

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 597**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08860605 .8**  
96 Fecha de presentación: **11.12.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2228063**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2010**

54 Título: **Emplastos acuosos con contenido de loxoprofeno**

30 Prioridad:  
**12.12.2007 JP 2007320530**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2012**

73 Titular/es:  
**TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.**  
**567, SANBONMATSU**  
**HIGASHIKAGAWA-SHI, KAGAWA 769-2695 , JP**

72 Inventor/es:  
**TANI, Kazuha y**  
**AKAZAWA, Mitsuji**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 378 597 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

Emplastos acuosos con contenido en loxoprofeno

### 5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a emplastos acuosos con contenido en loxoprofeno que tienen una buena estabilidad en la preparación y una excelente absorción transdermal de loxoprofeno.

### 10 TÉCNICA DE ANTECEDENTES

Loxoprofeno tiene un excelente efecto medicinal en calidad de un agente analgésico no esteroide y anti-inflamatorio, derivado del ácido fenilpropiónico, y ha sido ampliamente utilizado como una medicina oral. También se proponen algunos preparados externos que contienen loxoprofeno. Por ejemplo, el Documento de Patente 1 describe un  
15 emplasto que comprende loxoprofeno y crotamitón en calidad de un emplasto con contenido en loxoprofeno.

La patente anterior tiene como objetivo proporcionar un emplasto con contenido en loxoprofeno que tenga una elevada estabilidad farmacéutica y una reducida irritación de la piel al mezclar crotamitón con la base acuosa para que el emplasto aumente la solubilidad de loxoprofeno en el preparado; sin embargo, no se consiguió una absorción  
20 transdermal suficiente de loxoprofeno en calidad de un ingrediente activo.

[Documento de Patente 1] Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública nº Hei 10-120560.

Por consiguiente, actualmente existe una demanda de emplastos con contenido en loxoprofeno externos mejorados adicionalmente, que tengan una elevada estabilidad en el preparado y una excelente absorción transdermal de  
25 loxoprofeno.

### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

#### 30 PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

A la vista de las actuales circunstancias arriba descritas, es un objeto de la presente invención proporcionar un emplasto acuoso con contenido en loxoprofeno que tenga una buena estabilidad farmacéutica y una excelente absorción transdermal de loxoprofeno.

35 Como resultado de la búsqueda dedicada a resolver el problema anterior, los autores de la presente invención han descubierto recientemente que podrían proporcionarse emplastos con una buena estabilidad y una excelente absorción transdermal de loxoprofeno al disolver loxoprofeno o una sal del mismo en una base de gel adhesiva que comprende triacetina, de modo que el loxoprofeno se disuelva establemente en la base de gel adhesiva y, así, han completado la presente invención.

#### 40 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Por lo tanto, la realización básica de la presente invención es un emplasto acuoso que comprende loxoprofeno o una sal del mismo y triacetina.

45 Más específicamente, la presente invención proporciona un emplasto acuoso que comprende 0,1 a 5% en peso de loxoprofeno o una sal del mismo, basado en el peso de la base de gel adhesiva, y 0,5 a 5% en peso de triacetina, basado en el peso de la base de gel adhesiva.

50 Incluso más específicamente, la presente invención proporciona un emplasto acuoso que comprende, basado en el peso de la base de gel adhesiva, 0,1 a 5% en peso de loxoprofeno o una sal del mismo, 0,5 a 5% en peso de triacetina, 1 a 30% en peso de un polímero soluble en agua, 0,01 a 5% en peso de un agente reticulante, 10 a 90% en peso de agua purificada y 0 a 20% en peso de un polvo inorgánico.

## EFECTOS DE LA INVENCION

En el emplasto acuoso proporcionado por la presente invención, la mezcla de loxoprofeno o una sal del mismo con una base que comprende triacetina permitió una disolución estable de loxoprofeno en la base de gel adhesiva.

5 Esta solubilidad estable hizo posible proporcionar un emplasto acuoso que tiene una excelente absorción transdermal y una buena estabilidad farmacéutica de loxoprofeno, que no tenían con éxito los emplastos acuosos con contenido en loxoprofeno convencionales.

## 10 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es una gráfica que muestra la cantidad de loxoprofeno que penetra a través de la piel, según se mide por el ensayo de permeación de la piel in vitro en el Ejemplo de Ensayo 1.

