

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 551**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04772768 .0**
96 Fecha de presentación: **03.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1661583**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2006**

54 Título: **PREPARACIÓN EXTERNA PARA ADMINISTRACIÓN PERCUTÁNEA QUE CONTIENE UN ANALGÉSICO ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO.**

30 Prioridad:
03.09.2003 JP 2003311904

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2012

73 Titular/es:
**Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.
408, Tashirodaikanmachi Tosu-shi
Saga 841-0017, JP**

72 Inventor/es:
**YOSHITAKE, K.;
ATARASHI, K.;
KUWAHARA, T.;
IKESUE, K.;
SAKAI, M.;
HASHIMOTO, Y. y
TSURUDA, K.**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 376 551 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 externa para administración percutánea que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroideo.

Ámbito técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación externa para administración percutánea que contiene un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), como se describe en las reivindicaciones.

Técnica antecedente

10 Puesto que los AINEs, tales como el ketoprofeno, tienen una excelente acción antiinflamatoria y acción analgésica, están contenidos como componentes medicinales en diversas formas de preparaciones externas para administración percutánea, tales como parches, por ejemplo cataplasmas y emplastos, geles, cremas, pomadas y linimentos. No obstante, algunas, pero no todas (Fumikazu Yamazaki, et al., Jpn. J. Dermatol., 2003, 113, páginas 405-411), de las preparaciones externas para administración percutánea de un AINE son fotosensibles y, muy ocasionalmente, se ha informado del desarrollo de dermatitis fotosensible como un efecto secundario (véase, e. g., Radschuweit, A., et al., Photochemistry and Photobiology, 2001, 73(2), páginas 119-127).

15 Como intentos para suprimir la dermatitis fotosensible, se ha presentado un caso en el que se suprime la formación de un fotolito añadiendo un absorbedor de radiación UV a una preparación externa que contiene ketoprofeno, impidiendo así la fotólisis de ketoprofeno (ref. Publicación de patente 1), un caso en el que un soporte de un parche que contiene un AINE se somete a una protección frente a radiación UV (ref. Publicación de patente 2), y un caso en el que se añade dióxido de titanio a una preparación cutánea externa antiinflamatoria (ref. Publicación de patente 3), pero no se puede decir que cualquiera de los mismos impida el desarrollo de dermatitis fotosensible, y haya un deseo para una mejora aún mayor en estas preparaciones.

20 [Publicación de patente 1] JP, A, 60-155111
 [Publicación de patente 2] WO 01/68061
 [Publicación de patente 3] JP, A, 9-169658
 [Publicación de patente 4] JP, A, 53-99316
 25 [Publicación de patente 5] JP, A, 56-22711
 [Publicación de patente 6] JP, A, 2000-136122

En la técnica se conocen diversos agentes protectores solares de la radiación UV, tales como los descritos en los documentos US 2003/0124070, US 5.000.937 y JP 2002-521417.

Descripción de la invención

30 Problemas a ser resueltos por la invención

Es un objeto de la presente invención impedir más fiablemente la dermatitis fotosensible en una preparación externa para administración percutánea que contiene un AINE fotosensible.

Medios para resolver los problemas

35 Durante una intensa investigación por los presentes inventores con el fin de alcanzar el objeto anteriormente mencionado, se observó que, con respecto a la dermatitis fotosensible inducida por medicamentos, hay fototoxicidad, que es producida por un mecanismo no inmunológico en el que el oxígeno activo generado cuando se irradia un medicamento con luz solar produce daño en tejido/célula, y fotoalergia, en la que un medicamento haptinado por exposición a la luz solar produce un trastorno en tejido/célula por medio de un mecanismo inmunológico; la primera tiene la posibilidad de producirse con cualquiera, sin tener en cuenta la predisposición individual, si se recibe una dosis suficiente de radiación UV, mientras que la última sólo afecta a algunos individuos que han sido sensibilizados a la alergia por el medicamento haptinado, apareciendo los síntomas sin tener en cuenta la dosis de medicamento o la intensidad de la irradiación de luz solar, y es, por lo tanto, necesario suprimir ambos de estos mecanismos con el fin de prevenir fiablemente la dermatitis fotosensible.

40 Como resultado de investigación adicional basada en tal punto de vista, se ha encontrado que, añadiendo a la preparación un bloqueador de radiación UVA que, entre los rayos UV bloquea particularmente los rayos UV de longitud de onda larga (UVA: longitud de onda 320 a 400 nm), se pueden suprimir tanto la fototoxicidad como la fotoalergia, que se cree que producen la dermatitis fotosensible inducida por medicamentos, y la presente invención, por lo tanto, se ha cumplido.

45 Es decir, la presente invención se refiere a una preparación externa para administración percutánea que contiene un AINE fotosensible y un bloqueador de radiación UVA que suprime tanto la fototoxicidad como la fotoalergia del medicamento antiinflamatorio, en la que la forma de la preparación es un parche que tiene una base y un soporte, y el AINE se selecciona del grupo que consiste en ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, bencidamina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere además a la preparación externa para administración percutánea en la que el bloqueador de radiación UVA es un bloqueador de radiación UVA inorgánico y/o un bloqueador de radiación UVA orgánico.

5 La presente invención también se refiere a una preparación externa para administración percutánea en la que el bloqueador de radiación UVA inorgánico es óxido de cinc.

Además, la presente invención se refiere a la preparación externa para administración percutánea en la que el bloqueador de radiación UVA orgánico se selecciona del grupo que consiste en un derivado de dibenzoilmetano, un derivado de benzofenona, un derivado de ácido cinámico, un derivado de alcanfor, un derivado de benzotriazol, un compuesto basado en aminoácido y un derivado de benzoilpinacolona.

10 Además, la presente invención, se refiere a la preparación externa para administración percutánea en la que el bloqueador de radiación UVA orgánico se selecciona del grupo que consiste en 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)benzoato de *n*-hexilo, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, un éster de alquilo ramificado de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, ácido tereftaliliden-3,3'-dicanfor-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,
15 dimetoxibencilidendioxoimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo y 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona.

Efectos de la invención

20 En la preparación externa para administración percutánea de la presente invención, el desarrollo de dermatitis fotosensible debida al AINE fotosensible se puede suprimir notablemente. Es decir, en la presente invención, el bloqueador de radiación UVA para bloquear la radiación UVA por absorción, dispersión, etc., suprime eficazmente la haptención del medicamento, así como la presencia de oxígeno activo y radicales libres de un medicamento fotosensible, que reacciona con una proteína biológica para producir efectos adversos, ambos cuales se cree que son una causa de la dermatitis fotosensible.

