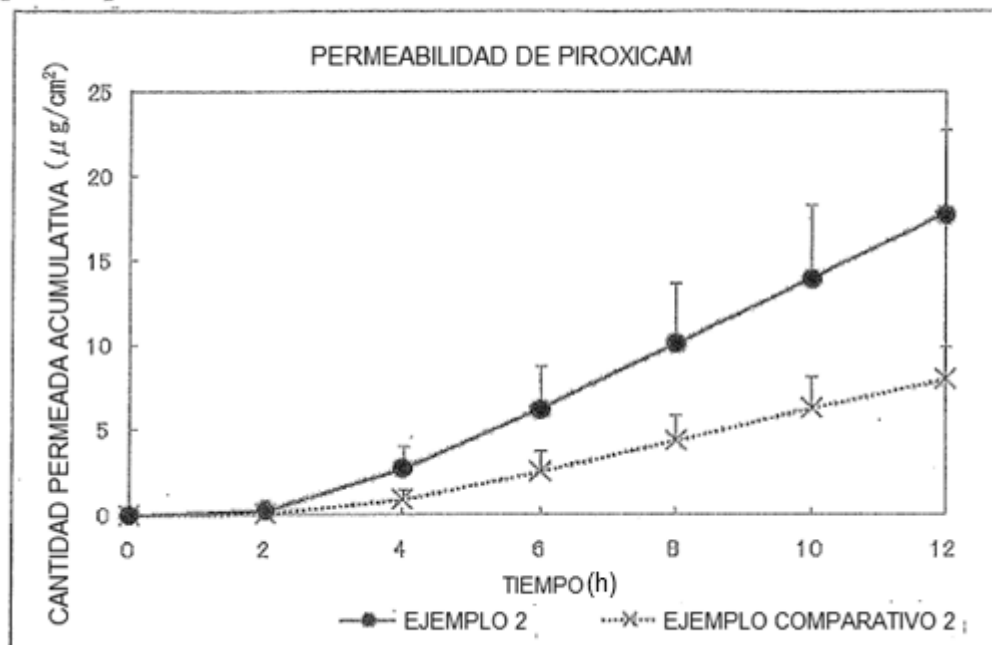
[FIG. 1]



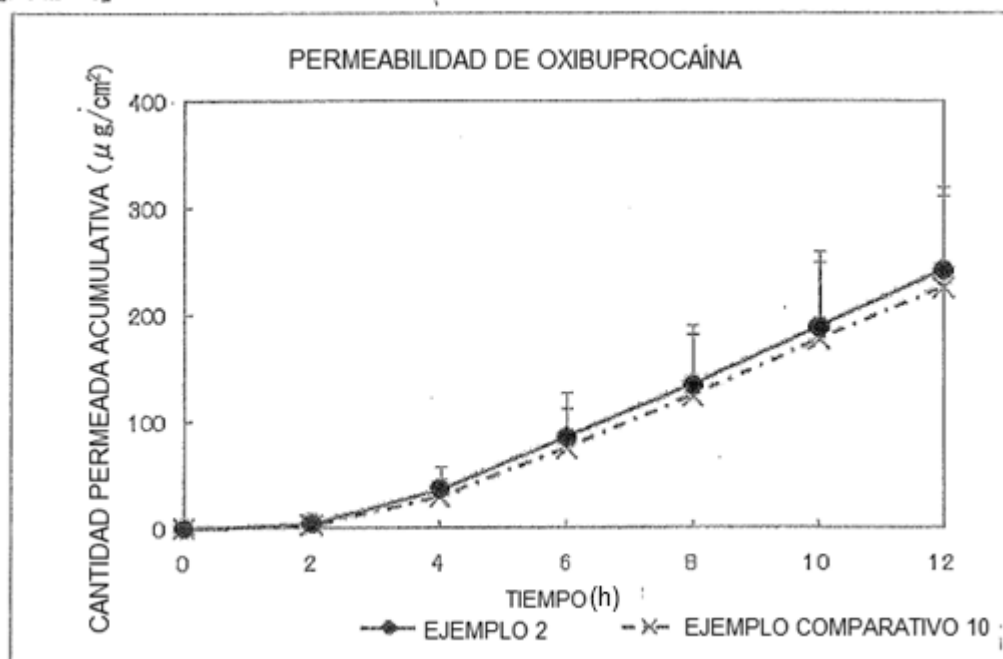
[FIG. 2]



