

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 511**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) **A61K 47/10** (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01) **A61K 9/06** (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06714545 .8**

96 Fecha de presentación: **24.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1872796**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54

Título: **PREPARADO TRANSDÉRMICO PARA USO EXTERNO QUE CONTIENE UN AGENTE ANALGÉSICO/ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO.**

30

Prioridad:
25.02.2005 JP 2005050991

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.12.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.12.2011

73

Titular/es:
**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
408, TASHIRODAIKAN-MACHI
TOSU-SHI, SAGA 841-0017, JP**

72

Inventor/es:
**YOSHITAKE, Kazuhisa;
ATARASHI, Kenji;
KUWAHARA, Tetsuji;
IKESUE, Koichi;
SAKAI, Michinori;
HASHIMOTO, Yoshiaki y
TSURUDA, Kiyomi**

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 370 511 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

Preparado transdérmico para uso externo que contiene un agente analgésico/antiinflamatorio no esteroideo.

5 Campo técnico

La invención presente se refiere a un preparado transdérmico para uso externo que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID).

10 Antecedentes de la técnica

15 Dado que los NSAID tal como cetoprofeno presentan una excelente acción analgésica y antiinflamatoria, figuran como componente eficaz en cada tipo de preparados transdérmicos para uso externo tales como parches incluyendo cataplasmas y esparadrapos, geles, cremas, pomadas y linimentos. Sin embargo, algunos de los preparados transdérmicos para uso externo de un NSAID son fotosensibles, y se ha publicado que existe una posibilidad de inducir la aparición de síntomas en la piel debido a mecanismos no inmunológicos o inmunológicos a una exposición excesiva de luz, aunque es muy rara.

20 Como prueba para suprimir los síntomas en la piel resultantes de un fármaco fotosensible, un ejemplo tratando de suprimir la formación de fotolitos inhibiendo la fotólisis de cetoprofeno mientras se mezcla una absorbente de UV con un preparado transdérmico para uso externo que contiene cetoprofeno (véase el documento de patente 1), un ejemplo para aplicar un tratamiento bloqueador de UV a un soporte de un parche que contiene un NSAID (véase el documento de patente 2) y un ejemplo para mezclar óxido de titanio con una preparación antiinflamatoria para uso externo en la piel (véase el documento de patente 3) se han publicado hasta la fecha. Sin embargo, se ha deseado una mejora del
25 preparado con el objetivo de inhibir aún más la aparición de los síntomas en la piel.

Documento de patente 1: JP A 60-155111

Documento de patente 2: WO 01/68061

Documento de patente 3: JP A 9-169658

30 Documento de patente 4: JP A 53-99316

Documento de patente 5: JP A 56-22711

Documento de patente 6: JP A 2000-136122

Documento no de patente 1: Nihon Hifukagakkaisshi, 113(4), 405-411 (2003)

Documento no de patente 2: Photochemistry and photobiology, 73(2), 119-27 (2001)

35

Descripción de la invenciónProblemas que debe resolver la invención

40 El objetivo de la invención consiste en asegurar además, en un preparado transdérmico para uso externo que contiene un NSAID fotosensible, la inhibición de los síntomas en la piel del agente descrito anteriormente que recibió irradiación de la luz.

Medios para resolver los problemas

45

Durante una exhaustiva investigación para alcanzar el objetivo anterior, se apreció que como síntomas en la piel resultantes de un fármaco fotosensible, existen los que ocurren debido a un mecanismo no inmunológico en el cual un oxígeno activo producido cuando el fármaco recibe radiación solar acarrea daños a tejidos y células y aquellos en los que un medicamento resulta hapténico por una exposición excesiva a los rayos solares desordena tejidos y células mediante un mecanismo inmunológico; lo anterior es indiferente a disposición de un individuo y existe una posibilidad de que aparezca por la exposición de abundancia de rayos UV, y entre tanto, esto último aparece sólo para una parte de las personas sensibilizadas con un fármaco hapténico de manera inmunológica y existe una posibilidad de que el fármaco no pueda utilizarse cuando una vez sensibilizado y por lo tanto, era necesario suprimir los dos mecanismos a fin de inhibir de manera segura los síntomas en la piel descritos anteriormente.

55

Basándose en información (véanse los documentos no de patente 1 y 2) de que los síntomas en la piel resultantes de un fármaco fotosensible son producidos por rayos UV, en particular, ultravioleta A (UVA: longitud de onda 320-400 nm), al realizar los ensayos en el contexto de la presente invención para mezclar varios bloqueadores UVA en los preparados, se apreció que todos los bloqueadores de UVA no eran necesariamente eficaces para la inhibición de los
60 síntomas en la piel descritos anteriormente y algunos de ellos ocasionaron por el contrario los peores síntomas. Por lo tanto, como resultado de investigaciones adicionales, sorprendentemente, se descubrió que entre los bloqueadores de UV incluyendo los bloqueadores de UVA y los bloqueadores de UVB, los bloqueadores de UV con una gran capacidad de migrar a la piel eran particularmente eficaces para la supresión tanto de los síntomas no inmunológicos como inmunológicos considerados que constituyen los síntomas en la piel descritos anteriormente, y se llevó a cabo la

invención. No se ha conocido en absoluto que la migración en la piel de un bloqueador de UV está involucrada en la supresión de los síntomas en la piel descritos anteriormente, y por lo tanto, dichos efectos de la invención superan con creces las expectativas de un experto en la materia.

5 Es decir, la invención se refiere a un preparado transdérmico para uso externo que contiene un NSAID fotosensible y un bloqueador de UV que migra en la piel, en el que el bloqueador de UV se selecciona de entre el grupo constituido por 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, un éster alquilo ramificado del ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, ácido tereftaliliden-3,3'-dialcanfor-10,10'-disulfónico, 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]fenol, dimetoxibencilidendioximidazolidinpropionato de 2-etilhexilo, 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona, 2-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-benzotriazol y oxibenzona.

Además, la invención se refiere al preparado transdérmico para uso externo, en la que NSAID se selecciona de entre el grupo constituido por cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, bencidamina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazone y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Efecto de la invención

20 En un preparado transdérmico para uso externo de la invención, la aparición de los síntomas en la piel producidos por la luz por un NSAID fotosensible se suprime notablemente. Es decir, en la invención, la producción de oxígeno activo y un radical libre del fármaco fotosensible y la transformación de dicho fármaco en hapteno, que se consideran razones de los síntomas en la piel descritos anteriormente, son suprimidas eficazmente por un bloqueador de UV que migra en la piel.

25 En un preparado transdérmico para uso externo de la invención, aunque un mecanismo para suprimir dichos síntomas en la piel no es necesariamente evidente, los síntomas descritos anteriormente parecen ser suprimidos eficazmente por la migración de un bloqueador de UV junto con un NSAID fotosensible en la piel y por lo tanto, por supresión de una reacción fotoquímica y similares de dicho NSAID en la piel, así como en el preparado.

