



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 337**

51 Int. Cl.:
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00978012 .3**
86 Fecha de presentación : **29.11.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1342472**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2003**

54 Título: **Parches analgésicos y anti-inflamatorios para uso externo que contienen ácido 4-bifenilil-acético.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **TEIKOKU SEIYAKU Co., Ltd.**
567, Sanbonmatsu Ohchicho
Ohkawa-gun, Kagawa 769-2601, JP

72 Inventor/es: **Kawaji, Toshikuni**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Parches analgésicos y anti-inflamatorios para uso externo que contienen ácido 4-bifenilil-acético.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a parches que contienen ácido 4-bifenilil-acético (nombre general: FELBINAC; al que se hace referencia en lo sucesivo simplemente como "BPAA"), y más particularmente, a parches externos analgésicos y anti-inflamatorios en los cuales está disuelto BPAA en un material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente que comprende un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina, y agua como componentes esenciales.

Antecedentes de la técnica

BPAA es un agente farmacológicamente activo que se utiliza extensamente en diversas preparaciones externas, tales como ungüentos, lociones, y parches acuosos (cataplasmas) para los propósitos de mitigación del dolor y alivio de la inflamación en diversas condiciones de enfermedad, que incluyen osteoartritis, lumbago relacionado con los músculos y las aponeurosis, periartritis humeroescapular, tendinitis, tenosinovitis, peritendinitis, epicondilitis humeral externa (tal como codo de tenis), músculos doloridos, e hinchamiento y dolor post-traumáticos.

Entre estas preparaciones externas, los ungüentos y lociones han sido considerados menos adecuados para la administración de BPAA continuamente y en dosis constantes, y se cree también que son inconvenientes, dado que pueden adherirse a lugares distintos del sitio de aplicación propuesto, y pueden a veces manchar las prendas de vestir en el momento de la administración. Por otra parte, un plastificante acuoso, aunque no está asociado con estos problemas, tiene una adhesividad baja y requiere por tanto medios de fijación tales como una tira de cinta quirúrgica de tal modo que el mismo se mantenga en las partes flexionantes tales como codos y rodillas.

Se conocen también adhesivos no acuosos, que incluyen aquéllos que usan caucho natural o sintético como material base y parches que hacen uso de material base adhesivo utilizando base adhesiva de acrilato. Este tipo de parche tiene una adhesividad fuerte y se cree que resuelve los inconvenientes de los parches acuosos. Por ello, se han realizado muchos esfuerzos en el desarrollo de preparaciones externas de diversos fármacos que utilizan parches de este tipo.

Sin embargo, la baja solubilidad de BPAA hace difícil disolver BPAA directamente en un material base adhesivo. BPAA es fácilmente soluble en dimetilacetamida, menos insoluble en acetona, etanol, ácido acético glacial y éter, y poco soluble en agua. BPAA es también poco soluble en polioles, glicoles, y ésteres, que se utilizan comúnmente como disolvente para fármacos en la preparación de parches externos.

Por esta razón, se han realizado intentos de utilizar diversos solubilizadores para disolver BPAA. Por ejemplo, la Publicación de Patente Japonesa Expuesta al Público No. Hei 4-321624 da a conocer una técnica en la cual se utiliza crotamitón como solubilizador para BPAA. Sin embargo, el uso de crotamitón como solubilizador para favorecer la disolución de BPAA ha conseguido una solubilidad de, como máximo, aproximadamente 7%. Asimismo, la solubilidad alcanzada por el parche acuoso mencionado anteriormente, que utiliza diisopropanolamina como solubilizador, no es mayor que aproximadamente 11%. Así pues, ha sido difícil hasta ahora, incluso con ayuda de un solubilizador, obtener un material base adhesivo del tipo de fusión en caliente que contiene BPAA en una cantidad suficiente para permitir que el mismo ejerza los efectos farmacológicos deseados.

En los parches acuosos que contienen BPAA, el BPAA se solubiliza disolviendo primeramente diisopropanolamina en agua de tal modo que la misma se ionice y añadiendo luego BPAA a la solución, facilitando con ello la disolución de BPAA en la solución. Aunque posible, la adopción de esta técnica en la producción de adhesivos no acuosos que contengan BPAA, por ejemplo, adhesivos disolventes, que requieren un proceso de secado, o materiales base adhesivos de tipo de fusión en caliente, que requieren exposición a temperatura elevada, puede dar como resultado la evaporación de humedad y por consiguiente cristalización de BPAA en la base adhesiva.