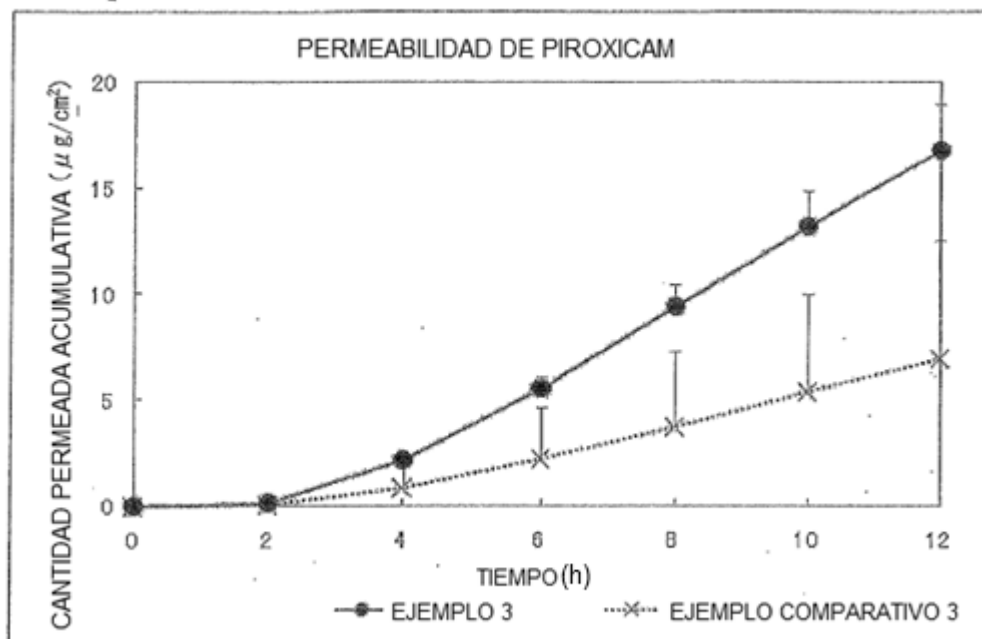
[FIG. 3]



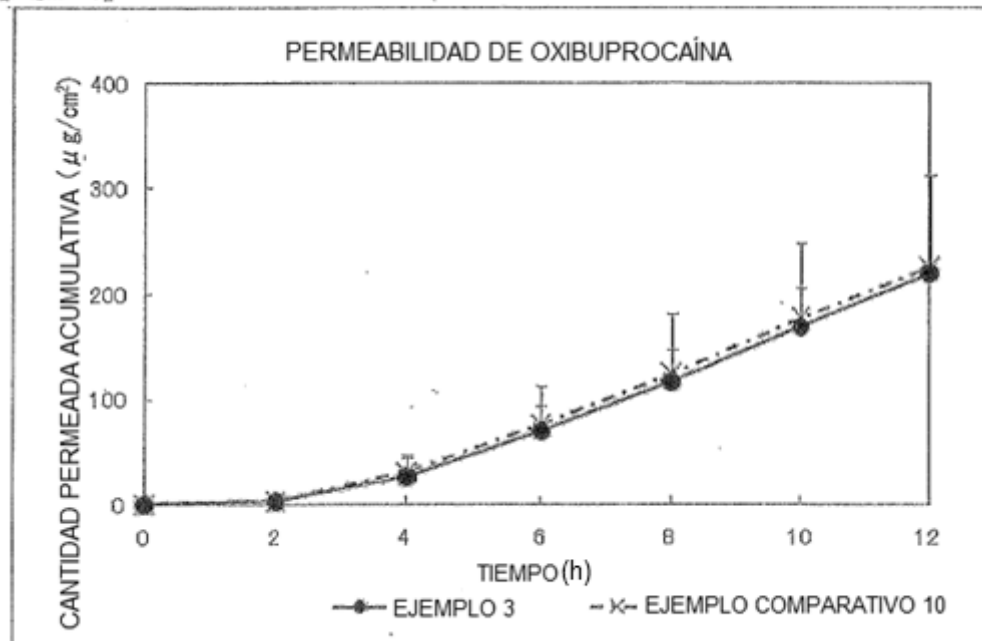
[FIG. 4]



