

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 959**

51 Int. Cl.:
A61K 45/08 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05704361 .4**
96 Fecha de presentación: **27.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1716868**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2006**

54 Título: **ANALGÉSICO ANTI-INFLAMATORIO PARA USO EXTERNO.**

30 Prioridad:
29.01.2004 JP 2004021232

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.01.2012

73 Titular/es:
MEDRX CO., LTD.
431-7 NISHIYAMA
HIGASHIKAGAWA-SHI KAGAWA 769-2712, JP

72 Inventor/es:
HAMAMOTO, Hidetoshi;
ISHIBASHI, Masaki;
MATSUMURA, Sueko y
YAMASAKI, Keiko

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 959 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

Analgésico anti-inflamatorio para uso externo.

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a una preparación para uso externo que tiene un efecto analgésico y anti-inflamatorio.

FUNDAMENTO TÉCNICO

10 Convencionalmente, se sabe que un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (en lo sucesivo abreviado "NSAID" por sus iniciales en inglés *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug*) es un analgésico anti-inflamatorio. Estos NSAID tienen una acción de suprimir la producción de prostaglandinas correlacionada con la inflamación y el dolor, inhibiendo la ciclooxigenasa (abreviadamente en lo sucesivo "COX") que cataliza la etapa inicial en una cascada del araquidonato que es una vía metabólica que intensifica el dolor.

15 Sin embargo, puesto que las prostaglandinas tienen diversas acciones, además de algunas tales como la inflamación y el dolor, se pueden producir efectos secundarios graves en algunos casos en los que la producción de prostaglandinas esté suprimida en una extensión mayor que la necesaria por administración de NSAID. Por ejemplo, cuando se suprime la acción de COX, se potencia la actividad de lipooxigenasa para aumentar los leucotrienos. Como resultado, disminuye la secreción de jugo gástrico, y simultáneamente aumenta el oxígeno activo que rompe una membrana mucosa de un tracto digestivo, lo que conduce al desarrollo de una úlcera. Adicionalmente, se conocen efectos secundarios, tales como deterioro de la función renal, deterioro de la función hepática y erupciones en la piel, y pueden inducir asma por aspirina particularmente como un efecto secundario con riesgo para la vida.

20 Por consiguiente, se han desarrollado con relación a los NSAID, preparaciones para uso externo con un riesgo relativamente bajo de estos efectos secundarios. Es decir, dicha preparación para uso externo suministra NSAID transdérmicamente a una zona afectada de modo que se pueden reducir los efectos secundarios sistémicos y se puede aumentar la concentración de fármacos en la zona local afectada.

25 Sin embargo, algunos NSAID son extremadamente deficientes en permeabilidad a través de la piel y sus efectos disminuyen notablemente en el caso de que se administren como preparaciones para uso externo comparados con el caso de la administración oral. Por tanto, se ha desarrollado tecnologías para mejorar su permeabilidad a través de la piel de los NSAID.

30 Por ejemplo, una invención descrita en la Publicación japonesa Kokai N°. Hei 14-128699 es una preparación analgésica y anti-inflamatoria para uso externo que contiene NSAID y un anestésico local, y tiene por objeto a resolver mejorar la permeabilidad a través de la piel. En un ejemplo de esta publicación, se produce una preparación que contiene loxoprofeno sodio como un NSAID y un anestésico local, y se describe un ensayo para evaluar la permeabilidad a través de la piel.

35 Sin embargo, la evaluación de solamente la permeabilidad a través de la piel no es satisfactoria para determinar un valor de un sistema de administración de un NSAID. La razón es que una porción que genera dolor en el tejido muscular y en el tejido conjuntivo, y una porción a la cual debe llegar un NSAID no es una porción de la superficie de la piel en la cual están presentes vasos sanguíneos capilares, sino una porción más profunda en la cual están presentes los tejidos musculares y similares. Es decir, cuando la permeabilidad a través de la piel y la concentración en sangre son especialmente mejoradas, el fármaco no puede tener necesariamente un efecto de penetrabilidad y difusividad en los tejidos musculares o similares y no puede actuar directamente sobre la zona afectada. Realmente, de acuerdo con los hallazgos de los autores de la presente invención, la penetrabilidad y difusividad de alguna clase de NSAID en los tejidos se deterioran por adición de un anestésico local. No obstante, en el diseño de preparaciones convencionales, la penetrabilidad y difusividad en porciones más profundas de la dermis (*corium*) no se toman en consideración en la totalidad de las presentes circunstancias.