30 Aunque un preparado para uso externo que se mezcla con un absorbedor de UV se ha conocido (véase los documentos de patente 1, 3-6), éstas estaban dirigidas a la reducción de una mala influencia en un preparado por los rayos UV (véanse los documentos de patente 1, 3-5) y a la protección de quemaduras solares (véase el documento de patente 6), y no hubo ningún ejemplo que se centrara en la migración en la piel de un bloqueador de UV. Por ejemplo, aunque un preparado transdérmico para uso externo que contiene un protector de UV tal como p-metoxi-cinamato de 2-etilhexilo, un agente antiinflamatorio como la indometacina y un agente quelante metálico se describe en el documento de patente 6, no se describe ningún ejemplo que contenga un NSAID fotosensible utilizado en la invención; también en el efecto de la presente invención, se examinan solamente los síntomas no inmunológicos en la piel tales como eritema y pigmentación debido a una exposición a los UV, y no existe ninguna descripción sobre síntomas inmunológicos en la piel; por lo tanto, no existe ninguna información sobre la propia existencia de síntomas en la piel debidos a un mecanismo inmunológico resultantes de los NSAID fotosensibles ni de la manera de suprimirlos. En consecuencia, el preparado transdérmico para uso externo inhibe los síntomas en la piel debido a los NSAID fotosensibles mezclando un bloqueador de UV que migra en la piel fue realizado por primera vez en la presente invención.

45 El preparado transdérmico para uso externo de la invención puede inhibir suficientemente la aparición de síntomas en la piel procedentes del fármaco fotosensible que se producen por mecanismos no inmunológicos o inmunológicos y también puede ejercer un efecto antiinflamatorio y analgésico, y por lo tanto, puede esperarse la aplicación como medicina de una seguridad muy elevada.

50 Mejor modo de poner en práctica la invención

A continuación, se explican con mayor detalle los ejemplos favorables del preparado transdérmico para uso externo de la invención.

55 El preparado transdérmico para uso externo de la invención se caracteriza porque contiene un NSAID fotosensible y un bloqueador de UV que migra en la piel.

60 El bloqueador de UV utilizado en el preparado transdérmico para uso externo de la invención es preferentemente el que acumula en la piel y, en particular, en la capa córnea. Un éster alquílico ramificado preferido del ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico es 4-hidroxi-3-metoxicinamato de isostearilo.

En el preparado transdérmico para uso externo de la invención, un bloqueador de UV especialmente preferible es 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

La cantidad de migración en la piel (cantidad de almacenamiento) de un bloqueador de la UV puede determinarse, por ejemplo, por un método en el que un fragmento de piel tomado de un ratón lampiño se extiende sobre un papel de filtro humedecido con una solución fisiológica tal como suero fisiológico, aplicado con una sustancia de ensayo, y se deja reposar durante un período designado, por ejemplo, 4 a 8 horas, normalmente 6 horas y a continuación una zona designada de la parte de la piel, que constituye la parte aplicada con el centro de la sustancia de ensayo, se corta y es seguida por la eliminación de la sustancia de ensayo restante en la superficie de la piel y, a continuación, se cuantifica la masa de la sustancia de ensayo en la piel.

La cantidad de mezcla del bloqueador de UV anterior en el preparado transdérmico de la invención para uso externo no está particularmente limitada; sin embargo, es preferentemente de 0,01 a 20% en peso sobre la base de la cantidad total del preparado, más preferentemente de 1 a 10% en peso, en particular preferentemente 2 a 5% en peso. Cuando la cantidad de mezcla del bloqueador de UV no es menor del límite inferior descrito anteriormente, pueden suprimirse eficazmente los síntomas en la piel, y por otro lado, cuando no es mayor que el límite superior descrito anteriormente, puede evitarse una reacción indeseable. Además, en la presente memoria, el término "suprimir" significa que al contener el bloqueador de UV, un valor numérico concerniente a los síntomas en la piel debido a un mecanismo no inmunológico evaluado, por ejemplo, por una prueba de fotoirradiación auricular (véase el Ejemplo 1) y un valor numérico concerniente a los síntomas en la piel debido a un mecanismo inmunológico evaluado por una prueba local en el ganglio linfático (véanse los ejemplos de 2 y 4), y una prueba de foto-sensibilización cutánea (véase el ejemplo 3) se reducen respectivamente en comparación con los casos en que el bloqueador de UV descrito anteriormente no está incluido. El grado de reducción (porcentaje de supresión) preferentemente no es inferior al 4%, más preferentemente no es inferior al 30%, más preferentemente no es inferior al 50%, aún más preferentemente no es inferior al 60%.

Como se describió anteriormente, la invención inhibe de forma segura los síntomas en la piel inducidos por mecanismos no inmunológicos o inmunológicos en el preparado transdérmico para uso externo que contiene un NSAID fotosensible como componente eficaz. Como tal un NSAID, no está particularmente limitado siempre que presente fotosensibilidad, y por lo general más posibilidad de producir los síntomas en la piel descritos anteriormente durante la fotoirradiación. Los ejemplos comprenden cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, flurbiprofeno, loxoprofeno, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, bencidamina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazone, felbinac, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib, acetaminofeno, ácido mefenámico, clofezona, sulpirina, aminoprofeno, naproxeno, pranoprofeno, mepirizol, oxaprozin, tenoxicam, lornoxicam, meloxicam y/o sus sales farmacéuticamente aceptables; entre ellos cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen y tolmetina, que tienen un esqueleto similar a benzofenona en la estructura, resultan preferidos y el cetoprofeno, que presenta un esqueleto de benzofenona resulta particularmente preferido. Tales NSAID pueden utilizarse solos o en una combinación de dos o más especies.

La cantidad de mezcla de los NSAID anteriores en el preparado transdérmico para uso externo de la invención no está particularmente limitada; sin embargo, preferentemente es de 0,1 a 10% en peso sobre la base de la cantidad total del preparado. Cuando la cantidad de mezcla de los NSAID no es menor que el límite inferior descrito anteriormente, se obtiene un efecto analgésico y antiinflamatorio favorable.

Una combinación preferida del bloqueador de UV y los NSAID comprende de manera no limitativa una combinación de cetoprofeno y uno o más bloqueadores de UV seleccionados del grupo constituido por 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-benzotriazol, ácido tereftaliliden-3,3'-dialcanfor-10,10'-disulfónico y oxibenzona. Entre éstos, una combinación de cetoprofeno y uno o más bloqueadores de UV seleccionados del grupo constituido por 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, ácido tereftaliliden-3,3'-dialcanfor-10,10'-disulfónico y oxibenzona es más preferible, y la combinación de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y cetoprofeno es particularmente preferible. Entretanto, como 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, ácido 4-aminobenzoico y monosalicilato de etilenglicol, que son bloqueadores de UV descritos en el documento de patente 6, no resulta preferido combinarlos con cetoprofeno en la presente invención, debido a la posibilidad de empeorar los síntomas en la piel descritos anteriormente.

