

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 669 306**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2011 PCT/JP2011/075182**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12060376**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2011 E 11838026 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2636405**

54 Título: **Parche externo que contiene felbinaco**

30 Prioridad:

02.11.2010 JP 2010246666

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

24.05.2018

73 Titular/es:

TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (100.0%)

567 Sanbonmatsu

Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP

72 Inventor/es:

INOO, KATSUYUKI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 669 306 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 externo que contiene felbinaco

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una preparación externa analgésica antiinflamatoria que tiene propiedades de absorción percutánea, y en particular, un parche externo analgésico antiinflamatorio que contiene felbinaco que presenta buenas propiedades de liberación del fármaco, baja irritación de la piel y alta estabilidad del fármaco.

Técnica antecedente

- 10 El felbinaco (ácido 4-bifenilacético) es un metabolito activo de fenbufeno "que es un agente analgésico antiinflamatorio no esteroideo y también es un fármaco que tiene una alta actividad analgésica antiinflamatoria. El felbinaco tiene un problema en el que la administración oral causa efectos secundarios en el sistema digestivo, lo que resulta en lesión gastrointestinal. Por lo tanto, se ha investigado el uso de felbinaco como una preparación de absorción percutánea. Hasta la fecha, las preparaciones externas tales como una preparación de gel y una preparación líquida están disponibles comercialmente.

- 15 En las formas de preparación de preparación de gel y preparación líquida, la administración cuantitativa es difícil, y la biodisponibilidad es baja. Además, las preparaciones tienen un problema tal como la adhesión a la ropa.

- 20 Para superar los problemas de tal preparación de gel y preparación líquida, se han desarrollado un parche acuoso (cataplasma) y un parche oleoso (parche), que contiene diversos agentes analgésicos antiinflamatorios además de felbinaco. En particular, el parche graso (masilla) se convierte en la corriente principal de un parche analgésico antiinflamatorio no esteroideo ya que no tiene un toque frío cuando se aplica. Se usa generalmente una preparación que tiene una base a base de caucho y una resina adherente en combinación.

- 25 Un parche analgésico antiinflamatorio no esteroideo habitualmente contiene diversos aditivos para mejorar las propiedades de absorción percutánea de un fármaco. En particular, el L-mentol es útil como solvente de felbinaco, y es un aditivo que a menudo está contenido en parches que contienen felbinaco disponibles comercialmente. Sin embargo, es ampliamente conocido que el L-mentol reacciona con felbinaco para producir un éster de L-mentol como producto de degradación. Por lo tanto, la presencia de L-mentol es una causa del deterioro de la estabilidad de felbinaco en el parche.

- El olor irritante producido por la sublimación de L-mentol es ofensivo para muchas personas. Por esta razón, el mercado tiene una gran demanda de una preparación de parche que no contenga L-mentol o que impida el olor a L-mentol, de hecho.

- 30 Además, para mejorar las propiedades de absorción percutánea de felbinaco, se ha investigado la adición de un potenciador de la absorción percutánea tal como crotamitón, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, monoterpénos, alcoholes polihídricos y pirrolidonas.

- 35 Por ejemplo, el documento de patente 1 ha propuesto un parche que contiene felbinaco que tiene una capa adhesiva que contiene crotamitón que tiene una alta capacidad de solubilización para felbinaco como ingrediente esencial. Sin embargo, el parche tiene un problema de disminución de la adhesión con el tiempo, ya que el crotamitón tiende a sangrar sobre la superficie de la capa adhesiva.

- 40 Además, el documento de patente 2 describe una cinta analgésica antiinflamatoria que contiene felbinaco que contiene un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como adhesivo y L-mentol y diversos potenciadores de la absorción en combinación. Sin embargo, el L-mentol en la cinta puede reaccionar con felbinaco para producir un producto de degradación como se describió anteriormente. Además, la adición de L-mentol y el potenciador de la absorción en combinación puede hacer que las propiedades físicas de una base deterioren y causen irritación de la piel.

- 45 El documento de patente 3 también describe un parche que contiene felbinaco que contiene terpeno, éster de sebacato y un alquil gliceril éter. Sin embargo, de forma similar al documento de patente 2, el documento de patente 3 deja algo que desear en la estabilidad del fármaco, las propiedades físicas de una base y la irritación de la piel.