45 Además, incluso con una preparación que muestra alta permeabilidad a través de la piel, a no ser que permita que un NSAID penetre y se difunda en la porción más profunda, el fármaco no puede sino permanecer en una porción de la superficie de la piel. Como resultado, se causan posiblemente trastornos secundarios, tales como disminución en la seguridad debida a la irritación de la piel y similar.

50 Adicionalmente, se cree que cuando aumenta la concentración de un NSAID en el interior de la piel, disminuye el gradiente de concentración frente al fármaco presente en la superficie de la piel, y por tanto se deteriora su eficacia de absorción. Consecuentemente, incluso si se aumenta el contenido de un NSAID en una preparación para uso externo, la cantidad que ha de ser absorbida no aumenta y su efecto tampoco se mejora, por tanto, la concentración de NSAID en preparaciones para uso externo tradicionales es como máximo aproximadamente 1 %, y su efecto se reconoce como saturado incluso si se añade más.

55 Se conocen también otras preparaciones que contienen un NSAID y un anestésico local, como la invención descrita en la publicación japonesa Kokai N° Hei 14-128699. Por ejemplo, el documento WO 01/097599 describe un parche

con fármaco para uso externo que contiene un anestésico local y un NSAID, diseñado desde el punto de vista de dejarlo actuar tanto sobre la porción inflamatoria como sobre el sistema nervioso periférico, y la indometacina y similares son ilustrados como ejemplos de NSAID. Sin embargo, no hay descripción que se refiera al etodolaco ni a la permeabilidad de la piel y similar, aunque esta publicación describe en un ejemplo el resultado de un ensayo de evaluación sensorial.

También el documento WO 03/099293 describe sales formadas con un NSAID que tienen un grupo carboxilo y un anestésico local que tiene un grupo amino, y describes el etodolaco como un ejemplo de NSAID. Sin embargo, la tecnología descrita en esta publicación se dirige a mejorar la propiedad de una inyección con liberación prolongada del fármaco y similares disminuyendo la solubilidad de NSAID, pero no está dirigida a uso externo. Por tanto, ni hay descripciones ni sugerencias en absoluto respecto a la permeabilidad de la piel, ni a la penetrabilidad ni a la difusividad en los tejidos musculares y similares. Realmente, las sales producidas en los ejemplos de esta publicación son solamente las que contiene diflunisal como NSAID.

Por cierto, hay principalmente isozimas de COX de tipo 1 y de tipo 2. La COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos del cuerpo, y se cree que cumple la función de mantener la estabilidad del cuerpo incluyendo la acción protectora de la mucosa del estómago y similares. Por otro lado, aunque el nivel de expresión de la COX-2 bajo las condiciones usuales es bajo, es inducido por irritación inflamatoria y similar. Por tanto, se cree que cuando la COX-2 puede ser inhibida selectivamente, la inflamación y similar puede ser reducida mientras que se suprime el daño corporal. Sin embargo, los NSAID tales como indometacina, diclofenaco y similares, descritos específicamente como ejemplos en las publicaciones previas antes indicadas, inhiben no selectivamente la COX. Es decir, incluso si se aumenta la permeabilidad a través de la piel de estas preparaciones para uso externo, los efectos secundarios que acompañan al aumento de la concentración de fármaco en plasma pueden causar un problema, haciendo que carezcan de sentido las preparaciones para uso externo.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Como se ha descrito antes, son ya conocidas preparaciones que contienen un NSAID y un anestésico local. Entre las preparaciones para uso externo que contienen loxoprofeno, existen unas en las que se consideran mejoras en la permeabilidad de la piel. Sin embargo, en tecnologías convencionales no se le presta consideración a la penetrabilidad y difusividad en los tejidos musculares y conjuntivos de debajo de la piel. Además, de acuerdo con los hallazgos de los autores de esta invención, el comportamiento de una preparación que contienen un NSAID y un anestésico local no es uniforme en los tejidos musculares, y debido a la co-existencia de un anestésico local, por el contrario en algunos casos, la penetrabilidad y difusividad de NSAID puede ser deteriorada.

Por consiguiente, un problema que ha de ser resuelto por la presente invención es proporcionar un analgésico anti-inflamatorio para uso externo que contiene un NSAID. El analgésico anti-inflamatorio es excelente no solamente en permeabilidad a través de la piel, sino también en penetrabilidad y difusividad en los tejidos presentes en porciones más profundas de la piel, capaz de actuar directamente sobre los tejidos muscular o conjuntivo con inflamación o dolor y poco irritante para la piel.