Puede utilizarse también un agente tensioactivo como componente del material base adhesivo del tipo de fusión en caliente a fin de facilitar la mezcla del agua. Sin embargo, este enfoque puede causar irritación de la piel y por consiguiente no es favorable.

Aparte de los enfoques arriba descritos, se cree que un compuesto de peso molecular alto absorbible en agua o soluble en agua permite que el material adhesivo absorba agua. Una desventaja de este enfoque es que la humedad se evapora cuando se eleva la temperatura para fundir el adhesivo sucesivo en la producción continua. Como resultado, el compuesto de peso molecular alto cristaliza y forma partículas indeseables en la base adhesiva. Además, el agua está rodeada por el compuesto de peso molecular alto que se presenta en el material más adhesivo, y esto impide la difusión de BPAA en la preparación adhesiva, como resultado de lo cual disminuye la eficiencia de la utilización del fármaco.

De acuerdo con ello, es un objeto de la presente invención proporcionar un material base adhesivo del tipo de fusión en caliente que contiene BPAA que resuelve los problemas arriba expuestos. Este material base adhesivo contiene cantidades constantes de BPAA y exhibe una susceptibilidad de liberación satisfactoria del fármaco por el adhesivo, mejorando con ello la biodisponibilidad del fármaco.

Sumario de la invención

La presente invención se ha ideado para resolver los problemas arriba descritos y proporciona en un aspecto un parche externo analgésico y anti-inflamatorio que contiene ácido 4-bifenilil-acético como ingrediente activo, en donde el ácido 4-bifenilil-acético está disuelto en un material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente que comprende un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina, y agua como componentes esenciales de dicho material base adhesivo.

De modo más específico, la presente invención proporciona un parche externo analgésico y anti-inflamatorio que contiene BPAA, que puede obtenerse por el proceso que comprende los pasos de fundir y amasar un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina, y un reblandecedor para formar un material base adhesivo; añadir agua y una solución acuosa de BPAA al material base adhesivo a una temperatura de 80 a 100°C, mientras se agita, para formar un material base adhesivo que contiene BPAA; aplicar dicho material base sobre un revestimiento; estratificar el revestimiento a un respaldo; y cortar el respaldo resultante a un tamaño deseado.

En una realización preferida de la presente invención, el parche analgésico y anti-inflamatorio para uso externo que contiene BPAA contiene agua en una cantidad de 0,1 a 30%.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un parche externo analgésico y anti-inflamatorio que contiene BPAA en el cual BPAA está disuelto en el material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente arriba descrito de una manera estable.

En suma, lo que es característico de la presente invención reside en el uso del material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente que contiene un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina y agua como componentes esenciales. El parche obtenido por disolución de BPAA en dicho material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente tiene una estabilidad mejorada del fármaco así como una susceptibilidad mejorada de liberación del fármaco a lo largo del tiempo y resuelve con ello los inconvenientes arriba mencionados de la técnica convencional.

Modo óptimo de realización de la invención

A continuación se describirá en detalle un parche externo de acuerdo con la presente invención poniendo énfasis en los tipos y las cantidades de los componentes contenidos.

El copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (al que se hace referencia simplemente en adelante como "SIS") para uso en el parche de la presente invención es caucho sintético que forma el componente básico del material base adhesivo y tiene una relación de estireno/caucho del orden de 14/86. Si bien los materiales base adhesivos que contienen SIS se producen normalmente por fusión a temperaturas de 120 a 160°C, es esencial para el diseño del proceso de producción del material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente de la presente invención que los componentes se amasen y mezclen a 80 hasta 100°C a fin de permitir la mezcla de agua.

La cantidad de SIS a utilizar es de 10 a 30% (como se mide en % en peso con respecto al peso total de la preparación adhesiva que contiene BPAA. Todos los números expresados en porcentajes que aparecen en la descripción siguiente se calculan de la misma manera.), más preferiblemente de 15 a 25%. Si la cantidad es menor que 10%, la cohesión del material adhesivo se pierde y el mismo tiende a mantenerse en la superficie a la que se aplica después que se ha retirado el parche. En comparación, si la cantidad excede de 30%, el material base adhesivo se vuelve duro, haciendo difíciles el amasado y la mezcladura del material base adhesivo. Como resultado, la adhesión del material base se reduce.

