



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 229**

51 Int. Cl.:

A61K 31/405 (2006.01)	A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)	A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)	A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)	A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03741534 .6**

96 Fecha de presentación : **22.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1541144**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Preparación de indometacina para uso externo.**

30 Prioridad: **29.07.2002 JP 2002-219315**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2011

73 Titular/es: **KOWA COMPANY, Ltd.**
6-29, Nishiki 3-chome
Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460-0003, JP

72 Inventor/es: **Shirai, Hiroyuki;**
Nakai, Tatsuya;
Inagi, Toshio;
Serizawa, Masami y
Shinoda, Yasuo

74 Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

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 de indometacina para uso externo.

5 La presente invención se refiere a una preparación externa de indometacina que presenta una excelente sensación de uso y una excelente absorbabilidad de la indometacina y no experimenta ninguna separación de fases con el tiempo, de manera que puede conservar bien un estado estable.

10 A modo de preparaciones externas que contienen indometacina, aquéllas de diversas formas de preparación, tales como una formulación de gel, una formulación de crema, una formulación líquida, y una formulación de cataplasma se encuentran disponibles comercialmente y dichas preparaciones presentan características respectivas que son inherentes a las formas de preparación.

15 Por ejemplo, las formulaciones de gel contienen una gran cantidad de alcohol, de manera que disuelvan bien la indometacina en las mismas y muestren excelente absorbabilidad a través de la piel. Sin embargo, durante su utilización, provocan irregularidades (un fenómeno por el que un polímero se acumula como desecho al recubrir el polímero mediante frotamiento), de manera que las formulaciones proporcionan una pobre sensación al uso. Por otra parte, las formulaciones de crema se mezclan con una cantidad suficiente de aceite, de manera que, después de su utilización, no se pegan, proporcionando una excelente sensación de uso. Sin embargo, debido a la insuficiente solubilidad de la indometacina en ellas, las formulaciones de crema muestran una absorbabilidad pobre de la indometacina a través de la piel en comparación con la de las formulaciones de gel.

20 De acuerdo con lo anteriormente expuesto, se ha deseado desarrollar una formulación denominada de crema en gel que presenta ventajas tanto de una formulación de gel como de una formulación de crema, es decir, una sensación de uso satisfactoria y una absorbabilidad satisfactoria de la indometacina a través de la piel, y con este fin se han realizado muchos estudios.

25 Habitualmente, se mezcla un surfactante en una formulación de crema con el fin de evitar la separación de fases, es decir, la separación en una fase aceite y una fase acuosa. Sin embargo, la mezcla de una gran cantidad de alcohol en una formulación de crema tiene como resultado la separación de fases de la preparación en una capa de aceite y una capa acuosa con el tiempo, debido a que el alcohol inhibe la acción emulsionante del surfactante. Además, la adición de un agente gelificante a una formulación de crema en cantidades para que no se formen irregularidades difícilmente puede evitar dicha separación de fases de la preparación con el tiempo.

30 Se conocen algunos documentos de la técnica anterior que informan de formulaciones de crema en gel que contienen indometacina, por ejemplo JP 58-185514 A, JP 59-227818 A, JP 57-126414 A y JP 1-279831 A. Sin embargo, la preparación dada a conocer en JP 58-185514 A presenta un contenido de alcohol de 10% en peso o inferior, de manera que la solubilidad y la absorbabilidad percutánea de la indometacina son pobres. Las preparaciones dadas a conocer en los demás documentos de la técnica anterior resultan insatisfactorias debido a que causan irregularidades específicas de las formulaciones de gel o la separación de fases de las preparaciones.

35 En vista de dichas desventajas, se ha demandado proporcionar una preparación externa de indometacina que presente una excelente sensación al uso y una excelente absorbabilidad de la indometacina y que no experimente ninguna separación de fases de la preparación con el tiempo, de manera que pueda conservar bien un estado estable.

40 De acuerdo con lo anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación externa de indometacina que presente una excelente sensación al uso y una excelente absorbabilidad de la indometacina y que no experimente ninguna separación de fases de la preparación con el tiempo, de manera que pueda conservar bien un estado estable. Más particularmente, un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación externa de indometacina que se mezcle con un componente aceite en una cantidad suficiente para que la preparación proporcione una sensación al uso satisfactoria a pesar de que se añada alcohol a la preparación en una cantidad suficiente para disolver la indometacina y que no cause ninguna separación de fases en una capa de aceite y una capa acuosa, de manera que presente una estabilidad excelente con el tiempo.