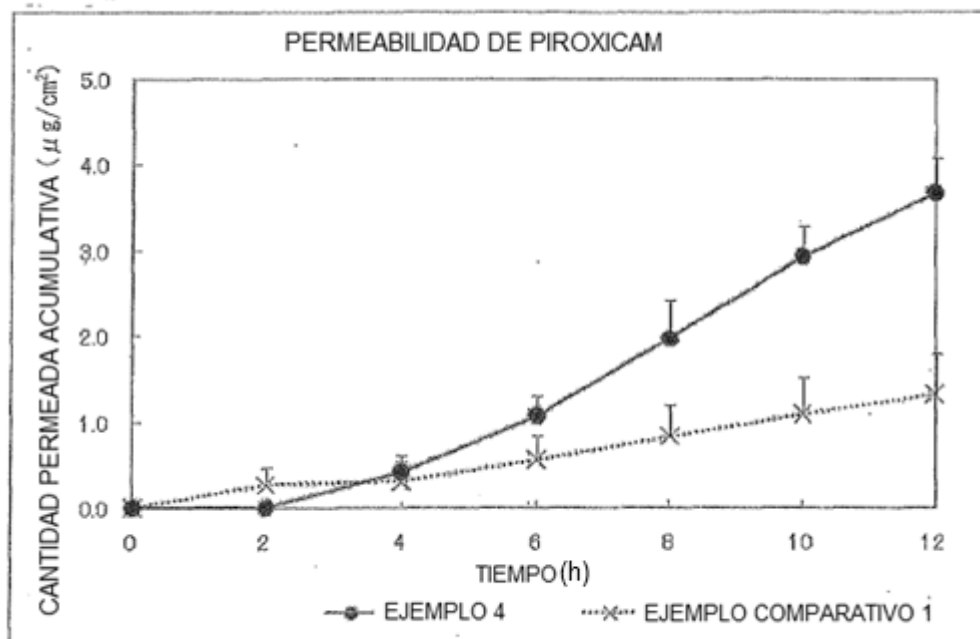
[FIG. 5]



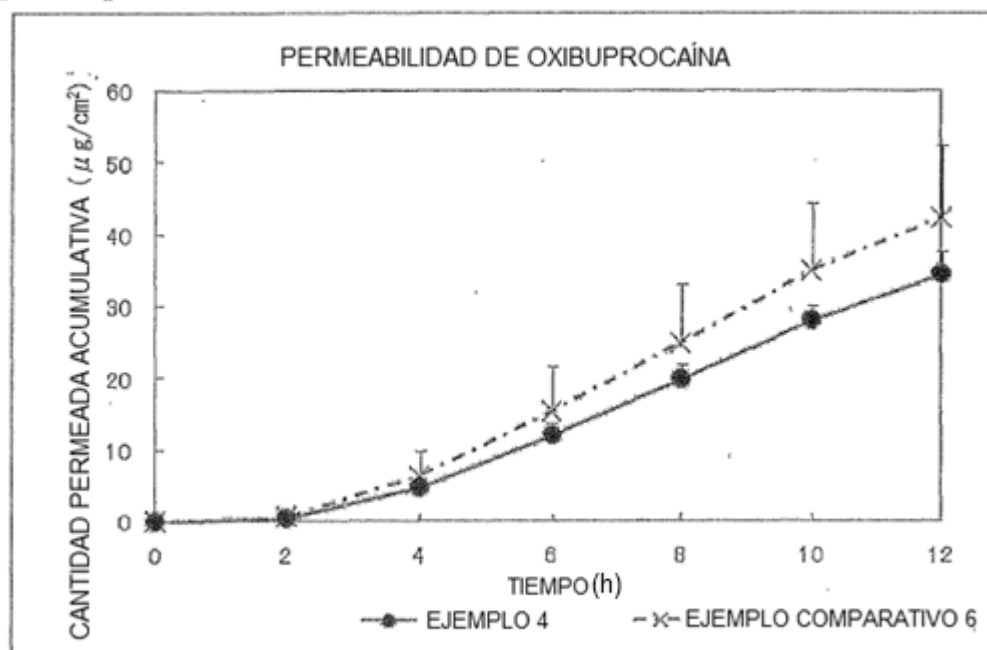
[FIG. 6]



