



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 203**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/16** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97935867 .8**  
96 Fecha de presentación : **25.08.1997**  
97 Número de publicación de la solicitud: **0947584**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.1999**

54 Título: **Preparación que contiene Loxoprofeno para uso externo.**

30 Prioridad: **26.08.1996 JP 8-223524**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.09.2011**

73 Titular/es: **LEAD CHEMICAL COMPANY Ltd.**  
**77-3, Himata**  
**Toyama-shi, Toyama-ken 930-0912, JP**

72 Inventor/es: **Mori, Masao;**  
**Tamaoki, Hidetsune y**  
**Horiuchi, Tamaki**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 203 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Preparación que contiene Loxoprofeno para uso externo

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a una formulación externa analgésica anti-inflamatoria que contiene Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo.

**Antecedentes de la técnica**

El documento EP 0 607 434 A1 desvela un parche analgésico antiflogístico para uso terapéutico que comprende un fármaco analgésico antiflogístico no esteroideo tal como Loxoprofeno, l-mentol como disolvente y un derivado de éster de colofonia.

10 Una sal sódica de Loxoprofeno (nombre formal: ácido 2-[p-(2-oxociclopentilmetil)fenil]propiónico), conocido de otro modo como Loxoprofeno sódico, presenta una eficacia excelente como agente anti-inflamatorio no esteroideo de tipo ácido fenilpropiónico y se usa extensamente como medicina para uso interno bajo el nombre comercial de "Loxonin."

15 A propósito, Loxoprofeno sódico es un profármaco. Cuando se administra de manera correcta se metaboliza en el cuerpo en forma trans-OH (nombre formal: ácido 2-[p-(trans-2-hidroxociclopentilmetil)fenil]propiónico), que presenta excelentes actividades anti-inflamatorias, como se conoce en la técnica [Matsuda et al. Japanese Journal of Inflammation, Vol. 2, N<sup>o</sup>. 3, Verano, págs. 263 a 266 (1.983)]. Una enzima (una enzima reductora de cetona) que se asocia con este metabolismo, existe principalmente en el hígado y el riñón [Tanaka et al., Japanese Journal of Inflammation, Vol. 3, N<sup>o</sup>. 2, Primavera, págs. 151 a 155 (1.983)], y la forma trans-OH se sabe que presenta actividad inhibitoria contra la ciclooxigenasa, una enzima productora de prostaglandina, aproximadamente 80 veces tan potente como el Loxoprofeno sódico [Matsuda et al. Japanese Journal of Inflammation, Vol. 2, N<sup>o</sup>. 3, Verano, págs. 263 a 266 (1.983)]. De acuerdo con esto, se ha entendido que el Loxoprofeno sódico debe pasar por el hígado o el riñón, donde es activado, antes de que el Loxoprofeno sódico pueda presentar sus excelentes actividades analgésicas antiinflamatorias.

25 Así, cuando se usa Loxoprofeno sódico como formulación externa, no se debería tratar de la misma manera que los analgésicos anti-inflamatorios, tales como indametacina, ibuprofeno y cetoprofeno, en cuyo caso el propio fármaco proporciona un efecto farmacológico.

30 Sin embargo, hasta ahora, se han presentado muchas solicitudes de patente para formulaciones externas que contienen un analgésico anti-inflamatorio como ingrediente activo, en particular, para bases para formulaciones externas y algunas de ellas citan un analgésico anti-inflamatorio como un ejemplo de un ingrediente activo que está contenido en la formulación o que se puede añadir a la base y además algunas de ellas citan el Loxoprofeno sódico como ejemplo específico del analgésico anti-inflamatorio. La mayoría de estas solicitudes, sin embargo, simplemente citan el Loxoprofeno como un simple ejemplo del analgésico anti-inflamatorio en la memoria descriptiva. Aunque algunas de estas solicitudes de patente se refieren a crotamitón como ejemplo de disolvente para ingredientes activos, que es una de las características constituyentes de la presente solicitud, ninguna de las solicitudes, de hecho, desvela específicamente una formulación que contenga Loxoprofeno y crotamitón.

El documento EP 0 276 561 desvela composiciones farmacéuticas anti-inflamatorias/analgésicas tópicas para uso en forma de cinta que contiene piroxicam como ingrediente activo esencial. Se menciona el crotamitón como disolvente orgánico aprótico adecuado. Los parches analgésicos anti-inflamatorios que comprenden ácido 4-bifenililacético y crotamitón se describen en los documentos EP 0 436 217 A2 y JP 04321624 A.

40 Por otra parte, con respecto al Loxoprofeno y su sal sódica, la formulación externa se desvela concretamente en la (1) solicitud de patente japonesa abierta al público para consulta N<sup>o</sup> Hei 4-99719, (2) solicitud de patente japonesa abierta al público para consulta N<sup>o</sup> Hei 8-165251 y la (3) solicitud de patente japonesa abierta al público para consulta N<sup>o</sup> Sho 57-4919.

45 (1) es una invención sobre una base novedosa que contiene un cierto tipo de éster de ácido graso y alcoholes polihídricos e intenta aumentar la velocidad a la que el ingrediente activo permea por la piel y se prepara un parche transdérmico cuya base contiene Loxoprofeno sódico como ejemplo.

50 (2) desvela un disolvente específico, [2-(2-metoxi-1-metiletil)-5-metilciclohexanol] y, una formulación externa que contiene dicho disolvente, se prepara un parche que contiene Loxoprofeno como ejemplo y se evalúa su pegajosidad y seguridad para la piel en los ejemplos de ensayo. Sin embargo, ninguna de las solicitudes de patente se refiere a efectos farmacéuticos del Loxoprofeno sódico en el caso en que se administra en forma de formulación externa.

Además, cuando los presentes inventores prepararon una formulación externa de Loxoprofeno sódico que contiene un éster de ácido graso y un alcohol polihídrico según (1) y la observaron con el paso del tiempo, se depositaron cristales de Loxoprofeno. En general, cuando se prepara una formulación externa de un cierto compuesto, se añade un disolvente para evitar la cristalización y deposición del ingrediente activo. La selección de un disolvente óptimo es

un elemento importante para el diseño de una formulación. Dependiendo del tipo de disolvente seleccionado, puede ocurrir una liberación disminuida del ingrediente activo de la base y una transferencia disminuida de él a la parte afectada debido a la insuficiente disolución del fármaco, fracasando de ese modo en proporcionar suficientes efectos terapéuticos. En otras palabras, no se puede esperar que un disolvente que sea óptimo para un ingrediente activo particular sea óptimo también para otros ingredientes activos.

Por otra parte, la solicitud de patente japonesa abierta al público para consulta N° Sho 57-4919 (la mencionada anteriormente (3)) desvela, en ejemplos de ensayo, los efectos farmacológicos como formulaciones externas de una disolución de Loxoprofeno en aceite de crotón y una pomada obtenida añadiendo simplemente Loxoprofeno sódico a Plastibase 50W. El aceite de crotón, sin embargo, es una sustancia tóxica que se usa como irritante y co-carcinógeno en la investigación del cáncer [THE MERCK INDEX, doceava edición, págs. 2.665] para que no sea apropiado mezclar tal sustancia en una medicina. Además, la eficacia de una formulación que comprende una combinación de Loxoprofeno sódico y Plastibase 50W no presenta dependencia de la dosis.