- 50 Además, se han investigado parches que contienen diversos potenciadores de la absorción percutánea, tales como un parche de felbinaco que contiene N-metil-1-pirrolidona y polietilenglicol en combinación (documento de patente 4) y un parche que contiene aceite hidrogenado (documento de patente 5). Sin embargo, no se ha encontrado una preparación de absorción percutánea que tenga altas propiedades de absorción percutánea y la seguridad de un fármaco y una excelente estabilidad del fármaco.

Por otra parte, se han realizado intentos para potenciar las propiedades de absorción percutánea de un fármaco por un medio distinto de un procedimiento para añadir un potenciador de la absorción percutánea.

Por ejemplo, el documento de patente 6 describe un emplasto que contiene agua, en el que una base adhesiva que contiene un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como componente principal contiene lanolina y la lanolina retiene agua.

5 La técnica descrita en el documento de patente 6 es un intento de aumentar la solubilidad de felbinaco por el contenido de agua en la preparación, dando como resultado la mejora de las propiedades de absorción percutánea. Sin embargo, el procedimiento de producción es complicado al incorporar el contenido de agua en un parche graso. Además, las propiedades físicas de la preparación durante el almacenamiento se pueden deteriorar.

Además, el emplasto tiene un problema de propiedades de absorción percutánea ligeramente más bajas en comparación con un emplasto que usa un potenciador de la absorción percutánea.

10 El documento de patente 7 ha propuesto un parche. El parche no contiene crotamitón. En el parche, el felbinaco se dispersa uniformemente en una base adhesiva que contiene un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno como base principal y una resina a base de colofonia

15 Sin embargo, la resina a base de colofonia en el parche actúa como un ingrediente de sensibilización de la piel. Se sabe que la combinación de la resina a base de colofonia es indeseable. La sensibilización de la piel es un tipo de reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, y un fenómeno en el que los productos químicos provocan reacciones inmunes excesivas que producen irritación de la piel.

20 El documento de patente 8 se dirige a un parche de agente adhesivo analgésico que contiene antiinflamatorio mediante el cual se proporciona la capa adhesiva que contiene un felbinaco en la superficie lateral única del cuerpo de soporte, en el que esta capa adhesiva comprende (a) copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, (b) resina de tipo terpeno, (c) plastificante, (d) antioxidante, (e) felbinaco y (f) al menos un tipo de componente de estimulación de la irritación de sensación cálida elegido del grupo que consiste en nonilato de vanilamida y capsaicina.

25 El documento de patente 9 describe un emplasto que contiene antiinflamatorio que comprende 5-40 % en masa de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, 1-25 % en masa de un poliisobutileno de alto peso molecular, 0,5-24 % en masa de un poliisobutileno de bajo peso molecular, 3-50 % en masa de un agente de pegajosidad, 20-70 % en masa de un plastificante, 0,01-7 % en masa de un dispersante, y 0,1-8 % en masa de un antiinflamatorio que tiene un grupo carboxilo o una sal del mismo como medicamento, pero que no contiene L-mentol.

30 El documento de patente 10 describe un emplasto que comprende un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno 10-40 % en peso, una resina basada en colofonia 5-30 % en peso, un plastificante 20-70 % en peso y felbinaco como componente medicinal eficaz 1,1-10 % en peso, en el que dicho emplasto no contiene crotamitón que sea un solubilizante para dicho felbinaco, y un espesor de dicho emplasto es de 50-300 μm .

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patentes

- 35 Documento de Patente 1: Solicitud de Patente Japonesa abierta a consulta para el público No. Hei 4-321624
- Documento de Patente 2: Solicitud de Patente Japonesa abierta a consulta para el público No. Hei 10-218793
- Documento de Patente 3: Solicitud de Patente Japonesa abierta a consulta para el público No. 2008-13494
- Documento de Patente 4: Solicitud de Patente Japonesa abierta a consulta para el público No. 2001-342130
- Documento de Patente 5: Solicitud de Patente Japonesa abierta a consulta para el público No. 2007-8927
- 40 Documento de Patente 6: Solicitud de Patente Japonesa abierta a consulta para el público No. 2001-97857
- Documento de Patente 7: Publicación Internacional WO 98/24423
- Documento de Patente 8: Solicitud de Patente Japonesa abierta a consulta para el público No. 2008-179564
- Documento de Patente 9: EP 1 277 466 A1
- Documento de Patente 10: EP 0 968 712 A1

45 Sumario de la invención

Problemas a resolver por la invención

La presente invención se ha realizado para resolver los problemas. Un objeto de la presente invención es proporcionar un parche externo que contiene felbinaco que puede presentar altas propiedades de liberación del fármaco sin L-mentol que es un excelente solvente para felbinaco, de baja irritación de la piel y alta estabilidad del fármaco.