25 Aunque las preparaciones externas a las que se añade un bloqueador de radiación UV son conocidas en la técnica (ref. Publicaciones de patente 1, 3 a 6), en ninguna de ellas se informa de que se suprima tanto la fototoxicidad como la fotoalergia, y una preparación externa para administración percutánea de un AINE que tiene tales efectos se ha realizado por primera vez mediante la presente invención.

30 La preparación externa para administración percutánea de la presente invención que contiene un bloqueador de radiación UVA y un AINE puede exhibir efectos antiinflamatorio y analgésico mientras que impide de forma suficiente el desarrollo de dermatosis tales como dermatitis de contacto o dermatitis fotosensible debidas a fototoxicidad o fotoalergia, y se espera que sea puesta en uso práctico como un compuesto farmacéutico que tenga muy alta seguridad.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Las realizaciones preferidas para la preparación externa para administración percutánea de la presente invención se explican en detalle a continuación.

35 La preparación externa para administración percutánea de la presente invención contiene un AINE fotosensible y un bloqueador de radiación UVA.

40 El bloqueador de radiación UVA usado en la preparación externa para administración percutánea de la presente invención puede ser un bloqueador de radiación UVA inorgánico o un bloqueador de radiación UVA orgánico, tal como un derivado de dibenzoilmetano, un derivado de benzofenona, un derivado de ácido cinámico, un derivado de alcanfor, un derivado de benzotriazol, un compuesto basado en aminoácido o un derivado de benzoilpinacolona. En la preparación externa para administración percutánea de la presente invención es preferible óxido de cinc como el bloqueador de radiación UVA inorgánico; 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano es preferible como el derivado de dibenzoilmetano; 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)benzoato de *n*-hexilo es preferible como el derivado de benzofenona; ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico y ésteres de alquilo ramificado de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, tal como 4-hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo, son preferibles como el derivado de ácido cinámico y sus ésteres; ácido tereftaliliden-3,3'-dicanfor-10,10'-disulfónico es preferible como el derivado de alcanfor; 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]fenol es preferible como el derivado de benzotriazol; dimetoxibencilidendioxoimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo es preferible como el compuesto basado en aminoácido; y 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona es preferible como el derivado de benzoilpinacolona.

50 En la preparación externa para administración percutánea de la presente invención, un bloqueador de radiación UVA particularmente preferido es 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

55 La proporción de bloqueador de radiación UVA en la preparación externa para administración percutánea de la presente invención no está particularmente limitada, pero es preferiblemente 0,01 hasta 20% en peso con relación a la cantidad entera de la preparación. Si la proporción de bloqueador de radiación UVA es menor que el límite inferior anteriormente mencionado, el efecto de suprimir la fototoxicidad y la fotoalergia tiende a no ser suficientemente

exhibido, mientras que si excede del límite superior anteriormente mencionado, hay posibilidad de producir dermatitis o hipersensibilidad.

Como se describe anteriormente, la presente invención previene más fiablemente la dermatitis fotosensible debida a fototoxicidad y fotoalergia en una preparación externa para administración percutánea que contiene un AINE como un componente medicinal. Tal AINE se puede considerar mientras haya una posibilidad de desarrollo de dermatitis fotosensible; dicho AINE incluye ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, bencidamina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. No obstante, según la presente invención, son preferibles ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen y tolmetina, que tienen un esqueleto similar a la benzofenona en sus estructuras, y es particularmente preferible el ketoprofeno, que tiene un esqueleto de benzofenona. Tales AINEs se pueden usar solos o en combinación de dos o más tipos.

La proporción de AINE en la preparación externa para administración percutánea de la presente invención no está particularmente limitada, pero es preferiblemente 0,1 hasta 10% en peso con relación a la cantidad entera de la preparación. Si la proporción de AINE es menor que el límite inferior anteriormente mencionado, los efectos antiinflamatorio y analgésico tienden a no ser suficientemente exhibidos.

En la presente invención, "suprimir" significa que, como resultado de la inclusión del bloqueador de radiación UVA de la presente invención, un valor numérico relacionado con la fototoxicidad evaluada mediante un ensayo de fotohemólisis (ejemplo de referencia 1), un ensayo de irradiación de luz auricular (ejemplo de referencia 2), etc., y un valor numérico relacionado con la fotoalergia evaluada mediante un ensayo de ganglio linfático local (ejemplo de referencia 3), un ensayo de fotosensibilización cutánea (ejemplo de referencia 4), etc., disminuyen comparados con un caso en el que no se incluya el bloqueador de radiación UVA. El grado de disminución (tasa de supresión) es preferiblemente al menos 30%, más preferiblemente al menos 40%, aún más preferiblemente al menos 50%, y lo más preferiblemente al menos 60%.

La preparación externa para administración percutánea de la presente invención contiene, además de los componentes esenciales anteriormente mencionados (los anteriormente mencionados AINE y bloqueador de radiación UVA relacionados con la presente invención), una base para cada preparación según la forma de la preparación. Ejemplos de la forma de la preparación externa para administración percutánea de la presente invención incluyen un parche tal como una cataplasma o un emplasto. La base y un ejemplo de formulación según la forma de cada preparación de la preparación externa para administración percutánea de la presente invención se explican a continuación.

Primero se explica la cataplasma. Una base para cataplasma usada en la cataplasma de la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base para cataplasma incluyen un espesante (polímeros sintéticos solubles en agua tales como poli(acrilato sódico), poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polioxietileno y poli(metacrilato de vinilo), productos naturales tales como goma arábiga, almidón y gelatina, metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, ácido alginico, alginato sódico, alginato amónico, carboximetil-celulosa sódica, etc.), un humectante (urea, glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol, etc.), una carga (caolín, talco, bentonita, resinas epoxídicas, ácidos orgánicos (ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido succínico, etc.), calcio, magnesio, aluminio, etc.), agua, un agente de solubilización (carbonato de propileno, crotamitón, adipato de diisopropilo, etc.), un inhibidor de la irritación (hidrocloruro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, ácido glicirricínico, dexametasona, betametasona, acetónido de flucinolona, etc.), y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, vainillamida del ácido nonílico, extracto de pimienta roja, aceite de menta, Azone (marca comercial registrada), etc.), y añadiendo los componentes esenciales anteriormente mencionados a una base para cataplasma formada mezclando los componentes seleccionados de los anteriores se puede obtener la cataplasma de la presente invención.