### **Divulgación de la invención**

Problemas que se tienen que resolver por la invención

Como se describió anteriormente, el Loxoprofeno es un profármaco, es su forma trans-OH, un metabolito activo, quien presenta fuertes actividades analgésicas anti-inflamatorias y la enzima que sirve para convertir el Loxoprofeno en un metabolito activo existe principalmente en el hígado y el riñón. Por lo tanto, los presentes autores supusieron que para administración tópica, la absorción transcutánea de forma trans-OH de Loxoprofeno permite que se mantenga la forma trans-OH en el sitio aplicado en una cantidad mayor para conseguir unas excelentes actividades analgésicas anti-inflamatorias que la absorción transcutánea de Loxoprofeno. Sin embargo, los ensayos por los presentes inventores sobre la forma trans-OH para su absorción transcutánea revelaron que la forma trans-OH se podía absorber con mucha dificultad.

Como resultado de la intensa investigación sobre formulación externa analgésica anti-inflamatoria que contiene Loxoprofeno sódico como ingrediente activo, los presentes inventores han encontrado que: (i) el Loxoprofeno como tal presenta una permeabilidad superior por la piel para la forma trans-OH, que es un metabolito activo, de manera que la administración transcutánea permite que se acumule una cantidad suficiente de Loxoprofeno en la piel y que (ii) si se retiene una cantidad suficiente de Loxoprofeno en la piel durante un periodo de tiempo prolongado, se transforma sorprendentemente por la enzima reductora de cetona en la forma trans-OH incluso en la piel y se puede mantener en la misma una cantidad eficaz de forma trans-OH. Con respecto al problema anterior de la formulación de Loxoprofeno, los presentes inventores han encontrado que el uso de crotamitón como disolvente evita que se deposite el Loxoprofeno en forma de cristal, proporcionando de ese modo una formulación externa de Loxoprofeno que presente alta estabilidad y que no muestre irritación de la piel. Es decir, mezclar crotamitón como disolvente en una formulación externa de Loxoprofeno evita que se deposite el Loxoprofeno como cristales y como resultado se obtiene una formulación que presenta excelente uniformidad en la distribución del ingrediente activo. Esta formulación permite un aumento sustancial en la velocidad y cantidad de absorción transcutánea del Loxoprofeno y también un suministro continuo de Loxoprofeno, permitiendo de ese modo que se mantenga de manera persistente una concentración suficiente de Loxoprofeno en la piel en el sitio en que se ha aplicado. Entonces, como se confirmó primero por los presentes inventores, se convierte el Loxoprofeno en la forma trans-OH en la piel de manera que se permite que se mantenga una cantidad suficiente de forma trans-OH en el sitio en que se ha aplicado. Como resultado, se ha encontrado que la aplicación de esta formulación proporciona un excelente efecto analgésico anti-inflamatorio tópico y que la formulación no muestra irritación de la piel. Basándose en estos hallazgos, los presentes inventores han completado la presente invención.

(Medios para resolver los problemas)

La presente invención se refiere a:

Un parche analgésico anti-inflamatorio que comprende como componentes de formulación externa 0,1 a 5,0% en peso de Loxoprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 0,5 a 80% en peso de agua, 0,5 a 5% en peso de crotamitón y 3 a 30% en peso de un polímero soluble en agua basado en el peso total de la formulación externa.

Según una realización preferida de la presente invención el contenido de crotamitón en el parche analgésico anti-inflamatorio es 1 a 2% en peso del peso total de la formulación externa;

Según otra realización preferida de la presente invención el contenido en Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable en el parche analgésico anti-inflamatorio es 0,15 a 2% en peso del peso total de la formulación externa;

Según una realización más preferida de la presente invención el contenido en Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable en el parche analgésico anti-inflamatorio es 0,5 a 2% en peso del peso total de la formulación externa;

Además de Loxoprofeno y su sal farmacéuticamente aceptable y crotamitón, la formulación externa analgésica anti-

inflamatoria mencionada anteriormente puede incluir aditivos usados comúnmente en formulaciones externas. Ejemplos preferidos de tales formulaciones externas analgésicas anti-inflamatorias comprendidas en el parche incluyen además de Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable, agua, crotamitón y el polímero soluble en agua:

5 una formulación externa que comprende además 0,5 a 80% en peso de un acelerador de permeación de la piel del peso total de la formulación;

una formulación externa que comprende además 5 a 20% en peso de un polímero soluble en agua del peso total de la formulación;

10 una formulación externa que comprende además 5 a 60% en peso de un agente humectante del peso total de la formulación o

una formulación externa que comprende además 10 a 45% en peso de un agente humectante del peso total de la formulación.

15 Según esta invención, el término "sal farmacéuticamente aceptable" en la definición de "Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un catión con un grupo carboxilo que está contenido en la molécula de Loxoprofeno. Tales sales incluyen preferiblemente sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metales alcalino-térreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de metales tales como sal de aluminio, sal de hierro, sal de cinc, sal de cobre, sal de níquel y sal de cobalto; sales de amonio; sales de amina tales como t-octilamina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de cloroprocaína, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroxietilmetil)aminometano y otras sales orgánicas y sales de aminoácidos tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico y sal de ácido aspártico. La sal farmacéuticamente aceptable es más preferiblemente una sal soluble en agua y lo más preferiblemente una sal de sodio.

25 Por otra parte, cuando se deja al aire o recristaliza, el "Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable" absorbe agua o el disolvente usado para recristalización para llegar a ser un hidrato o solvato, que también está incluido en esta invención.

30 Si una cierta formulación externa es una formulación en la que " la aplicación de la formulación externa hace que el Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable se metabolice en una forma trans-OH del mismo en la piel y en la que la concentración de forma trans-OH es mayor en una capa dérmica de la piel en un sitio aplicado que en plasma sanguíneo" se puede comprobar por aplicación de la formulación externa, por ejemplo, a animales de ensayo tales como ratas o ratones y midiendo las concentraciones de forma trans-OH ( $\mu\text{g/ml}$ ) en el plasma sanguíneo y en la capa dérmica de la piel en el sitio aplicado en un cierto tiempo (por ejemplo, cuatro u ocho horas) después de la aplicación. Específicamente, esto se puede comprobar fácilmente realizando experimentos según el procedimiento descrito en "Ejemplo 3 de Ensayo" descrito más adelante.

