

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 333**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00978013 .1**

96 Fecha de presentación: **29.11.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1338276**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **Preparación adhesiva para uso externo**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2012

73 Titular/es:
TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.
567, SanbonmatsuOhchi-cho
OKAWA-GUN, KAGAWA 769-2601, JP

72 Inventor/es:
KAWAJI, Toshikuni

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 381 333 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 adhesiva para uso externo.

CAMPO TÉCNICO

- 5 La presente invención se refiere a un emplasto externo que utiliza un material base adhesivo acuoso de tipo termofusible que comprende lanolina y agua como componentes esenciales, y a un proceso de producción del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un emplasto externo que utiliza un material base adhesivo de tipo termofusible que contiene agua que exhibe baja irritación de la piel, en el cual no se produce cristalización de un ingrediente activo en el mismo y tiene biodisponibilidad alta del ingrediente activo.

TÉCNICA ANTERIOR

- 10 Para las preparaciones externas acuosas que contienen agua, se han propuesto hasta ahora ungüentos, lociones, emplastos acuosos, y análogos. Entre estas preparaciones externas, los ungüentos y las lociones se han considerado menos adecuados para administración de un ingrediente activo que contiene en el mismo continuamente y en dosis constantes y se cree también que son inconvenientes dado que pueden pegarse en otro lugar distinto del sitio de aplicación deseado, y pueden en ocasiones ensuciar las prendas de vestir en el momento de administración.

- 15 Adicionalmente, un emplasto acuoso, aunque no esté asociado con estos problemas, presenta una adhesividad baja y requiere por tanto medios de fijación tales como una tira de cinta quirúrgica a fin de que el mismo se mantenga en partes sometidas a flexión tales como codos y rodillas.

- 20 Por otra parte, se han fabricado preparaciones adhesivas no acuosas que utilizan caucho natural o sintético como material base o emplasto que utilizan resina adhesiva de tipo acrilato como material base. Estos tipos de preparaciones presentan una adhesividad fuerte y se cree que resuelven los inconvenientes de los emplastos acuosos.

- 25 Sin embargo, es difícil disolver un ingrediente activo en el material base adhesivo no acuoso cuando dicho ingrediente activo se disuelve difícilmente en polioles, glicoles, y ésteres, que se utilizan comúnmente como disolvente para los emplastos externos. Especialmente, la adición de un fármaco soluble en agua causa muchos problemas tales como la aparición de cristales de los fármacos en el material base, absorción percutánea baja de los fármacos, etcétera, debido a la baja solubilidad de dichos fármacos.

Para resolver estos problemas, se ha propuesto por ejemplo utilizar crotamitón como solubilizador para los fármacos en la Publicación de Patente Japonesa Expuesta al Público No. Hei 4-321624. Sin embargo, ha sido difícil hasta ahora, incluso con ayuda del solubilizador, obtener el material base adhesivo no acuoso que contiene fármacos en una cantidad suficiente para permitir que el mismo ejerza los efectos farmacológicos deseados.

- 30 Dicho sea de paso, en el caso de los emplastos acuosos que contienen un fármaco soluble en agua, el fármaco se solubiliza en el material base adhesivo por ionización con un compuesto amínico orgánico acuoso tal como diisopropanol-amina, cuando el fármaco es un compuesto ácido. Aunque factible, la adopción de esta técnica en la producción de preparaciones adhesivas no acuosas que contienen el fármaco soluble en agua, por ejemplo, adhesivos disolventes, que requieren un proceso de secado, o materiales base adhesivos de tipo termofusible, que requieren exposición a temperatura elevada, puede dar como resultado la evaporación de humedad y por consiguiente cristalización del fármaco en la base adhesiva.
- 35

Puede utilizarse también un agente tensioactivo como componente del material base adhesivo de tipo termofusible a fin de facilitar la mezclado con el agua. Sin embargo, este método puede causar irritación de la piel y por consiguiente no es favorable.