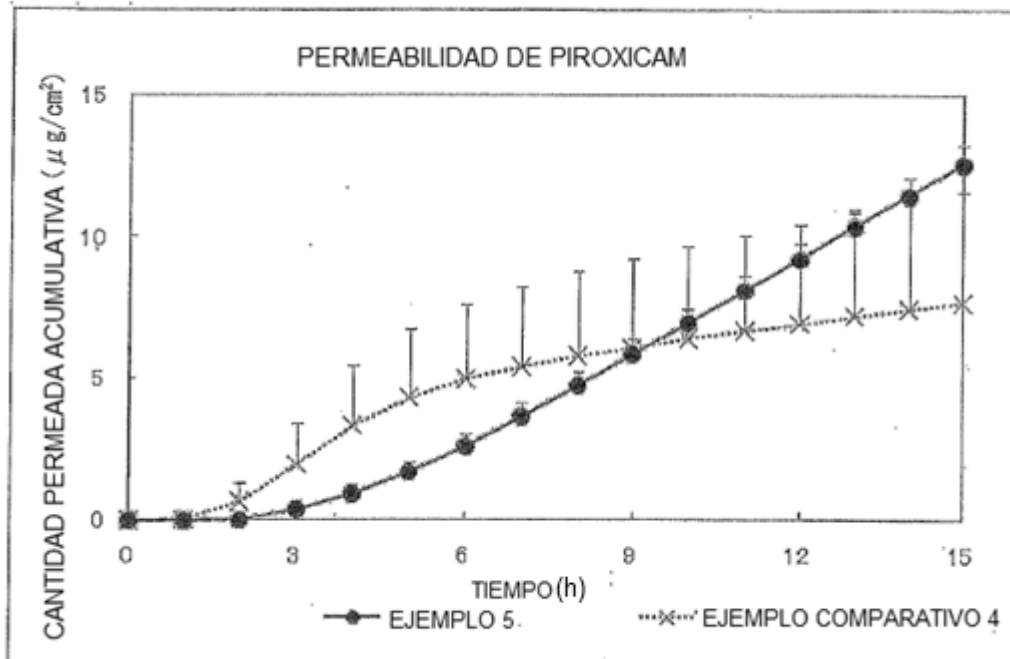
[FIG. 7]