La resina adhesiva para uso en el parche de la presente invención puede ser cualquiera de los materiales de resina siguientes: resinas aromáticas tales como Petrosin® (fabricada por MITSUI PETROCHEMICAL INDUSTRIES, Ltd.) e Hiresin® (fabricada por TOHO OIL CO., Ltd.); resinas alifáticas tales como Escoréz® (fabricada por TONEN OIL CO., Ltd.) y Quintone® (fabricada por NIPPON ZEON Corporation); resinas alicíclicas de petróleo; resinas de colofonia; resinas de ésteres de colofonia; y resinas terpénicas.

La cantidad de la resina adhesiva a utilizar es de 15 a 35%, y más preferiblemente de 20 a 30%. Si la cantidad es menor que 15%, entonces el material base adhesivo puede exhibir apenas la adhesión, y la cohesión del material base adhesivo se reduce. Como resultado, el material base tiende a permanecer en la superficie a la que se aplica después que se ha retirado el parche. En comparación, si la cantidad excede del 35%, el material base adhesivo se vuelve duro, haciendo difíciles el amasado y la mezcladura del adhesivo. Como resultado, la adhesividad del material base se reduce.

El antioxidante para uso en el parche de la presente invención está contenido para el propósito de impedir que el material base adhesivo se deteriore debido a oxidación durante la mezcladura y el almacenamiento del material base adhesivo. Ejemplos de antioxidantes incluyen dibutilhidroxitolueno, tetraquis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi-fenil)]propionato de pentaeritrito, y acetato de tocoferol. Preferiblemente, estos antioxidantes se añaden en una cantidad de 0,1 a 2%.

ES 2 272 337 T3

La lanolina para uso en el parche de la presente invención se conoce también como “grasa de lana” y se purifica y recoge cuando las secreciones de las ovejas se eliminan de la lana por lavado. La lanolina es una grasa de colesteroína que no pierde su viscosidad semejante a un ungüento incluso cuando se le añaden dos a tres veces su peso de agua y es fácilmente soluble en éter, cloroformo, petróleo, bencina, o análogos.

La característica esencial del parche de la presente invención reside en el uso de lanolina como componente del material base adhesivo para el parche. La lanolina se mezcla para servir no sólo con objeto de retener la humedad en el material base adhesivo sino también como reblandecedor del material base adhesivo.

La cantidad de lanolina a utilizar se determina sobre la base del balance entre la cantidad de agua y las cantidades de otros aceites y grasas y los reblandecedores tales como cauchos líquidos. La cantidad de lanolina es de 5 a 40%, y más preferiblemente desde 10 a 30%. La lanolina contenida en una cantidad menor que 5% es suficiente para una retención estable de agua, mientras que cuando aquélla está contenida en una cantidad mayor que 40%, la misma hace el material base adhesivo desfavorablemente pegajoso.

El agua está contenida para los propósitos de disolución del BPAA y aporte de cierto sentido de “efecto refrigerante” al material base. La cantidad de agua se determina sobre la base del balance entre la cantidad del ingrediente activo y la cantidad de lanolina, y es preferiblemente desde 0,1 a 30% y más preferiblemente desde 0,3 a 20%. Si la cantidad de agua es menor que 0,1%, se hace difícil no sólo disolver el BPAA en el material base, sino también proporcionar al parche el “efecto refrigerante”. En comparación, la preparación adhesiva puede tener poco las propiedades requeridas si la cantidad de agua excede de 30%.

El parche de la presente invención puede contener opcionalmente un solubilizador para BPAA, con inclusión de aminas y crotamitón. Ejemplos de amina incluyen monoetanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, y triisopropanolamina. La cantidad de amina a contener está comprendida preferiblemente en el intervalo de 1 a 15%.

Adicionalmente, el parche de la presente invención puede contener además un reblandecedor para el propósito de proporcionar al material base adhesivo una plasticidad adecuada. Aparte del componente de lanolina arriba descrito, ejemplos de reblandecedor incluyen cauchos líquidos, parafina líquida, y ésteres de ácidos grasos con inclusión de miristato de isopropilo. La cantidad del reblandecedor a utilizar es preferiblemente desde 5 a 50%, y más preferiblemente desde 10 a 45%.

Menos de 5% del reblandecedor es insuficiente para proporcionar plasticidad suficiente al material base adhesivo. En tal caso, el material base se vuelve demasiado duro para ser extendido. En comparación, si el reblandecedor está contenido en una cantidad que excede de 50%, hace que el material base adhesivo sea desfavorablemente pegajoso y da lugar a situaciones desfavorables tales como que el material base permanece en la superficie a la que se aplica después que se ha retirado el parche, o que el material base se desprende de los bordes del respaldo.