- 40 Aparte de los métodos arriba descritos, se cree que un compuesto de peso molecular alto absorbible en agua o soluble en agua hace posible que el material adhesivo absorba agua. Una desventaja de este método es que la humedad se evapora cuando la temperatura se eleva para fundir el adhesivo subsiguiente en el caso de producción continua. Como resultado, el compuesto de peso molecular alto cristaliza y forma partículas indeseables en la base adhesiva. Además, el agua está rodeada por el compuesto de peso molecular alto que está presente en el material
- 45 base adhesivo, y esto impide la difusión del fármaco, es decir, el ingrediente activo, en la preparación adhesiva y, como resultado, la eficiencia de utilización del fármaco se reduce.

- De acuerdo con ello, es un objetivo de la presente invención proporcionar emplastos externos que utilizan un material base adhesivo acuoso de tipo termofusible que contiene de manera estable el ingrediente activo y exhibe una susceptibilidad de liberación satisfactoria del fármaco con respecto al material base adhesivo, mejorando con ello la biodisponibilidad del fármaco basada en la absorción percutánea.
- 50

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se ha ideado para resolver los problemas descritos anteriormente y proporciona en un aspecto un emplasto externo que utiliza un material base adhesivo acuoso de tipo termofusible que comprende como

componentes esenciales un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina y agua.

5 Más específicamente, la presente invención proporciona un emplasto externo que utiliza el material base adhesivo acuoso mencionado anteriormente, en donde un ingrediente activo que debe absorberse percutáneamente está contenido en dicho material base adhesivo.

En una realización preferida de la presente invención, el emplasto externo contiene agua en una cantidad de 0,1 a 30%.

10 En resumen, lo que es característico de la presente invención reside en el contenido de un fármaco acuosoluble en el material base adhesivo de tipo termofusible que contiene un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina y agua como componentes esenciales. El emplasto que utiliza dicho material base adhesivo acuoso de tipo termofusible tiene una estabilidad del fármaco mejorada así como susceptibilidad de liberación del fármaco mejorada a lo largo del tiempo y por consiguiente resuelve los inconvenientes de la técnica convencional mencionados anteriormente.

MODO ÓPTIMO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION

15 A continuación se describirá en detalle un emplasto externo de acuerdo con la presente invención, poniendo énfasis en los tipos y cantidades de los componentes contenidos.

20 La lanolina para uso en el emplasto de la presente invención, se denomina también "grasa de lana" y se purifica y recoge cuando las secreciones de las ovejas se eliminan de la lana por lavado. La lanolina es una grasa de colesterol que no pierde su viscosidad semejante a un ungüento incluso cuando se le añade una cantidad de agua de dos a tres veces mayor y es fácilmente soluble en éter, cloroformo, éter de petróleo, bencina, o análogos.

Lo que es característico del emplasto de la presente invención reside en el uso de lanolina como componente del material base adhesivo para el emplasto.

25 El copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno (al que se hace referencia en lo sucesivo simplemente como "SIS") para uso en el emplasto de la presente invención es un caucho sintético que forma el componente básico del material base adhesivo, y tiene un ratio de estireno/caucho de 14/86. Si bien los materiales base adhesivos que contienen SIS se producen normalmente por fusión a temperaturas de 120 a 160°C, es esencial para el diseño del proceso de producción del material base adhesivo acuoso de tipo termofusible de la presente invención que los componentes se amasen y mezclen a aproximadamente 90°C a fin de permitir la mezclado del agua.

30 Por tanto, se prefiere que la cantidad de SIS a utilizar sea de 10 a 25% (como se mide en % en peso con respecto al peso total de la preparación adhesiva. La totalidad de los números expresados en porcentajes que aparecen en la descripción que sigue se calculan del mismo modo), más preferiblemente de 15 a 25%. Si la cantidad es menor que 10%, la cohesión del material adhesivo se pierde y tiende a permanecer en la superficie a la que se aplica después que se ha retirado el emplasto. En comparación, si la cantidad excede de 25%, el material base adhesivo se endurece, haciendo difícil el amasado y la mezclado del material base adhesivo. Como resultado, la adhesión del material base se reduce.