45 A partir de la consideración de los puntos anteriormente mencionados, los inventores de la presente invención han realizado estudios extensivos. Según la presente invención se proporciona una preparación externa de indometacina que comprende: 0,1 a 3% en peso de indometacina, 25 a 50% en peso de alcohol que tiene 1 a 3 átomos de carbono, 0,5 a 5% en peso de polímeros acrílicos, polímeros de celulosa y/o alcohol polivinílico, 7 a 20% en peso de hidrocarburos y/o ésteres, 20 a 50% en peso de agua, y 0,1 a 10% en peso de uno o más componentes seleccionados de entre monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán, alcohol estearílico y monoestearato de polietilenglicol, en el que el componente seleccionado de entre el grupo que consiste de monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán, alcohol estearílico y monoestearato de polietilenglicol presenta un punto de fusión de 40°C o superior.

50 Una preparación externa de indometacina de la presente invención presenta una excelente sensación al uso y una excelente absorbabilidad y no causa ninguna separación de fases en una capa de aceite y una capa acuosa, mostrando de esta manera una estabilidad satisfactoria de la preparación con el tiempo.

ES 2 357 229 T3

El contenido de indometacina en la preparación de la presente invención es de entre 0,1 y 3% en peso, preferentemente de entre 0,2 y 2% en peso, y de manera particularmente preferente, 0,5 a 1,5% en peso, basados en el peso total de la preparación.

- 5 Entre los ejemplos del alcohol que tiene 1 a 3 átomos de carbono se incluyen metanol, etanol, isopropanol y n-propanol. Entre ellos resulta más preferente el isopropanol.

- 10 El contenido de alcohol es de 20 a 50% en peso, preferentemente de 30% a 50% en peso, y con particular preferencia de 30% a 40% en peso, basados en el peso total de la preparación. En el caso de que el contenido de alcohol sea inferior al 25% en peso, la disolución de la indometacina resulta insuficiente de modo que la absorbabilidad de la indometacina se convierte en desventajosamente pobre. Por otra parte, el contenido de alcohol superior al 50% en peso resulta no deseable, debido a que la preparación se convierte en irritante para la piel y provoca la separación de fases con el tiempo.

- 15 Los polímeros acrílicos, polímeros de celulosa y alcohol polivinílico son agentes gelificantes. Entre los ejemplos de ellos se encuentran el polímero carboxivinilo, la hidroxipropilmetilcelulosa y la etilcelulosa.

El contenido de agente gelificante es de 0,5 a 5% en peso, preferentemente de 0,5 a 2,5% en peso, basados en el peso total de la preparación.

- 20 Algunos ejemplos de hidrocarburos y ésteres utilizados en la presente invención son el escualeno y la parafina líquida, el miristato de isopropilo, el adipato de diisopropilo y el miristato de octildodecilo.

- 25 El contenido del componente o componentes adicionales, es decir, el componente o componentes seleccionados de entre monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán, alcohol estearílico y monoestearato de polietilenglicol es de 0,1 a 10% en peso, con particular preferencia de 0,1 a 5% en peso, basados en el peso total de la preparación. Un contenido del componente o componentes adicionales indicados anteriormente inferior al 0,01% en peso no resulta deseable debido a que no puede evitarse la separación de fases de las preparaciones con el tiempo. Por otra parte, un contenido del componente o componentes adicionales superior al 10% en peso tampoco resulta deseable, debido a que la consistencia de la preparación se incrementa hasta que la preparación se hace consistente, proporcionando una sensación al uso insatisfactoria.

- 30 Todos los componentes adicionales presentan puntos de fusión de 40°C o superior, preferentemente de 50°C o superior. En el caso de que los puntos de fusión sean inferiores a 40°C, difícilmente puede evitarse la separación de fases de la preparación con el tiempo.