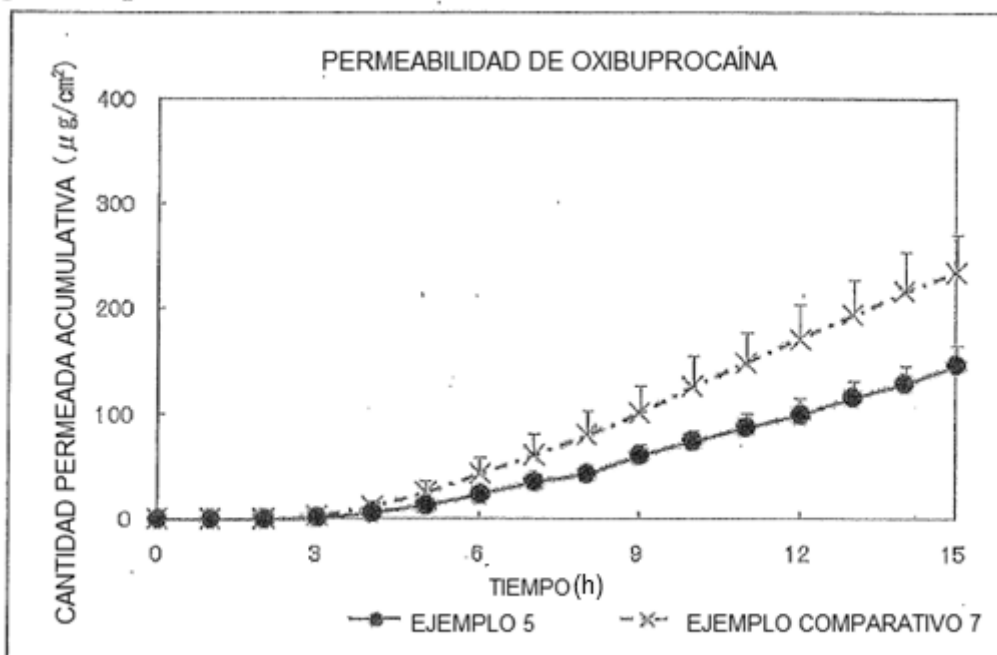
[FIG. 8]



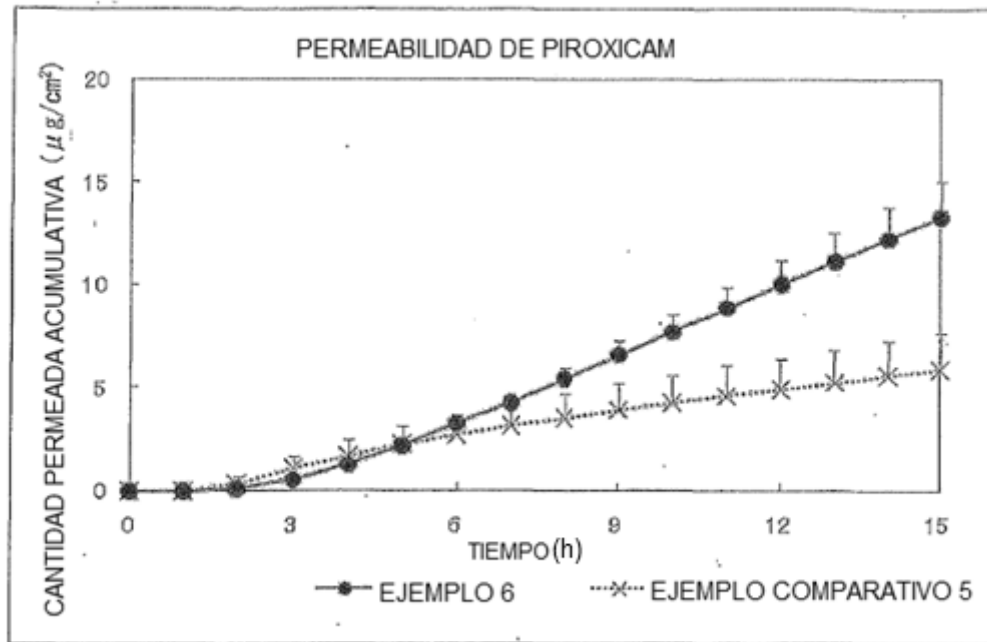
[FIG. 9]