La resina de adhesión para uso en el emplasto de la presente invención puede ser cualquiera de los materiales resínicos siguientes tales como resinas aromáticas, resinas alifáticas, resinas de petróleo alicíclicas, resinas de colofonia, resinas de ésteres de colofonia y resinas terpénicas.

40 La cantidad de la resina adhesiva a utilizar es preferiblemente de 15 a 35%, y más preferiblemente de 20 a 30%. Si la cantidad es menor que 15%, el material base adhesivo apenas puede exhibir adhesión, y la cohesión del material base adhesivo se reduce. Como resultado, el material base tiende a mantenerse en la superficie a la que se aplica después que se ha retirado el emplasto. En comparación, si la cantidad excede en 35%, el material base adhesivo se vuelve duro, haciendo difíciles el amasado y la mezclado del adhesivo. Como resultado, se reduce la adhesividad del material base.

45 El antioxidante para uso en el emplasto de la presente invención se incorpora para el propósito de prevenir que el material base adhesivo sufra deterioro debido a oxidación durante la mezclado y el almacenamiento del material base adhesivo. Ejemplos del antioxidante incluyen dibutilhidroxitolueno, pentaeritritil-tetraquis[3-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxifenil)]propionato, y acetato de tocoferol. Preferiblemente estos antioxidantes se añaden en una cantidad de 0,1 a 2%.

50 La lanolina se utiliza para servir no sólo con objeto de retener la humedad en el material base adhesivo, sino también como ablandador del material base adhesivo. La cantidad de lanolina a utilizar se determina basándose en el balance entre la cantidad de agua y las cantidades de otros aceites y grasas y los ablandadores tales como cauchos líquidos. Preferiblemente, la cantidad de lanolina es de 5 a 40%, y más preferiblemente de 10 a 30%. La lanolina obtenida en una cantidad menor que 5% es insuficiente para una retención estable del agua, mientras que cuando

está contenida en una cantidad mayor que 40%, hace que el material base adhesivo se vuelva desfavorablemente pegajoso.

5 El agua está contenida para los propósitos de disolver un fármaco, es decir, un ingrediente activo y proporcionar al material base una sensación de "efecto refrescante". La cantidad de agua se determina basándose en el balance entre la cantidad del ingrediente activo y la cantidad de lanolina, y es preferiblemente de 0,1 a 30% y más preferiblemente de 0,3 a 20%. Si la cantidad de agua es menor que 0,1%, se hace difícil no sólo disolver el fármaco en el material base, sino también proporcionar el "efecto refrescante" al emplasto. En comparación, la preparación adhesiva puede tener difícilmente las propiedades requeridas si la cantidad de agua excede de 30%.

10 Los fármacos a utilizar en el emplasto externo de la presente invención pueden ser fármacos absorbibles percutáneamente y solubles en agua, y no se limitan a dichos fármacos. Ejemplos incluyen analgésicos y antiinflamatorios, depresores, diuréticos, anti-alérgicos, anti-asmáticos, vasodilatadores coronarios, broncodilatadores, α -bloqueadores y análogos.

15 Ejemplos de fármacos analgésicos y anti-inflamatorios pueden incluir salicilato de metilo, salicilato de glicol, indometacina, quetoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, diclofenaco sódico, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ibufenaco, acrofenaco, loxoprofeno, piroxicam, naproxeno, oxaprozina, sulindac, felbinac (ácido 4-bifenilil-acético; al que se hace referencia en lo sucesivo simplemente como "BPAA"), y análogos.

Ejemplos de depresores pueden incluir clonidina, hidrocloreto de clonidina, atenolol, propranolol, hidrocloreto de propranolol, hidrocloreto de nicardipina, bupranolol, tartrato de metoprolol, captopril, indenolol, nifedipina, y análogos.