Ahora se describe un ejemplo de producción preferido (ejemplo de formulación) de la cataplasma. Es decir, se mezclan primero 0,1 hasta 10 partes en peso del AINE y 0,01 hasta 20 partes en peso del bloqueador de radiación UVA con 0,5 hasta 8 partes en peso de un agente de solubilización y se disuelve para dar una mezcla uniforme A. Por separado, se mezclan 5 hasta 20 partes en peso (preferiblemente 10 hasta 15 partes en peso) de un espesante con 5 hasta 40 partes en peso de un humectante y 10 hasta 80 partes en peso de agua y se dispersa/disuelve, y se añaden posteriormente a ello 20 partes en peso o menos de una carga para dar una pasta uniforme B. Posteriormente, la mezcla A y la pasta B se mezclan para dar una pasta uniforme. La pasta así obtenida se aplica extendiéndola sobre un soporte mediante un método estándar, y después se fija sobre él una cobertura antiadherente para dar la cataplasma de la presente invención. Como soporte, se puede usar un soporte estirable o no estirable. Ejemplos específicos de tal soporte incluyen los formados a partir de tela, tejido no tejido, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), hoja de aluminio y un material compuesto de ellos. Ejemplos de la cobertura antiadherente incluyen las formadas a partir de polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliéster, poli(cloruro de vinilideno) y papel tratado con silicona.

Ahora se explica el emplasto. La base para emplasto usada en el emplasto de la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal

base para emplasto incluyen una base de polímero (una composición acrílica, es decir, un copolímero de un éster de ácido metacrílico y un monómero de vinilo, tal como acrilonitrilo, acetato de vinilo o propionato de vinilo, una resina de silicona, caucho de poliisopreno, caucho natural, caucho acrílico, un copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, etc.), una grasa o un ácido graso superior (aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, aceite de oleína, parafina líquida, polibuteno, etc.), un agente de pegajosidad (colofonia, ácido maleico modificado con colofonia, un éster de colofonia hidrogenada, etc.), una sal de metal de ácido graso (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.), un inhibidor de la irritación y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, vainillilamida del ácido nonílico, extracto de pimiento rojo, aceite de menta, Azone (marca comercial registrada), etc.), y añadiendo los componentes esenciales anteriormente mencionados a una base para emplasto formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores se puede obtener el emplasto de la presente invención.

Ahora se describe un ejemplo de producción preferido (ejemplo de formulación) del emplasto. Es decir, en el caso de que la producción se lleve a cabo mediante un método de fusión en caliente, se mezclan primero 5 hasta 40 partes en peso de la base de polímero, 20 hasta 70 partes en peso de la grasa o ácido graso superior, 10 hasta 40 partes en peso del agente de pegajosidad y 0,1 hasta 10 partes en peso de la sal de metal de ácido graso usando una máquina de mezcla como una amasadora o un mezclador mientras se calienta a 120°C hasta 160°C, y posteriormente se añaden a ello 0,1 hasta 10 partes en peso del AINE y 0,01 hasta 20 partes en peso del bloqueador de radiación UVA. La mezcla así obtenida o se extiende directamente sobre un soporte o primero se extiende sobre un papel, una película, etc., a la que se ha dado un tratamiento antiadherente y después se transfiere por compresión para cubrir un soporte deseado. En el caso de que la producción se lleve a cabo mediante un método de solvente, los componentes se disuelven en un solvente tal como tolueno, hexano o cloruro de metileno usando una máquina de mezcla tal como un mezclador a prueba de explosiones, la solución así obtenida se extiende sobre un papel, película, etc. a la que se ha dado un tratamiento antiadherente, se elimina el solvente por evaporación usando un secador, y la mezcla se transfiere por compresión después para cubrir un soporte deseado. Fijando una cobertura antiadherente al revestimiento extendido sobre el soporte, se obtiene el emplasto de la presente invención. Ejemplos específicos de tal soporte incluyen los formados a partir de tela, tejido no tejido, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), hoja de aluminio y un material compuesto de ellos. Ejemplos de la cobertura antiadherente incluyen polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliéster, poli(cloruro de vinilideno) y papel tratado con silicona.

Ahora se explica la pomada. Una base para pomada usada en la pomada descrita en la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base para pomada incluyen un ácido graso superior o un éster del mismo (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, un éster de ácido adípico, un éster de ácido mirístico, un éster de ácido palmítico, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, isoctanoato de cetilo, etc.), una cera (espermaceti, cera de abejas, cerasina, etc.), un tensioactivo (un éster de ácido fosfórico de alquil-éter de polioxietileno, etc.), un alcohol graso (cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, etc.), un aceite de silicona (dimetil-polisiloxano, metil-fenil-polisiloxano, glicol-metil-polisiloxano, polímero de siliconaglicol, etc.), un hidrocarburo (vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), agua, un potenciador de la absorción (carbonato de propileno, adipato de diisopropilo, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), etc.), un agente humectante (glicerol, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol, etc.), un inhibidor de la irritación y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, etc.), y añadiendo los componentes esenciales anteriormente mencionados a una base para pomada formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores se puede obtener la pomada.

Ahora se describe un ejemplo de producción preferido (ejemplo de formulación) de la pomada. Es decir, se mezclan primero 0,1 hasta 10 partes en peso del AINE y 0,01 hasta 20 partes en peso del bloqueador de radiación UVA con 5 hasta 15 partes en peso de un éster de ácido graso superior y 1 hasta 10 partes en peso de un tensioactivo a temperatura ambiente o mientras se calienta, se añaden a ello 4 hasta 10 partes en peso de una cera y 50 hasta 90 partes en peso de un hidrocarburo, y la mezcla se calienta y se mantiene a 50°C hasta 100°C. Después de que todos los componentes se convierten en una solución transparente, se mezclan uniformemente usando un homomezclador. A continuación de esto, la mezcla así obtenida se enfría hasta temperatura ambiente mientras se agita para dar la pomada.