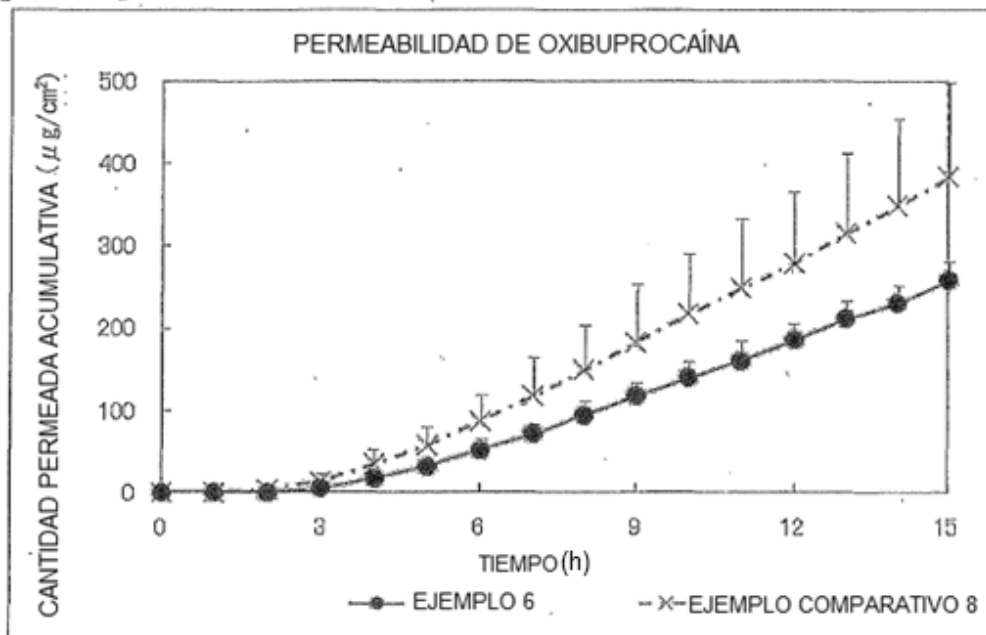
[FIG. 10]



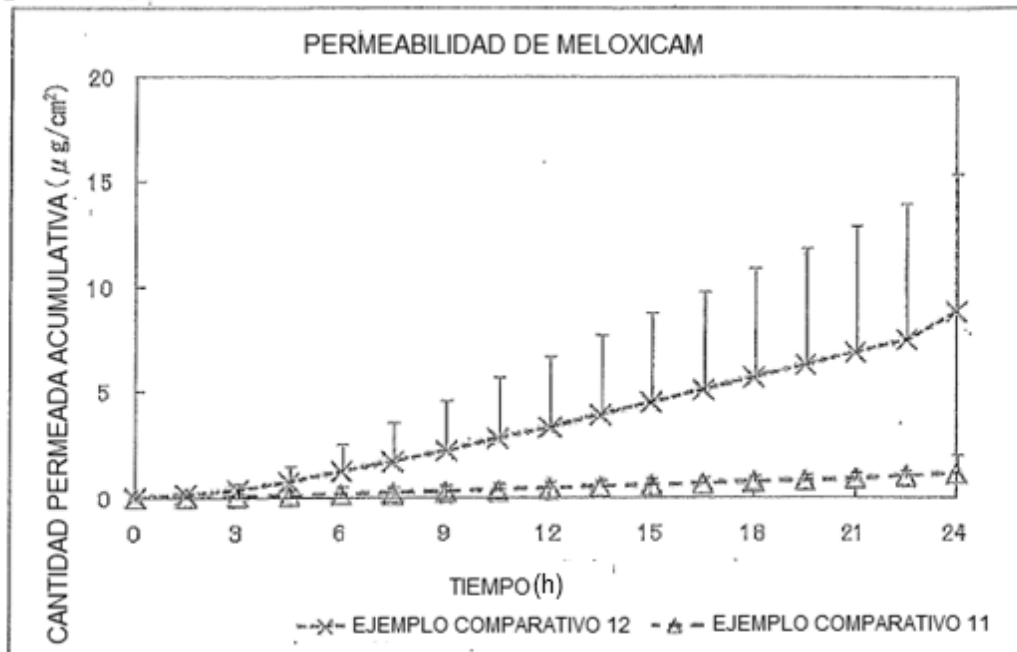
[FIG. 11]



[FIG. 12]



[FIG. 13]



[FIG. 14]