35 Con respecto a esta invención, el contenido en Loxoprofeno sódico en la formulación externa no está limitado a ningún intervalo particular siempre que la formulación sea factible, pero está preferiblemente entre 0,1% en peso (más preferiblemente 0,15% en peso y lo más preferiblemente 0,5% en peso) y 5% en peso (más preferiblemente 2% en peso) del peso total de la formulación. Una cantidad excesivamente pequeña de ingrediente activo proporciona una eficacia insuficiente, mientras que una cantidad excesivamente grande de ingrediente activo no proporciona ventajas y no es por lo tanto de coste eficaz.

El contenido de crotamitón usado como disolvente está entre 0,5% en peso (preferiblemente 1% en peso) y 5% en peso (preferiblemente 2% en peso) del peso total de la formulación.

45 El pH de la formulación externa está preferiblemente entre 4,0 (más preferiblemente 5,0 y lo más preferiblemente 5,5) y 7,5 (más preferiblemente 7,0 y lo más preferiblemente 6,5).

50 La presente formulación externa puede incluir diversas bases usadas para formulaciones externas comunes, por ejemplo, otro disolvente que se pueda usar con crotamitón; un acelerador de permeación de la piel; un polímero soluble en agua que se puede usar como agente adhesivo y/o formador de película; un compuesto polimérico soluble en aceite que se puede usar como agente adhesivo y/o agente de pegajosidad; un humectante; un tensioactivo; un propelente y otros aditivos farmacéuticamente aceptables, sin limitación, a menos que no presenten efectos adversos.

55 Otros disolventes que disuelven el Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable, no están particularmente limitados mientras se puedan usar con crotamitón sin proporcionar efectos adversos y se seleccionan, por ejemplo, de agua, alcoholes, ácidos grasos farmacéuticamente aceptables y sus ésteres y componentes oleosos tales como aceites animales, aceites vegetales y compuestos de terpeno.

Si se usa agua, su contenido está preferiblemente entre 20% en peso (más preferiblemente 40% en peso) y 80% en peso (más preferiblemente 60% en peso) del peso total de la formulación.

Los alcoholes pueden ser cualquier alcohol común sin limitación particular siempre que no presente efecto adverso. Tal alcohol incluye, por ejemplo, alcoholes alifáticos tales como metanol, etanol, alcohol propílico y alcohol isopropílico; alcoholes polihídricos alifáticos tales como propilenglicol, octanodiol, 1,3-butanodiol, etilenglicol, polietilenglicol, glicerol y D-sorbitol y alcoholes alifáticos aromáticos tales como alcohol bencílico. El contenido de tal alcohol está preferiblemente entre 0,5% en peso (más preferiblemente 3% en peso) y 10% en peso (más preferiblemente 5% en peso) del peso total de la formulación. Sin embargo, el contenido en propilenglicol, polietilenglicol, glicerol o D-sorbitol usado como el humectante descrito más adelante no está limitado a estos valores.

El ácido graso farmacéuticamente aceptable y su éster pueden ser cualquier ácido graso común y éster sin limitación particular siempre que no presenten efecto adverso. El ácido graso farmacéuticamente aceptable y éster del mismo es preferiblemente un ácido graso que tiene 3 (más preferiblemente 10) a 30 (más preferiblemente 20) átomos de carbono, por ejemplo, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linólico, ácido esteárico, lactato de laurilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oleato de oleilo, adipato de diisopropilo, sebacato de diisopropilo, monocaprilato de glicerol o monoisooctanoato de etilenglicol. Su éster es preferiblemente un éster alquílico con 5 (más preferiblemente 12) a 50 (más preferiblemente 40) átomos de carbono o un éster de alquilenglicol con 8 (más preferiblemente 12) a 30 (más preferiblemente 24) átomos de carbono. Uno o más ácidos grasos y sus ésteres se pueden usar en combinación. Un ácido graso preferido es ácido oleico o lactato de laurilo. El contenido en tal ácido graso o su éster está preferiblemente entre 0,5% en peso (más preferiblemente 1% en peso) y 20% en peso (más preferiblemente 15% en peso) del peso total de la formulación.

El componente oleoso tal como aceite animal, aceite vegetal y un compuesto de terpeno puede ser cualquier componente oleoso común sin limitación particular siempre que no presente efecto adverso. Tales componentes oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de tsubaki, aceite pérsico, aceite de menta piperita, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de visón, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de palma, aceite de eucalipto, aceite de castor, aceite de castor hidrogenado, lecitina de soja, escualeno, d1- o 1-mentol, 1-mentona, limoneno, pineno, piperitona, terpineno, terpinoleno, terpinol, carbeol, d1-alcanfor, N-metil-2-pirrolidona o parafina líquida. Este componente es preferiblemente aceite de menta piperita o de eucalipto. Se puede usar uno o más tipos de tales componentes oleosos en combinación. Su contenido es preferiblemente entre 0,5% en peso (más preferiblemente 1% en peso) y 10% en peso (más preferiblemente 5% en peso) del peso total de la formulación.

Cantidades excesivas de estos disolventes pueden causar la separación del componente oleoso de la formulación obtenida amasándolos con una base soluble en agua y la formulación resultante puede causar irritación de la piel. Por lo tanto, se prefiere que los disolventes se mezclen juntos en cantidades que no causen el fenómeno mencionado anteriormente.

El acelerador de permeación de la piel puede ser uno cualquiera común sin limitación particular en la medida en que no ejerza ninguna otra influencia. Aceleradores de permeación de la piel preferidos incluyen, por ejemplo, alcoholes y alcoholes polihídricos tales como etanol, propilenglicol, 1,3-butanodiol y 1,2,6-hexanotriol; ácidos grasos tales como ácido láctico, ácido oleico, ácido linólico y ácido mirístico y sus ésteres; y aceite animal, aceite vegetal y un compuesto de terpeno tal como aceite de menta piperita, 1-mentol, d1-alcanfor y N-metil-2-pirrolidona. Estos aceleradores de permeación de la piel también se pueden usar como disolventes o como los humectantes descritos más adelante.

El polímero soluble en agua que se usa como agente adhesivo y/o formador de película puede ser cualquier compuesto común sin limitación particular mientras no ejerza ninguna otra influencia. Tales polímeros solubles en agua incluyen, por ejemplo, poli(ácido acrílico); poli(acrilato de sodio); copolímeros de un éster acrílico y sus emulsiones; derivados de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; goma arábiga; gelatina; caseína; alcohol polivinílico; polivinilpirrolidona; copolímero de metil vinil éter/anhídrido de ácido maleico y su emulsión y polisacárido natural tal como agar. Se puede usar uno o más tipos de estos compuestos en combinación y su contenido está entre 3% en peso (preferiblemente 5% en peso) y 30% en peso (preferiblemente 20% en peso) del peso total de la formulación.

Si se usa un polímero soluble en agua tal como poli(ácido acrílico) o poli(acrilato de sodio), se puede usar alúmina activada, silicato de aluminio sintético o hidróxido de aluminio como compuesto de aluminio que puede presentar una reacción de reticulación.