En el preparado transdérmico para uso externo de la invención, resulta preferido que contenga una base de cada preparado según una forma farmacéutica del preparado además de los componentes esenciales descritos anteriormente (NSAID, bloqueador de UV para la presente invención). Como formas farmacéuticas del preparado transdérmico para uso externo de la invención, son ilustrativos los parches tales como una cataplasma o un esparadrappo, geles, cremas, pomadas, linimentos y similares. Entre éstos, resultan preferidos los parches excelentes en capacidad de absorción de los NSAID en vista de un comienzo favorable de los efectos de la invención. A continuación, se explican una base, así como un ejemplo de formulación según cada forma farmacéutica del preparado transdérmico para uso externo de la invención.

En primer lugar, se explica una cataplasma. Una base de cataplasma utilizada en la cataplasma de la invención no está limitada y puede seleccionarse de entre las que se utilizan convencionalmente. Como componentes contenidos en dicha base de cataplasma, los ejemplos comprenden espesantes (polímero sintético acuoso como poliacrilato de sodio, ácido poliacrílico, alcohol polivinílico, polividona, óxido de polietileno y metacrilato de polivinilo, sustancias naturales como la goma arábiga, almidón y gelatina, metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, ácido alginico, alginato de sodio, alginato de

5 amonio, carboximetilcelulosa sódica, etc.), humectantes (urea, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol, etc.), cargas (caolín, talco, bentonita, resinas epoxi, ácidos orgánicos (ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido succínico, etc.), calcio, magnesio, aluminio, etc.), agua, disolventes (carbonato de propileno, crotamiton, adipato de diisopropilo, etc.), inhibidores de irritación (hidrocloruro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, ácido glicirricínico, dexametasona, betametasona, fluocinolona acetona, etc.), otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, nonilato de vainillil-amida, pimentón rojo, aceite de menta, Azone®, etc.) y similares, y mezclando los componentes esenciales descritos anteriormente con una base de cataplasma preparada mezclando varios componentes seleccionados entre éstas, pueden prepararse las cataplasmas de la invención.

10 A continuación, se proporciona un ejemplo de producción favorable (ejemplo de formulación) de cataplasmas. Es decir, en primer lugar, el NSAID anterior de 0,1 a 10 partes en peso, el bloqueador de UV anterior 0,01 a 20 partes en peso se mezclan y se disuelven en un disolvente 0,5 a 8 partes en peso para obtener la mezcla homogénea A. Entre tanto, 5 a 20 partes en peso de espesante (preferentemente 10 a 15 partes en peso) se disuelven mezclando y dispersando en un humectante 5 a 40 partes en peso y se añaden 10 a 80 partes de agua en peso y además no más de 20 partes en peso para obtener el producto B amasado homogéneo. A continuación, la mezcla A se añade al producto B amasado para obtener un producto amasado homogéneo. El producto amasado obtenido se recubre ampliamente sobre un soporte de manera convencional y seguido de pegado a una tapa extraíble sobre éste para obtener un cataplasma de la invención. Como soporte, puede utilizarse un soporte con o sin elasticidad. Específicamente, como tales soportes, los ejemplos incluyen paños, paños no tejidos, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno, hoja de aluminio, o un material compuesto de los mismos y similares. Además, en cuanto a la tapa extraíble, los ejemplos incluyen los constituidos por polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliéster, cloruro de polivinilideno y papel tratado con silicona y similares.

25 A continuación, se explica un esparadrapo. Una base de esparadrapo utilizada en el esparadrapo de la invención no está particularmente limitado y puede seleccionarse entre las que se utilizan convencionalmente. Como componentes contenidos en una base de esparadrapo, los ejemplos incluyen bases de polímero (una composición acrílica que es copolímero de monómeros de vinilo tales como metacrilato, acrilonitrilo, acetato de vinilo o propionato de vinilo, una resina de silicona, un caucho de poliisopreno, un caucho natural, un caucho acrílico, un copolímero de bloque estireno-butadieno-estireno, un copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno, etc.), aceites o ácidos grasos superiores (aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, aceite de oleína, parafina líquida, polibuteno, etc.), adhesivos (colofonia, éster del ácido maleico modificado con colofonia, éster de colofonia hidrogenada, etc.), sales metálicas de ácidos grasos (undecilenato de cinc, estearato de cinc, estearato de calcio, estearato de aluminio, estearato de magnesio, estearato de sodio, palmitato de cinc, miristato de cinc, miristato de magnesio, laurato de sodio, laurato de cinc, etc.), inhibidores de irritación, otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, nonilato de vainillil-amida, pimentón rojo, aceite de menta, Azone®, etc.) y similares, y mezclando los componentes esenciales descritos anteriormente con una base de esparadrapo preparada mezclando varios componentes seleccionados entre estos, puede prepararse el esparadrapo de la invención.

40 A continuación, se muestra un ejemplo favorable de producción (ejemplo de formulación) de esparadrapos. Es decir, en caso de producción por un procedimiento de fusión en caliente, en primer lugar, 5 a 40 partes en peso de la base de polímero anterior, 20 a 70 partes en peso de aceite o ácidos grasos anteriores, 10 a 40 partes de peso del adhesivo anterior, y 0,1 a 10 partes en peso de la sal metálica del ácido graso anterior se calienta y se mezcla entre 120 y 160°C utilizando una máquina de mezclado tal como una amasadora, una mezcladora o similares, a continuación 0,1 a 10 partes en peso de NSAID y 0,01 a 20 partes en peso de bloqueador de UV anterior se le agregan y mezclan. La mezcla obtenida puede extenderse directamente sobre un soporte, o una vez extendida sobre un papel, una película o similares en los que se lleva a cabo el tratamiento extraíble y a continuación se transfiere a un soporte deseable en un estado cubierto por compresión. Por otro lado, en caso de producción por un procedimiento con disolvente, los componentes anteriores se disuelven en disolventes tales como tolueno, hexano, cloruro de metileno o similares usando una máquina de mezclado tal como un mezclador con tratamiento anti-exposición o similares. La solución obtenida se extiende sobre un papel, una película o similares en el que se lleva a cabo un tratamiento extraíble, se seca con una máquina de secado para eliminar el disolvente y a continuación se transfiere a un soporte deseable en un estado cubierto por compresión. Una tapa extraíble está adherida sobre la capa extendida sobre el soporte para obtener un esparadrapo de la invención. Como tal soporte, específicamente, los ejemplos incluyen paños, paños no tejidos, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno, hoja de aluminio, o un material compuesto de los mismos y similares. Además, en cuanto a la tapa extraíble, los ejemplos incluyen los constituidos por polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliéster, cloruro de polivinilideno y papel tratado con silicona y similares.