Para resolver el problema antes mencionado, los autores de la presente invención han estudiado intensivamente una preparación que contiene un NSAID, particularmente, una constitución excelente en penetrabilidad y difusividad en el tejido muscular. Como resultado los autores de la presente invención han encontrado que una preparación que contiene lidocaína junto con etodolaco que es un NSAID que tiene una estructura química singular, tiene notablemente mayor penetrabilidad y difusividad en los tejidos musculares en comparación con otras preparaciones de tipo combinación, lo que ha conducido a la realización de la presente invención.

El analgésico anti-inflamatorio para uso externo de la presente invención se caracteriza por comprender etodolaco y lidocaína.

En el analgésico anti-inflamatorio antes mencionado para uso externo es preferible que la proporción másica de lidocaína respecto a 1 parte en masa del etodolaco sea 0,1 a 1,5 partes en masa. Análogamente, es preferible que la relación molar de lidocaína a etodolaco sea de 0,1 a 1,8. La razón de este intervalo es que el objeto de la presente invención pueda ser conseguido dentro de este intervalo, y que pueda obtenerse una preparación que sea excelente en permeabilidad, y penetrabilidad y difusividad a través de la piel.

Como anestésico local antes mencionado es preferido la lidocaína. La razón para esto es que la combinación de lidocaína con etodolaco ha demostrado ser la preferida en los ejemplos descritos más adelante.

MEJORES MODOS DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

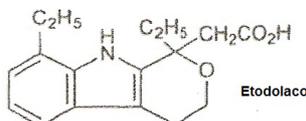
El analgésico anti-inflamatorio para uso externo de la presente invención no solamente tiene una excelente permeabilidad a través de la piel, sino que también tiene penetrabilidad y difusividad notablemente mejoradas en las porciones profundas bajo la piel, tales los tejidos musculares. Como resultado, se suprime la disminución de la absorción del fármaco, por tanto, incluso si se añade un NSAID (etodolaco) en una cantidad relativamente grande en una preparación, su efecto puede ser llevado al máximo. También se disminuye la irritación de la piel que es

5 problemática en preparaciones convencionales para uso externo que contienen NSAID. Por tanto, el analgésico anti-inflamatorio para uso externo de la presente invención es extremadamente excelente como preparación usada para terapia y tratamiento de artritis reumatoide crónica, osteoartritis, dolor crónico, tal como lumbago; enfermedades inflamatorias tales como periartitis escapulo-humeral, tendovaginitis y similares; síndrome cervicobraquial; dolores causados por cirugía, lesiones y similares.

El analgésico anti-inflamatorio para uso externo de la presente invención se caracteriza por comprender etodolaco y lidocaína.

10 El etodolaco usado en la presente invención tiene como nombre químico: ácido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,9-b]indol-1-acético, y ha sido usado como agente analgésico anti-inflamatorio. En la presente invención se puede usar el producto sintetizado por un método conocido o uno disponible en el comercio.

15 Basándose en muchas estructuras químicas comunes de los NSAID, estos compuestos se pueden clasificar en acetatos de indol tipificados por indometacina; salicilatos, tales como diflunisal y similares; fenilpropionatos, tales como loxoprofeno y similares; fenilacetatos, tales como diclofenaco y similares; oxicumatos, tales como *meroxycum* y similares. Sin embargo, el etodolaco conocido como un excelente NSAID tiene una estructura química singular como se describe a continuación, y no pertenece a ninguna de estas categorías.



20 Además, el etodolaco es un excelente inhibidor selectivo de la COX-2. Por consiguiente, aunque la preparación para uso externo de la presente invención es excelente en permeabilidad a través de la piel, el riesgo de efectos secundarios es bajo incluso si la concentración en sangre aumenta cuando se administra externamente. Adicionalmente, la preparación para uso externo de la presente invención también tiene penetrabilidad y difusividad en tejidos musculares, por tanto, no sucede que el etodolaco se estanque en la piel y solamente aumenta la concentración en sangre que se absorbe de los capilares sanguíneos. Por tanto, se puede permitir que el etodolaco actúe localmente.

25 Es preferible que la lidocaína que se ha de usar debe tener un grupo catiónico, tal como un grupo amino y similares. Esto es porque, a través de la asociación iónica de dicho grupo catiónico y un grupo carboxilo del etodolaco, la parte del grupo iónico se reviste con una parte hidrófoba para mejorar la farmacocinética, mejorando por tanto la permeabilidad de la piel, la penetrabilidad y difusividad, y la irritación de la piel.