20 Adicionalmente, ejemplos de diuréticos pueden incluir acetazolamida, canrenoato de potasio, clortalidona, espironolactona, tricloremetiazida, flosemida, hidrocloreto de furosemida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, y análogos.

Ejemplos de antialérgicos pueden incluir hidrocloreto de difenhidramina, hidrocloreto de ciproheptadina, hidrocloreto de homoclorcilizina, fumarato de clemastina, maleato de clorfeniramina, mequitazina, y análogos.

25 Ejemplos de anti-asmáticos (antitusígenos) pueden incluir hidrocloreto de efedrina, hidrocloreto de metilefedrina, citrato de pentoxiverina, hidrobromuro de dextrometorfano, sulfato de terbutalina, hidrocloreto de isoprenalina, y análogos.

Ejemplos de vasodilatadores coronarios pueden incluir nitroglicerina, nitroglicol, nitrato de isosorbida, dipiridamol, molisidomina, y análogos, y ejemplos de broncodilatadores pueden incluir hidrocloreto de trimetquinol, hidrocloreto de procaterol, hidrocloreto de mabuterol, sulfato de salbutamol, teofilina, tulobuterol y análogos.

30 El emplasto de la presente invención puede contener opcionalmente un mejorador de la absorción farmacéuticamente aceptable, refrigerante, conservante, bactericida, pigmento y otros agentes farmacéuticamente aceptables en caso deseado.

Utilizando los componentes adhesivos arriba descritos, el emplasto externo de la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, por el proceso siguiente.

35 Por ejemplo, SIS, la resina adhesiva, el antioxidante, la lanolina, y el ablandador se funden, mezclan, y amasan en una amasadora calentada a aproximadamente 150°C a fin de obtener el material base adhesivo, que se enfría luego a 90°C por medio de aire o agua.

40 Subsiguientemente, se añade gradualmente con agitación al material base adhesivo agua caliente, junto con una solución (acuosa) del fármaco que sirve como la solución del ingrediente activo. El material base adhesivo resultante se aplica sobre el revestimiento hasta un espesor determinado, y se estratifica luego con el respaldo. A continuación, el respaldo así obtenido se corta al tamaño deseado para producir el emplasto de la presente invención.

Alternativamente, el material base adhesivo puede prepararse en un recipiente separado y guardarse en forma de bloques. Una cantidad requerida de las formas de bloques se funde luego a aproximadamente 90°C y se mezcla con agua y la solución del ingrediente activo.

45 Si la temperatura del material base adhesivo excede de 100°C durante la adición de la solución acuosa del ingrediente activo y agua, el agua llega a hervir y se evapora, y como resultado, la cantidad de agua en el emplasto se reduce significativamente. En comparación, si la temperatura es menor que 80°C, el material base adhesivo se vuelve tan viscoso que es difícil agitar la mixtura durante la adición de la solución acuosa del ingrediente activo. Esto impide la dispersión uniforme del ingrediente activo.

50 EJEMPLOS

La presente invención se ilustrará adicionalmente por los ejemplos que siguen. Debe entenderse que la presente invención no está limitada a estos ejemplos. Pueden suprimirse, añadirse, o sustituirse detalles cuando ello se considere apropiado, con tal que no se cambien las actividades farmacológicas del emplasto de la presente invención.

Dichos cambios están abarcados también dentro del alcance técnico de la presente invención. Así pues, la temperatura en la adición y la mezcladura de la solución acuosa tiene que ser de 80 a 100°C.

Ejemplos 1 a 5

5 Se utilizó como ingrediente activo de estos ejemplos BPAA, un fármaco analgésico y anti-inflamatorio. Se prepararon materiales base adhesivos con las formulaciones que se muestran a continuación en la Tabla 1.

Se utilizó una hoja de film poliéster tratada con silicona para servir como revestimiento, y se utilizó una pieza de tela hecha de fibra poliéster para servir como respaldo para cada material base adhesivo. La cantidad de cada material base adhesivo aplicada en forma de capa era 100 g/m².