60 A continuación, se explica un pomada. Una base de pomada utilizada en la pomada de la invención no está particularmente limitada y se puede seleccionar entre las que se utilizan convencionalmente. Como componentes contenidos en dicha base de pomada, los ejemplos incluyen ácidos grasos superiores o sus ésteres (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, adipato, miristato, palmitato, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, isoocato de cetilo, etc.), cera (cera de ballena, cera de abejas, ceresina, etc.), tensioactivos (fosfato de éter alquílico de polioxietileno, etc.), alcoholes superiores (cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, etc.), aceites

de silicona (dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, glicol metilpolisiloxano, polímeros de silicona glicol, etc.), hidrocarburos (vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), agua, potenciadores de absorción (carbonato de propileno, adipato de diisopropilo, crotamiton, Azone®, etc.), agentes humectantes (glicerina, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol, etc.), inhibidores de irritación, otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, etc.) y similares y mezclando los componentes esenciales descritos anteriormente con una base de pomada preparada mezclando varios componentes seleccionados entre éstos, pueden obtenerse las pomadas de la invención.

A continuación, se muestra un ejemplo de producción favorable (ejemplo de formulación) de pomadas. Es decir, en primer lugar, de 0,1 a 10 partes en peso de NSAID anterior y 0,01 a 20 partes en peso de bloqueador de UV anterior se mezclan con 5 a 15 partes en peso de éster de ácido graso superior y 1 a 10 partes en peso de tensioactivo a temperatura ambiente o con calentamiento, se agregan con la cera 4 a 10 partes en peso y 50 a 90 partes en peso de hidrocarburos y se calienta para mantener 50 a 100°C. Una vez todos los componentes se convierten en una solución transparente, se mezcla homogéneamente con un homomezclador. A continuación, dejando enfriar a temperatura ambiente la mezcla obtenida bajo agitación, se puede preparar un pomada de la invención.

A continuación, se explica un gel. Una base de gel utilizada en la pomada de la invención no está particularmente limitada y se puede seleccionar entre las que se utilizan convencionalmente. Como componentes contenidos en dicha base de gel, los ejemplos incluyen alcoholes inferiores (etanol, isopropanol, etc.), agua, agentes gelatinizantes (copolímero de carboxivinilo, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, carboximetilcelulosa, alginato de propilenglicol, etc.), agentes neutralizante (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de sodio, etc.), tensioactivos (sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monostearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monoestearato de polietilenglicol, éter nonilfenílico de polioxietileno, éter cetílico de polioxietileno, éter laurílico de polioxietileno, etc.) y potenciadores de absorción (carbonato de propileno, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, crotamiton, Azone®, propilenglicol, etc.), disolventes (alcoholes inferiores tales como etanol e isopropanol, alcoholes superiores tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol batílico, alcohol behenílico, alcohol oleílico, alcohol hexadecílico y octildodecanol, ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, miristato de octildodecilo, miristato de cetilo, miristato de miristilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, oleato de oleilo, laurato de hexilo, isooctanoato de cetilo, triglicérido de ácido graso de cadena media y éster de ácido graso de propilenglicol, N-metil-2-pirrolidona, triacetina, alcohol bencílico, alcohol de lanolina, éter 1-mentilglicérido, etc.), glicoles (glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, 1,3-butilenglicol, dipropilenglicol, etc.), inhibidores de la irritación, otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, etc.) y similares, y mezclando los componentes esenciales descritos anteriormente con una base de gel preparada mezclando varios componentes seleccionados entre éstos, se pueden preparar los geles de la invención.

A continuación, se muestra un ejemplo de producción favorable (ejemplo de formulación) de geles. Es decir, en primer lugar, 0,5 a 5 partes en peso de agente gelatinizante se añadieron a no más de 55 partes en peso de agua y se hinchó para obtener producto A hinchado. Mientras tanto, 0,1 a 10 partes en peso de NSAID anterior, y 0,01 a 20 partes peso de bloqueador de UV se disuelven o se ponen en suspensión en 0,1 a 10 partes en peso de disolvente, y además, esto se disuelve en una mezcla de no más de 40 partes en peso de glicol y de no más de 60 partes en peso de alcohol inferior para obtener la solución B. A continuación, se añade la solución B al producto A hinchado y seguida de la adición del agente neutralizante para ajustar el valor del pH entre 4 y 7 para obtener el gel de la invención.

A continuación, se explica una crema. Una crema base utilizada en la crema de la invención no está particularmente limitada y se puede seleccionar entre las que se utilizan convencionalmente. Como componentes contenidos en dicha base de crema, los ejemplos incluyen los ésteres de ácidos grasos superiores (adipato, miristato, palmitato, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, isooctanoato de cetilo, etc.), alcoholes inferiores (etanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos (parafina líquida, escualeno, etc.), polialcoholes (propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), alcoholes superiores (2-hexildecanol, cetanol, 2-octildodecanol, etc.), emulsionantes (éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol, etc.), conservantes (éster de ácido p-hidroxibenzoico, etc.), potenciadores de absorción (carbonato de propileno, dietil sebacato, adipato de diisopropilo, crotamiton, Azone®, propilenglicol, etc.), inhibidores de la irritación, otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, etc.) y similares, y mezclando los componentes esenciales descritos anteriormente con una crema base preparada mezclando varios componentes seleccionados entre éstos, pueden prepararse las cremas de la invención. Además, a fin de preparar una crema gelatinizada que tiene propiedades intermedias entre un gel y una crema, a la crema anterior se añade un agente gelatinizante (copolímero de carboxivinilo, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, carboximetil-celulosa, alginato de propilenglicol, etc.), un agente neutralizante (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de sodio, etc.) para obtener una crema gelatinizada de la invención, ajustando el valor del pH entre 4 y 8 (preferentemente entre 5 y 6,5).

A continuación, se muestra un ejemplo de producción favorable (ejemplo de formulación) de cremas gelatinizadas. Es decir, en primer lugar, de 0,1 a 10 partes en peso de NSAID anterior y de 0,01 a 20 partes en peso de bloqueador de UV anterior se disuelven en una mezcla del éster de ácido graso superior no más de 25 partes en peso y no más de 40

partes en peso de alcohol inferior y además se añade con el conservante no más de 0,5 partes en peso y no más de 5 partes en peso de emulsionante para obtener la mezcla A. Entretanto, se añadió el agente gelatinizante al agua para que la concentración sea de 0,5 a 5 partes en peso y se hinchó para obtener producto B hinchado. A continuación, el producto B hinchado se agrega a la mezcla A, emulsionado de manera homogénea mediante un homomezclador y seguido de la adición del agente neutralizante al producto emulsionado obtenido a fin de ajustar el valor del pH entre 4 y 8 para obtener una crema gelatinizada de la invención.