- 35 La expresión "monoestearato de glicerilo" utilizada en la presente invención se refiere a una mezcla de monoestearato de α -glicerilo, monoestearato de β -glicerilo y otro éster o ésteres grasos de glicerilo, que generalmente se utiliza como un material de base. Entre los ejemplos de monoestearato de glicerilo comercialmente disponibles se incluyen Nikkol MGS-A, MGS-B, MGS-F20 y MGS-F40 (nombres comerciales; fabricados por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y Rheodol MS-165, Rheodol MS-60 (nombres comerciales; fabricados por Kao Corporation).

- 40 Además, el monoestearato de sorbitán utilizado en la presente invención es un monoestearato obtenido mediante esterificación de los grupos hidroxilo del anhídrido de sorbitol con ácido esteárico. Se utiliza generalmente como un material de base. Entre los ejemplos de monoestearato de sorbitán disponibles comercialmente se incluyen Nikkol SS-10, SS-10M (nombres comerciales; fabricados por Nikko Chemicals Co., Ltd.) y Solgen 50 y Sorman S-300 (nombres comerciales; fabricados por Takeda Chemical Industries, Ltd.).

- 45 Además, como alcohol estearílico utilizado en la presente invención, por ejemplo, se encuentran disponibles comercialmente kalcohol (fabricado por Kao Corporation), alcohol estearílico desodorizante Nikkol (fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.), lanette18 (fabricado por Henkel Japan Ltd.), Cono130 S, Cono130 SS, Cono130 F (fabricados por New Japan Chemical Co., Ltd.), NAA-45, NAA-46 (fabricados por NOF Corporation), y similares.

- 50 El monoestearato de polietilenglicol utilizado en la presente invención es una sustancia que se obtiene mediante polimerización por adición de ácido esteárico con óxido de etileno o mediante esterificación de polietilenglicol con ácido esteárico y se utiliza generalmente como un material de base. Por ejemplo, el monoestearato de polietilenglicol (fabricado por Nikkon Chemicals Co., Ltd.) se encuentra disponible comercialmente.

- 55 El contenido de agua en la preparación de la presente invención es de 20 a 50% en peso, preferentemente de 30 a 50% en peso, y con particular preferencia de 40 a 50% en peso, basado en el peso total de la preparación.

- 60 Se observa que la preparación externa de indometacina de la presente invención puede contener diversos componentes opcionales, según se desee. Por ejemplo, puede contener un agente neutralizador, un agente conservante, un agente estabilizador, un agente humectante, y similares.

- 65 En la presente invención, como agente neutralizador pueden proporcionarse ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico y ácido láctico, ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido sódico, aminas tales como trietanolamina, dietanolamina y diisopropanolamina, y similares.

Además, como agente conservante pueden proporcionarse parahidroxibenzoatos, cloruro de benzalconio y similares.

Además, como agente estabilizante pueden proporcionarse sulfito sódico, bisulfito sódico, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido edético y similares.

Además, como agente humectante, pueden proporcionarse alcoholes polihídricos, tales como glicerina, etilenglicol, propilenglicol, alcohol olefílico, 1,3-butilenglicol, isopropilenglicol, polietilenglicol, y similares.

La preparación externa de indometacina de la presente invención presenta un pH habitualmente de 4 a 8, y preferentemente de 5 a 7, desde los puntos de vista de la estabilidad de la indometacina, prevención de la irritación de la piel, y similares.

La preparación externa de indometacina de la presente invención puede prepararse mediante un método convencional. Por ejemplo, puede producirse mediante calentamiento de un material de base aceitoso que contenga uno o más componentes seleccionados de entre el grupo que consiste de monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán, alcohol estearílico y monoestearato de polietilenglicol, un componente aceite, y similares, a una temperatura de 40°C o superior, para fundirlos por completo, mezclar el fundido obtenido con un material de base acuoso al que se haya añadido un agente gelificante, y similares, hasta obtener una mezcla homogénea, añadir alcohol al que se ha añadido indometacina a la mezcla homogénea, y mezclar lo resultante hasta homogeneizarlo.

Ejemplos

A continuación se describe la presente invención de modo concreto mediante ejemplos. Sin embargo, no debe considerarse que la presente invención se encuentra limitada por estos ejemplos.