30 La cantidad de etodolaco combinada en la preparación para uso externo de la presente invención es preferiblemente 1 a 50 % en peso en relación con la preparación para uso externo completa. Cuando la cantidad combinada es menor que 1 % en peso, en algunos casos puede ser insuficiente un efecto analgésico, y cuando es mayor que 50 % en peso, en algunos casos, puede reforzarse un efecto secundario. En la preparación para uso externo de la presente invención, el efecto no se satura y puede ser ejercido dependiendo de la cantidad combinada, puesto que se mejora la penetrabilidad y difusividad en los tejidos musculares junto con la permeabilidad a través de la piel del etodolaco. Por tanto, la cantidad combinada de etodolaco es más preferiblemente 3 % en peso o más, y particularmente preferiblemente 5% o más. Por la misma razón, la cantidad de lidocaína que ha de ser combinada en la preparación para uso externo de la presente invención es también preferiblemente 1 a 50 % en peso en relación con la preparación para uso externo completa.

40 La proporción de combinación de etodolaco y lidocaína en la preparación para uso externo de la presente invención no está particularmente restringida, sino que es preferible que la proporción de lidocaína basada en 1 parte en masa del etodolaco sea 0,1 a 1,5 partes en masa. Análogamente, la relación molar entre ambos compuestos no está particularmente restringida, pero es preferible que estén combinados de modo que la relación molar de lidocaína al etodolaco sea de 0,1 a 1,8. Esto es porque, dentro de estos intervalos, se puede mejorar la permeabilidad de la piel, y la penetrabilidad y difusividad del etodolaco. Además, es más preferible que la proporción de combinación antes mencionada sea aproximadamente 0,2 partes en masa o más y aproximadamente 1,1 partes en masa o menos, y la relación molar antes mencionada es aproximadamente 0,2 o más y aproximadamente 1,3 o menos. Esto es así, porque haciendo el número de moles del etodolaco y el número de moles de lidocaína aproximadamente igual, considerando el uso como un producto médico, se puede obtener una preparación excelente particularmente en permeabilidad a través de la piel, y penetrabilidad y difusividad. Aquí, los intervalos antes mencionados se usan en un intervalo amplio puesto que el objeto de la presente invención se puede lograr incluso si el fármaco se usa en alguna cantidad en exceso. Por ejemplo, el efecto de la presente invención se puede conseguir suficientemente, cuando la cantidad de etodolaco (peso molecular: 287,35) y la cantidad de lidocaína (peso molecular: 234,34) en una preparación son iguales y el número de moles de lidocaína es algo mayor que el número de moles de etodolaco, como se muestra en un ejemplo descrito más adelante.

La forma farmacéutica de la preparación para uso externo de la presente invención incluye, por ejemplo, pomada, loción, aerosol, emplasto, papilla acuosa, y similares, y la forma farmacéutica usada para uso externo no está particularmente restringida.

5 En la preparación para uso externo de la presente invención, si es necesario, los siguientes componentes pueden ser combinados en la cantidad de combinación usual: bases (por ejemplo, cauchos tales como caucho natural, caucho de isopreno, poliisobutileno, copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, copolímero de bloques de estireno-etileno-butileno-estireno, (co)polímero de éster alquílico de (met)acrilato, poli(met)acrilatos, poliisobutileno, polibuteno, poliisopreno líquido y similares; aceites, tales como vaselina, cetanol, cera de abejas, lanolina, parafina líquida y similares; polímeros solubles en agua, tales como 10 polímero carboxi-vinílico, ácido acrílico-almidón, poliacrilato sódico, carmelosa sodio, polietilenglicol y similares; crotamiton; sebacato de dietilo; ácido silícico anhidro y similares), excipientes (por ejemplo, sacáridos, tales como sacarosa y similares; derivados de almidón tales como dextrina y similares; derivados de celulosa tales como carmelosa sodio y similares; polímeros solubles en agua, tales como goma xantán y similares); agentes colorantes, emulsionantes, agentes espesantes, agentes humectantes (por ejemplo, glicerina y similares), estabilizadores (por 15 ejemplo, p-hidroxibenzoatos, tales como metilparabeno, propilparabeno y similares; alcoholes, tales como clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenil-etílico; cloruro de benzalconio; fenoles, tales como fenol, cresol y similares; timerosal; anhídrido acético; ácido sórbico y similares), conservantes, disolventes (por ejemplo, agua, propilenglicol, butilenglicol, isopropanol, etanol, glicerina, sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo, palmitato de miristilo, estearato de estearilo, miristato de miristilo, lignocerato de cerilo, cerotato de lacerilo, lacerato de lacerilo y similares), agentes solubilizantes, agentes de puesta en suspensión (por ejemplo, 20 carmelosa sodio y similares), antioxidantes (por ejemplo, hidrógeno-sulfito sódico, ácido L-ascórbico, ascorbato sódico, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo, acetato de tocoferol, dl- α -tocoferol y similares), ingredientes secundarios (por ejemplo, aceite de menta piperita, L-mentol, alcanfor, timol, acetato de tocoferol, ácido glicirrético, vanililamida nonílica, extracto de *capsicum* y similares), agentes de tamponamiento, reguladores de pH, y 25 similares.