Ahora se explica el gel. Una base para gel usada en el gel descrito en la presente invención no está particularmente limitada y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base para gel incluyen un alcohol inferior (etanol, isopropanol, etc.), agua, un agente gelificante (polímero de carboxivinilo, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, carboximetil-celulosa, alginato de propilenglicol, etc.), un agente neutralizante (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido sódico, etc.), un tensioactivo (sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monoestearato de polietilenglicol, nonilfenil-éter de polioxietileno, cetil-éter de polioxietileno, lauril-éter de polioxietileno, etc.), un potenciador de la absorción (carbonato de propileno, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), propilenglicol, etc.), un solubilizador (un alcohol inferior tal como etanol o isopropanol, un alcohol graso tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico,

5 alcohol batílico, alcohol behenílico, alcohol oleílico, alcohol hexadecílico u octildodecanol, un éster de ácido graso tal 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, un triglicérido de ácido graso de cadena media, o un éster de ácido graso de propilenglicol, N-metil-2-pirrolidona, triacetina, alcohol bencílico, alcohol de lanolina, 1-mentil-gliceril-éter, etc.), un glicol (glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, 1,3-butilenglicol, dipropilenglicol, etc.), un inhibidor de la irritación y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, etc.), y añadiendo los componentes esenciales anteriormente mencionados a una base para gel formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores se puede obtener el gel.

10 Ahora se describe un método de producción preferido (ejemplo de formulación) para el gel. Es decir, se añaden primero 0,5 hasta 5 partes en peso de un agente gelificante a 55 partes en peso o menos de agua y se hincha para dar un producto hinchado A. Por separado, se disuelven o suspenden 0,1 hasta 10 partes en peso del AINE y 0,01 hasta 20 partes en peso del bloqueador de radiación UVA en 0,1 hasta 10 partes en peso de un solubilizador, y esto se disuelve después en una mezcla de 40 partes en peso o menos de un glicol y 60 partes en peso o menos de un alcohol inferior para dar un producto disuelto B. Posteriormente, después de que el producto disuelto B se añada al producto hinchado A, se añade un agente neutralizante a ello para ajustar el valor de pH hasta 4 hasta 7, dando así el gel.

20 Ahora se explica la crema. Una base para crema usada en la crema descrita en la presente invención no está particularmente limitada y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base para crema incluyen un éster de ácido graso superior (un éster de ácido adípico, un éster de ácido mirístico, un éster de ácido palmítico, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, isooctanoato de cetilo, etc.), un alcohol inferior (etanol, isopropanol, etc.), un carbohidrato (parafina líquida, escualano, etc.), un alcohol polihidroxilado (propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), un alcohol graso (2-hexildecanol, cetanol, 2-octildodecanol, etc.), un emulsionante (un alquil-éter de polioxietileno, un éster de ácido graso, un éster de ácido graso de polietilenglicol, etc.), un conservante (un éster de ácido paraoxibenzoico, etc.), un potenciador de la absorción (carbonato de propileno, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), propilenglicol, etc.), un inhibidor de la irritación y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, etc.), y añadiendo los componentes esenciales anteriormente mencionados a una base para crema formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores se puede obtener la crema. Además, con el fin de obtener una crema en gel, que tiene propiedades entre una crema y un gel, se pueden añadir un agente gelificante (polímero de carboxivinilo, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, etil-celulosa, carboximetil-celulosa, alginato de propilenglicol, etc.), y un agente neutralizante (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido sódico, etc.) a la crema anteriormente mencionada para ajustar el pH hasta 4 hasta 8 (preferiblemente 5 hasta 6,5), dando así una crema en gel.

35 Ahora se describe un ejemplo de producción preferido (ejemplo de formulación) de la crema en gel. Es decir, se disuelven 0,1 hasta 10 partes en peso del AINE y 0,01 hasta 20 partes en peso del bloqueador de radiación UVA en una mezcla de 25 partes en peso o menos de un éster de ácido graso superior y 40 partes en peso o menos de un alcohol inferior y, además, se añaden a ello 0,5 partes en peso o menos de un conservante y 5 partes en peso o menos de un emulsionante para dar una mezcla A. Por separado, se añade un agente gelificante a agua para dar una concentración de 0,5 hasta 5 partes en peso y se hincha para dar un producto hinchado B. Posteriormente, el producto hinchado B se añade a la mezcla A, la mezcla se emulsiona uniformemente por medio de un homomezclador y después se añade un agente neutralizante al producto emulsionado así obtenido para ajustar el valor de pH hasta 4 hasta 8, dando así la crema en gel.

45 Ahora se explica el linimento. Una base para linimento usada en el linimento descrito en la presente invención no está particularmente limitada y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base para linimento incluyen una mezcla de 10 hasta 70 partes en peso de un alcohol (un alcohol monohidroxilado tal como etanol, propanol o isopropanol, un alcohol polihidroxilado tal como polietilenglicol propilenglicol o butilenglicol, etc.), 60 partes en peso o menos de un éster de ácido graso (diversos ésteres de ácido adípico, ácido sebácico o ácido mirístico, etc.), y 10 partes en peso o menos de un tensioactivo (un alquil-éter de polioxietileno, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, etc.), y añadiendo 0,1 hasta 10 partes en peso del AINE y 0,01 hasta 20 partes en peso del bloqueador de radiación UVA a tal base para linimento se puede obtener el linimento. Además, en el linimento se pueden añadir, según sea necesario, un agente neutralizante para ajustar el pH, un agente espesante tal como metil-celulosa, un inhibidor de la irritación, otro aditivo (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, 1-mentol, alcanfor, aceite de menta, extracto de pimiento rojo, vainillilamida del ácido nífilico, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), carbonato de propileno, adipato de diisopropilo, etc.) etc.

60 Los ejemplos de formulación y los ejemplos de producción anteriormente mencionados son sencillamente ejemplos, y el linimento se puede obtener, por supuesto, mediante un método de producción conocido para un linimento. Además, con respecto a la composición, sustituyendo un componente medicinal de un linimento conocido por ketoprofeno, etc., y añadiendo un bloqueador de radiación UVA, se puede obtener fácilmente el linimento.

Las realizaciones preferidas de las bases y los ejemplos de formulación según cada forma de la preparación externa para administración percutánea de la presente invención se explican anteriormente, pero las formas de preparación y los ejemplos de formulación no se limitan a los anteriores, y el orden de mezclar cada componente no está particularmente limitado tampoco. Por ejemplo, en la formulación de gotas oculares conocidas convencionalmente o la formulación de un aerosol conocido convencionalmente, sustituyendo un componente medicinal por 0,1 hasta 10 partes en peso del AINE y añadiendo además 0,01 hasta 20 partes en peso del bloqueador de radiación UVA, se pueden obtener gotas oculares o un aerosol.