La cantidad de BPAA para servir como el ingrediente activo en el parche de la presente invención es preferiblemente desde 0,5 a 8% y más preferiblemente desde 2 a 6%. Una cantidad BPAA que es menor que 0,5% es insuficiente para producir los efectos farmacológicos del BPAA, mientras que si la cantidad excede de 8%, se presentan situaciones desfavorables, tales como cristalización del BPAA.

Aparte de los componentes arriba descritos, el material base adhesivo de la presente invención puede contener un mejorador de absorción farmacéuticamente aceptable, un refrigerante, un conservante, un bactericida, un pigmento y otros agentes farmacéuticamente aceptables en caso deseado.

Utilizando los componentes adhesivos arriba descritos, el parche de la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, por el proceso siguiente.

Por ejemplo, SIS, la resina adhesiva, el antioxidante, la lanolina, y el reblandecedor se funden, mezclan, y amasan en un amasador calentado a aproximadamente 150°C para obtener el material base adhesivo, que se enfría luego a 80 hasta 100°C al aire o en agua.

Subsiguientemente, se añade de modo gradual al material base adhesivo agua moderadamente caliente, junto con una solución (acuosa) de BPAA para servir como la solución del ingrediente activo, con agitación. El material base adhesivo resultante se extiende sobre el revestimiento hasta un espesor predeterminado, y a continuación, se estratifica con el respaldo. A continuación, el respaldo así obtenido se corta al tamaño deseado para producir el parche de la presente invención.

Alternativamente, el material base adhesivo puede prepararse en un recipiente separado y se almacena en formas de bloque. Una cantidad requerida de las formas de bloque se funde luego a 80 hasta 100°C y se mezcla con agua y la solución del ingrediente activo.

Si la temperatura del material base adhesivo excede de 100°C durante la adición de la solución acuosa del ingrediente activo y agua, el agua llega a hervir y se evapora, y como resultado, la cantidad de agua en el parche se reduce significativamente. En comparación, si la temperatura es menor que 80°C, el material base adhesivo se vuelve tan

ES 2 272 337 T3

viscoso que es difícil agitar la mezcla durante la adición de la solución acuosa del ingrediente activo. Esto impide la dispersión uniforme del ingrediente activo.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará adicionalmente por los ejemplos siguientes. Debe entenderse que la presente invención no está limitada a estos ejemplos. Pueden omitirse, añadirse, o sustituirse detalles cuando se considere que ello es apropiado, con tal que no se cambien las actividades farmacológicas del parche de la presente invención. Tales cambios están abarcados también dentro del alcance técnico de la presente invención.

Ejemplos 1 a 8

Se prepararon materiales base adhesivos con las formulaciones que se muestran a continuación en las Tablas 1 y 2.

Una hoja de película poliéster tratada con silicona se utilizó para servir como revestimiento, y una pieza de tela hecha de fibra de poliéster se utilizó para servir como respaldo para cada material base adhesivo. La cantidad de cada material base adhesivo recubierto era 100 g/m².

TABLA 1

Formulaciones de material base adhesivo que contienen BPAA

Materiales	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
SIS	14,0	18,0	16,0	17,0
Resina alicíclica saturada de petróleo	25,0	-	-	-
Resina de éster de colofonia	-	22,0	-	-
Resina terpénica	-	-	24,0	25,0
Polibuteno	-	-	7,0	19,0
Aceite de parafina	13,0	6,0	17,0	8,0
Polietilenglicol-400	-	-	10,0	5,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0	1,0	1,0	1,0
Lanolina	24,0	25,0	10,0	10,0
Agua purificada	9,0	9,0	1,0	1,0
Agua purificada (disolvente para BPAA)	1,0	1,0	1,0	1,0
Diisopropanolamina	5,0	5,0	5,0	5,0
Crotamitón	2,5	2,5	2,5	2,5
BPAA	5,0	5,0	5,0	5,0
1-mentol	0,5	0,5	0,5	0,5
Miristato de isopropilo	-	5,0	-	-