Además, se usa preferiblemente almidón acrílico; alcohol polihídrico tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol o D-sorbitol, como humectante y se puede usar en combinación uno o más de tales compuestos. Su contenido está preferiblemente entre 5% en peso (más preferiblemente 10% en peso) y 60% en peso (más preferiblemente 45% en peso) del peso total de la formulación.

El polímero soluble en aceite que se puede usar como agente adhesivo y/o un agente de pegajosidad puede ser

5 cualquiera común sin limitación particular mientras no ejerza ninguna otra influencia. Tales polímeros solubles en aceite incluyen caucho natural, caucho de isopreno, caucho de poliisobutileno, caucho de estireno-butadieno, un copolímero de bloque de estirenoisopreno-estireno, un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de éster (met)acrílico, resina de silicona, colofonia, polibuteno, lanolina, vaselina, plastibase, cera de abejas y parafina sólida. Se puede usar uno o más de tales compuestos en combinación y su contenido está preferiblemente entre 5% en peso (más preferiblemente 10% en peso) y 95% en peso (más preferiblemente 80% en peso) del peso total de la formulación.

10 Por otra parte, se puede usar la cantidad deseada de tensioactivo tal como monooleato de sorbitán o monooleato de polioxietileno sorbitán; un pH regulador tal como ácido tartárico o ácido cítrico u otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como bentonita, caolín, talco o titanio blanco. Su contenido está preferiblemente entre 0% en peso (más preferiblemente 0,5% en peso) y 15% en peso (más preferiblemente 10% en peso) del peso total de la formulación.

Un parche analgésico anti-inflamatorio según esta invención que comprende:

15 (1) una formulación externa analgésica anti-inflamatoria que contiene al menos 0,1 a 5% en peso de Loxoprofeno sódico, 0,5 a 5% en peso de crotamitón, 0,5 a 80% en peso de agua, 3 a 30% en peso de un polímero soluble en agua y 5 a 60% en peso de humectante, todo del peso total de la formulación.

Más preferiblemente comprende:

20 (2) una formulación externa analgésica anti-inflamatoria que contiene, al menos 0,15 a 2% en peso de Loxoprofeno sódico, 1 a 2% en peso de crotamitón, 0,5 a 80% en peso de agua, 5 a 20% en peso de un polímero soluble en agua y 10 a 45% en peso de un humectante, todo basado en el peso total de la formulación.

Más preferiblemente comprende:

(3) una formulación externa analgésica anti-inflamatoria que contiene, al menos 0,5 a 2% en peso de Loxoprofeno sódico, 1 a 2% en peso de crotamitón, 0,5 a 80% en peso de agua, 5 a 20% en peso de un polímero soluble en agua y 10 a 45% en peso de un humectante, todo del peso total de la formulación.

25 La presente formulación externa analgésica anti-inflamatoria se puede fabricar en general usando el siguiente procedimiento de preparación.

Cuando se prepara una formulación externa que contiene Loxoprofeno como ingrediente activo, se puede obtener la presente formulación externa disolviendo Loxoprofeno en crotamitón y añadiendo opcionalmente a la misma cualquiera de las anteriores "diversas bases usadas para formulaciones externas comunes".

30 Por otra parte, cuando se prepara una formulación externa que contiene una sal farmacéuticamente aceptable de Loxoprofeno como ingrediente activo se puede obtener una formulación externa disolviendo una sal farmacéuticamente aceptable de Loxoprofeno en un disolvente apropiado (por ejemplo, agua, metanol, etanol y similares), mezclar esta disolución con crotamitón, y añadir opcionalmente a la misma cualquiera de las anteriores "diversas bases usadas para formulaciones externas comunes". Se puede añadir cualquiera de las anteriores  
35 "diversas bases usadas para formulaciones externas comunes" a la disolución del ingrediente activo mencionado anteriormente o crotamitón antes de mezclar la disolución de crotamitón.

En particular, cuando se prepara una formulación externa que contiene Loxoprofeno sódico como ingrediente activo, esta formulación externa se puede fabricar específicamente como sigue.

40 La mezcla que contiene Loxoprofeno sódico se prepara disolviendo 0,1 a 5% en peso de Loxoprofeno sódico en 20 a 60% en peso de un disolvente (por ejemplo, agua), añadiendo la disolución a una mezcla de 5 a 20% en peso de poliacrilato de sodio, 20 a 35% en peso de glicerol, 1 a 5% en peso de alcoholes y una cantidad apropiada de una disolución reguladora de pH que se ha preparado con antelación y agitando la mezcla. Por otra parte, se prepara una mezcla que contiene crotamitón mezclando 0,5 a 5% en peso de crotamitón, 0,5 a 10% en peso de un disolvente y/o un acelerador de permeación de la piel y una cantidad apropiada de aditivo farmacéuticamente  
45 aceptable. Entonces, se prepara la formulación externa deseada añadiendo la mezcla que contiene crotamitón a la mezcla que contiene Loxoprofeno sódico mientras se agita, añadiendo a la misma una cantidad apropiada de una suspensión acuosa de un reactivo de reticulación (por ejemplo, gel de hidróxido de aluminio o similar) y amasando de manera suficiente la mezcla.

50 Una formulación con una cantidad menor de contenido en agua se puede fabricar por adición de 10 a 30% en peso de un compuesto polimérico soluble en aceite a la formulación externa anterior.

Cuando se prepara una formulación externa que contiene principalmente polímeros solubles en aceite, se puede fabricar una formulación oleosa fabricada usando isopreno o poliisobutileno como agente adhesivo, en el caso de procedimiento de disolvente o un copolímero de bloque de estireno-isobutileno como agente adhesivo, en el caso de procedimiento de fusión por calor y usando un agente de pegajosidad así como crotamitón y el componente oleoso

anterior como disolvente y acelerador de la permeación de la piel.

Según esta invención, la formulación externa que contiene Loxoprofeno sódico preparada de esta manera se extiende por un soporte apropiado, por ejemplo, una tela no tejida o franela y una película despegada fabricada de polietileno, polipropileno, poliéster o similar se aplica a la superficie expuesta de la formulación que está enfrente de la superficie de la misma de cara al soporte. La formulación resultante se puede usar como parche.

La dosis de la formulación externa analgésica anti-inflamatoria de esta invención puede depender del síntoma, la edad del paciente y la cantidad de ingredientes activos en la formulación, pero es deseable que se aplique una formulación externa que corresponda a 0,005 g (preferiblemente 0,01 g y más preferiblemente 0,05 g) a 100 g (preferiblemente 50 g y más preferiblemente 10 g) por día de Loxoprofeno a la parte afectada del adulto. Debido a su persistencia, se espera que la presente formulación externa proporcione un efecto analgésico anti-inflamatorio suficiente cuando se aplique una vez al día, pero se puede aplicar la dosis diaria de una formulación externa en la parte afectada de manera dividida en varias veces.

La formulación externa analgésica anti-inflamatoria de esta invención es eficaz en la prevención o el tratamiento de: artrosis, artritis reumatoide, lumbago, periartritis escapulohumeral, tendovaginitis, inflamación de las periferia de tendones, epicondilitis humeral (codo tenista), dolor muscular o hinchazón/dolor después de traumatismo.

### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

Esta invención se describe a continuación con referencia a los ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplos de ensayo. Sin embargo, la invención no está limitada a estos ejemplos.

#### **[Ejemplo 1 Formulación externa que contiene 2% de Loxoprofeno sódico**

Se añadieron 2,268 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 2 g de Loxoprofeno sódico) a 8 ml de agua y se disolvió en la misma. Después se disolvieron 0,6 g de ácido tartárico en 45,5 ml de agua; se añadieron a la disolución 11,5 g de poliacrilato de sodio y 27 g de glicerol y se mezcló junto y se añadió a la mezcla la disolución acuosa de Loxoprofeno sódico preparada anteriormente, seguido por amasado suficiente para preparar una mezcla que contiene Loxoprofeno sódico (mezcla A). A continuación, se mezclaron 2 g de crotamitón, 1 g de aceite de menta piperita y 2,5 g de caolín para preparar una mezcla que contenía crotamitón (mezcla B). Se añadió la mezcla B a la mezcla A mientras se agitaba y se añadió 1 ml de dispersión acuosa que contenía 0,05 g de gel de hidróxido de aluminio a la mezcla y se mezcló junta la mezcla resultante. Se midió el peso de la mezcla obtenida, después se añadió agua hasta que el peso llegó a ser 100 g y se amasó de manera suficiente la mezcla. Se extendió la formulación externa resultante que contenía 2% de Loxoprofeno sódico sobre una tela de no tejido de manera que se absorbiera en una cantidad de 10 g/10x14 cm y se puso una película de polietileno en la formulación y se cortó en trozos de un cierto tamaño deseado, la formulación resultante, para uso como muestra de ensayo.

#### **[Ejemplo 2] Formulación externa que contiene 1,2% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 1,361 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 1,2 g de Loxoprofeno sódico) en 4 ml de agua.

A continuación, se trató la disolución de la misma manera como se describió en el Ejemplo 1, para obtener una formulación externa que contenía 1,2% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

#### **[Ejemplo 3] Formulación externa que contiene 1% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 1,134 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 1 g de Loxoprofeno sódico) en 4 ml de agua.

A continuación, se trató la disolución de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 para obtener una formulación externa que contenía 1% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

#### **[Ejemplo 4] Formulación externa que contiene 0,6% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 0,68 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 0,6 g de Loxoprofeno sódico) en 4 ml de agua.

Después se trató la disolución de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 para obtener una formulación externa que contenía 0,6% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

#### **[Ejemplo 5] Formulación externa que contiene 0.5% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 0,567 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 0,5 g de Loxoprofeno sódico) en 4 ml de agua.

A continuación, se trató la disolución de la misma manera como se describió en el Ejemplo 1, para obtener una

formulación externa que contenía 0,5% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

**[Ejemplo 6] Formulación externa que contiene 0,3% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 0,34 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 0,3 g de Loxoprofeno sódico) en 4 ml de agua.

- 5 A continuación, se trató la disolución de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 para obtener una formulación externa que contenía 0,3% de Loxoprofeno sódico como agente de ensayo.

**[Ejemplo 7] Formulación externa que contiene 0,25% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 0,284 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 0,25 g de Loxoprofeno sódico) en 4 ml de agua.

- 10 A continuación, se trató la disolución de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 para obtener una formulación externa que contenía 0,25% de Loxoprofeno sódico como agente de ensayo.

**[Ejemplo 8] Formulación externa que contiene 0,15% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 0,17 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 0,15 g de Loxoprofeno sódico) en 4 ml de agua.

- 15 A continuación, se trató la disolución de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1 para obtener una formulación externa que contenía 0,15% de Loxoprofeno sódico como agente de ensayo.

**[Ejemplo 9] Formulación externa que contiene 1% de Loxoprofeno sódico**

En el Ejemplo 2, se llevó a cabo un procedimiento similar pero usando 1 g, en vez de 2 g, de crotamitón para obtener una formulación externa que contenía 1% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

20 **[Ejemplo 10] Loción que contiene 1% de Loxoprofeno sódico**

Se disolvieron 1,134 g de Loxoprofeno sódico dihidratado (equivalente a 1 g de Loxoprofeno sódico) en 66,8 ml de agua. Se añadió 1 g de crotamitón y 0,25 g de aceite de menta piperita a la mezcla de 0,2 g de carboximetilcelulosa de sodio en 10 g de glicerol y 20 g de propilenglicol y se mezcló junto de manera suficiente. Se añadió la disolución de Loxoprofeno mencionada anteriormente a esta mezcla y se añadieron después 0,5 g de Tween 80 y 0,25 g de Span 20 como tensioactivos a la mezcla mientras se agitaba para preparar una loción que contenía 1% de Loxoprofeno sódico.

25 **[Ejemplo 11] Formulación externa que contiene 1% de Loxoprofeno**

Se añadió 11,5 g de poliacrilato de sodio y 27 g de glicerol a la disolución de 0,6 g de ácido tartárico en 45,5 ml de agua y se mezcló junto para preparar una mezcla que contenía glicerol. Después, se añadieron 2,5 g de caolín a la disolución de 1 g de Loxoprofeno en una mezcla de 2 g de crotamitón y 1 g de aceite de menta piperita, después, se amasó de manera suficiente la mezcla resultante para preparar una mezcla que contenía Loxoprofeno. Se añadió la mezcla que contenía Loxoprofeno a la mezcla que contenía glicerol mientras se agitaba y se añadió 1 ml de dispersión acuosa que contenía 0,05 g de gel de hidróxido de aluminio a la mezcla y se mezcló junto. Se midió el peso de la mezcla obtenida, y se añadió agua a la misma hasta que el peso llegó a ser 100 g. se amasó entonces de manera suficiente la mezcla para preparar una formulación externa que contenía 1% de Loxoprofeno.

30 **[Ejemplo de Referencia 1] Formulación externa que contiene un 1% de forma trans-OH**

Se añadieron 11,5 % de poliacrilato de sodio y 27 g de glicerol a la disolución de 0,6 g de ácido tartárico en 45,5 ml de agua y se mezcló junto para preparar una mezcla que contenía glicerol. Después, se añadieron 2,5 g de caolín a la disolución de 1 g de forma trans-OH, que es un metabolito activo, en una mezcla de 2 g de crotamitón y 1 g de aceite de menta piperita, y después, se amasó de manera suficiente la mezcla resultante para preparar una mezcla que contenía una forma trans-OH. Se añadió la mezcla que contenía una forma trans-OH, a la mezcla que contenía glicerol mientras se agitaba y se añadió 1 ml de dispersión acuosa que contenía 0,05 g de gel de hidróxido de aluminio a la mezcla y se mezcló junto. Se midió el peso de la mezcla obtenida, y después se añadió agua a la misma hasta que el peso llegó a ser 100 g. Después se amasó de manera suficiente la mezcla. La formulación externa resultante que contiene un 1% de forma trans-OH se extendió sobre una tela no tejida de manera que se absorbiera en una cantidad de 10 g/10x14 cm y se puso una película de polietileno en la formulación y se cortó en trozos de un cierto tamaño deseado, la formulación resultante, para uso como muestra de ensayo.