Además, en la preparación externa para administración percutánea de la presente invención se puede añadir un antioxidante a la formulación anteriormente mencionada. Como tal oxidante son preferibles un derivado de fenol tal como *tert*-butilhidroxianisol, di-*tert*-butilhidroxitolueno, timol o galato de propilo, tocoferol y derivados éster del mismo, ácido ascórbico y derivados éster del mismo, etc. Tal antioxidante se puede usar solo o en combinación de dos o más tipos. La proporción del mismo no está particularmente limitada, pero es preferiblemente 0 hasta 10% en peso con relación a la cantidad entera de la preparación, y más preferiblemente 0 hasta 5% en peso.

Ejemplos

La presente invención se explica más específicamente a continuación por referencia a los ejemplos, pero la presente invención no debería interpretarse como que está limitada a los ejemplos siguientes. Además, en los ejemplos siguientes “%” significa “% en peso”, a menos que se advierta de otra forma.

Ejemplo 1 (Ensayo de fototoxicidad in vitro)

El experimento siguiente se llevó a cabo de acuerdo con la “Guidelines for basic biological tests of medical materials and device”, parte VII, “Hemolysis Test”. Es decir, cada una de las sustancias de ensayo {4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), ácido tereftaliliden-3,3'-dicloro-10,10'-disulfónico (TP-DCS), 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo (DHB-BH)} y ketoprofeno (KP) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (DMF) y después se diluyeron con solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés) para dar una concentración de dos veces la concentración de ensayo. Fracciones de 1 ml de las mismas se añadieron a una placa de múltiples pocillos de 24 pocillos y a cada uno se añadió 1 ml de PBS a la cual se había añadido 40 µl de sangre venosa (sangre completa) de conejo que contenía heparina por 5 ml, para dar una solución de reacción. La concentración final de KP era de 50 µg/ml. Como testigo, se preparó un pocillo en el que se había añadido DMF sola en vez de la solución de la sustancia de ensayo. Se retiró una cobertura de la placa en la que se habían puesto las soluciones de reacción, y se irradió a 37°C con radiación UVA a 7,5 J/cm² usando equipo de irradiación UV (UPV Lamp Fixture, UPV). Cuando se irradió con rayos UV, se colocó una placa de vidrio de 3 mm de espesor interior entre una fuente de luz y la solución de reacción, eliminando así los rayos UV con una longitud de onda de 320 nm o menos. El tiempo de incubación, incluyendo el tiempo de irradiación, fue de 60 minutos. Después de que se completara la reacción, se centrifugó, 100 µl del líquido sobrenadante así obtenido se colocaron en una placa de ensayo de 96 pocillos, y se midió la absorbancia a 540 nm (Abs₅₄₀) y se usó como índice de hemólisis. Se evaluó la influencia de cada sustancia de ensayo en la reacción de fotohemólisis debida al KP usando la Abs₅₄₀, y se calculó una dosis de inhibición del 50% (valor de ID₅₀) a partir de la tasa de inhibición de hemólisis (%) con relación al grupo testigo. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 1

Tabla 1

| Sustancia de ensayo | Valor de ID ₅₀ (µg/ml) |
|---------------------|-----------------------------------|
| BM-DBM | 2,7 |
| TP-DCS | 5,4 |
| DHB-BH | 2,1 |

Como está claro de los resultados mostrados en la Tabla 1, se ha confirmado que, en la preparación externa para administración percutánea que contiene ketoprofeno como componente medicinal, añadir un bloqueador de radiación UVA permite que se suprima notablemente la fototoxicidad.

Ejemplo 2 (Ensayo de fototoxicidad in vivo)

El experimento siguiente se llevó a cabo refinando parcialmente el método de Gerberick et al., (Food Chem. Toxicol., 27, 813-819 (1989)). Es decir, se usó un ratón Balb/c (hembra, de 9 a 11 semanas de edad) como animal de ensayo, cada una de las sustancias de ensayo {4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), dimetoxibencilidendioimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo (DB-DIH), ácido tereftaliliden-3,3'-dicloro-10,10'-disulfónico (TP-DCS), 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo (DHB-BH)} y ketoprofeno (KP) al 2% se disolvieron en etanol y se aplicaron a la aurícula, y se irradió con radiación UVA a 40 J/cm². 24 horas después de la irradiación con radiación UVA se midió el espesor de la oreja y se calculó un aumento a partir del espesor de la oreja

antes del comienzo del ensayo. El efecto en suprimir la fototoxicidad debida al KP se evaluó para cada sustancia de ensayo usando como índice el grado de supresión del aumento en el espesor de la oreja debido al KP, es decir, la tasa de supresión de la hinchazón de la oreja (%) con respecto al grupo de KP. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 2 y en la Tabla 3.

5 Tabla 2

| Sustancia de ensayo (Concentración: 0,5%) | Tasa de supresión de la hinchazón de la oreja (%) |
|---|---|
| BM-DBM | 98 |
| BD-DIH | 34 |
| TP-DCS | 65 |
| DHB-BH | 84 |

Tabla 3

| Sustancia de ensayo (Concentración: %) | Tasa de supresión de la hinchazón de la oreja (%) |
|--|---|
| BM-DBM (0,1) | 41 |
| BM-DBM (0,3) | 81 |
| BM-DBM (0,5) | 98 |

10 Como está claro de la Tabla 2 y la Tabla 3, se ha confirmado que, en la preparación externa para administración percutánea que contiene ketoprofeno como componente medicinal, añadir el bloqueador de radiación UVA permite que se suprima notablemente la fototoxicidad.