## 15 MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Ejemplos de loxoprofeno o sales del mismo que se utilizan como ingredientes activos en los emplastos acuosos de la presente invención incluyen: sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales metálicas tales como sales de aluminio, sales de hierro, sales de zinc, sales de cobre, sales de níquel y sales de cobalto; sales de amonio; sales de amina que incluyen sales orgánicas tales como sales de t-octil-amina, sales de dibencilamina, sales de morfolina, sales de glucosamina, sales de éster alquílico de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de guanidina, sales de dietilamina, sales de trietilamina, sales de dicitohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales de cloroprocaína, sales de procaína, sales de dietanolamina, sales de N-bencil-fenil-  
25 amina, sales de piperazina, sales de tetrametil-amonio y sales de tris(hidroximetil)aminometano; y sales de aminoácidos tales como sales de glicina, sales de lisina, sales de arginina, sales de ornitina, glutamatos y aspartatos. Preferiblemente, se utilizan sales solubles en agua y, más preferiblemente, se utilizan sales de sodio.

La cantidad de loxoprofeno o una sal del mismo contenida en el emplasto acuoso proporcionado por la presente invención no está limitada en tanto que sea posible la formulación, a pesar de que, preferiblemente, la cantidad se encuentra dentro del intervalo de 0,1 a 5% en peso y, más preferiblemente de 0,5 a 2% en peso, basado en el peso de la base de gel adhesiva.

Menos de 0,1% en peso de loxoprofeno o una sal del mismo en el preparado dará como resultado una pequeña absorción transdermal y ningún efecto analgésico o anti-inflamatorio deseado. Por otra parte, no se prefiere más de 5% en peso de loxoprofeno o una sal del mismo en el preparado, ya que provoca problemas tales como su cristalización en el preparado y una disponibilidad farmacéutica reducida del preparado.

Es una característica de la presente invención proporcionar emplastos que tengan una buena estabilidad y una excelente absorción transdermal de loxoprofeno, al disolver loxoprofeno o una sal del mismo en la base de gel adhesiva que comprende triacetina, de modo que el loxoprofeno se disuelve de forma estable en la base de gel adhesiva.

La triacetina actúa como un disolvente para el loxoprofeno o una sal del mismo.

La cantidad de triacetina en la presente invención puede oscilar entre 0,5 y 5% en peso, preferiblemente entre 1 y 2% en peso, basado en el peso de la base de gel adhesiva. Menos de 0,5% en peso de triacetina dará como resultado una disolución insuficiente de loxoprofeno o una sal del mismo en la base de gel adhesiva y no se conseguirá una elevada absorción transdermal. Por otra parte, más de 5% en peso de triacetina ejercerá efectos desfavorables sobre la propiedad física del preparado tal como la base de gel adhesiva que permanece sobre la superficie de la piel después de retirar el emplasto.

En el emplasto acuoso proporcionado por la presente invención se pueden utilizar otras diversas bases utilizadas en emplastos acuosos convencionales, con la condición de que no afecten a otras propiedades del preparado.

Bases de este tipo incluyen, por ejemplo, materiales convencionales, por ejemplo polímeros solubles en agua tales como poliacrilato de sodio, ácido poliacrílico, polímero de carboxi-vinilo, carboximetilcelulosa de sodio, poli(alcohol

vinílico) y gelatina; polialcoholes tales como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol; agentes reticulantes tales como hidróxido de aluminio, sulfato de aluminio y potasio, y glicinato de aluminio; polvos inorgánicos tales como caolín y óxido de titanio; ajustadores del pH tales como ácido cítrico y ácido tartárico; tensioactivos tales como monooleato de polioxietilen-sorbitán, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno, ésteres de glicerol de ácidos grasos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, ésteres de polioxietilen-sorbitán de ácidos grasos, ésteres de polioxietilen-sorbita de ácidos grasos, polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado y polioxietileno-alkil-éteres; y agua purificada.

Además, si es necesario se pueden añadir potenciadores de la absorción, agentes antisépticos, antioxidantes, agentes saboreantes, agentes colorantes.

Se encontró que cada uno de los componentes, particularmente en el emplasto acuoso proporcionado por la presente invención, se mezclaba preferiblemente en la base en la siguiente cantidad: 1 a 30% en peso de un polímero soluble en agua, 1 a 50% en peso de un polialcohol, 0,01 a 5% en peso de un agente reticulante, 10 a 90% en peso de agua purificada y 0 a 20% en peso de un polvo inorgánico.