35 **[Ejemplo 1 Comparativo]**

En el Ejemplo 3, se llevó a cabo un procedimiento similar pero no se usó crotamitón para obtener la formulación externa que contenía 1% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

50



**[Ejemplo 2 Comparativo]**

En el Ejemplo 3, se llevó a cabo un procedimiento similar pero usando 2 g de ácido oleico en vez de 2 g de crotamitón para obtener una formulación externa que contenía 1% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

**[Ejemplo 3 Comparativo]**

- 5 En el Ejemplo 3, se llevó a cabo un procedimiento similar pero usando 2 g de miristato de isopropilo en vez de 2 g de crotamitón para obtener una formulación externa que contenía 1% de Loxoprofeno sódico como muestra de ensayo.

**[Ejemplo 1 de Ensayo] Deposición de cristales en la formulación externa que contiene Loxoprofeno sódico con el paso del tiempo**

- 10 Inmediatamente después de la fabricación, con respecto a los parches externos obtenidos en los Ejemplos 1 y 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 3, la deposición de cristales de Loxoprofeno sódico fue observada a simple vista o bajo un microscopio en la formulación. Después, se almacenaron las muestras en una bolsa de aluminio a temperatura ambiente y se observó la deposición de los cristales con el paso del tiempo de la misma manera como se describió anteriormente.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

- 15 Tabla 1 Deposición de cristales en la formulación externa que contiene Loxoprofeno sódico con el paso del tiempo

Formulación	Número de días desde la fecha de fabricación hasta que se depositaron cristales
Formulación como se describió en el Ejemplo 1	No deposición durante 2 años
Formulación como se describió en el Ejemplo 9	No deposición durante 2 años
Formulación como se describió en el Ejemplo Comparativo 1	12 días
Formulación como se describió en el Ejemplo Comparativo 2	4 meses
Formulación como se describió en el Ejemplo Comparativo 3	4 días

- 20 Como se ve claramente en la Tabla 1, no se depositó Loxoprofeno durante un largo periodo de tiempo en las formulaciones como se describe en los Ejemplos 1 y 9, que contienen crotamitón como disolvente. Es decir, la adición de crotamitón mejora significativamente la estabilidad de las formulaciones externas que contienen Loxoprofeno sódico.

[Ejemplo de Ensayo 2] Ensayos de permeabilidad para piel in vitro de formulaciones externas que contienen Loxoprofeno sódico

- 25 Los parches externos obtenidos como se describe en el Ejemplo 3, Ejemplo Comparativo 1 y Ejemplo de Referencia 1 se sometieron a ensayos de permeabilidad in vitro usando piel de rata. Las concentraciones de Loxoprofeno, per se, y de la forma trans-OH, que es un metabolito activo, se midieron para examinar su permeabilidad de la piel después de la aplicación.

Cada uno de los parches externos de 1 cm de diámetro se usó para los ensayos.

- 30 Se administró por vía intraperitoneal pentobarbital sódico en un contenido de 1 mg/kg a ratas macho Wistar Imamichi (7 semanas de edad), que se anestesiaron después. Después de eso, se usaron una máquina de cortar el cabello y una rasuradora para rasurar el pelo del abdomen. Después se seleccionó la piel de allí en forma de disco de 2,2 cm de diámetro. La capa gruesa bajo el tejido del corion de la piel seleccionada se retiró y se fijó la piel resultante en una celda de difusión vertical para ensayos de permeabilidad, que se había mantenido con antelación a 37°C. Se aplicó la formulación a la epidermis de la cornea del estrato en la celda de difusión y se añadieron 4,5 ml de disolución de Tyrode a la cara de la capa dérmica como disolución receptora. Durante un ensayo del parche de 24 horas, se muestreó ocasionalmente una disolución receptora cuando fue apropiado y se sometió a HPLC para medir la concentración del fármaco. Cuando se muestreó el líquido receptor, se añadieron 0,5 ml de la disolución de Tyrode sin fármaco, que se había mantenido caliente a 37°C, para mantener el volumen del líquido receptor constante. La cantidad acumulativa del fármaco bajo permeación de la piel aumentó la linealidad con el paso del tiempo.

El procedimiento de medición con HPLC se muestra a continuación.

A las muestras sacadas se añadió una cantidad igual de disolución de etanol [10 mg/ml de p-hidroxibenzoato de etilo (producido por Wako Pure Chemical Industry Co., Ltd.)] como patrón interno y se mezcló junto. Se centrifugó la mezcla a 12.000 rpm durante 5 minutos y se usaron los sobrenadantes como muestras para HPLC.

5 Condiciones de medida HPLC:

Columna: CAPCELLPACK C18 (4,6 x 150 mm; producida por Shiseido Co., Ltd.)

Fase móvil: Ácido fosfórico al 1% /acetonitrilo=5/2 Temperatura de la columna: 40°C

Caudal: 1 ml/min.

Longitud de onda detectada: 222 nm

10 Tiempo de retención: Loxoprofeno: 12,7 minutos

forma trans-OH: 10,7 minutos

forma cis-OH: 11,9 minutos

p-benzoato de etilo: 7,6 minutos

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

15 Tabla 2 Ensayos de permeabilidad para piel in vitro de formulaciones externas que contienen Loxoprofeno sódico

Formulación	Permeación de la piel	flujo (nmol/cm <sup>2</sup> /h)
	Loxoprofeno	Forma trans-OH
Formulación como se describió en el Ejemplo 3	2,50	1,25
Formulación como se describió en el Ejemplo comparativo 1	1,25	0,35
Formulación como se describió en el Ejemplo de Referencia 1	--	0,50

Los resultados de los ensayos usando formulaciones como se describió en el Ejemplo 3 y Ejemplo Comparativo 1 indican claramente que el Loxoprofeno sódico se convierte sorprendentemente en una forma trans-OH, que es su metabolito activo, en la piel sin pasar por el hígado o riñón. Además, cuando las formulaciones como se describió en el Ejemplo 3 y Ejemplo Comparativo 1 se comparan, la adición de crotamitón sirvió para doblar la velocidad de permeación de Loxoprofeno y cuadruplicar la velocidad creciente de la forma trans-OH en el líquido receptor (esto se puede considerar que corresponde a la forma trans-OH que existiría bajo la capa dérmica). Como resultado, una cantidad muy grande de forma trans-OH estaba presente en la disolución receptora en un cierto tiempo después de la aplicación de la formulación.

Además, los resultados de la formulación como se describió en el Ejemplo de Referencia 1 indican que la forma trans-OH, que es un metabolito activo, mostró baja permeabilidad por la piel y que la velocidad creciente de la forma trans-OH en la disolución receptora fue pequeña incluso cuando se administró forma trans-OH per se. Cuando se comparan estos resultados con los resultados de la formulación como se describió en el Ejemplo 3, se encuentra inesperadamente que cuando se administró Loxoprofeno sódico, que es un metabolito activo, la velocidad creciente de la forma trans-OH en el líquido receptor fue mayor, dando como resultado una cantidad mayor de forma trans-OH en el líquido receptor.

**[Ejemplo de Ensayo 3] Concentración en tejidos de metabolitos después de la aplicación de formulaciones externas que contienen Loxoprofeno sódico a la piel**

Los parches producidos según el procedimiento como se describió en el Ejemplo 3, marcados con <sup>14</sup>C y que contienen 1% de Loxoprofeno sódico, se aplicaron a la piel en el dorso de ratas durante 4, 8 y 24 horas, se midieron concentraciones de metabolitos activos en el tejido dérmico de la piel y en plasma sanguíneo.

Se retiró el pelo corporal en el dorso de ratas macho Wistar Imamichi (7 a 8 semanas de edad; tres ratas encada grupo) usando una máquina para cortar cabello y una rasuradora y se aplicaron trozos de formulación en un tamaño de 2 x 1,75 cm en las pieles de las ratas. Se muestreó el plasma sanguíneo (0,5 a 2 ml) cada tiempos diferentes de las ratas a las que se había aplicado la formulación y después se sacrificaron las ratas. Por arrastre de manera

suficiente por uso de una cinta adhesiva de celofán, se retiró el estrato córneo de la piel en el medio del sitio en que se aplicó la formulación. Se usó un sacabocados ( $\varnothing$  1,0 cm) para punzar la porción del corion para retirarla. Se picó la porción retirada después de que se hubiera retirado la grasa y los capilares de la porción de corion. Después, se añadió una cantidad quintuple de metanol a las rodajas de piel picadas para homogeneizarlo y la mezcla resultante se centrifugó a 1.800 x g y 4°C durante 10 minutos para obtener el sobrenadante como extracto. El plasma sanguíneo mencionado anteriormente se trató de manera similar para obtener un extracto. Después de secarse cada extracto y solidificarse bajo presión reducida a temperatura ambiente, se volvió a disolver en una cantidad pequeña de metanol y se sometió a cromatografía en capa fina (TLC) para medir la concentración de metabolitos activos.

Se ejecutaron las mediciones basadas en el procedimiento TLC como sigue.

La muestra en metanol mencionada anteriormente se aplicó en líneas a una placa TLC (gel de sílice 60F254; Art N° 5714, fabricada por MERCK Co.) junto con la auténtica muestra de Loxoprofeno per se y su metabolito y una disolución de benceno:acetona:ácido acético (80: 15: 5) se usó como un disolvente de desarrollo para desarrollar la muestra tres veces a fin de que la longitud del disolvente de desarrollo alcanzó 15 cm. Después de desarrollo, la placa TLC se secó y se cubrió con una película protectora (4  $\mu$ m; fabricada por DIAFOIL Co.), y se adhirió después a una placa de imagen (TYPE-BA; fabricada por Fuji Film Co., Ltd.) y se expuso en una caja sellada con plomo durante 24 horas. Después de exposición, un analizador de bio-imagen (FUJIX BA100; fabricada por FUJI Film Co., Ltd.) Se usó para leer una imagen radioactiva en placa de formación de imagen para crear un autoradiograma. La posición desarrollada de la muestra auténtica del metabolito se confirmó usando una lámpara ultravioleta de 254 nm. Después, se fraccionó el autoradiograma en una sección de fondo y una región de banda radioactiva de Loxoprofeno (una forma no cambiada) o forma trans-OH (un metabolito activo) para calcular de cada intensidad de emisión las relaciones de Loxoprofeno (una forma no cambiada) y forma trans-OH (un metabolito activo).

Las concentraciones de Loxoprofeno (una forma no cambiada) y forma trans-OH (un metabolito activo) se calcularon de la siguiente manera.

Se determinaron las concentraciones usando la concentración total calculada a partir de la concentración radioactiva de la muestra previamente a la operación TLC así como las relaciones calculadas anteriormente.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Concentración de metabolitos de Loxoprofeno en los tejidos

(μg/g o μg/ml)			
Tejido	Tiempo	Loxoprofeno	Forma trans-OH
Capa de corion μg/g)	4 horas	61,04	4,17
	8 horas	60,16	4,00
	24 horas	60,48	3,73
Plasma sanguíneo (μg/ml)	4 horas	0,20	0,11
	8 horas	0,28	0,17
	24 horas	0,13	0,12

Como se muestra claramente en la Tabla 3, la concentración de forma trans-OH, que es un metabolito activo, en la capa dérmica fue 40 veces mayor que en el plasma sanguíneo y la concentración de Loxoprofeno, que es una forma no cambiada, en la capa dérmica fue 300 veces mayor que en el plasma sanguíneo. Esto indica que el Loxoprofeno sódico se transfirió directamente al sitio tóxico.

Además, como su cantidad permaneció constante durante la administración, esto indica que esta formulación proporciona suficiente eficacia cuando se aplica una vez al día.

#### 35 [Ejemplo de Ensayo 4] Supresión de edema crural de carragenina

En los parches externos de Loxoprofeno sódico como se describió en los Ejemplos 2, 4, 6 y 8 se investigó el efecto de supresión de edema crural de carragenina.

Se usaron ratas macho SD (5 semanas de edad) para los ensayos, constituyendo 8 ratas cada grupo. El pelo en la pata posterior izquierda de las ratas se afeitó usando una máquina de cortar el pelo eléctrica y se inyectó 0,1 ml de disolución salina al 0,5% de carragenina bajo la piel de la única pata de la pata posterior izquierda para inducir inflamación. Inmediatamente después de que se indujera inflamación, se aplicó formulación en un tamaño de 2 x

5 1,75 cm a las patas y se midió el volumen de la planta de la pata a 1, 2, 3, 4 y 5 horas después de la inducción para observar el efecto de supresión de la inflamación de la presente formulación externa usando como velocidad del edema la velocidad creciente en el volumen de la planta de la pata después de la inducción de inflamación relativa al mismo volumen previamente a la inyección del agente inductor de inflamación. El efecto de supresión alcanzó su valor máximo a las 4 horas después de la inducción.

Para comparación, se proporcionó un “grupo de control” en que se indujo inflamación como se describió anteriormente y en que se dejaron después ratas sin tratar.

10 Además, se proporcionó un “grupo de base” en que se trataron ratas usando una formulación de la misma composición que se describió en el Ejemplo 1 excepto por la ausencia de Loxoprofeno sódico. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 Efecto de supresión de edema de carragenina

(4 horas después de inducción)		
Formulación	Velocidad del edema (%) (promedio $\pm$ error estándar)	Velocidad supresión (%)
Grupo de control	65,2 $\pm$ 4,7	
Grupo de base	58,6 $\pm$ 4,7	10,2
Formulación como se describe en el Ejemplo 2	31,2 $\pm$ 3,1**	52,1
Formulación como se describe en el Ejemplo 4	33,3 $\pm$ 3,1**	48,9
Formulación como se describe en el Ejemplo 6	36-9 $\pm$ 3,0*	43,4
Formulación como se describe en el Ejemplo 8	38,3 $\pm$ 4,4*	41,2
Diferencia significativa del grupo de base		
*:p < 0,01, **: p < 0,001		

15 Como se muestra claramente en la Tabla 4, se observó que la formulación que contiene 0,15% o más de Loxoprofeno sódico presentaba un efecto de supresión significativa frente a los grupos de control y de base dependiendo de la concentración. Así, es evidente que esta formulación es eficaz en inflamación aguda.

#### [Ejemplo de Ensayo 5] Efecto anti-inflamatorio en artritis adyuvante

En los parches que contienen Loxoprofeno sódico como se describió en los Ejemplos 1, 3, 5 y 7 se investigó el efecto anti-inflamatorio en artritis adyuvante.

20 Se usaron ratas macho Lewis (8 semanas de edad) para los ensayos, constituyendo 10 ratas un grupo. Mycobacterium butyricum que se habían matado por calentamiento se refinaron y las células refinadas se suspendieron después en parafina líquida hasta que el volumen de la suspensión alcanzó 6 mg/ml. Después se esterilizó la suspensión a 120°C y se usó como adyuvante. Se midió el volumen de ambas patas posteriores y se inyectaron 0,1 ml de la suspensión de células muertas, que se había calentado hasta 50° a 60°C, en la piel de la base de la cola. Se administró un adyuvante a las ratas para las que se había inducido inflamación y 19 días más tarde se aplicaron los trozos de formulación de 2 x 1,75 cm de tamaño en que se había cortado la formulación, a la periferia de la planta de la pata posterior derecha. Se dejó que la formulación estuviera aplicada durante 9 días consecutivos. El aumento en el volumen de las plantas de ambas patas posteriores el día en que empezó la aplicación se definió como una velocidad del edema del 100% y se observaron los cambios en este volumen cada día.

30 El “grupo de control” y el “grupo de base” fueron los mismos que se describió en el [Ejemplo de Ensayo 4].

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 Efecto anti-inflamatorio en la artritis adyuvante

Formulación	Velocidad edema (%) (promedio $\pm$ error estándar) El número indicado entre paréntesis indica la velocidad de supresión del edema (%)		
	21 días	26 días	31 días
Grupo de control	93,1 $\pm$ 4,77	86,7 $\pm$ 5,57	79,6 $\pm$ 3,98
Grupo de base	81,4 $\pm$ 4,70 (12,6)	73,1 $\pm$ 3,89 (15,7)	65,4 $\pm$ 3,89 (17,9)
Formulación como en el Ejemplo 1	74,4 $\pm$ 4,00 (20,1)	52,3 $\pm$ (39,6)	2,38* 2,38* 48,0 $\pm$ 3,20* (39,8)
Formulación como se describe en el Ejemplo 3	69,1 $\pm$ 4,77 (25,8)	51,6 $\pm$ 2,38* (40,5)	46,4 $\pm$ 2,36* (41,7)
Formulación como se describe en el Ejemplo 5	76,6 $\pm$ 3,99 (17,7)	59,0 $\pm$ (32,2)	2,38* 2,38* 50,2 $\pm$ 2,39* (36,9)
Formulación como se describe en el Ejemplo 7	75,2 $\pm$ 5,43 (19,2)	61,3 $\pm$ 3,10 (29,3)	59,3 $\pm$ 3,85 (25,6)
Diferencia significativa del grupo de base *:p< 0,01			

5 Como se muestra claramente en la Tabla 5, se confirmó que la formulación que contiene 0,5% o más de Loxoprofeno sódico proporciona un efecto de supresión significativa frente a los grupos de control y de base dependiendo de la concentración. Así, esta formulación es claramente eficaz en inflamación crónica.

#### Aplicabilidad Industrial

10 Mediante adición de crotamitón como disolvente a una formulación externa que contiene Loxoprofeno o su sal farmacéuticamente aceptable, se evita que el Loxoprofeno se deposite en forma de cristal y así es posible proporcionar una formulación cuyos ingredientes activos se distribuyan apropiadamente. Esta formulación permite un aumento sustancial en las velocidades y la cantidad de absorción transcutánea de Loxoprofeno y también permite el suministro prolongado de Loxoprofeno para permitir que se acumule de manera continua una concentración suficiente de Loxoprofeno en la piel en el sitio aplicado. Entonces, se convierte el Loxoprofeno en la forma trans-OH en la piel, permitiendo de manera que se proporcione una cantidad suficiente de forma trans-OH en el sitio en que se ha aplicado. Como resultado, la aplicación de esta formulación puede proporcionar unos efectos analgésicos tópicos  
15 excelentes. El parche analgésico anti-inflamatorio que comprende la formulación de Loxoprofeno externa de esta invención muestra menos irritación en la piel y es eficaz en la prevención o le tratamiento de, por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, lumbago, periartrosis escapulohumeral, tendovaginitis, inflamación de las periferia de tendones, epicondilitis humeral (codo tenista), dolor muscular o hinchazón o dolor después de traumatismo.

**REIVINDICACIONES**

1. Un parche analgésico anti-inflamatorio que comprende como componentes de formulación externa 0,1 a 5,0% en peso de Loxoprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 0,5 a 80% en peso de agua, 0,5 a 5% en peso de crotamitón y 3 a 30% en peso de un polímero soluble en agua, en base al peso total de la formulación externa.
2. El parche analgésico anti-inflamatorio según la reivindicación 1, que comprende además 0,5 a 80% en peso de un acelerador de permeación de la piel en base al peso total de la formulación externa.
3. El parche analgésico anti-inflamatorio según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además 5-60% en peso de un humectante en base al peso total de la formulación externa.
4. El parche analgésico anti-inflamatorio según la reivindicación 3, en el que el contenido del humectante es 10-45% en peso del peso total de la formulación externa.
5. El parche analgésico anti-inflamatorio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el contenido en crotamitón es 1 a 2% en peso del peso total de la formulación externa.
6. El parche analgésico anti-inflamatorio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el contenido en Loxoprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 0,15-2% en peso del peso total de la formulación externa.
7. El parche analgésico anti-inflamatorio según la reivindicación 6, en el que el contenido en Loxoprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 0,5-2% en peso del peso total de la formulación externa.
8. El parche analgésico anti-inflamatorio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el contenido en polímero soluble en agua es 5-20% en peso del peso total de la formulación externa.
9. Un procedimiento para producir un parche analgésico anti-inflamatorio, en el que la formulación externa del parche analgésico anti-inflamatorio según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 es extendida sobre un soporte y se aplica una película de despegue sobre la formulación externa sobre una cara de la superficie opuesta al soporte.