Tabla 1: Formulaciones de material base adhesivo de los ejemplos 1 a 5

Materiales	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
SIS	14,0	18,0	16,0	17,0	16,0
Resina de petróleo alicíclica saturada	25,0	-	-	-	-
Resina de éster de colofonia	-	22,0	-	-	-
Resina terpénica	-	-	24,0	25,0	24,0
Polibuteno	-	-	7,0	19,0	6,0
Aceite de parafina	13,0	6,0	17,0	8,0	-
Polietilenglicol-400	-	-	10,0	5,0	-
Dibutilhidroxitolueno	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Lanolina	24,0	25,0	10,0	10,0	25,0
Agua purificada	9,0	9,0	1,0	1,0	9,0
Agua purificada (disolvente para el BPAA)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Diisopropanolamina	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0
Crotamitón	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
BPAA	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
1-mentol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Miristato de isopropilo	-	5,0	-	-	-

10

Ejemplos Comparativos 1 a 4

Como Ejemplos Comparativos, se prepararon emplastos externos que utilizaban material base adhesivo anhidro de tipo termofusible y adhesivos de ésteres de ácido acrílico disponibles comercialmente. La formulación para cada Ejemplo Comparativo se muestra a continuación en la Tabla 2.

15

Tabla 2: Formulaciones de material base adhesivo para los Ejemplos Comparativos (Comp. 1 a 4)

Materiales	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4
SIS	18,0	20,0	-	-
Resina terpénica	29,0	31,0	-	-
Polibuteno	15,0	15,0	-	-
Aceite de parafina	9,0	15,0	-	-
Polietilenglicol-400	5,0	5,0	5,0	5,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0	1,0	-	-
Adhesivo acrílico A *1	-	-	72,0	-
Adhesivo acrílico B *2	-	-	-	72,0
Lanolina	10,0	-	10,0	10,0
Diisopropanolamina	5,0	5,0	5,0	5,0
Crotamitón	2,5	2,5	2,5	2,5
BPAA	5,0	5,0	5,0	5,0
1-mentol	0,5	0,5	0,5	0,5

*1: Copolímero acrilato de 2-etilhexilo/acetato de vinilo (disponible comercialmente)

*2: Copolímero acrilato de 2-etilhexilo/vinil-pirrolidona (disponible comercialmente)

Ejemplo de Test 1: Test de Permeabilidad del Fármaco

20

Utilizando un emplasto acuoso de BPAA (cataplasma) disponible comercialmente como control, se testaron los emplastos preparados anteriormente de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos respecto a la aptitud para permear el componente fármaco en los tests de permeabilidad de la piel *in vitro*.

Métodos:

Utilizando un escalpelo y tijeras, se cortó un trozo de piel abdominal de una rata lampiña y se montó en una celda de difusión Franz dispuesta verticalmente con el compartimento receptor lleno con solución salina. Se hizo circular agua caliente con una temperatura de aproximadamente 35°C a través de la camisa de la celda.

- 5 Los emplastos preparados anteriormente se aplicaron cada uno a la piel de rata lampiña, y la solución receptora se muestreó a lo largo del tiempo para cada emplasto. Se determinó por HPLC la cantidad del fármaco permeada en 24 horas.

Resultados:

- 10 Los resultados de los tests se muestran en la Tabla 3. Para el emplasto acuoso de BPAA disponible comercialmente (cataplasma) que servía como control, la cantidad del fármaco permeada era 66,0 µg/cm².

Tabla 3: Resultados del test de permeabilidad de la piel de rata

Emplasto No.	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Cantidad permeada µg/cm ²	58,2	74,6	62,4	81,5	65,8
Emplasto No.	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4	Comp. 5
Cantidad permeada µg/cm ²	29,8	21,5	43,7	31,6	

- 15 Como puede verse por los resultados de la Tabla 3 anteriores, el emplasto de los Ejemplos de la presente invención exhibía en todos los casos mayor permeabilidad de la piel que el emplasto de los Ejemplos Comparativos. Esto indica que el emplasto de la presente invención tiene una susceptibilidad de liberación del fármaco incrementada.