Se pueden utilizar materiales flexibles tales como telas tejidas, telas no tejidas, películas y láminas, sin limitaciones particulares, como una capa de respaldo para el emplasto acuoso de la presente invención. Por ejemplo, se utilizan telas tejidas o telas no tejidas hechas de fibras tales como rayón, poliésteres, poliolefinas y uretanos o películas polímeras, láminas de espuma, y similares.

De manera especialmente preferida se utilizan capas de respaldo con una elasticidad en cualquier dirección.

Diversas películas plásticas se pueden utilizar como una lámina de liberación para cubrir la superficie de la base de gel adhesiva que sirve como una base adhesiva. Ejemplos de películas de plástico de este tipo pueden incluir películas de polietileno, polipropileno y poliéster, así como las hechas a partir de ellas, someténdolas a un tratamiento de desprendimiento del molde utilizando silicona.

El método para producir el emplasto acuoso proporcionado por la presente invención no está limitado a métodos específicos. Como un ejemplo no limitante, en la realización en la que el loxoprofeno sódico se utiliza como loxoprofeno o una sal del mismo, se puede producir un emplasto acuoso deseado disolviendo el loxoprofeno sódico en agua, añadiendo la disolución a una disolución mixta previamente preparada que consiste en un polialcohol tal como glicerol concentrado, un polímero soluble en agua tal como ácido poliacrílico, un polvo inorgánico, y agua purificada, agitando bien la mezcla, añadiendo luego triacetina a la mezcla, un ajustador del pH, un tensioactivo, un agente reticulante y similares, mezclando de nuevo bien para producir una base de gel adhesiva, esparciendo la base de gel adhesiva obtenida sobre una capa de respaldo y cubriendo la superficie de la base de gel adhesiva con una película de plástico.

El emplasto obtenido de la presente invención se corta en trozos de un tamaño apropiado y se almacena en un recipiente, por ejemplo, un recipiente estanco al aire, según sea necesario.

[Ejemplo]

En lo que sigue, se describirá la presente invención con mayor detalle con referencia a Ejemplos.

A menos que se especifique de otro modo, la cantidad de componentes se muestra en “% en peso” en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos

[Ejemplos 1 a 4]

El emplasto acuoso de la presente invención se produjo de acuerdo con el método anterior para producirle en base a la formulación descrita en la Tabla 1 que figura más abajo.

[Ejemplo Comparativo 1]

Se utilizó Loxonina Pap 100 mg, comercialmente disponible (producida y vendida por Lead Chemical Co., Ltd). La formulación para la Loxonina Pap comercialmente disponible se basa en la descrita en el Documento de Patente 1.

[Ejemplos Comparativos 2 y 3]

Los emplastos acuosos de los Ejemplos Comparativos se produjeron en base a la formulación descrita en la Tabla 1 que figura más abajo mediante el método anterior para producirlos.

5 Un emplasto que no comprende triacetina se produce en el Ejemplo Comparativo 2, y un emplasto que comprende crotamitón en lugar de triacetina se produce en el Ejemplo Comparativo 3.

[Tabla 1]

| Componentes<br>(% en peso)                           | Ejemplos |        |        |        | Ejemplos<br>Comparativos |        |
|--|----------|--------|--------|--------|--------------------------|--------|
|  | 1        | 2      | 3      | 4      | 2                        | 3      |
| Loxoprofeno sódico                                   | 1,134    | 1,134  | 1,134  | 1,134  | 1,134                    | 1,134  |
| Glicerol   | 35       | 35     | 35     | 35     | 35                       | 35     |
| Poliacrilato sódico                                  | 5        | 5      | 5      | 5      | 5                        | 5      |
| Carmelosa sódica                                     | 4        | 4      | 4      | 4      | 4                        | 4      |
| Hidroxipropilcelulosa                                | 1        | 1      | 1      | 1      | 1                        | 1      |
| D-sorbitol   | 14       | 14     | 14     | 14     | 14                       | 14     |
| Edetato disódico                                     | 0,06     | 0,06   | 0,06   | 0,06   | 0,06                     | 0,06   |
| Aminoacetato de dihidroxilaluminio                   | 0,07     | 0,07   | 0,07   | 0,07   | 0,07                     | 0,07   |
| Propilenglicol                                       | 3        | 3      | 3      | 3      | 3                        | 3      |
| Metilparabeno  | 0,1      | 0,1    | 0,1    | 0,1    | 0,1                      | 0,1    |
| Propilparabeno                                       | 0,05     | 0,05   | 0,05   | 0,05   | 0,05                     | 0,05   |
| Ácido tartárico                                      | 0,5      | 0,5    | 0,5    | 0,5    | 0,5                      | 0,5    |
| Triacetina   | 2        | 0,5    | 5      | 2      |                          |        |
| Crotamitón   |          |        |        |        |                          | 2      |
| Disolución acuosa de ácido poliacrílico (al 20%)     | 20       | 20     |        |        |                          |        |
| Disolución de poliacrilato parcialmente neutralizada |          |        | 20     | 20     | 20                       | 20     |
| Agua purificada                                      | 14,086   | 15,586 | 11,086 | 13,086 | 16,086                   | 14,086 |
| Tensioactivo   |          |        |        | 1      |                          |        |
| Total  | 100      | 100    | 100    | 100    | 100                      | 100    |