5 Medios para resolver el problema

El presente inventor ha estudiado intensamente para resolver los problemas. Como resultado, el inventor ha encontrado que cuando el felbinaco tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm se dispersa y mezcla en una base adhesiva que incluye un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, un suavizante y sebacato de dietilo, y no contiene L-mentol, y en el que una proporción de felbinaco a sebacato de dietilo, representada por % en peso, está en un intervalo de 1: 0,1 a 1:15, se obtiene un parche externo que presenta baja irritación de la piel y excelentes propiedades de liberación del fármaco y estabilidad del fármaco de felbinaco. De este modo, la presente invención se ha completado.

Un aspecto básico de la presente invención es un parche externo que contiene felbinaco en el que se dispersa felbinaco que tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm y se mezcla en una base adhesiva que incluye un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, un suavizante y sebacato de dietilo, y no contiene L-mentol, y en la que una proporción de felbinaco a sebacato de dietilo, representada por % en peso, está en un intervalo de 1: 0,1 a 1:15.

Específicamente, la presente invención es el parche externo que contiene felbinaco mencionado anteriormente, en el que del 0,1 al 10 % en peso de felbinaco que tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm se dispersa y se mezcla en una base adhesiva que contiene 10 a 30 % en peso de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, 10 a 50 % en peso de una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, 10 a 75 % en peso de un suavizante y 0,1 a 10 % en peso de sebacato de dietilo; y no contiene L-mentol.

Efectos de la invención

La presente invención puede proporcionar una preparación de absorción percutánea que contiene felbinaco, y en particular un parche externo que contiene felbinaco que presenta excelentes propiedades de liberación del fármaco, baja irritación de la piel y alta estabilidad del fármaco.

El parche externo que contiene felbinaco proporcionado por la presente invención es útil para la prevención y el tratamiento médico de la osteoartritis, artritis reumatoide, lumbalgia, periartritis de hombro, tendovaginitis, peritendinitis, epicondilitis humeral lateral (por ejemplo, codo de tenista), mialgia, e hinchazón y dolor después del trauma por un excelente efecto analgésico antiinflamatorio de felbinaco.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

Como se describió anteriormente, el aspecto básico de la presente invención es un parche externo que contiene felbinaco en el que felbinaco que tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm se dispersa y se mezcla en una base adhesiva que incluye un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, un suavizante y sebacato de dietilo, y no contiene L-mentol, y en el que una proporción de felbinaco a sebacato de dietilo, representada por % en peso, está en un intervalo de 1: 0,1 a 1:15.

Por lo tanto, en la presente invención, el felbinaco sirve como ingrediente activo, y en particular, se usa felbinaco que tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm como ingrediente activo y se dispersa en una capa base adhesiva.

En la presente invención, la cantidad de felbinaco añadida como ingrediente activo en la preparación no está particularmente limitada siempre que se pueda producir una preparación. La cantidad es preferiblemente de 0,1 a 10 % en peso, y más preferiblemente de 0,5 a 6 % en peso, con relación al peso del adhesivo.

Cuando la cantidad de felbinaco añadida en el adhesivo es menos de 0,1 % en peso, las propiedades de absorción percutánea son insuficientes, y el efecto no se reconoce. Cuando es más del 10 % en peso, el efecto no mejora más y no es económico. Por lo tanto, esto no es preferible.

En consideración de la capacidad de dispersión en un adhesivo y la viabilidad en un procedimiento de producción, el felbinaco añadido en la preparación preferiblemente tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm , más preferiblemente 10 μm o más y menos de 70 μm , y particularmente preferible 15 μm o más y menos de 40 μm .