Ejemplo 3 (ensayo 1 de fotoalergia in vivo)

15 Se llevó a cabo un ensayo de detección de fotoalergia al KP refinando el Murine Local Lymph Node Assay (LLNA) propuesto por el Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM). Es decir, se usó un ratón Balb/c (hembra, de 8 a 12 semanas de edad) como animal de ensayo, una solución de una sustancia de ensayo {4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)} y ketoprofeno (KP) al 2% preparada en acetona – aceite de oliva (4:1, v/v) se aplicó a la parte trasera del pabellón de la oreja y se irradió con radiación UVA a 20 J/cm². El tratamiento de inducción a la sensibilización se llevó a cabo durante 3 días seguidos. 5 días después de iniciar la sensibilización, se inyectaron en la vena de la cola 20 µCi por ratón de solución de ³H-metil timidina (³H-TdR)/PBS, y 5 horas después se extrajo un ganglio linfático auricular. El ganglio linfático extraído se convirtió en una suspensión de célula única linfática usando un filtro celular y, después de lavar dos veces con PBS, se dejó reposar después en una solución al 5% de ácido tricloroacético (TCA) a 4°C por la noche y así se formó precipitado de ADN. Después de que se suspendiera el precipitado en 1 ml de solución al 5% de TCA, se midió la radiactividad usando un contador de centelleo líquido. El efecto de la sustancia de ensayo en suprimir la fotoalergia debida al KP se evaluó usando como índice el grado de supresión del aumento de absorción de ³H-TdR por KP, es decir la tasa de supresión (%) de absorción de ³H-TdR con respecto al grupo de KP. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 4.

Tabla 4

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

30 Como está claro de los resultados en la Tabla 4, se ha confirmado que, en la preparación externa para administración percutánea que contiene ketoprofeno como componente medicinal, añadir el bloqueador de radiación UVA permite que se suprima notablemente la fotoalergia.

Ejemplo 4 (ensayo 2 de fotoalergia in vivo)

5 Se llevó a cabo un ensayo de fotoalergia cutánea usando un conejillo de Indias refinando parcialmente el Adjuvant and Strip Method de Sato et al., (The Nishinihon Journal of Dermatology, 42, 831-837 (1980)). Es decir, se depiló la parte trasera del cuello de un conejillo de Indias hembra blanca de Hartley (un grupo de 8 animales), se administró un coadyuvante a cuatro esquinas de 2 x 2 cm, se aplicó abiertamente una solución al 2% en etanol de ketoprofeno (KP) o una solución al 2% de KP + 2% de sustancia de ensayo {4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)} al área de 2 x 2 cm, y 1 hora más tarde se irradió con radiación UVA (10 J/cm²). Este tratamiento de inducción a la sensibilización se llevó a cabo durante 5 días seguidos. 3 semanas después de comenzar la sensibilización, se depiló la parte trasera de cadera, se aplicó abiertamente la misma solución en cuanto se refiere a la sensibilización a un área de 2 x 2 cm y 1 hora más tarde se irradió con radiación UVA (10 J/cm²) para llevar a cabo así una fotoinducción. 24 y 48 horas después de la irradiación se evaluó una reacción de la piel de acuerdo con los criterios anteriormente mencionados de Sato et al. El efecto del BM-DBM para suprimir la fotoalergia debida al KP se evaluó por las tasas de supresión (%) del eritema y la hinchazón con respecto al grupo de KP. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 4.

15 Tabla 5

| Sustancia de ensayo | Tasa de supresión de eritema/hinchazón (%) | |
|---------------------|--|-----------------|
| | Después de 24 h | Después de 48 h |
| BM-DBM | 69 | 74 |

Como está claro de los resultados de la Tabla 5, se ha confirmado que, en la preparación externa para administración percutánea que contiene ketoprofeno como componente medicinal, añadir el bloqueador de radiación UVA permite que se suprima notablemente la fotoalergia.

20 Ahora se describen ejemplos de formulación de la preparación externa para administración percutánea de la presente invención, pero la presente invención no debería interpretarse como que está limitada a las siguientes formulaciones.

Ejemplo de formulación 1 (Emplasto)

25 16 Partes en peso de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS5200P: fabricado por JSR), 10 partes en peso de poliisobutileno (L100: fabricado por Exxon Mobil), 19 partes en peso de una resina de petróleo (Arkon P-70: fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.), 45 partes en peso de una parafina líquida (Crystal J-352: fabricada por Esso Petroleum Ltd.), y 1,99 partes en peso de un silicato de aluminio sintético se calentaron bajo una atmósfera de gas nitrógeno mientras se agitaba para dar un producto fundido (Etapa A). La temperatura cuando se agitó fue de 110°C hasta 200°C y el tiempo de agitación fue de 30 hasta 120 minutos. Posteriormente, 3 partes en peso de crotamitón, 0,01 partes en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2 partes en peso de ketoprofeno y 3 partes en peso de 1-mentol se añadieron al producto fundido anterior en un intervalo de temperatura de 110°C hasta 200°C mientras se agitaba, y la mezcla se mezcló durante 5 hasta 30 minutos para dar una base para emplasto como un producto fundido uniforme (Etapa B). Después de que la base se extendiese a un peso de 1 g/70 cm² sobre una película de poliéster tratada con silicona, se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió por compresión y se cortó a un tamaño deseado, dando así un emplasto de la presente invención.

Ejemplos de formulación 2 a 10 (Emplasto)

La preparación se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo de formulación 1 usando los componentes y las proporciones mostradas en la Tabla 6, y se obtuvieron así emplastos de la presente invención.

Tabla 6

| | Ej. de Form. 2 | Ej. de Form. 3 | Ej. de Form. 4 | Ej. de Form. 5 | Ej. de Form. 6 | Ej. de Form. 7 | Ej. de Form. 8 | Ej. de Form. 9 | Ej. de Form. 10 |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Ketoprofeno* | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | |
| Diclofenaco* | | | | | | | | | 2,00 |
| 4- <i>terc</i> -butil-4'-metoxidibenzoiimetano* | | 5,00 | 20,00 | 3,00 | 3,00 | | 3,00 | | 5,00 |
| 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de <i>n</i> -hexilo* | 3,00 | | | | | 3,00 | | | |
| Óxido de cinc* | | | | | | | | | |
| Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno** | 15,00 | 17,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 15,00 | 26,00 |
| Polisobutileno** | 9,00 | 9,00 | 8,00 | 10,00 | 10,00 | 8,00 | 8,00 | 7,00 | 9,00 |
| Resina de petróleo** | | | | | | | | | 20,00 |
| Parafina líquida** | 50,00 | 50,00 | 40,00 | 50,00 | 45,00 | 50,00 | 50,00 | 50,00 | 35,00 |
| Silicato de aluminio sintético** | | | | | | 1,49 | | | 3,00 |
| Ester de colofonia hidrogenada de ácido maleico** | 14,00 | 11,00 | 10,00 | 13,00 | | 15,00 | | 10,00 | |
| Estearato de sodio** | 2,00 | | | | | | 4,00 | | |
| Estearato de cinc** | | 1,00 | | | 2,00 | | | | |
| Estearato de magnesio** | | | 1,00 | | | | | 2,00 | |
| Estearato de calcio** | | | | 1,99 | | | | | |
| Ester de glicerol de colofonia hidrogenada** | | | | | 13,00 | | 10,00 | | |
| Crotamitón* | | | | 2,00 | 2,00 | | | 1,00 | |
| 1-Mentol* | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | |
| Sebacato de dietilo* | 2,00 | | | | | | | | |
| Propilenglicol* | | 2,00 | | | | | | | |
| Acipato de diisopropilo* | | | 1,00 | | | 1,00 | | | |
| Galato de propilo* | | | | 0,01 | | 0,01 | 2,00 | 2,00 | |
| Di- <i>terc</i> -butil-hidroxitolueno* | | | | | 5,00 | 1,50 | 3,00 | 3,00 | |
| Dipropilenglicol | | | | | | | 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 |