Ejemplo de Test 2: Test de Estabilidad

Los emplastos de los Ejemplos y Ejemplos Comparativos preparados anteriormente se pusieron cada uno en una bolsa de polietileno-aluminio, se guardaron durante 6 meses a 40°C, y se examinaron luego respecto a la presencia de deposición de cristales.

- 20 No se observó deposición alguna de cristales en los emplastos de los Ejemplos, mientras que se formaban cristales en los emplastos de los Ejemplos Comparativos ya al cabo de 1 mes, haciendo que los emplastos se mantuvieran pegados al revestimiento y reduciendo significativamente la adhesión. No se observó disminución alguna en la cantidad del ingrediente activo (BPAA) en ninguna de las preparaciones.

- 25 La presencia o ausencia de deposición de cristales en los emplastos observados después del periodo de almacenamiento se demostró en las Tablas 4 y 5, con los resultados de fuerza de adhesión de los emplastos.

La fuerza de adhesión (unidad = g/25 mm) se midió por despegado del emplasto de una placa de Bakelita en ángulos de 180°.

Tabla 4: Resultados del test de estabilidad (Ejemplos 1 a 5)

		Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
Inicial (después de la producción)	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza de adhesión	780	890	540	690	750
40°C 1 mes	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza de adhesión	750	870	610	710	770
40°C 3 meses	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza de adhesión	760	890	590	680	730
40°C 6 meses	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza de adhesión	740	790	620	690	750

Tabla 5: Resultados del test de estabilidad (Ejemplos Comparativos 1 a 4)

		Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4
Inicial (después de la producción)	Cristal	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	Fuerza de adhesión	2340	1780	2540	1520
40°C 1 mes	Cristal	Formado	Formado	Formado	Formado
	Fuerza de adhesión	1580	320	410	280
40°C 3 meses	Cristal	Formado	Formado	Formado	Formado
	Fuerza de adhesión	1460	380	340	250
40°C 6 meses	Cristal	Formado	Formado	Formado	Formado
	Fuerza de adhesión	1390	350	390	280

Ejemplos 6 y 7

Emplasto externo que contiene sulfato de salbutamol e hidrocloreto de propranolol

- 5 Se utilizaron sulfato de salbutamol como broncodilatador, e hidrocloreto de propranolol como α -bloqueador para tratamiento de la angina para el ingrediente activo de estos ejemplos. Se prepararon materiales base adhesivos con las formulaciones que se muestran a continuación en la Tabla 6.

Se utilizó una hoja de film poliéster tratada con silicona para servir como revestimiento, y se empleó una pieza de tela hecha de fibra poliéster para servir como respaldo para cada material base adhesivo. La cantidad de cada material base adhesivo aplicada en forma de capa era 100 g/m².

10

Tabla 6: Formulaciones de material base adhesivo de los Ejemplos 6 y 7

Materiales	Ej.1	Ej. 2
SIS	22,0	20,0
Resina de petróleo alicíclica saturada	25,0	25,0
Polibuteno	8,0	7,0
Lanolina	20,0	250
Polietilenglicol-400	3,0	3,0
Crotamitón	2,0	2,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0	1,0
Sebacato de dietilo	3,0	-
Ácido oleico	-	1,0
Agua purificada	10,0	10,0
Sulfato de salbutamol (ingrediente activo)	6,0	-
Hidrocloreto de propranolol (ingrediente activo)	-	6,0

Ejemplo de test 3: Test de Permeabilidad del Fármaco

- 15 Los emplastos de los Ejemplos 6 y 7 arriba preparados se testaron respecto a la capacidad para permear el componente fármaco en los tests de permeabilidad de la piel *in vitro*.

Métodos:

- 20 Utilizando un escalpelo y tijeras, se cortó una pieza de piel abdominal de una rata lampiña (6 ratas para cada grupo) y se montó en una celda de difusión Franz dispuesta verticalmente con el compartimento receptor lleno con solución salina. Se hizo circular agua caliente con una temperatura de aproximadamente 35°C a través de la camisa de la celda.

Los emplastos arriba preparados se aplicaron cada uno a la piel de rata lampiña, y la solución receptora se muestreó a lo largo del tiempo para cada emplasto. Se determinó por HPLC la cantidad del fármaco permeada al cabo de 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración.

Resultados:

- 25 Los resultados de los tests se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados del test de permeabilidad de la piel de rata

Test de permeabilidad de la piel de la rata para el emplasto que contiene sulfato de salbutamol (Ejemplo 6)						
Cantidad de fármaco permeada en cada tiempo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)						
Tiempo	0	2	4	6	8	24
Cantidad	0	2,17	3,18	5,56	7,29	20,9
Test de permeabilidad de la piel de la rata para el emplasto que contiene hidrocloreuro de propranolol (Ejemplo 7)						
Cantidad de fármaco permeada en cada tiempo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)						
Tiempo	0	2	4	6	8	24
Cantidad	0	2,41	9,84	19,27	25,82	59,76

Como puede verse por los resultados de la Tabla 7 anterior, el emplasto de los Ejemplos de la presente invención exhibía en todos los casos mayor permeabilidad de la piel y susceptibilidad de liberación del fármaco satisfactoria.

5 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Como se ha mencionado arriba, el emplasto externo de la presente invención, que utiliza un material base adhesivo acuoso de tipo termofusible que comprende como componentes esenciales un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina y agua, es ventajoso debido a que exhibe una estabilidad satisfactoria del fármaco y una susceptibilidad de liberación del fármaco satisfactoria a lo largo del tiempo y la adhesión del emplasto no disminuye a lo largo del tiempo.

10

REIVINDICACIONES

1. Un emplasto externo que utiliza un material base adhesivo acuoso de tipo termofusible, que comprende un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina y agua, en ausencia de un compuesto de peso molecular alto absorbible en agua o soluble en agua.
- 5 2. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el agua está presente en un intervalo de 0,1 a 30%.
3. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual el ingrediente activo a absorber percutáneamente está contenido en el material base adhesivo acuoso de tipo termofusible.
- 10 4. El emplasto externo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el cual el copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno está presente en una cantidad de 10 a 25% en peso.
5. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno está presente en una cantidad de 15 a 25% en peso.
- 15 6. El emplasto externo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la resina adhesiva se selecciona del grupo constituido por resinas aromáticas, resinas alifáticas, resinas de petróleo alicíclicas, resinas de colofonia, resinas de ésteres de colofonia y resinas terpénicas.
7. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual la resina adhesiva está presente en una cantidad de 15 a 35% en peso.
8. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual la resina adhesiva está presente en una cantidad de 20 a 30% en peso.
- 20 9. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el antioxidante se selecciona del grupo constituido por dibutilhidroxitolueno, pentaeritritil-tetraquis[3-(3,5-di-*t*-butil-4-hidroxifenil)]propionato, y acetato de tocoferol.
10. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 9, en el cual el antioxidante está presente en una cantidad de 0,1 a 2% en peso.
- 25 11. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la lanolina está presente en una cantidad de 5 a 40% en peso.
12. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual la lanolina está presente en una cantidad de 10 a 30% en peso.
13. El emplasto externo de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual el agua está presente en una cantidad de 0,3 a 20% en peso.
- 30 14. Un proceso para producir un material base adhesivo acuoso de tipo termofusible de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende fundir y amasar ingredientes que comprenden un copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, una resina adhesiva, un antioxidante, lanolina y agua a una temperatura de 80-100°C.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual dichos copolímero de bloques estireno-isopreno-estireno, resina adhesiva, antioxidante, lanolina y agua se amasan a una temperatura de aproximadamente 90°C.