Cuando el diámetro promedio de partícula es menos de 5 μm , el felbinaco como ingrediente farmacéutico activo se somete a agregación secundaria en el procedimiento de producción, y como resultado, el felbinaco puede no estar uniformemente disperso. De este modo, las propiedades de absorción percutánea de un fármaco se pueden deteriorar. Por el contrario, cuando es 100 μm o más, el fármaco puede no estar uniformemente disperso en el

adhesivo. En particular, el felbinaco que tiene un diámetro de partícula grande tiene bajas propiedades de absorción percutánea de un fármaco, y adicionalmente una influencia indeseada en el procedimiento de producción, y en particular, un procedimiento de aplicación de un adhesivo a una película de liberación. Por lo tanto, la agregación de felbinaco como ingrediente farmacéutico activo durante la producción puede dañar la superficie del adhesivo.

5 El copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (en lo sucesivo abreviado a veces como SIS) añadido en la presente invención es un caucho sintético que es una estructura básica de un adhesivo. La cantidad de SIS añadida está en un intervalo de 10 a 30 % en peso, y preferiblemente de 10 a 20 % en peso. Cuando la cantidad del SIS añadida es menos del 10 % en peso, se reduce la fuerza de cohesión del adhesivo. Por el contrario, cuando es más del 30 % en peso, la adherencia y la viabilidad durante la producción se reducen.

10 En la presente invención, se usa preferiblemente una resina de hidrocarburo saturado alicíclico como resina adherente en consideración de la seguridad para la piel. Los ejemplos de dicha resina de hidrocarburo saturado alicíclico pueden incluir ARKON P90, P100 y P115 (fabricados por Arakawa Chemical Industries, Ltd.).

La cantidad de resina de hidrocarburo saturado alicíclico añadida no está particularmente limitada siempre que se pueda producir una preparación. La cantidad añadida está preferiblemente en un intervalo de 10 a 50 % en peso con relación al peso del adhesivo.

15 Cuando el contenido de resina de hidrocarburo saturado alicíclico en el adhesivo es menos del 10 % en peso, la adhesión es baja. Cuando es más del 50 % en peso, la adhesión de la preparación es alta, causando un problema de dolor cuando se despegla la preparación.

20 El sebacato de dietilo usado en la presente invención actúa como un potenciador de la absorción de la piel de felbinaco. La cantidad de sebacato de dietilo añadida no está particularmente limitada siempre que se pueda producir una preparación. La cantidad añadida está preferiblemente en un intervalo de 0,1 a 10 % en peso, y más preferiblemente de 1 a 7 % en peso, con respecto al peso del adhesivo.

25 Cuando la cantidad de sebacato de dietilo añadida en el adhesivo es menos de 0,1 % en peso, la permeabilidad de la piel de felbinaco es insuficiente. Cuando es más del 10 % en peso, se producen problemas tales como la irritación de la piel. Por lo tanto, esto no es preferible.

En la presente invención, se encuentra que la proporción de mezcla de felbinaco a sebacato de dietilo es un factor importante para las propiedades de absorción percutánea. Además, la proporción de felbinaco a sebacato de dietilo, representada por % en peso, está en un intervalo de 1: 0,1 a 1:15, y preferiblemente de 1: 0,5 a 1:10.

30 Cuando la proporción de mezcla es inferior a 1: 0,1, no se puede obtener el efecto potenciador de la absorción debido al sebacato de dietilo, y la absorción del fármaco no se puede obtener suficientemente. Cuando es más de 1:15, el felbinaco se disuelve en exceso de sebacato de dietilo y la estabilidad del fármaco de una preparación es baja.

35 El suavizante añadido en la presente invención imparte suavidad a un adhesivo. Los ejemplos de los mismos pueden incluir caucho líquido tal como polibuteno líquido, poliisopreno líquido y poliisobutileno líquido; aceite de parafina tal como parafina líquida; ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo y adipato de diisopropilo; alcoholes superiores tales como octildodecanol; aceite de silicona; lanolina; escualano; escualeno; y aceite de ricino. Se prefieren polibuteno líquido y parafina líquida.

La cantidad de suavizante añadida está preferiblemente en un intervalo de 10 a 75 % en peso, más preferiblemente de 15 a 60 % en peso, y más preferiblemente de 20 a 50 % en peso, con respecto al peso de adhesivo.