ES 2 272 337 T3

TABLA 2

Formulaciones de material base adhesivo que contienen BPAA

5	Material	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8
	SIS	16,0	10,0	30,0	10,0
	Resina terpénica	24,0	35,0	15,0	18,0
10	Polibuteno	6,0	12,0	16,5	-
	Aceite de parafina	-	10,5	5,0	-
	Polietilenglicol-400	-	1,0	-	-
15	Dibutilhidroxitolueno	1,0	1,0	1,0	1,0
	Lanolina	25,0	5,0	10,0	40,0
	Agua purificada	9,0	4,0	4,0	29,0
20	Agua purificada (disolvente para BPAA)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Diisopropanolamina	10,0	3,0	5,0	0,5
25	Crotamitón	2,5	2,0	2,0	-
	BPAA	5,0	5,0	5,0	0,5
	1-mentol	0,5	0,5	0,5	-
30	Alcohol cetílico	-	10,0	5,0	-

Ejemplos Comparativos 1 a 4

35 Como Ejemplos Comparativos, se prepararon parches externos que utilizaban material base adhesivo del tipo de fusión en caliente anhidro y adhesivos de ésteres de ácido acrílico disponibles comercialmente. La formulación para cada Ejemplo Comparativo se muestra a continuación en la Tabla 3.

TABLA 3

Formulaciones de material base adhesivo para los Ejemplos Comparativos

40	Material	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4
	SIS	18,0	20,0	-	-
45	Resina terpénica	29,0	31,0	-	-
	Polibuteno	15,0	15,0	-	-
	Aceite de parafina	9,0	15,0	-	-
50	Polietilenglicol-400	5,0	5,0	5,0	5,0
	Dibutilhidroxitolueno	1,0	1,0	-	-
	Adhesivo acrílico A * ¹	-	-	72,0	-
55	Adhesivo acrílico B * ²	-	-	-	72,0
	Lanolina	10,0		10,0	10,0
	Diisopropanolamina	5,0	5,0	5,0	5,0
60	Crotamitón	2,5	2,5	2,5	2,5
	BPAA	5,0	5,0	5,0	0,5
65	1-mentol	0,5	0,5	0,5	0,5

*¹: copolímero acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo (disponible comercialmente)

*²: copolímero acrilato de 2-etilhexilo/vinil-pirrolidona (disponible comercialmente)

Ejemplo de Ensayo 1

Ensayo de Permeabilidad del Fármaco

- 5 Utilizando un parche de BPAA acuoso disponible comercialmente (cataplasma) como control, se ensayaron los parches de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos preparados anteriormente en cuanto a la aptitud para permear el componente fármaco en los ensayos de permeabilidad de la piel *in vitro*.

Métodos

10

Utilizando un escalpelo y tijeras, se cortó una pieza de piel del abdomen de una rata lampiña y se montó en una celda de difusión Franz dispuesta verticalmente con el compartimiento receptor lleno con solución salina. Se hizo circular agua templada con una temperatura de aproximadamente 35°C a través de la camisa de la celda.

- 15 Los parches arriba preparados se aplicaron cada uno a la piel de una rata lampiña, y se muestreó la solución de receptor a lo largo del tiempo para cada parche. La cantidad del fármaco permeado en 24 horas se determinó por HPLC.

Resultados

20

Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 4. Para el parche acuoso de BPAA disponible comercialmente (cataplasma) que servía como control, la cantidad del fármaco permeado era 66,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

TABLA 4

25

Resultados del ensayo de permeabilidad de la piel de la rata

30

35

40

Parche No.	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Cantidad permeada $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	58,2	74,6	60,4	81,5
Parche No.	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8
Cantidad permeada $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	65,8	55,3	84,2	65,0
Parche No.	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4
Cantidad permeada $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	29,8	21,5	43,7	31,6

45

Como se puede ver por los resultados de la Tabla 4 anterior, el parche de los ejemplos de la presente invención exhibía en todos los casos mayor permeabilidad de la piel que el parche de los Ejemplos Comparativos. Esto indica que el parche de la presente invención tiene una susceptibilidad de liberación mejorada del fármaco.

Ejemplo de Ensayo 2

Ensayo de Estabilidad

50

Los parches arriba preparados de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos se pusieron cada uno en una bolsa de polietileno-aluminio, se almacenaron durante 6 meses a 40°C y se examinaron luego en cuanto a la presencia de deposición de cristales.

55

No se observó deposición alguna de cristales en los parches de los ejemplos, mientras que se formaron cristales en los parches de los Ejemplos Comparativos ya al cabo de un mes, haciendo que los parches se mantuvieran pegados al revestimiento o reduciendo significativamente la adhesión. No se observó disminución alguna en la cantidad del ingrediente activo (BPAA) en ninguna de las preparaciones.

60

La presencia o ausencia de deposición de cristales en los parches observada después del periodo de almacenamiento se muestra en las Tablas 5 a 7, con los resultados de la fuerza adhesiva de los parches.