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de permeación de la piel in vitro de emplastos acuosos con contenido en loxoprofeno

15 Se realizaron ensayos de permeación de la piel in vitro utilizando piel de rata para los emplastos del Ejemplo 1 y los Ejemplos Comparativos 1 a 3.

20 Se extirpó piel del dorso depilado de una rata macho (de raza Wistar, de 7 semanas de edad) y se fijó a una celda de difusión vertical para un ensayo de permeación mantenido a 37°C. A la cara de la córnea de la piel extirpada se aplicaron emplastos de ensayo, y al interior se añadieron 10 mL de solución salina tamponada con fosfato (cara de la capa de la dermis) de la piel extirpada en calidad de disolución receptora. Subsiguientemente, se recogieron muestras de la disolución receptora a lo largo del tiempo, y la cantidad de loxoprofeno que permeaba a través de la piel extirpada se determinó mediante cromatografía líquida.

25 Los resultados se muestran en la Figura 1.

Como se comprende a partir de los resultados mostrados en la Fig. 1, el emplasto del Ejemplo 1 mostraba una permeabilidad de la piel aproximadamente 1,8 veces superior al emplasto del Ejemplo Comparativo 2 que no comprende triacetina.

30 También, el emplasto del Ejemplo 1 mostraba una permeabilidad de la piel aproximadamente 1,7 veces superior al emplasto del Ejemplo Comparativo 3 que comprendía 2% en peso de crotamitón.

Así, se entiende que emplasto de la presente invención muestra una mejor permeabilidad de loxoprofeno en comparación con los emplastos de Ejemplos Comparativos.

5 Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de estabilidad de emplastos acuosos con contenido en loxoprofeno

Los emplastos del Ejemplo 1 y de los Ejemplos Comparativos 2 y 3 se colocaron en bolsas de aluminio, se sellaron herméticamente y se almacenaron durante un mes a 40°C. El cambio de la cantidad de loxoprofeno contenido en cada uno de estos emplastos se determinó mediante cromatografía líquida.

10

Los resultados se muestran en la Tabla 2 que figura más abajo.

Los resultados se expresaron como un porcentaje del peso inicial, ajustándose la cantidad de loxoprofeno contenido en el emplasto al comienzo del almacenamiento en 100%.

15

El signo “\*” indica que cristales de loxoprofeno precipitaban en la base de gel adhesiva.

[Tabla 2]

|                       | Valor inicial | un mes a 40°C |
|-----------------------|---------------|---------------|
| Ejemplo 1             | 100           | 98,3          |
| Ejemplo Comparativo 2 | 100           | 97,7*         |
| Ejemplo Comparativo 3 | 100           | 97,2          |

20

Como se comprende a partir de los resultados mostrados en la Tabla 2, el emplasto del Ejemplo 1 de la presente invención mostraba una mejor estabilidad de loxoprofeno en la base de gel adhesiva que los emplastos de los Ejemplos Comparativos.

25 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Tal como se describe antes, en el emplasto acuoso proporcionado por la presente invención, el loxoprofeno está disuelto de manera estable en la base de gel adhesiva, mezclando el loxoprofeno o una sal del mismo en una base que comprende triacetina. Con ello, se proporcionan emplastos acuosos que tienen una excelente absorción transdermal y una buena estabilidad farmacéutica de loxoprofeno, emplastos acuosos con contenido en loxoprofeno convencionales que no las tenían con éxito.

30

**REIVINDICACIONES**

1.- Un emplasto acuoso que comprende loxoprofeno o una sal del mismo y triacetina.

5 2.- El emplasto acuoso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el loxoprofeno o una sal del mismo está contenido en una cantidad de 0,1 a 5% en peso, basado en el peso de una base de gel adhesiva.