40 Además, se pueden usar diversos ingredientes de base usados para un parche externo habitual para el parche externo de la presente invención siempre que no afecten a los otros componentes. Tales ingredientes de base no están particularmente limitados, y ejemplos de los mismos pueden incluir elastómeros basados en caucho tales como un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-butadieno, caucho natural y caucho de isopreno, polímero hidrófobo tal como polímero basado en ácido poliacrílico y caucho de silicona; antioxidantes tales como dibutilhidroxitolueno, pentaeritritil-tetraquis [3- (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil) propionato], y acetato de tocoferol, y cargas inorgánicas tales como hidróxido de aluminio, silicato de aluminio hidratado, óxido de titanio, óxido de zinc, anhídrido silícico y silicato de magnesio. Si es necesario, se puede añadir un potenciador de la absorción, un conservante, un agente refrescante, un desinfectante, un agente aromatizante y un agente colorante.

50 Se pueden usar diversos soportes utilizados para la preparación externa habitual para un soporte del parche de la presente invención siempre que no afecten a los otros componentes. Tales soportes no están particularmente limitados, y se usa un laminado de un cuerpo poroso de polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliéster, nailon, poliuretano y rayón, espuma, un tejido y un tejido no tejido.

55 Se pueden usar diversos revestimientos de liberación usados para la preparación externa habitual para un revestimiento de liberación usado para el parche de la presente invención siempre que no afecten a los otros componentes. Tal revestimiento de liberación no está particularmente limitado. Por ejemplo, se puede usar una

película de tereftalato de polietileno, una película de polipropileno, o papel. En particular, es preferible una película de tereftalato de polietileno. El revestimiento de liberación puede ser sometido a tratamiento con silicona, si es necesario, de modo que la fuerza de liberación de la capa adhesiva sea apropiada

El parche externo proporcionado por la presente invención se puede producir de la siguiente manera, por ejemplo.

- 5 Se calientan y disuelven SIS, un suavizante y una resina de hidrocarburo saturado alicíclico que constituye una capa adhesiva y un antioxidante. Posteriormente, se añaden felbinaco como ingredientes activos y sebacato de dietilo a la base adhesiva, y la mezcla se agita y se mezcla para preparar un adhesivo en el parche.

- 10 El adhesivo (pasta) preparado se aplica a la película de tereftalato de polietileno tratada con silicona para formar una capa adhesiva que tiene un espesor de 50 a 300 μm . Una tela tejida de poliéster o tela no tejida como soporte se lamina sobre la capa adhesiva obtenida, y el laminado se corta en el tamaño y forma apropiados, para obtener el parche externo de la presente invención.

Ejemplos

En lo que sigue, la presente invención se describirá específicamente en detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

- 15 En cada tabla en los ejemplos y en los ejemplos comparativos, la cantidad de componente añadida se representa por % en peso a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1:

- 20 Se amasaron SIS, polibuteno, parafina líquida y dibutilhidroxitolueno bajo una condición de calentamiento de 170 °C y se disolvieron. A continuación, se añadió una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, y la mezcla se amasó bajo una condición de calentamiento de 130 °C y se mezcló para preparar una base adhesiva.

- 25 Por separado, el felbinaco que tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm se dispersó uniformemente en un líquido de mezcla de sebacato de dietilo y una cantidad apropiada de parafina líquida bajo agitación para preparar una solución de dispersión de felbinaco. La solución de dispersión de felbinaco se añadió a la base adhesiva, y la mezcla se amasó hasta que el felbinaco se dispersó uniformemente, para preparar un adhesivo. El adhesivo se extendió a una película de tereftalato de polietileno tratada con silicona de modo que el espesor era de 100 μm , y se laminó una tela tejida de poliéster sobre la misma para obtener una preparación de prueba.

Ejemplos 2 a 16:

- 30 Cada parche objetivo de la presente invención se produjo a partir de las composiciones de componentes que se muestran en las tablas 1 a 3 de la misma manera que en el ejemplo 1.