Ejemplo 1

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo, 5 gramos de adipato de diisopropilo, y 2 gramos de monoestearato de glicerilo (MGS-F20, nombre comercial; fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd., punto de fusión: 54-58°C) y se fundieron a aproximadamente 70°C y el conjunto se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 1,5 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 36,0 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C y seguidamente la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa hasta emulsionar la dispersión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol, y la mezcla se agitó para su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta su dispersión uniforme.
- (4) Se añadió 1 gramo de solución acuosa de ETDA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadieron 0,8 gramos de diisopropanolamina a 5,2 gramos de agua y la mezcla se agitó hasta su disolución, y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación de crema en gel pálida de color blanco amarillento.

Ejemplo 2

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo, 5 gramos de adipato de diisopropilo y 0,5 gramos de monoestearato de sorbitán (NIKKOL SS-10M, nombre comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd., punto de fusión: 55-59°C) y se fundieron a aproximadamente 70°C y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 1,5 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 37,5 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa hasta emulsionar la dispersión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, se añadió la solución obtenida a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.

ES 2 357 229 T3

- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y se añadieron 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadieron 0,8 gramos de diisopropanolamina a 5,2 gramos de agua y la mezcla se agitó hasta la disolución, y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación de crema en gel pálida de color blanco amarillento.

Ejemplo 3

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo, 5 gramos de adipato de diisopropilo y 2 gramos de alcohol estearílico (alcohol estearílico, nombre comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd., punto de fusión: 56-58°C) y se fundieron a aproximadamente 70°C y el conjunto se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 1,5 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 36,0 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa hasta emulsionar la dispersión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.
- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadieron 0,8 gramos de diisopropanolamina a 5,2 gramos de agua y la mezcla se agitó hasta su disolución y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo 4

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo, 5 gramos de adipato de diisopropilo y 2 gramos de monoestearato de polietilenglicol (40 EO.) (NIKKOL MYS-40, nombre comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd.; punto de fusión: 42-47°C) y se fundieron a aproximadamente 70°C y el conjunto se mezcló hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 1,5 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 36,0 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa de la dispersión para emulsionarla.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.
- (4) Se añadió 1 gramo de solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se agitó vigorosamente.
- (5) Se añadieron 0,8 gramos de diisopropilamina a 5,2 gramos de agua y la mezcla se agitó para su disolución y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo 5

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo, 5 gramos de adipato de diisopropilo, 0,5 gramos de monoestearato de sorbitán y 3,5 gramos de monoestearato de glicerilo, y se fundieron a aproximadamente 70°C y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersó 1,0 gramo de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 34,5 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C y después se añadió la dispersión obtenida a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa de la dispersión hasta emulsionarla.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.

ES 2 357 229 T3

- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3), y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadieron 0,5 gramos de diisopropanolamina a 5,5 gramos de agua y la mezcla se agitó hasta su disolución, y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo comparativo 1

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo y 5 gramos de adipato de diisopropilo y se fundieron a aproximadamente 70°C y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 1,5 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 38,0 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C, y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa de la dispersión hasta su emulsión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.
- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadieron 0,8 gramos de diisopropanolamina a 5,2 gramos de agua, y la mezcla se agitó para su disolución y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo comparativo 2

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo y 5 gramos de adipato de diisopropilo y se fundieron a aproximadamente 70°C y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 2 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 37,5 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C, y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa de la dispersión hasta su emulsión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.
- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadió 1 gramo de diisopropanolamina a 5 gramos de agua, y la mezcla se agitó para su disolución y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo comparativo 3

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo y 5 gramos de adipato de diisopropilo y 2 gramos de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (50) (HCO-50, marca comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd., punto de fusión: 22-27°C) se fundieron a aproximadamente 70°C y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 1,5 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 36,0 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C, y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa de la dispersión hasta su emulsión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.
- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.

ES 2 357 229 T3

- (5) Se añadieron 0,8 gramos de diisopropanolamina a 5,2 gramos de agua, y la mezcla se agitó para su disolución y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo comparativo 4

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo, 5 gramos de adipato de diisopropilo y 2 gramos de polisorbato 60 (NIKKOL TS-10, marca comercial, fabricado por Nikko Chemicals Co., Ltd., punto de fusión: 30-34°C) y se fundieron a aproximadamente 70°C y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 1,5 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 36,0 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C, y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa de la dispersión hasta su emulsión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.
- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadieron 0,8 gramos de diisopropanolamina a 5,2 gramos de agua, y la mezcla se agitó para su disolución y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo comparativo 5

- (1) Se calentaron 5 gramos de miristato de octildodecilo, 5 gramos de adipato de diisopropilo y 2 gramos de polisorbato-60, y se fundieron a aproximadamente 70°C y se mezcló el conjunto hasta obtener una mezcla homogénea.
- (2) Se dispersaron 2 gramos de polímero carboxivinilo y 0,5 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa-2910 en 35,5 gramos de agua caliente a aproximadamente 70°C, y después la dispersión obtenida se añadió a la etapa (1), seguido de la mezcla vigorosa de la dispersión hasta su emulsión.
- (3) Se añadió 1 gramo de indometacina, 3 gramos de L-mentol y 1 gramo de polietilenglicol-400 a 36 gramos de isopropanol y la mezcla se agitó hasta su disolución. A continuación, la solución obtenida se añadió a la etapa (2) y la mezcla se mezcló vigorosamente hasta dispersarla uniformemente.
- (4) Se añadió 1 gramo de una solución acuosa de EDTA-2Na al 1% y 2 gramos de una solución acuosa de bisulfito sódico al 2% a la etapa (3) y la mezcla se mezcló vigorosamente.
- (5) Se añadió 1 gramo de diisopropanolamina a 5 gramos de agua, y la mezcla se agitó para su disolución y la solución obtenida se añadió a la etapa (4). La mezcla se dispersó vigorosamente bajo enfriamiento, proporcionando una preparación pálida de crema en gel de color blanco amarillento.

Ejemplo de ensayo 1

Con el fin de estudiar la estabilidad de la separación de fases de la preparación producida, las preparaciones respectivas de los Ejemplos 1 a 5 y de los Ejemplos comparativos 1 a 5 se utilizaron para rellenar botellas, respectivamente, que se almacenaron a 5°C durante 1 mes. A continuación, se observó y se evaluó el estado de las preparaciones tras el almacenamiento puntuando aquellas preparaciones en las que no se había observado separación de fases en una capa de aceite y una capa acuosa como "O" y aquellas preparaciones en las que se había observado dicha separación de fases, como "X". La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos.

Tabla 1

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5
Indometacina	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Octildodecilo	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Miristato de diisopropilo	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Adipato de polímero carboxivinilo	1,5	1,5	1,5	1,5	1,0	1,5	2,0	1,5	1,5	2,0
Hidroxipropil-metilcelulosa-2910	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
L-mentol	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Polietilenglicol-400	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Isopropanol	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36
EDTA 2Na	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Bisulfito sódico	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Diisopropanolamina	0,8	0,8	0,8	0,8	0,5	0,8	1,0	0,8	0,8	1,0
Agua	44,2	45,7	44,2	45,7	43,0	46,2	45,5	44,2	44,2	43,5
Monoestearato de glicerilo	2	-	-	-	3,5	-	-	-	-	-
Monoestearato de sorbitán	-	0,5	-	-	0,5	-	-	-	-	-
Alcohol estearílico	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Monoestearato de polietilenglicol	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Aceite de ricino hidrogenado de lioxietileno (50)	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
Polisorbato-60	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
Estabilidad de separación de fases macenados durante 1 mes a -5°C)	-	O	O	O	O	X	X	X	X	X

ES 2 357 229 T3

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 1, puede observarse que las preparaciones de los Ejemplos 1 a 5, en los que se mezclaron uniformemente uno o más de entre monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán, monoestearato de polietilenglicol y alcohol estearílico, no mostraron separación de fases y que eran estables, aunque las preparaciones de los Ejemplos comparativos 1 a 5 sin dichos compuestos mostraron separación de fases.

Por lo tanto, se descubrió que un incremento de la cantidad añadida de agente gelificante, tal como en el caso del Ejemplo comparativo 2, la adición de un surfactante con un punto de fusión inferior a 40°C en el caso de los Ejemplos comparativos 3 y 4, y un incremento de la cantidad de agente gelificante y la adición de un surfactante con un punto de fusión inferior a 40°C en combinación, tal como en el caso del Ejemplo comparativo 5, no resultó efectivo para prevenir la separación de fases de las preparaciones.