10 3.- El emplasto acuoso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la triacetina está contenida en una cantidad de 0,5 a 5% en peso, basado en el peso de una base de gel adhesiva.

15 4.- El emplasto acuoso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende, en base al peso de una base de gel adhesiva, 0,1 a 5% en peso de loxoprofeno o una sal del mismo, 0,5 a 5% en peso de triacetina, 1 a 30% en peso de un polímero soluble en agua, 0,01 a 5% en peso de un agente reticulante, 10 a 90% en peso de agua purificada y 0 a 20% en peso de un polvo inorgánico.

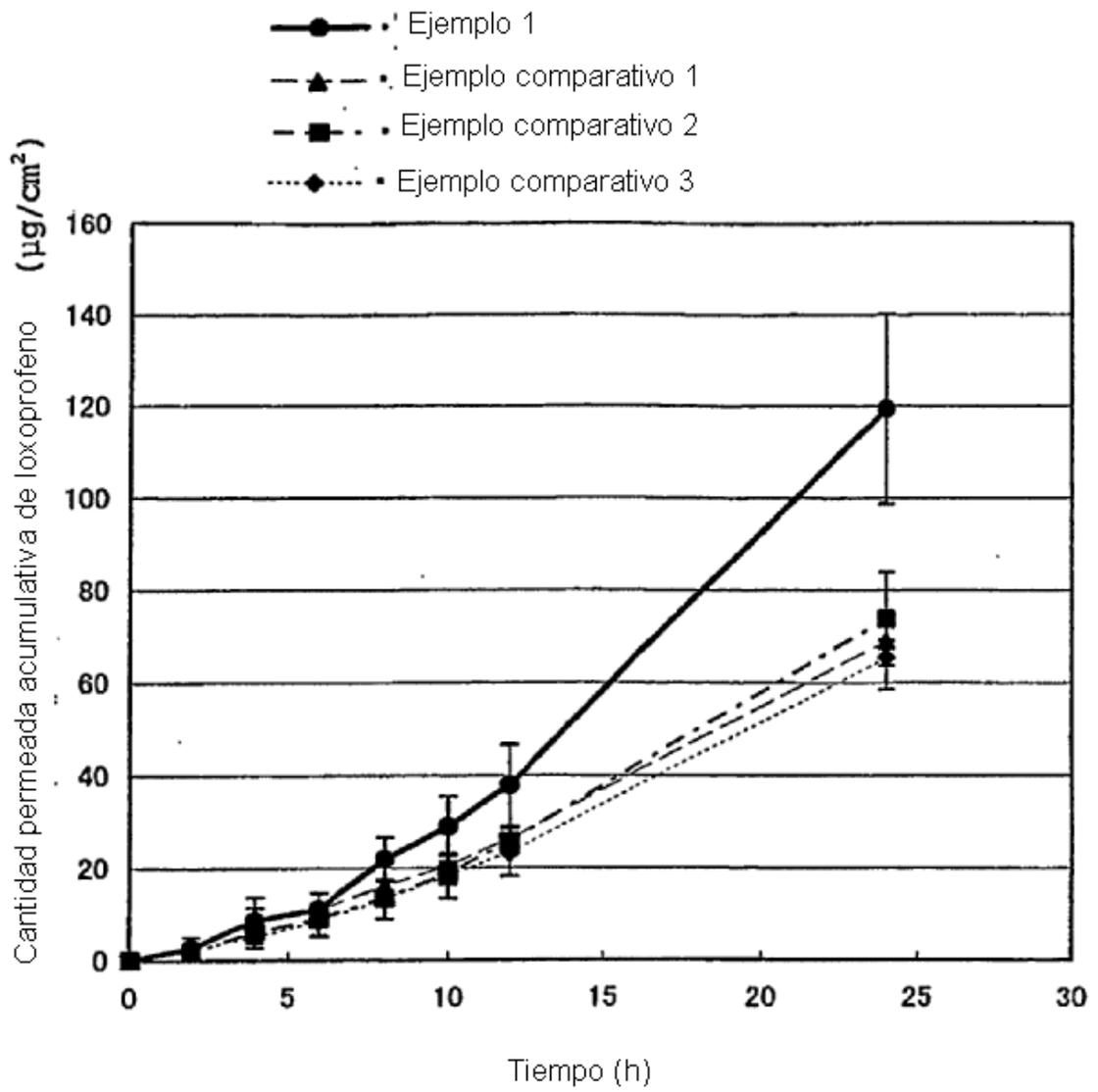


Fig. 1