A continuación, se explica un linimento. Una base de linimento utilizada en el linimento de la invención no está particularmente limitada y se puede seleccionar entre las que se utilizan convencionalmente. Como componentes contenidos en dicha base de linimento, los ejemplos incluyen 10 a 70 partes en peso de alcoholes (alcoholes monohídricos como etanol, propanol e isopropanol), polialcoholes como polietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, etc.), no más de 60 partes en peso de ésteres de ácidos grasos (varios ésteres de ácido adípico, ácido sebácico y ácido mirístico, etc.) y no más de 10 partes en peso de tensioactivos (éter alquílico de polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, etc.) y mezclando 0,1 a 10 partes en peso de NSAID anterior y 0,01 a 20 partes en peso de bloqueador de UV anterior con dicha base de linimento, puede obtenerse un linimento de la invención. Además, en el linimento de la invención, si es necesario, pueden mezclarse un agente neutralizante para ajuste del valor del pH, un espesante, tal como la metil-celulosa, un inhibidor de irritación y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, pimentón rojo, nonilato de amida vainílica, crotamiton, Azone®, carbonato de propileno, adipato de diisopropilo, etc.) y similares.

El ejemplo de formulación y el procedimiento de producción anteriores se proporcionan únicamente a título de ejemplo, y por lo tanto, el linimento de la invención puede prepararse por un procedimiento de producción conocido de un linimento. Además, también en una composición de la mezcla, un componente eficaz en un linimento conocido es reemplazado por cetoprofeno y similares, con lo que un linimento de la invención pueden obtenerse fácilmente mezclando el bloqueador de UV.

Como se describió anteriormente, se explican las formas de realización preferidas de bases y ejemplos de formulación según cada forma farmacéutica de los preparados transdérmicos para uso externo de la invención, aunque las formas farmacéuticas y los ejemplos de formulación no se limitan a éstas y la secuencia de mezclado de cada componente no está particularmente limitada. Por ejemplo, en una formulación de colirio convencionalmente conocido o en una formulación de aerosol convencionalmente conocido, un componente eficaz es sustituido por 0,1 a 10 partes en peso de NSAID anterior, y además, 0,01-20 partes en peso de bloqueador de UV anterior se mezclan para obtener un colirio o un aerosol de la invención.

Además, en el preparado transdérmico para uso externo de la invención, un antioxidante puede mezclarse además con la formulación anterior. Resultan preferidos como antioxidante los derivados fenólicos tales como terc-butil hidroxianisol, di-terc-butilhidroxitolueno, timol y galato de propilo, tocoferol y sus derivados de éster, ácido ascórbico y sus derivados de éster, etc. Dichos antioxidantes pueden utilizarse solos, o dos o más miembros pueden utilizarse en combinación. Aunque la cantidad de mezcla no está particularmente limitada, preferentemente es de 0 a 10% peso y más preferentemente de 0 a 5% en peso, sobre la base de la cantidad total de la preparación.

Ejemplo

En la presente memoria, en los ejemplos siguientes, "%" significa "% en peso" a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1 (Prueba de fotoirradiación auricular murina)

Se llevaron a cabo los experimentos siguientes haciendo referencia al método de Gerberick *et al.* (*Food Chem. Toxicol.*, 27, 813-819 (1989)) y modificando una parte del mismo. Es decir, como animal para la prueba, se utilizaron ratones Balb/c (hembras, de 9 a 11 semanas). Cada sustancia de ensayo {4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), dimetoxibenzilidendioxoimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo (DB-DIH), ácido tereftaliliden-3,3'-dialcamfor-10,10'-disulfónico (TC-DCS) y 2-(4-dimetilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo (DHB-BH)} que se disolvieron en etanol y cetoprofeno (KP) al 2% se aplicaron a la aurícula, seguido de irradiación de UVA a 40 J/cm².

Se midió el grosor de la oreja 24 horas después de la irradiación de UVA y se calculó un aumento de grosor de la oreja antes al inicio de la prueba. Un efecto de supresión de cada sustancia de ensayo para los síntomas en la piel debido a un mecanismo no inmunológico resultante del cetoprofeno durante la fotoirradiación fue evaluado por un indicador que muestra el grado de inhibición del aumento en el espesor del oído debido a KP, es decir, porcentaje de supresión (%) del edema de la oreja para el grupo KP. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 1 y 2.

TABLA 1

Sustancia de ensayo (conc.: 0,5%)	Porcentaje de supresión (%) del edema de la oreja
BM-DBM	98
DB-DIH	34
TP-DCS	65
DHB-BH	84

TABLA 2

Sustancia de ensayo (conc.: %)	Porcentaje de supresión (%) del edema de la oreja
BM-DBM (0.1)	41
BM-DBM (0.3)	81
BM-DBM (0.5)	98

5

10

Como resulta evidente a partir de los resultados presentados en las tablas 1 y 2, se confirmó que los síntomas en la piel debidos al mecanismo no inmunológico durante la fotoirradiación se redujo notablemente cuando el bloqueador de UV que migra dentro de la piel se mezclaba en un preparado transdérmico para uso externo que contiene cetoprofeno como componente eficaz.

Ejemplo 2 (Prueba 1 local murina en ganglios linfáticos)

15

20

25

La detección de un síntoma en la piel debido a un mecanismo inmunológico resultante del KP durante la fotoirradiación se realizó por un método modificado del ensayo local murino en los ganglios linfáticos (LLNA) propuesto por The Interagency Coordinating Committee sobre la Validación de Métodos Alternativos (ICCVAM). Es decir, como animal de prueba, se utilizaron ratones Balb/c (hembras, de 8 a 12 semanas). La sustancia de ensayo {4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)} y ketoprofeno (KP) al 2% que se disolvieron en acetona-aceite de oliva (4:1, v/v) se aplicaron en el dorso del pavellón auditivo y seguido de irradiación de UVA 20 J/cm². Este tratamiento que produce sensibilización se llevó a cabo durante 3 días consecutivos. Después de 5 días desde el inicio de sensibilización, se inyectó una solución en ³H-metilimidina (³H-TdR)/PBS de 20 µCi por ratón se inyectó en la vena caudal, y después de 5 horas, se extrajo el el ganglio linfático auricular. El ganglio linfático extraído se introdujo en una suspensión de una sola célula linfática por un filtro de células, a continuación se lavó dos veces con PBS y se dejó reposar en la solución de ácido tricloroacético (ATC) al 5% a 4°C durante la noche para precipitar el ADN. El precipitado se puso en suspensión en 1 ml de solución de ATC al 5% y se midió una actividad de radiación con un contador de centelleo líquido. Un efecto supresor por la sustancia de ensayo hacia los síntomas en la piel anteriores resultantes de KP fue evaluado por un indicador que muestra el grado de supresión del aumento de absorción de ³H-TdR debido al KP, es decir, el porcentaje de supresión de absorción de ³H-TdR hacia el grupo KP. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.

30

TABLA 3

Concentración de BM-DBM (%)	Porcentaje de supresión (%) de absorción de ³ H-TdR
0,06	30
0,13	51
0,25	24
0,50	94
1,00	99

35

Como resulta evidente a partir de los resultados presentados en la Tabla 3, se confirmó que los síntomas en la piel debido al mecanismo inmunológico durante la fotoirradiación se redujeron notablemente al mezclar el bloqueador de UV que migra dentro de la piel en un preparado transdérmico para uso externo que contiene cetoprofeno como componente eficaz.

Ejemplo 3 (Prueba de foto-sensibilización utilizando conejillos de Indias)

40

45

Un efecto ejercido por el bloqueador de UV para síntomas en la piel debido a un mecanismo inmunológico resultante del KP durante la fotoirradiación se examinó con más detalle por un método modificado del método Adyuvante y Tira de Sato *et al.* (Nishinohon Hifuka, 42, 831-837(1980)) utilizando conejillos de Indias. Es decir, se depiló el dorso cervical de un conejillo de Indias hembra blanco femenina de la variedad Hartley (ocho conejillos de Indias por grupo) y se administró un adyuvante a cuatro esquinas de 2 x 2 cm y, a continuación, una solución de cetoprofeno (KP) al 2% o solución de KP al 2% y de sustancia de ensayo al 2% {4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)}, que se disolvieron en etanol, se aplicaron en las partes anteriores de 2 x 2 cm en un estado abierto y después de 1 hora, se irradió UVA (10 J/cm²). Este tratamiento de inducción de sensibilización se llevó a cabo sucesivamente durante 5 días.

Después de 3 semanas desde el inicio de la sensibilización, se depiló la pata trasera y en la superficie de 2 x 2 cm se aplicaron las mismas soluciones en condiciones abiertas, y luego, después de 1 hora, se realizó la foto-inducción por irradiación de UVA (10 J/cm²). Se evaluaron las reacciones en la piel después de 24 horas y 48 horas desde la irradiación según la anterior norma de Sato *et al.* El efecto de supresión por BM-DBM a los síntomas en la piel debido al mecanismo inmunológico resultante de KP durante la fotoirradiación fue evaluado por el porcentaje de supresión eritema/edema (%) hacia el grupo KP. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.

TABLA 4

Sustancia de prueba	Porcentaje de supresión eritema/edema (%)	
	Tras 24 h	Tras 48 h
BM-DBM	69	74

Como resulta evidente a partir de los resultados presentados en la Tabla 4, se confirmó que los síntomas en la piel se redujeron notablemente mezclando el bloqueador de UV que migra dentro de la piel en un preparado transdérmico para uso externo que contiene cetoprofeno como componente eficaz.

15 Ejemplo 4 (Prueba 2 en ganglio linfático auricular murino)

La detección de un síntoma en la piel debido a un mecanismo inmunológico resultante de KP durante la fotoirradiación se realizó por un método modificado del LLNA anterior. Es decir, como un animal para la prueba, se utilizaron ratones Balb/c (hembras, de 8 a 12 semanas). Una sustancia de ensayo de 2% de concentración y KP de 2% de concentración que se disolvieron en acetona-aceite de oliva (4:1, v/v) o acetona-aceite de oliva-solución salina fisiológica (3:3:1, v/v) se aplicaron en el dorso del pabellón auditivo, seguido de irradiación UVA a 20 J/cm². Este tratamiento que produce sensibilización se llevó a cabo durante tres días consecutivos. Después de 5 días a partir del inicio de la sensibilización, se extirpó el ganglio murino auricular y se mezcló en PBS. A continuación, PBS unido al ganglio linfático extirpado se batió suficientemente y se pesó. Un efecto supresor por la sustancia de ensayo sobre los síntomas en la piel debido al mecanismo inmunológico fue evaluado por un indicador que muestra el grado de supresión en el aumento de peso del ganglio linfático auricular debido a los síntomas descritos anteriormente, es decir, el porcentaje de supresión (%) en el aumento de peso del ganglio linfático auricular para con el grupo KP. A continuación se muestran los resultados obtenidos.

TABLA 5

Denominación de la sustancia de prueba	Porcentaje de supresión (%)
4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano	88
2-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-bezotriazol	4
Ácido tereftaliliden-3,3'-dialcanfor-10,10'-disulfónico	63
2,2',4,4'-tetrahidroxybenzofenona	-32
Oxybenzona	56
4-aminobenzoato de etilo	43
Ácido 4-aminobenzoico	-39
4-metoxicinamato de 2-etilhexilo	20
Salicilato de fenilo	0
Monosalicilato de etilenglicol	-68

Como resulta evidente a partir de los resultados presentados en la Tabla 5, se confirmó que los síntomas en la piel anteriores se redujeron notablemente mezclando el bloqueador de UV que migra dentro de la piel en un preparado transdérmico para uso externo que contiene cetoprofeno como un componente eficaz.

A continuación, se describen los ejemplos de formulación del preparado transdérmico para uso externo de la invención.

40 Ejemplo 1 de formulación (Esparadráp)

Se agitaron 16 partes en peso de un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS5200P: fabricado por JSR Corporation), 10 partes en peso de poliisobutileno (L-100: fabricado por Exxon Mobil), 19 partes en peso de una resina de petróleo (Arkon P-70: fabricada por Arakawa Chemical Industry Co., Ltd.), 45 partes en peso de parafina líquida (Crysol J-352: fabricada por Esso Petroleum Ltd.), y 1,99 partes en peso de silicato de aluminio sintético bajo una atmósfera de gas nitrógeno calentando mientras para dar un producto de fusión (Etapa A). La temperatura de agitación fue de 110 a 200 °C., y el tiempo de agitación fue de 30 a 120 minutos. Posteriormente, 3 partes en peso de crotamiton, 0,01 partes en peso de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2 partes en peso de cetoprofeno y 3 partes en peso de 1-mentol se añadieron al producto fundido descrito anteriormente para que la temperatura de agitación esté comprendida en el intervalo entre 110 y 200°C, y se mezcla durante 5 a 30 minutos para dar un producto de fusión homogéneo, que

fue una base de un esparadrapo (Etapa B). Dicha base se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a razón de un peso de 1 g por 70 cm², se cubrió a continuación con un paño tejido de poliéster, se transfirió por compresión y se cortó hasta un tamaño deseado para dar un esparadrapo de la invención.

5 **Ejemplos 2 a 13 de formulación** (Esparadrapo)

Los esparadrapos de la invención se obtuvieron de la misma manera que el ejemplo 1 de formulación utilizando los componentes de las cantidades de mezclado representadas en la Tabla 6.

Tabla 6

	Ejemplo de formulación 2	Ejemplo de formulación 3	Ejemplo de formulación 4	Ejemplo de formulación 5	Ejemplo de formulación 6	Ejemplo de formulación 7	Ejemplo de formulación 8	Ejemplo de formulación 9	Ejemplo de formulación 10	Ejemplo de formulación 11 ***	Ejemplo de formulación 12 ***	Ejemplo de formulación 13
Cetoprofeno	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
Diclofenaco *												2,00
4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano *		5,00	20,00	3,00	3,00		3,00					5,00
2-(4-dietilamino-2-hydroxybenzoyl) benzoato de n-hexilo *	3,00					3,00						
2-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-benzotriazol *								3,00				
Oxibenzona									3,00			
4-aminobenzoato de etilo *										3,00		
4-metoxicinamato de 2-etilhexilo *											5,00	
Copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno **	15,00	17,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	17,00	26,00
Poliisobutileno **	9,00	9,00	8,00	10,00	10,00	8,00	8,00	10,00	8,00	8,00	9,00	9,00
Resina de petróleo **												20,00
Parafina líquida **	50,00	50,00	40,00	50,00	45,00	50,00	50,00	45,00	50,00	50,00	50,00	35,00
Silicato de aluminio sintético **						1,49						3,00
Éster de colofonia y ácido maleico hidrogenado **	14,00	11,00	10,00	13,00	13,00	15,00					11,00	
Estearato de sodio **	2,00											
Estearato de zinc **		1,00			2,00		4,00		4,00	4,00	1,00	
Estearato de magnesio **			1,00					2,00				
Estearato de calcio **				1,99								
Éster glicérico de colofonia hidrogenada **					13,00		10,00	13,00	10,00	10,00		
Crotamiton *				2,00	2,00			2,00				
1-mentol *	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
Sebacato de dietilo *	2,00											
Propilenglicol *		2,00									2,00	
Adipato de diisopropilo *			1,00			1,00						
Galato de propilo *				0,01		0,01	2,00		2,00	2,00		
Di-terc-butilhidroxitolueno *					5,00	1,50	3,00	5,00	3,00	3,00		
Dipropilenglicol *									1,50	1,50		1,00
Cantidad total (% en peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	1000,00	100,00	100,00

* Añadido en el paso B

** Mezclado en la etapa A

*** Ejemplo de referencia

Ejemplo 14 de formulación (Esparadrapo)

Se colocaron 50 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 25 partes en peso de acrilato de metoxietilo, 14,7 partes en peso de acetato de vinilo, 0,3 partes en peso de azobisisobutironitrilo, 3 partes en peso de silicato de aluminio sintético y 100 partes en peso de acetato de etilo en un vaso de reacción; se inició la polimerización calentando la mezcla a 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se hizo reaccionar durante 10 horas y además se envejeció a 80°C durante 2 horas para obtener una solución de copolímero. La solución de copolímero obtenida se añadió y se mezcló con 5 partes en peso de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y 2 partes en peso de cetoprofeno para obtener una base de esparadrapo como solución de mezcla homogénea. La base obtenida se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona a razón de un peso de 1 g por 70 cm², se cubrió con un paño tejido de poliéster una vez se evaporó el acetato de etilo mediante una corriente caliente, se transfirió por compresión y se cortó hasta un tamaño deseado para dar un esparadrapo de la invención.

Ejemplo 15 de formulación (Esparadrapo)

Se colocaron 45 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 25 partes en peso de acrilato de metoxietilo, 12 partes en peso de polividona, 1 parte en peso de peróxido de benzoilo, 3 partes en peso de silicato de aluminio sintético, 5 partes en peso de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 5 partes en peso de di-terc-butilhidroxitolueno y 100 partes en peso de acetato de etilo en un recipiente de reacción; se inició la polimerización calentando la mezcla a 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno, reaccionó durante 10 horas y se envejeció más a 80°C durante 2 horas para obtener una solución de copolímero. La solución de copolímero obtenida se añadió y se mezcló con 4 partes en peso de cetoprofeno para obtener una base de esparadrapo como solución de mezcla homogénea. La base obtenida se extendió sobre una película de poliéster tratada con silicona con un peso de 1 g por 70 cm², se cubrió con un paño tejidos de poliéster después se evaporó el acetato de etilo con aire caliente, se transfirió por compresión y se cortó a un tamaño deseado para dar un esparadrapo de la invención.

Ejemplo 16 de formulación (Cataplasma)

Se mezclaron 0,3 partes en peso de cetoprofeno, 1 parte en peso de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y 0,5 partes en peso de crotamiton y disolvieron para obtener la mezcla homogénea A. Entre tanto, 6 partes en peso de poliacrilato sódico, 3 partes en peso de ácido acrílico, 2 partes en peso de gelatina y 1 parte en peso de alcohol de polivinilo se mezclaron, se dispersaron y se disolvieron con 20 partes en peso de glicerina, 5 partes en peso de sorbitol y 59,6 partes en peso de agua y además se añadió con 0,5 partes en peso de silicato de aluminio sintético, 0,1 partes en peso de aminoacetato de dihidroxialuminio, 0,3 partes en peso de aluminato metasilicato de magnesio y 0,2 partes en peso de ácido tartárico para obtener el producto B amasado homogéneo. A continuación, la mezcla A se añadió al producto B amasado para obtener un producto amasado homogéneo. Una vez el producto amasado obtenido se cubrió ampliamente en un paño de poliéster no tejido, una película de polipropileno se adhirió a él para obtener un cataplasma de la invención.

Ejemplos de formulación 17 a 19 (Cataplasma)

Se obtuvieron cataplasmas de la invención de la misma manera que en el ejemplo 16 de formulación utilizando los componentes y las cantidades de mezcla presentadas en la tabla 7.

TABLA 7

(% en peso)

	Ejemplo 17 de formulación	Ejemplo 18 de formulación	Ejemplo 19 de formulación
Diclofenaco	0,5	5,0	
Ibuprofeno			10,0
4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano	3,0		
2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsilil)oxi]-disiloxanil]propil]fenol		10,0	15,0
Crotamiton	3,0	5,0	8,0
1-mentol	0,5	0,5	0,5
Poliacrilato sódico	6,0	6,0	6,0
Ácido acrílico	3,0	3,0	3,0
Gelatina	2,0	2,0	2,0
Alcohol de polivinilo	1,0	1,0	1,0
Glicerina	20,0	20,0	20,0
Sorbitol	5,0	5,0	5,0
Silicato de aluminio sintético	0,5	0,5	0,5
Aminoacetato de dihidroxialuminio	0,1	0,1	0,1
Metasilicato aluminato de magnesio	0,3	0,3	0,3
Ácido tartárico	0,2	0,2	0,2
Agua	54,9	41,4	28,4

5 **Ejemplo 20 de formulación (Pomada)**

Se mezclaron 2 partes en peso de cetoprofeno y 0,4 partes en peso de 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano con 4,7 partes en peso de sebacato de dietilo y 4,4 partes en peso de monooleato de glicerol a temperatura ambiente o calentando, se añadieron 6,8 partes en peso de cera de abejas, 8.1 partes en peso de parafina líquida y 73,6 partes en peso de vaselina blanca y se calentó para mantener de 50 a 100°C. Una vez todos los componentes resultaron una solución transparente, la solución se mezcló homogéneamente con un homomezclador. A continuación, la mezcla obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo agitación para obtener un ungüento de la invención.

15 **Ejemplos de formulación 21 a 25 (Pomada)**

Las pomadas de la invención se obtuvieron de la misma forma que el ejemplo 20 de formulación utilizando los componentes y las cantidades de mezcla presentados en la Tabla 8.

TABLA 8

20

	Ejemplo 21 de formulación	Ejemplo 22 de formulación	Ejemplo 23 de formulación	Ejemplo 24 de formulación	Ejemplo 25 de formulación
Cetoprofeno	2,0				
Suprofeno		3,0	3,0		
Piroxicam				1,0	1,0
4-terc-butil-4'-metoxidibenzoil-metano	2,1				
Ácido tereftaliliden-3,3'-dialcanfor-10,10'-disulfónico		0,2	5,3		
Benzoato de n-hexil 2-(4-dietil-amino-2-hidroxi-benzoil)				1,4	17,6
Sebacato de dietilo	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Monooleato de glicerol	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Cera de abejas	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
Parafina líquida	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1
Vaselina blanca	71,9	72,8	67,7	73,6	57,4
Cantidad total (% en peso)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo 26 de formulación (Gel)

Se añadieron 1,8 partes en peso de polímero de carboxivinilo a 30,2 partes en peso de agua purificada y se hinchó para obtener el producto A hinchado. Entre tanto, 3 partes en peso de ácido tiaprofénico, 2,5 partes de peso de 4-hidroxi-3-metoxicinamato de isosteairilo y 0,5 partes en peso de dibutilhidroxitolueno se disolvieron en una mezcla de 13,7 partes

en peso de propilenglicol y 42,5 partes en peso de etanol anhidro para obtener la solución B. A continuación, una vez añadida la solución B al producto A hinchado, se añadieron 0,9 partes en peso de trietanolamina para ajustar el valor del pH, obteniéndose un gel de la invención.

5 Ejemplos de formulación 27 a 33 (Gel)

Los geles de la invención se obtuvieron de la misma forma que el ejemplo 26 de formulación utilizando los componentes y las cantidades de mezcla mostrados en la Tabla 9.

TABLA 9

	Ejemplo 27 de formulación	Ejemplo 28 de formulación	Ejemplo 29 de formulación	Ejemplo 30 de formulación	Ejemplo 31 de formulación	Ejemplo 32 de formulación	Ejemplo 33 de formulación
Ácido tiaprofénico	3,00						
Tolmetina		1,00	1,00				
Naproxeno				5,00	5,00		
Diflunisal						2,00	2,00
4-hidroxi-3-metoxicinamato de isosteáril	8,40						
Ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico		0,04	3,90				
Dimetoxibencilidendióximidazolidipropionato de 2-etilhexilo				4,20	12,20		
1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona						1,60	7,30
Etolol anhidro	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50
Propilenglicol	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70
Adipato de diisopropilo	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90
Dibutilhidroxitolueno	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Polímero de carboxivinilo	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Trietanolamina	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	24,30	34,65	30,80	26,50	18,50	32,10	26,40
Cantidad total (% en peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplos 34 a 39 de formulación (Crema)

Las cremas de la invención se obtuvieron mezclando los componentes presentados en la tabla 10 en la cantidad de mezcla indicada en la misma tabla.

TABLA 10

	Ejemplo 34 de formulación	Ejemplo 35 de formulación	Ejemplo 36 de formulación	Ejemplo 37 de formulación	Ejemplo 38 de formulación	Ejemplo 39 de formulación
Carprofeno	3,00	3,00				
Benoxaprofeno			1,00	1,00		
Bencidamina					5,00	5,00
Ácido tereftaliden-3,3'-dialcanfor-10,10'-disulfónico	2,50	8,40				
2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo			0,04	3,90		
4-hidroxi-3-metoxicinamato de isosteáril					4,20	12,20
Sebacato de dietilo	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Cetanol	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60
Parafina líquida	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80
Vaselina blanca	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40
Dibutilhidroxitolueno	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Éter estearílico de polioxietileno	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30
p-oxibenzoato de metilo	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Agua purificada	57,40	51,50	61,86	58,00	53,70	45,70
Cantidad total (% en peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplos de formulación 40 a 47 (Linimento)

Los linimentos de la invención se obtuvieron mezclando los componentes mostrados en la tabla 11 en la cantidad de mezcla indicada en la misma tabla.

TABLA 11

	Ejemplo 40 de formulación	Ejemplo 41 de formulación	Ejemplo 42 de formulación	Ejemplo 43 de formulación	Ejemplo 44 de formulación	Ejemplo 45 de formulación	Ejemplo 46 de formulación	Ejemplo 47 de formulación
Diclofenaco	5,0	5,0						
Naproxeno			2,0	2,0				
Cetoprofeno					3,0	3,0		
Diflunisal							1,0	1,0
2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo	0,7	3,2						
4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano			4,8	13,9				
Dimetoxibenciliden-dioximidazolidina-propionato de 2-etilhexilo					2,7	9,4		
4-hidroxi-3-metoxi-cinamato de isosteáril							1,7	7,3
Etanol anhidro	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8
Propilenglicol	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Sebacato de dietilo	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Dibutilhidroxitolueno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Agua purificada	32,2	29,7	31,1	22,0	32,2	25,5	35,2	29,6
Cantidad total (% en peso)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Aplicabilidad industrial

5 Como se describió anteriormente, en un preparado transdérmico para uso externo que contiene un NSAID fotosensible, es posible según la invención que presente efectos antiinflamatorios/analgésicos inhibiendo a la vez seguramente los síntomas en la piel debido a mecanismos no inmunológicos e inmunológicos procedentes del componente descrito anteriormente durante la fotoirradiación, y puede esperarse su aplicación como medicina que presenta una estabilidad muy sumamente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparado transdérmico para uso externo que contiene un NSAID fotosensible y un bloqueador de UV que migra dentro de la piel, en el que el bloqueador de UV se selecciona de entre el grupo constituido por 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, un éster alquílico ramificado del ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, ácido tereftaliliden-3,3'-dialcanfor-10,10'-disulfónico, 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]fenol, dimetoxibenciliden-dioxoimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo, 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona, 2-(2'-hidroxi-5'-metoxifenil)-benzotriazol, y oxibenzona.
- 10 2. Preparado transdérmico para uso externo según la reivindicación 1, en el que el NSAID se selecciona de entre el grupo constituido por cetoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, benzidamina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.