* Añadido en la etapa B

** Mezclado en la etapa A

Ejemplo de formulación 11 (Emplasto)

5 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 se pusieron en un recipiente de reacción, se inició una polimerización calentando hasta 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la reacción se llevó a cabo durante 10 horas y se envejeció adicionalmente a 80°C durante 2 horas para dar una solución de copolímero. 5 partes en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y 2 partes en peso de ketoprofeno se añadieron a la solución de copolímero así obtenida para dar una base para emplasto como una solución mixta uniforme. La base así obtenida se extendió a un peso de 1 g/70 cm² sobre una película de poliéster tratada con silicona; después de que se evaporase el acetato de etilo mediante aire caliente, se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió por compresión y se cortó a un tamaño deseado, dando así un emplasto de la presente invención.

Ejemplo de formulación 12 (Emplasto)

15 45 Partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 25 partes en peso de acrilato de metoxietilo, 12 partes en peso de vinilpirrolidona, 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 se pusieron en un recipiente de reacción, se inició una polimerización calentando hasta 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la reacción se llevó a cabo durante 10 horas y se envejeció adicionalmente a 80°C durante 2 horas para dar una solución de copolímero. 4 partes en peso de ketoprofeno se añadieron a la solución de copolímero así obtenida para dar una base para emplasto como una solución mixta uniforme. La base así obtenida se extendió a un peso de 1 g/70 cm² sobre una película de poliéster tratada con silicona; después de que se evaporase el acetato de etilo mediante aire caliente, se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió por compresión y se cortó a un tamaño deseado, dando así un emplasto de la presente invención.

Ejemplo de formulación 13 (Cataplasma)

25 0,3 Partes en peso de ketoprofeno y 1 parte en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano se mezclaron y disolvieron en 0,5 partes en peso de crotamitón para dar así una mezcla uniforme A. Por separado, 6 partes en peso de poli(acrilato sódico), 3 partes en peso de poli(ácido acrílico), 2 partes en peso de gelatina y 1 parte en peso de poli(alcohol vinílico) se mezclaron y dispersaron/disolvieron en 20 partes en peso de glicerol, 5 partes en peso de sorbitol y 59,6 partes en peso de agua y, además, 0,5 partes en peso de cinamato de aluminio sintético, 0,1 partes en peso de aminoacetato de dihidroxialuminio, 0,3 partes en peso de metasilicato aluminato de magnesio y 0,2 partes en peso de ácido tartárico se añadieron a ello para dar una pasta uniforme B. Posteriormente, la mezcla A se añadió y mezcló con la pasta B para dar una pasta uniforme. Después de que la pasta así obtenida se extendiera sobre una tela no tejida de poliéster, se fijó sobre ella una película de polipropileno para dar una cataplasma de la presente invención.

Ejemplos de formulación 14 a 16 (Cataplasma)

35 La preparación se llevó a cabo de la misma manera que el ejemplo de formulación 13 usando los componentes y las proporciones mostradas en la Tabla 7, y se obtuvieron cataplasmas de la presente invención.

Tabla 7

(% en peso)

| | Ej. de Form. 14 | Ej. de Form. 15 | Ej. de Form. 16 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Diclofenaco | 0,5 | 5,0 | |
| Ibuprofeno | | | 10,0 |
| 4- <i>terc</i> -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 |
| Crotamitón | 3,0 | 5,0 | 8,0 |
| 1-Mentol | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Poli(acrilato sódico) | 6,0 | 6,0 | 6,0 |
| Poli(ácido acrílico) | 3,0 | 3,0 | 3,0 |
| Gelatina | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| Poli(alcohol vinílico) | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Glicerol | 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 |

Ejemplo de formulación 17 (Pomada) (que no forma parte de la presente invención)

5 2 Partes en peso de ketoprofeno y 0,4 partes en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano se mezclaron con 4,7 partes en peso de sebacato de dietilo y 4,4 partes en peso de monooleato de glicerol a temperatura ambiente o con calentamiento, 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 se añadieron a ello, y la mezcla se calentó y mantuvo a 50°C hasta 100°C. Después de que todos los componentes se hubieron convertido en una solución transparente, se mezclaron uniformemente usando un homomezclador. Posteriormente, enfriando la mezcla así obtenida hasta temperatura ambiente mientras se agitaba, se obtuvo una pomada de la presente invención.

10 Ejemplos de formulación 18 a 22 (Pomada) (que no forman parte de la presente invención)

La preparación se llevó a cabo de la misma manera que el ejemplo de formulación 17 usando los componentes y las proporciones mostrados en la Tabla 8, y se obtuvieron pomadas de la presente invención.

Tabla 8

| | Ej. de Form. 18 | Ej. de Form. 19 | Ej. de Form. 20 | Ej. de Form. 21 | Ej. de Form. 22 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ketoprofeno | 2,0 | | | | |
| Suprofeno | | 3,0 | 3,0 | | |
| Piroxicam | | | | 1,0 | 1,0 |
| 4- <i>terc</i> -butil-4'-metoxidibenzoilmetano | 2,1 | | | | |
| Ácido tereftaliliden-3,3'-dicanfor-10,10'-disulfónico | | 0,2 | 5,3 | | |
| 2-(4-Dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de <i>n</i> -hexilo | | | | 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 | 7,9 | 72,8 | 67,7 | 73,6 | 57,4 |
| Cantidad total (% en peso) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

15 Ejemplo de formulación 23 (Gel) (que no forma parte de la presente invención)

20 1,8 Partes en peso de polímero de carboxivinilo se añadieron a 30,2 partes en peso de agua purificada y se hinchó para dar un producto hinchado A. Por separado, 3 partes en peso de ácido tiaprofénico, 2,5 partes en peso de 4-hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo 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 absoluto para dar así un producto disuelto B. Posteriormente, el producto disuelto B se añadió al producto hinchado A, y después se añadieron a ello 0,9 partes en peso de trietanolamina para ajustar el pH, dando así un gel de la presente invención.