En producir la preparación para uso externo de la presente invención, es preferible que se mezclen primeramente el etodolaco o una de sus sales y lidocaína o una de sus sales. Específicamente, ambos compuestos se añaden a un disolvente y se mezclan con agitación o ambos compuestos se mezclan directamente mientras que se calientan.

30 Las sales usadas en la presente invención no están particularmente restringidas siempre que sean farmacéuticamente aceptables. Incluso si las sales se usan como un ingrediente, se cree que el objeto de la presente invención se consigue por la interacción fuerte del etodolaco y la lidocaína.

Ejemplos de sales de lidocaína que se pueden usar como ingrediente activo en la presente invención incluyen hidroháluros, tales como hidrofluoruro, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro y similares; sales de ácidos inorgánicos, tales como nitrato, perclorato, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos alcanosulfónicos inferiores, 35 tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato y similares; sales de ácidos arilsulfónicos, tales como bencenosulfonato, p-toluensulfonato y similares; sales de aminoácidos, tales como ornitinato y glutamato; y carboxilatos, tales como fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato, maleato y similares. Entre ellas más adecuadamente se puede usar el hidrocloreto.

40 Cuando el etodolaco y la lidocaína se mezclan en un disolvente, se prefieren los disolventes generalmente usados en producir una composición médica. Puesto que tras mezclar etodolaco y lidocaína con calentamiento se forma una materia oleosa, también es posible la preparación sin disolvente. Por ejemplo, colocando ambos compuestos en un mortero y triturándolos mientras se mezclan, se puede formar una materia oleosa con el calor de fricción.

45 En la presente invención, la lidocaína se puede usar no solamente para reducir la irritación de la piel, sino también como disolvente o agente solubilizante para el etodolaco. Además, permitiendo contener lidocaína, también se mejoran la permeabilidad a través de la piel, y la penetrabilidad y difusividad del etodolaco, aunque la razón de esto no esté necesariamente clara.

Los componentes de la combinación correspondientes a las formas farmacéuticas descritas antes se pueden añadir y mezclar en la mezcla de etodolaco y lidocaína. Como método de preparación puede adoptarse un método conocido correspondiente a cada forma farmacéutica.

50 El analgésico anti-inflamatorio para uso externo de la presente invención así obtenido puede conseguir su efecto suficientemente incluso si el etodolaco es combinado en una cantidad mayor en comparación con las preparaciones para uso externo convencionales que contienen etodolaco. Puesto que se mejoran la penetrabilidad y difusividad en porciones más profundas de la piel, así como la permeabilidad a través de la piel, el fármaco no se acumula en la porción superficial de la piel. Como resultado, el fármaco confiere poca irritación a la piel, y además, se puede 55 administrar a una zona afectada, tal como un tejido muscular o tejido conjuntivo. Por tanto, la preparación para uso externo de la presente invención es una preparación de etodolaco que se puede aplicar directamente a una zona afectada de dolor crónico y similar, y tiene un excelente efecto.

La cantidad de uso de la preparación para uso externo de la presente invención varía dependiendo de la clase de

ingrediente activo, las condiciones y edad del paciente, y similares, pero generalmente, es preferible que la preparación para uso externo se aplique una a varias veces al día para un adulto. Más preferiblemente, la preparación para uso externo se aplica una a dos veces al día, y se puede aumentar la frecuencia de la administración dependiendo de las condiciones o estados del paciente.

5 EJEMPLOS

Ejemplo de producción 1

De acuerdo con las relaciones de combinación mostradas en la Tabla 1, el etodolaco y los otros ingredientes se disolvieron en Macrogol 400 para preparar una solución de muestra 1 que contenía etodolaco y lidocaína y una solución de muestra 2 que contenía solamente etodolaco. Los valores numéricos de la Tabla 1 muestran la relación en masa.