La fuerza adhesiva (unidad = g/25 mm) se midió por desprendimiento del parche desde una placa de Bakelita en ángulos de 180°.

65

ES 2 272 337 T3

TABLA 5

Resultados del ensayo de estabilidad (Ejemplos 1 a 4)

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Inicial (después de la producción)	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	780	890	540	690
40°C 1 mes	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	750	870	610	710
40°C 3 meses	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	760	890	590	680
40°C 6 meses	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	740	790	620	690

TABLA 6

Resultados de ensayo de estabilidad (Ejemplos 5 a 8)

		Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8
Inicial (después de la producción)	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	750	480	360	100
40°C 1 mes	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	770	500	410	120
40°C 3 meses	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	730	490	400	90
40°C 6 meses	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	750	480	390	90

TABLA 7

Resultados de ensayo de estabilidad (Ejemplo Comparativos 1 a 4)

		Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4
Inicial (después de la producción)	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza adhesiva	2340	1780	2540	1520
40°C 1 mes	Cristal	Formado	Formado	Formado	Formado
	Fuerza adhesiva	1580	320	410	280
40°C 3 meses	Cristal	Formado	Formado	Formado	Formado
	Fuerza adhesiva	1460	380	340	250
40°C 6 meses	Cristal	Formado	Formado	Formado	Formado
	Fuerza adhesiva	1390	350	390	280

Como se puede ver por los resultados de las Tablas 5 a 7, BPAA no cristalizaba de la capa del material base adhesivo en ninguno de los parches de los ejemplos de la presente invención. Asimismo, se observó poco cambio en la fuerza adhesiva en el parche de los ejemplos.

En contraste, se observó deposición de cristales de BPAA en todos y cada uno de los parches de los Ejemplos Comparativos. Estos parches perdían fuerza adhesiva significativamente a lo largo del tiempo, no logrando mantener su fuerza de adhesión inicial.

Aplicabilidad industrial

Como se ha mencionado arriba, el parche para uso externo de la presente invención, que se obtiene por disolución de BPAA en un material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente que comprende como componentes esenciales un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina, y agua, es ventajoso en el sentido de que exhibe una estabilidad satisfactoria del fármaco así como una susceptibilidad de liberación del fármaco satisfactoria a lo largo del tiempo y la adhesión del parche no disminuye con el tiempo.

REIVINDICACIONES

5 1. Un parche externo analgésico y anti-inflamatorio que contiene ácido 4-bifenilil-acético como ingrediente activo, en donde el ácido 4-bifenilil-acético está disuelto en un material base adhesivo acuoso del tipo de fusión en caliente que comprende 10-30% en peso de un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, 15-35% en peso de una resina adhesiva, un antioxidante, 5-40% en peso de lanolina, y agua como componentes esenciales de dicho material base adhesivo de fusión en caliente.

10 2. Un parche externo analgésico y anti-inflamatorio que contiene ácido 4-bifenilil-acético como ingrediente activo que puede obtenerse por un proceso que comprende los pasos de fundir y amasar 10-30% en peso de un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, 15-35% en peso de resina adhesiva, un antioxidante, 5-40% en peso de lanolina, y 5-50% en peso de reblandecedor para formar un material base adhesivo; añadir agua y una solución acuosa de BPAA al material base adhesivo a una temperatura de 80 a 100°C, mientras se agita, para formar un material base adhesivo que contiene BPAA; aplicar en forma de capa dicho material base sobre un revestimiento; fijar el revestimiento a una tela base; y cortar la tela base a un tamaño deseado.

15 3. El parche externo analgésico y anti-inflamatorio de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual la cantidad de agua está comprendida en un intervalo de 0,1 a 30% en peso.

20 4. Un proceso para producir un parche externo analgésico y anti-inflamatorio que contiene ácido 4-bifenilil-acético, que comprende los pasos de fundir y amasar 10-30% en peso de un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, 15-35% en peso de resina adhesiva, un antioxidante, 5-40% en peso de lanolina, y 5-50% en peso de reblandecedor para formar una base adhesiva; añadir agua y una solución acuosa de ácido 4-bifenilil-acético a la base adhesiva a una temperatura de 80 a 100°C, mientras se agita, para formar un material base adhesivo que contiene ácido 4-bifenilil-acético; aplicar dicho material base en forma de capa sobre un revestimiento; estratificar el respaldo; y cortar el respaldo así obtenido al tamaño deseado.

30

35

40

45

50

55

60

65