Ejemplo de ensayo 2

Con el fin de evaluar la sensación de uso de las preparaciones de la presente invención, se llevaron a cabo experimentos mediante la utilización de una formulación de gel y una formulación de crema ambas con adición de indometacina disponibles comercialmente, así como las preparaciones de los Ejemplos 1 y 5. Las evaluaciones de la sensación de uso se realizaron mediante la comprobación de la sensación de pegajosidad y la presencia de irregularidades al recubrir un brazo con 0,5 gramos de cada preparación.

Se asignó una "O" a las preparaciones que no proporcionaban una sensación de pegajosidad, mientras que se asignó una "X" a las preparaciones que proporcionaban una sensación de pegajosidad. Por otra parte, se asignó una "O" a las preparaciones en las que no se observó la presencia de irregularidades y una "X" a las preparaciones en las que se observó la presencia de irregularidades.

La Tabla 2 muestra los resultados de la evaluación de la sensación de pegajosidad y la Tabla 3 muestra los resultados de la evaluación de las irregularidades.

TABLA 2

Monitor	Ejemplo 1	Ejemplo 5	Formulación de gel disponible comercialmente	Formulación de crema disponible comercialmente
A	O	O	X	O
B	O	O	X	O
C	O	O	O	O
D	O	O	X	O
E	O	O	X	O

TABLA 3

Monitor	Ejemplo 1	Ejemplo 5	Formulación de gel disponible comercialmente	Formulación de crema disponible comercialmente
A	O	O	X	O
B	O	O	X	O
C	O	O	X	O
D	O	O	X	O
E	O	O	O	O

A partir de los resultados mostrados en las Tablas 2 y 3, puede observarse que las preparaciones de los Ejemplos 1 y 5 no mostraron ni sensación de pegajosidad ni la presencia de irregularidades, proporcionando una sensación al uso similar a la de una formulación de crema.

Ejemplo de ensayo 3

Con el fin de evaluar la absorbabilidad de las preparaciones de la presente invención, se llevaron a cabo experimentos sobre la absorbabilidad de la indometacina a través de la piel mediante la utilización de una formulación de gel y una formulación de crema preparadas con indometacina disponibles comercialmente, así como las preparaciones de los Ejemplos 1 y 5. La evaluación de la absorbabilidad se realizó mediante recubrimiento de 0,5 gramos de cada

ES 2 357 229 T3

preparación en la barriga afeitada de una rata en un área de 2 cm X 2 cm y midiendo la concentración de indometacina en la piel 4 horas después de aplicar la preparación. La Tabla 4 muestra los resultados obtenidos.

TABLA 4

	Ejemplo 1	Ejemplo 5	Formulación de gel disponible comercialmente	Formulación de crema disponible comercialmente
Concentración de indometacina en la piel (µg/g)	1.144	1.561	947	189

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 4, puede observarse que la absorción de la indometacina a través de la piel en el caso de las preparaciones de los Ejemplos 1 y 5 era más alta que la de la formulación de crema disponible comercialmente y era igual o superior a la de la formulación de gel disponible comercialmente.

A partir de los resultados anteriormente mencionados, se confirmó que la preparación de la presente invención mostraba una absorbabilidad satisfactoria de la indometacina a través de la piel y proporcionó una excelente sensación de uso.

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, se proporciona una preparación externa de indometacina que presenta una excelente sensación de uso y una excelente absorbabilidad y no causa separación de fases en una capa de aceite y una capa acuosa, mostrando de esta manera una estabilidad satisfactoria de la preparación con el tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Preparación externa de indometacina que comprende: 0,1 a 3% en peso de indometacina, 25 a 50% en peso de alcohol de 1 a 3 átomos de carbono, 0,5 a 5% en peso de polímeros acrílicos, polímeros de celulosa y/o alcohol polivinílico, 7 a 20% en peso de hidrocarburos y/o ésteres, 20 a 50% en peso de agua, y 0,1 a 10% en peso de uno o más componentes seleccionados de entre monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán, alcohol estearílico, y monoestearato de polietilenglicol, en la que el componente seleccionado de entre el grupo que consiste de monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán, alcohol estearílico, y monoestearato de polietilenglicol presenta un punto de fusión de 40°C o superior.

2. Preparación externa de indometacina según la reivindicación 1, en la que el componente seleccionado es monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitán o alcohol estearílico.