Tabla 1

	Solución de muestra 1	Solución de muestra 2
Etodolaco	10	10
Lidocaína	10	0
Macrogol 400	80	90

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo de penetrabilidad y difusividad en tejido muscular

Se analizaron la penetrabilidad y difusividad en un trozo de carne de las soluciones de muestra 1 y 2 que contenían etodolaco preparadas en el Ejemplo de producción 1 antes descrito. Primeramente, se extendió una gasa en una cápsula Petri que tenía un diámetro de 9 cm, y se añadieron 10 g de la solución de muestra 1 o 2. Separadamente, carne magra de vacuno se cortó en cubos de 2 x 2 x 4 cm. La carne cortada se colocó en una gasa de modo que la superficie de 2 x 2 cm quedara en el fondo, se cubrió con una película de poli(cloruro de vinilideno), y se dejó reposar a 4°C durante 48 horas. Después el trozo de carne fue cortado en piezas de 1 cm desde el fondo, y se midió la concentración de etodolaco en términos de una cantidad contenida en trozos de carne de 1 g, en las tres fracciones de 0 a 1 cm, 1 a 2 cm y 2 a 3 cm desde el fondo. Para medir la concentración, se trituró cada trozo de carne y se añadió 5 mL de metanol para extraer el etodolaco, y luego se analizó el extracto por cromatografía de líquidos de alta resolución. El ensayo (análisis) se realizó 6 veces para cada solución de muestra. Los resultados se muestran en la Tabla 2 como valores medios. La fracción de 0 a 1 cm se excluyó de los resultados puesto que estaba en contacto directo con la solución de muestra.

Tabla 2

	Solución de muestra 1	Solución de muestra 2
1 a 2 cm	0,044 mg/mg	0,006 mg/mg
2 a 3 cm	0,038 mg/mg	0,007 mg/mg

Estos resultados demuestran que la penetrabilidad y difusividad del etodolaco en el tejido muscular está notablemente mejorada cuando está combinado con lidocaína, y el etodolaco alcanza la fracción de una profundidad de 2 a 3 cm. De acuerdo con los hallazgos de los autores de la presente invención, la preparación para uso externo que contiene etodolaco y lidocaína es excelente también en permeabilidad a través de la piel. Por tanto, se cree que, en la preparación para uso externo de la presente invención, el etodolaco absorbido transdérmicamente penetra y se difunde continuamente en la porción más profunda de la piel sin permanecer en la porción superficial de la piel, y puede actuar directamente sobre la zona afectada.

Ejemplo de producción 2

Producción de una preparación de una cinta de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con las relaciones de combinación en masa mostradas en la Tabla 3, se produjo una preparación de cinta combinada de etodolaco-lidocaína mediante un método de disolvente con tolueno. Específicamente, en primer lugar se mezclaron etodolaco, lidocaína y Macrogol con calentamiento a 40°C hasta que la mezcla era transparente. Por separado se disolvieron en tolueno copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, parafina líquida, resina hidrocarbonada saturada alicíclica y dibutilhidroxitolueno, y a esta mezcla se le añadió la mezcla de etodolaco y lidocaína para obtener una sustancia homogéneamente fundida. Con esta sustancia fundida se revistió una película de desprendimiento de poliéster usando un dispositivo de revestimiento de modo que el peso del emplasto después

del secado fue 100 g/m². Luego, la película se secó con calentamiento para evaporar el tolueno. En la superficie revestida resultante se pegó un sustrato de soporte que consistía en tela no tejida y esto se cortó en el tamaño deseado para obtener una preparación de cinta.

Tabla 3

	Relación de combinación
Etodolaco	5
Lidocaína	4
Sebacato de dietilo	2
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno	8
Parafina líquida	20
Resina hidrocarbonada saturada alicíclica	1
Dibutilhidroxitolueno	1
Macrogol	7
Glicerina	35
Polibuteno	2

REIVINDICACIONES

1. Un analgésico anti-inflamatorio para uso externo que comprende etodolaco y lidocaína, en donde la relación molar de lidocaína a etodolaco es de 0,1 a 1,8.
2. El analgésico anti-inflamatorio para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación molar de lidocaína a etodolaco es de 0,2 a 1,3.
- 5 3. El analgésico anti-inflamatorio para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la forma farmacéutica usada para el uso externo es un emplasto.