[Tabla 1]

Componente	Ejemplo				
	1	2	3	4	5
SIS	15	17	20	12	25
Polibuteno	5	10	8	4	10
Parafina líquida	36	40	33,5	35	39
Dibutilhidroxitolueno	1	1	1	1	1
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	35	25	30	45	15
Felbinaco	4	5	0,5	2	3
Sebacato de dietilo	4	2	7	1	7
Diámetro promedio de partícula de felbinaco (μm)	30	30	30	30	30

[Tabla 2]

Componente	Ejemplo				
	6	7	8	9	10
SIS	20	15	20	13	16
Polibuteno	15	6	9	2	4
Parafina líquida	20	34	36	35	34,5
Dibutilhidroxitolueno	1	2	2	2	0,5
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	40	37	20	42	37
Felbinaco	1	3	6	2	5
Sebacato de dietilo	3	3	7	4	3
Diámetro promedio de partícula de felbinaco (µm)	30	30	30	30	30

[Tabla 3]

Componente	Ejemplo					
	11	12	13	14	15	16
SIS	30	10	26	18	14	15
Polibuteno	4	3	3	6	7	5
Parafina líquida	37	28	50	33,5	33	36
Dibutilhidroxitolueno	1	2	0,5	2	1	1
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	20	50	15	33	38	35
Felbinaco	2	6	5	3,5	3,5	4
Sebacato de dietilo	6	1	0,5	4	3,5	4
Diámetro promedio de partícula de felbinaco (µm)	30	30	30	30	30	18

5

Ejemplos comparativos 1 a 7:

Cada parche externo de los ejemplos comparativos se produjo de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que se usaron las composiciones de componentes que se muestran en la tabla 4.

10 En la preparación del ejemplo comparativo 7, se añadió felbinaco como ingrediente farmacéutico activo durante la producción (preparación del adhesivo), y como resultado, la preparación tenía una superficie irregular. Por esta razón, la preparación no se sometió a las siguientes pruebas de evaluación de la preparación.

[Tabla 4]

Componente	Ejemplo comparativo						
	1	2	3	4	5	6	7
SIS	18	20	15	15	20	15	15
Polibuteno	5	5	5	5	5	5	5

Parafina líquida	30	35	36	36	35	36	36
------------------	----	----	----	----	----	----	----

(continuación)

Componente	Ejemplo comparativo						
	1	2	3	4	5	6	7
Dibutilhidroxitolueno	1	1	1	1	1	1	1
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico			35	35	30	35	35
Derivado de éster de colofonia	35	30					
Felbinaco	4	2	4	4	2	4	4
Sebacato de dietilo	4					4	4
Crotamitón		4			4		
Miristato de isopropilo			4				
Adipato de diisopropilo				4			
L-Mentol	3	3			3		
Diámetro promedio de partícula de Felbinaco (µm)	30	30	30	30	30	3	100

Ejemplo de prueba 1: prueba de irritación primaria de la piel en seres humanos (prueba de parche en seres humanos)

- 5 Las preparaciones en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2 se perforaron cada uno con un diámetro ϕ de 25 mm. Cada preparación se aplicó al interior de la parte superior del brazo en 15 hombres sanos durante 24 horas. Una hora y 24 horas después de despegar la preparación, se juzgó la irritación de la piel.

Los resultados se muestran en la tabla 5 a continuación.

[Tabla 5]

Preparación de la prueba	Número de la persona que tuvo irritación de la piel en el sitio aplicado	
	1 h. después de despegar	24 h. después de despegar
Ejemplo 1	0/15	0/15
Ejemplo 2	0/15	0/15
Ejemplo comparativo 1	3/15	2/15
Ejemplo comparativo 2	4/15	3/15

- 10 Como se muestra a partir de los resultados en la tabla 5, las preparaciones en los ejemplos 1 y 2 que son cada una el parche externo de la presente invención tiene baja irritación de la piel en comparación con los ejemplos comparativos 1 y 2.

Ejemplo de prueba 2: medida de la cantidad de felbinaco restante en parches usados

- 15 Las preparaciones en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 3 y 4 se perforaron cada una a 5 cm x 7 cm. Cada preparación se aplicó a la espalda en 6 hombres sanos durante 12 horas. Se extrajo un fármaco que quedaba en cada una de las preparaciones recogidas y se midió la cantidad de fármaco mediante HPLC.

La cantidad de fármaco desaparecido se calculó restando la cantidad de fármaco restante de la cantidad de fármaco justo antes de la aplicación. Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación.

[Tabla 6]

Preparación de la prueba	Montaje de fármaco (Felbinaco) desapareció de la preparación 12 horas después de la aplicación (media de 6 personas)
Ejemplo 1	1,47mg
Ejemplo comparativo 3	0,96mg
Ejemplo comparativo 4	0,73mg

5

Como se muestra a partir de los resultados en la tabla 6, la preparación en el ejemplo 1 que es el parche de la presente invención tiene una mayor cantidad de fármaco desaparecido y mayores propiedades de absorción percutánea en comparación con los ejemplos comparativos 3 y 4.

Ejemplo de prueba 3: prueba de estabilidad

10 Las muestras (7 cm x 10 cm) en el ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 2 y 5 se almacenaron a 40 °C durante 3 meses. Después de eso, se extrajo el fármaco en cada una de las preparaciones de prueba y se midió el contenido de felbinaco.

15 El contenido de felbinaco se comparó con el contenido de felbinaco de cada muestra antes de la prueba (valor inicial). De la comparación, se calculó un porcentaje relativo al valor inicial (%). Los resultados se muestran en la tabla 7.

[Tabla 7]

Preparación de la prueba	Después del almacenamiento a 40 °C, durante 3 meses (relativo al valor inicial)
Ejemplo 1	99,5 %
Ejemplo comparativo 2	96,5 %
Ejemplo comparativo 5	97,8 %

Como se muestra a partir de los resultados en la tabla 7, el ejemplo 1 que es el parche externo de la presente invención tiene una excelente estabilidad del fármaco en comparación con los ejemplos comparativos 2 y 5.

20 **Ejemplo de prueba 4:** prueba de liberación de felbinaco (ingrediente activo)

Las preparaciones en los ejemplos 1 y 16 y el ejemplo comparativo 6 se perforaron cada una con un diámetro ϕ de 20 mm, y se unieron al interior de un vaso de precipitados de 100 ml con una cinta de doble cara de modo que el lado adhesivo mirara hacia el interior del vaso de precipitados

25 La posición de la preparación unida se ajustó de modo que el extremo más bajo de la preparación se localizó a aproximadamente 30 mm del fondo del vaso de precipitados. Después de eso, se vertieron 100 ml de solución de liberación (solución reguladora PBS) en el vaso de precipitados, y se agitó con un agitador magnético. Noventa minutos después del inicio de la prueba, se midió el contenido de felbinaco en la solución de liberación mediante cromatografía líquida de alta resolución, y se calculó la velocidad de liberación de felbinaco (ingrediente activo). Los resultados se muestran en la tabla 8.

30

[Tabla 8]

Preparación de la prueba	Velocidad de liberación 90 min después del comienzo de la prueba (unidad: %)
Ejemplo 1	95,8

Ejemplo 16	76,5
Ejemplo comparativo 6	47,9

Como se muestra a partir de los resultados en la tabla 8, los ejemplos 1 y 16 que son el parche externo de la presente invención tienen propiedades de liberación muy excelentes de felbinaco (ingrediente activo) en comparación con la preparación en el ejemplo comparativo 6.

5 Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un parche externo analgésico antiinflamatorio que contiene felbinaco que presenta buenas propiedades de liberación del fármaco, baja irritación de la piel y alta estabilidad del fármaco.

El parche externo de la presente invención es útil para la prevención y el tratamiento médico de la osteoartritis, artritis reumatoide, lumbalgia, periartritis de hombro, tendovaginitis, peritendinitis, epicondilitis humeral lateral (por ejemplo, codo de tenista), mialgia e hinchazón y dolor después del trauma, y se aplica ampliamente.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche externo que contiene felbinaco en el que el felbinaco que tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm se dispersa y mezcla en una base adhesiva que comprende un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, un suavizante, y sebacato de dietilo, y no contiene L-mentol, y en el que una proporción de felbinaco a sebacato de dietilo, representada en % en peso, está en un intervalo de 1: 0,1 a 1:15.
- 10 2. Un parche externo que contiene felbinaco según la reivindicación 1, en el que 0,1 a 10 % en peso de felbinaco que tiene un diámetro promedio de partícula de 5 μm o más y menos de 100 μm se dispersa y mezcla en una base adhesiva que comprende 10 a 30 % en peso de un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, 10 a 50 % en peso de una resina de hidrocarburo saturado alicíclico, 10 a 75 % en peso de un suavizante, y 0,1 a 10 % en peso de sebacato de dietilo.