Ejemplos de formulación 24 a 30 (Gel) (que no forman parte de la presente invención)

La preparación se llevó a cabo de la misma manera que el ejemplo de formulación 23 usando los componentes y las proporciones mostrados en la Tabla 9, y se obtuvieron geles de la presente invención.

Tabla 9

| | Ej. de Form. 24 | Ej. de Form. 25 | Ej. de Form. 26 | Ej. de Form. 27 | Ej. de Form. 28 | Ej. de Form. 29 | Ej. de Form. 30 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ácido tiaprofénico | 3,00 | | | | | | |
| Tolmetina | | 1,00 | 1,00 | | | | |
| Naproxeno | | | | 5,00 | 5,00 | | |
| Diflunisal | | | | | | 2,00 | 2,00 |
| 4-Hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo | 8,40 | | | | | | |
| Ácido 4-hidroxi-3-metoxicicánamico | | 0,04 | 3,90 | | | | |
| Dimetoxibencilendioimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo | | | | 4,20 | 12,20 | | |
| 1-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona | | | | | | 1,60 | 7,30 |
| Etanol absoluto | 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 |
| Acipato 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 | 34,66 | 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 de formulación 31 a 38 (Crema) (que no forman parte de la presente invención)
 Mezclando los componentes mostrados en la Tabla 10 en las proporciones mostradas en la misma tabla, se obtuvieron cremas de la presente invención.

Tabla 10

| | Ej. de Form. 31 | Ej. de Form. 32 | Ej. de Form. 33 | Ej. de Form. 34 | Ej. de Form. 35 | Ej. de Form. 36 | Ej. de Form. 37 | Ej. de Form. 38 |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Carprofeno | 3,00 | 3,00 | | | | | | |
| Benoxaprofeno | | | 1,00 | 1,00 | | | | |
| Bencidamina | | | | | 5,00 | 5,00 | 2,00 | 2,00 |
| Azapropazona | | | | | | | | |
| Ácido tereftaliden-3,3'-dicanfor-10,10'-disulfónico | 2,50 | 8,40 | | | | | | |
| 2-(4-Dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de <i>n</i> -hexilo | | | 0,04 | 3,90 | | | | |
| 4-Hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo | | | | | 4,20 | 12,20 | | |
| Óxido de cinc | | | | | | | 1,60 | 7,30 |
| Sebacato de dietilo | 3,50 | 3,50 | 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 | 9,60 | 9,60 |
| Parafina líquida | 6,80 | 6,80 | 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 | 12,40 | 12,40 |
| Dibutilhidroxitolueno | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,30 | 0,30 |
| Estearil-éter de polioxietileno | 4,30 | 4,30 | 4,30 | 4,30 | 4,30 | 4,30 | 4,30 | 4,30 |
| Paraoxibenzoato de metilo | 0,20 | 0,20 | 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 | 59,30 | 53,60 |
| Cantidad total (% en peso) | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Ejemplos de formulación 39 a 46 (Linimento) (que no forman parte de la presente invención)
 Mezclando los componentes mostrados en la Tabla 11 en las proporciones mostradas en la misma tabla, se obtuvieron linimentos de la presente invención.

Tabla 11

| | Ej. de Form. 39 | Ej. de Form. 40 | Ej. de Form. 41 | Ej. de Form. 42 | Ej. de Form. 43 | Ej. de Form. 44 | Ej. de Form. 45 | Ej. de Form. 46 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Diclofenaco | 5,0 | 5,0 | | | | | | |
| Naproxeno | | | 2,0 | 2,0 | | | | |
| Ketoprofeno | | | | | 3,0 | 3,0 | | |
| Diflunisal | | | | | | | 1,0 | 1,0 |
| 2-(4-Dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo | 0,7 | 3,2 | | | | | | |
| 4- <i>terc</i> -butil-4'-metoxidibenzoilmetano | | | 4,8 | 13,9 | | | | |
| Dimetoxibencilendioimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo | | | | | 2,7 | 9,4 | | |
| 4-Hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo | | | | | | | 1,7 | 7,3 |
| Etanol absoluto | 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 endurecido 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 describe anteriormente en ésta, de acuerdo con la presente invención, en la preparación externa para administración percutánea que contiene un AINE como un componente medicinal que pueda causar dermatitis fotosensible, se hace posible exhibir efectos antiinflamatorios y analgésicos mientras que se previene más fiablemente la dermatitis fotosensible debida a fototoxicidad y fotoalergia, y se espera la aplicación como un compuesto farmacéutico que tiene muy alta seguridad.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación externa para administración percutánea que comprende un medicamento antiinflamatorio no esteroideo fotosensible y un bloqueador de radiación UVA que suprime tanto la fototoxicidad como la fotoalergia del medicamento antiinflamatorio, en la que la forma de la preparación es un parche que tiene una base y soporte, y el medicamento antiinflamatorio no esteroideo se selecciona del grupo que consiste en ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, tolmetina, carprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, bencidamina, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. La preparación externa para administración percutánea según la reivindicación 1, en la que el bloqueador de radiación UVA es un bloqueador de radiación UVA inorgánico y/o un bloqueador de radiación UVA orgánico.
- 15 3. La preparación externa para administración percutánea según la reivindicación 2, en la que el bloqueador de radiación UVA inorgánico es óxido de cinc.
4. La preparación externa para administración percutánea según la reivindicación 2, en la que el bloqueador de radiación UVA orgánico se selecciona del grupo que consiste en un derivado de dibenzoilmetano, un derivado de benzofenona, un derivado de ácido cinámico, un derivado de alcanfor, un derivado de benzotriazol, un compuesto basado en aminoácido y un derivado de benzoilpinacolona.
- 20 5. La preparación externa para administración percutánea según la reivindicación 4, en la que el bloqueador de radiación UVA orgánico se selecciona del grupo que consiste en 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, un éster de alquilo ramificado de ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico, ácido tereftaliliden-3,3'-dicanfor-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, dimetoxibencilidendioxiimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo y 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona.