

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 737**

51 Int. Cl.:
A61K 47/18 (2006.01) **A61K 47/02** (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) **A61K 47/14** (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) **A61K 47/32** (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) **A61K 47/34** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05806192 .0**
96 Fecha de presentación: **09.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1806151**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Fármaco para uso externo y parche adhesivo**

30 Prioridad:
10.11.2004 JP 2004326951

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.07.2012

73 Titular/es:
HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
408, Tashiro-Daikan-Machi Tosu-shi
Saga 841-0017, JP

72 Inventor/es:
WAKAMATSU, Masato;
SAEKI, Masakazu y
YOSHINAGA, Takaaki

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

ES 2 385 737 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

Fármaco para uso externo y parche adhesivo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación externa y un parche adhesivo que comprende componentes farmacológicos activos tales como fármacos antiinflamatorios como principios activos.

Antecedentes de la técnica

10 Las preparaciones externas que comprenden fármacos antiinflamatorios tales como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos como principios activos conocidas hasta la fecha incluyen un parche adhesivo que contiene indometacina y L-mentol, en combinación con un componente tal como polioxialquilenglicol como componente reductor de irritación de la piel (documento de patente 1), y un parche adhesivo que emplea un esparadrapo que contiene indometacina o similares y se controla a un pH específico (documento de patente 2).

15 También se conocen ejemplos de uso de sales de ácido edético como conservantes y similares en preparaciones acuosas y no acuosas (documentos de patente 3 a 8). También se conoce una composición de emulsificación de aceite en agua que tiene una composición que no contiene sustancialmente sal de ácido edético, para una irritación de la piel reducida (documento de patente 9).

[Documento de patente 1] Publicación de patente japonesa n.º 3542814

[Documento de patente 2] Publicación de patente pendiente de examen japonesa HEI n.º 10-158165

[Documento de patente 3] Publicación de patente pendiente de examen japonesa n.º 2002-212105

[Documento de patente 4] Publicación de patente pendiente de examen japonesa n.º 2003-250829

20 [Documento de patente 5] Solicitud de PCT WO 01/28531

[Documento de patente 6] Solicitud de patente europea n.º 0510210

[Documento de patente 7] Solicitud de PCT WO 00/03698

[Documento de patente 8] Solicitud de PCT WO 02/056808

[Documento de patente 9] Publicación de patente pendiente de examen japonesa n.º 2003-081759

25 **Descripción de la invención**

Problemas que van a resolverse por la invención

30 Se han asociado preparaciones externas convencionales que contienen componentes farmacológicos activos tales como fármacos antiinflamatorios, sin embargo, con inconvenientes que incluyen erupciones cutáneas tales como enrojecimiento o edema debido a irritación por los propios componentes farmacológicos activos. El contacto con la piel prolongado por parches adhesivos que contienen altas concentraciones de principios activos ha sido una causa observada de erupción cutánea.

Por tanto un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación externa que comprende un componente farmacológico activo tal como un fármaco antiinflamatorio como principio activo, mediante el cual puede prevenirse de manera adecuada la erupción cutánea.

35 **Medios para resolver los problemas**

Como resultado de mucha investigación concienzuda dirigida hacia la resolución de los problemas descritos anteriormente, los presentes inventores han encontrado que las sales de ácido edético son eficaces como agentes reductores de irritación de la piel en preparaciones externas que contienen componentes farmacológicos activos tales como fármacos antiinflamatorios, y la presente invención se ha completado basándose en este hallazgo.

40 Específicamente, la preparación externa de la invención se caracteriza por contener: un componente farmacológico activo; una sal de ácido edético; y no contener sustancialmente agua.

45 La preparación externa de la invención combina un componente farmacológico activo tal como un fármaco antiinflamatorio con una sal de ácido edético como un agente reductor de irritación de la piel, para prevenir de manera adecuada la erupción cutánea cuando se aplica sobre la piel. Al no contener sustancialmente agua, generalmente se inhibe la cristalización o precipitación de componentes farmacológicos activos poco solubles en agua, mejorando así la vida útil de la preparación externa mientras que también se permite una concentración superior de los componentes farmacológicos activos en la preparación externa. El componente farmacológico activo

es preferiblemente un fármaco antiinflamatorio.

La sal de ácido edético es preferiblemente una o más seleccionada del grupo que consiste en ededato de disodio, ededato de trisodio y ededato de tetrasodio, desde el punto de vista de lograr un efecto particularmente fuerte de reducción de irritación de la piel.

- 5 La preparación externa de la invención contiene preferiblemente la sal de ácido edético a del 0,01 al 2% en peso basándose en el peso total, con el fin de prevenir de manera más eficaz la erupción cutánea.

10 El fármaco antiinflamatorio es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiirreumáticos modificadores de la enfermedad y bloqueantes de citocina. El analgésico antiinflamatorio no esteroideo es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en indometacina, ketoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, felbinaco, ibuprofeno, suprofeno, tiaprofeno, loxoprofeno, celecoxib, rofecoxib, meloxicam y valdecoxib. La preparación externa de la invención es particularmente útil cuando se usan estos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

15 La preparación externa de la invención preferiblemente comprende además cualquiera, o ambos, de un éster de ácido graso de poliglicerina y/o hidróxido de aluminio. Esto aumentará adicionalmente el efecto de la reducción de irritación de la piel mediante un efecto sinérgico con la sal de ácido edético.

20 La preparación externa de la invención preferiblemente comprende además una base para la disolución o dispersión del componente farmacológico activo y éster de ácido graso de poliglicerina. La base contiene preferiblemente una o más sustancias seleccionadas del grupo que consiste en caucho natural, caucho de isopreno sintético, poliisobutileno, poli(vinil éter), poliuretano, poliisopreno, polibutadieno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopreno, copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, adhesivos sensibles a la presión acrílicos y adhesivos sensibles a la presión a base de silicona. Esto puede conferir suficiente adhesión a la preparación externa para una unión prolongada.

25 La invención proporciona además un parche adhesivo que comprende: una capa de adhesivo sensible a la presión que incluye la preparación externa; y un soporte que porta la capa de adhesivo sensible a la presión. La preparación externa de la invención es particularmente útil para un parche adhesivo debido a que un parche adhesivo está habitualmente en contacto con áreas afectadas durante periodos prolongados y tiende a provocar erupción cutánea.

Efecto de la invención

30 Según la presente invención se proporciona una preparación externa no acuosa que comprende un componente farmacológico activo tal como un fármaco antiinflamatorio como principio activo, mediante el cual puede inhibirse de manera adecuada la erupción cutánea.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización del parche adhesivo de la invención.

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de edema de pie por carragenano llevada a cabo para los ejemplos.

35 La figura 3 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de dolor de pie por inflamación por levaduras llevada a cabo para los ejemplos.

Explicación de los símbolos

1: Parche adhesivo, 2: soporte, 3: capa de adhesivo sensible a la presión, 4: revestimiento antiadherente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

40 Ahora se describirán en detalle realizaciones preferidas de la invención.

45 La preparación externa de la invención se caracteriza porque comprende al menos un componente farmacológico activo y una sal de ácido edético. El componente farmacológico activo es preferiblemente un fármaco antiinflamatorio, y como fármacos antiinflamatorios pueden mencionarse analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), bloqueantes de citocina y similares. Como componentes farmacológicamente activos adecuados distintos de fármacos antiinflamatorios pueden mencionarse vasodilatadores, fármacos antiarrítmicos, agentes antihipertensores, expectorantes antitusivos, fármacos antidemencia, fármacos ansiolíticos, agentes de tratamiento de disuria, antidepresivos, fármacos contra neurosis, fármacos antiplaquetarios, agentes antivirales, agentes antitumorales, anestésicos locales, agentes hormonales, antihistamínicos, anticoagulantes, fármacos antiespásticos, anestésicos generales, 50 hipnótico/analgésicos, agentes antiepilépticos, estimulante/analépticos, agentes anticitenósicos, fármacos psiconeuróticos, relajantes del músculo esquelético, agentes del nervio autonómico, fármacos antiparkinsonianos, diuréticos, vasoconstrictores, estimulantes respiratorios, agentes contra úlcera péptica, colagogos, agentes

urogenitales/anales, agentes para enfermedades cutáneas parasitarias, emolientes, vitaminas, agentes antifúngicos, formulaciones inorgánicas, fármacos hemostáticos, fármacos contra enfermedades hepáticas, fármacos para adicciones habituales, agentes de tratamiento de gota, agentes de tratamiento de diabetes, antibióticos, agentes quimioterápicos, narcóticos, auxiliares para dejar de fumar y fármacos contra la angina.

5 Como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos pueden mencionarse ketoprofeno, loxoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, tiaprofeno, indometacina, acemetacina, diclofenaco, felbinaco, sulindaco, etodolaco, tolmetina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, naproxeno, azapropazona, salicilato de metilo, salicilato de glicol, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib y similares, cualquiera de estos puede usarse solo o en combinaciones de diferentes tipos. Se prefieren especialmente entre ellos desde el punto de vista de efectos farmacológicos superiores indometacina, ketoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, felbinaco, ibuprofeno, suprofen, tiaprofeno y loxoprofeno. Como fármacos
10 antirreumáticos modificadores de la enfermedad pueden mencionarse leflunomida y auranofina, y como bloqueantes de citocina pueden mencionarse infliximab, etanercept, adalimumab y anakinra.

Como vasodilatadores pueden mencionarse clorhidrato de diltiazem, tetranitrato de pentaeritritol, nitrato de isosorbida, trapidilo, nicorandilo, lactato de prenilamina, molsidomina, nitrato de aluminio, clorhidrato de tolazolina y nifedipina. Como fármacos antiarrítmicos pueden mencionarse clorhidrato de procainamida, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de propranolol, clorhidrato de alprenolol, atenolol, nadolol, tartrato de metoprolol, ajmalina, disopiramida y clorhidrato de mexiletina. Como agentes antihipertensores pueden mencionarse clorhidrato de ecarazina, indapamida, clorhidrato de clonidina, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de bunitrolol, clorhidrato de labetalol, caproprilo, acetato de guanabenz, mebutamato y sulfato de betanidina. Como expectorantes antitusivos pueden
15 mencionarse citrato de carbetapentano, cloperastina, tanato de oxeladina, clorhidrato de clobutinol, clorhidrato de clofedanol, clorhidrato de noscapina, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de clorprenalina, clorhidrato de metoxifenamina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de clenbuterol y fumarato de ketotifeno. Como fármacos antidemencia pueden mencionarse clorhidrato de donepecilo y similares. Como fármacos ansiolíticos pueden mencionarse citrato de tandospirona y similares. Como agentes de tratamiento de disuria pueden mencionarse clorhidrato de oxibuprocaina y clorhidrato de tamsulosina. Como
20 antidepresivos pueden mencionarse maleato de fluvoxamina, citalopram, fluoxetina, clorhidrato de sertralina y clorhidrato de paroxetina. Como fármacos contra neurosis pueden mencionarse pregabalina y similares. Como fármacos antiplaquetarios pueden mencionarse clorhidrato de sarpogrelato y similares. Como agentes antivirales pueden mencionarse aciclovir y ganciclovir. Como agentes antitumorales pueden mencionarse ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato, tegafur, mitomicina C, clorhidrato de procarbazona, doxilfluridina y ranimustina. Como anestésicos locales pueden mencionarse aminobenzoato de etilo, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de oxibuprocaina y clorhidrato de protocaína. Como agentes hormonales pueden mencionarse propiltiouracilo, tiamazol, acetato de metolonona, estradiol, estriol y progesterona. Como
25 antihistamínicos pueden mencionarse clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, prometazina, clorhidrato de ciproheptadina y clorhidrato de difenilpiralina. Como anticoagulantes pueden mencionarse warfarina potásica y clorhidrato de ticlopidina. Como fármacos antiespásticos pueden mencionarse metilbromuro de atropina y escopolamina. Como anestésicos generales pueden mencionarse tiopental sódico y pentobarbital sódico. Como hipnótico/analgésicos pueden mencionarse bromvalerilurea, amobarbital y fenobarbital. Como agentes antiepilépticos pueden mencionarse fenitonina sódica y similares. Como estimulante/analépticos pueden mencionarse clorhidrato de metanfetamina y similares. Como agentes anticitenósicos pueden mencionarse
30 clorhidrato de difenidol y mesilato de betahistina. Como fármacos psiconeuróticos pueden mencionarse clorhidrato de clorpromazina, tioridazina, meprobamato, clorhidrato de imipramina, clordiazepóxido y diazepam. Como relajantes del músculo esquelético pueden mencionarse clorhidrato de suxametonio y clorhidrato de eperisona. Como agentes del nervio autonómico pueden mencionarse bromuro de neostigmina y clorhidrato de betanecol. Como fármacos antiparkinsonianos pueden mencionarse clorhidrato de amantadina, mesilato de pergolida, mesilato de bromocriptina, ropinirol y selegilina. Como diuréticos pueden mencionarse hidroflumetiazida, isosorbida y furosemida. Como vasoconstrictores pueden mencionarse epinefrina y clorhidrato de fenilefrina. Como estimulantes respiratorios pueden mencionarse bromuro de lobelina, dimorfolamina y clorhidrato de naloxona. Como agentes contra úlcera péptica pueden mencionarse bromuro de glicopirronio, proglumida, clorhidrato de cetraxato, cimetidina y espizofurona. Como colagogos pueden mencionarse ácido ursodesoxicólico y osalmida. Como agentes urogenitales/anales pueden mencionarse hexamina, esparteína, dinoprost y clorhidrato de ritodrina. Como agentes para enfermedades cutáneas parasitarias pueden mencionarse ácido salicílico, ciclopiroxolamina y clorhidrato de coroonazol. Como emolientes pueden mencionarse urea y similares. Como vitaminas pueden mencionarse calcitriol, clorhidrato de tiamina, fosfato sódico de riboflavina, clorhidrato de piridoxina, amida de ácido nicotínico, pantenol y ácido ascórbico. Como agentes antifúngicos pueden mencionarse bifonazol, clotrimazol, tioconazol, miconazol, econazol, isoconazol, itraconazol, sulconazol, oxiconazol, omoconazol, croconazol, ketoconazol, neticonazol, lanconazol, fluconazol, terbinafina, naftifina, butenafina y amorolfina. Como formulaciones inorgánicas pueden mencionarse clorhidrato de calcio, yoduro de potasio y yoduro de sodio. Como fármacos hemostáticos pueden mencionarse etamsilato y similares. Como fármacos contra enfermedades hepáticas pueden mencionarse tiopronina y similares. Como fármacos para adicciones habituales pueden mencionarse cianamida y similares. Como agentes de tratamiento de gota pueden mencionarse colchicina, probenecid y sulfipirazona. Como agentes de tratamiento de diabetes pueden mencionarse tolbutamida, clorpropamida, glimidina sódica, glipizol, clorhidrato de buformina e insulina. Como antibióticos pueden mencionarse bencilpenicilina potásica, propicilina potásica, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, clorhidrato de bacampicilina, carbenicilina sódica, cefaloridina, cefoxitina
35
40
45
50
55
60

- 5 sódica, eritromicina, cloramfenicol, tetraciclina, sulfato de kanamicina y cicloserina. Como agentes quimioterápicos pueden mencionarse isocianuro, pirazinamida y etionamida. Como narcóticos pueden mencionarse clorhidrato de morfina, fosfato de codeína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de petidina y citrato de fentanilo. Como auxiliares para dejar de fumar pueden mencionarse nicotina y similares. Como fármacos contra la angina pueden mencionarse nitroglicerina y similares.
- Los componentes farmacológicamente activos indicados anteriormente como ejemplos que son formas libres de compuestos también pueden usarse como sales farmacéuticamente aceptables. Además, aquellos indicados como sales pueden usarse en sus correspondientes formas libres farmacéuticamente aceptables o como otras sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 Como sales de ácido edético se prefieren una o más seleccionadas del grupo que consiste en ededato de disodio, ededato de trisodio y ededato de tetrasodio.
- Desde el punto de vista del efecto de reducción de irritación de la piel, el contenido de sales de ácido edético en la preparación externa es preferiblemente del 0,01 al 5% en peso y más preferiblemente del 1 al 3% en peso basándose en el peso total.
- 15 La preparación externa de la invención preferiblemente comprende además un éster de ácido graso de poliglicerina, hidróxido de aluminio o similares. El efecto sinérgico de éstos con la sal de ácido edético puede aumentar además el efecto de prevención de erupción cutánea.
- El éster de ácido graso de poliglicerina tiene un valor de HLB preferiblemente no superior a 9 y más preferiblemente no superior a 7. El valor de HLB también es preferiblemente de 2 o superior.
- 20 El éster de ácido graso de poliglicerina también es preferiblemente un éster de una poliglicerina con un grado de polimerización promedio de 2 a 14 y un ácido graso saturado o insaturado C8-24. Para irritación de la piel adicionalmente reducida, el grado de polimerización promedio de la poliglicerina es más preferiblemente de 8 a 10 y el número de átomos de carbono del ácido graso saturado o insaturado es más preferiblemente de 18 a 22.
- 25 El éster de ácido graso de poliglicerina puede formarse mediante la unión de éster entre una poliglicerina y un producto de condensación de ácidos grasos que contienen grupo hidroxilo. Como ácidos grasos que contienen grupo hidroxilo pueden mencionarse ácido ricinoleico y similares, y el producto de la unión de éster entre una poliglicerina y el producto de condensación obtenido mediante condensación de dos moléculas de ácido ricinoleico mediante la unión de éster puede usarse de manera adecuada como el éster de ácido graso de poliglicerina.
- 30 Un éster de ácido graso de poliglicerina de este tipo puede obtenerse mediante un procedimiento conocido en la técnica convencional tal como esterificación de poliglicerina y de ácido graso, y también hay productos comerciales disponibles.
- El contenido en éster de ácido graso de poliglicerina en la preparación externa es preferiblemente del 0,01 al 10% en peso y más preferiblemente del 1 al 3% en peso. Si el contenido en éster de ácido graso de poliglicerina es inferior al 0,01% en peso o superior al 10% en peso, el efecto de la prevención de erupción cutánea tenderá a reducirse.
- 35 Cuando se usa hidróxido de aluminio, por otro lado, el contenido es preferiblemente del 0,01 al 10% en peso basándose en el peso total, desde el punto de vista del efecto de reducción de irritación de la piel.
- 40 La preparación externa de la invención es una preparación externa a base de aceite que no contiene sustancialmente agua. Si la preparación externa no contiene sustancialmente agua, la precipitación de componentes farmacológicos activos poco solubles en agua (especialmente fármacos antiinflamatorios) se inhibirá, estabilizando de ese modo las propiedades de la preparación externa. La expresión "no contiene sustancialmente agua" tal como se usa en el presente documento significa que la preparación externa está compuesta esencialmente por componentes no acuosos. Sin embargo, la preparación externa puede contener en cantidad de traza, agua derivada de los materiales de partida o del entorno de producción, siempre que no haya inhibición sobre el efecto de la invención de prevenir erupción cutánea. Más específicamente, el contenido en agua de la preparación externa es preferiblemente no superior al 1,0% en peso basándose en el peso total de la preparación externa.
- 45 La preparación externa de la invención preferiblemente contiene además una base para la disolución o dispersión del componente farmacológico activo (preferiblemente fármaco antiinflamatorio) y el éster de ácido graso de poliglicerina.
- 50 La base no está particularmente limitada siempre que puedan dispersarse o disolverse uniformemente los componentes incluyendo el componente farmacológico activo y el éster de ácido graso de poliglicerina, y por ejemplo, pueden usarse bases de caucho, adhesivos sensibles a la presión acrílicos y adhesivos sensibles a la presión a base de silicona.
- Como adhesivos sensibles a la presión a base de caucho se prefieren caucho natural, caucho de isopreno sintético, poliisobutileno, poli(vinil éter), poliuretano, poliisopreno, polibutadieno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero

de estireno-isopreno y copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno.

Como adhesivos sensibles a la presión acrílicos se prefieren polímeros acrílicos que son homopolímeros o copolímeros de ésteres alquílicos de ácido (met)acrílico. El grupo alquilo del éster de ácido (met)acrílico es preferiblemente C4-18. El término "(met)acrílico" significa "metacrílico o acrílico" (lo mismo a continuación en el presente documento).

Como ésteres alquílicos de ácido (met)acrílico específicos pueden mencionarse acrilato de butilo, acrilato de isobutilo, acrilato de hexilo, acrilato de octilo, acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de isooctilo, acrilato de decilo, acrilato de isodecilo, acrilato de laurilo, acrilato de estearilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de 2-etilhexilo, metacrilato de isooctilo, metacrilato de decilo, metacrilato de isodecilo, metacrilato de laurilo y metacrilato de laurilo.

El polímero acrílico puede ser un copolímero del éster alquílico de ácido (met)acrílico mencionado anteriormente con otro monómero. Otros monómeros adecuados incluyen aquellos con grupos hidroxilo, grupos carboxilo, grupos amida, grupos amino y anillos de pirrolidona. Como ejemplos de monómeros con grupos hidroxilo pueden mencionarse (met)acrilatos de hidroxialquilo tales como (met)acrilato de 2-hidroxietilo y (met)acrilato de hidroxipropilo. Como ejemplos de monómeros con grupos carboxilo pueden mencionarse ácidos carboxílicos α , β -insaturados tales como ácido acrílico y ácido metacrílico, ésteres monoalquílicos de ácido maleico tales como maleato de butilo, y ácido maleico, ácido fumárico, ácido crotónico y similares. Puesto que el anhídrido maleico contribuye al mismo componente de copolimerización que el ácido maleico, puede usarse como monómero. Como ejemplos de monómeros con grupos amida pueden mencionarse alquil(met)acrilamidas tales como acrilamida, dimetilacrilamida y dietilacrilamida, N-alcoximetil(met)acrilamidas tales como N-butoximetilacrilamida y N-etoxietilacrilamida, y diacetonaacrilamida. Como monómeros con grupos amino pueden mencionarse acrilato de dimetilaminoetilo y similares. Como monómeros con anillos de pirrolidona pueden mencionarse N-vinil-2-pirrolidona y similares.

Como adhesivos sensibles a la presión a base de silicona pueden mencionarse aquellos compuestos principalmente por poliorganosiloxanos tales como polidimetilsiloxano.

La preparación externa de la invención también puede contener, si es necesario, componentes farmacéuticamente aceptables distintos de aquellos mencionados anteriormente, tales como inhibidores de erupción cutánea, sacáridos, óxidos metálicos, polímeros hidrófilos, humectantes, agentes refrescantes, antioxidantes, agentes antisépticos, conservantes, aromáticos y similares.

La forma farmacéutica de la preparación externa de la invención no está particularmente limitada y puede ser un parche adhesivo, pomada, gel, crema, emplasto, supositorio, linimento, colirio, aerosol o similares, pero es preferiblemente un parche adhesivo que comprende: una capa de adhesivo sensible a la presión que incluye la preparación externa que contiene base mencionada anteriormente; y un soporte que porta la capa de adhesivo sensible a la presión.

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de un parche adhesivo según la invención. El parche adhesivo 1 mostrado en la figura 1 tiene una construcción con una capa de adhesivo sensible a la presión 3 compuesta por la preparación externa y un revestimiento antiadherente 4 laminado en este orden en un lado de un soporte 2. El parche adhesivo 1 se usa despegando el revestimiento antiadherente 4 y uniéndolo a la piel con la capa de adhesivo sensible a la presión 3 en contacto con la piel.

En este caso, también puede añadirse un agente de adhesividad, agente suavizante o similar a la capa de adhesivo sensible a la presión 3. Como ejemplos de agentes de adhesividad pueden mencionarse colofonias y derivados de colofonia obtenidos mediante hidrogenación, dismutación, polimerización o esterificación de colofonias, resinas de terpeno tales como α -pineno y β -pineno, resinas de terpeno-fenol, resinas de petróleo alifáticas, aromáticas, alicíclicas o de copolímero, resinas de alquilfenol y resinas de xileno. Un agente suavizante es un componente que plastifica o suaviza el polímero de base para mantener un grado adecuado de adhesión sobre la piel, y como ejemplos pueden mencionarse polibuteno, parafinas líquidas, ésteres de ácidos grasos superiores tales como miristato de isopropilo, aceites de silicona y aceites vegetales tales como aceite de almendra, aceite de camelia, aceite persico y aceite de cacahuete.

El soporte 2 usado en el parche adhesivo puede ser o bien elástico o bien no elástico, y es preferiblemente uno que permite liberación eficaz del componente farmacológico activo. Específicamente, como soporte 2 puede usarse una película o lámina formada por una resina sintética tal como polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, nailon o poliuretano, o un laminado, película porosa, espuma, material textil tejido o material textil no tejido compuesto por el mismo, o un material de papel.

Un parche adhesivo de este tipo puede fabricarse mediante un método de fabricación conocido en la técnica convencional. Por ejemplo, en el caso de una preparación de cinta que emplea un adhesivo sensible a la presión a base de caucho como base, en primer lugar se usa una amasadora, mezcladora o similar para combinar la base con los otros componentes tales como un agente suavizante y agente de adhesividad, preferiblemente mientras que se calienta hasta de 120 a 160°C, y entonces se añade el componente farmacológico activo tal como un fármaco

5 antiinflamatorio y se mezcla con el mismo mientras que se calienta hasta un grado que no provoca su descomposición térmica, para preparar una mezcla para la formación de una capa de adhesivo sensible a la presión. La mezcla se extiende o bien directamente sobre un soporte de película para formar una capa de adhesivo sensible a la presión, o bien se extiende sobre una película o hoja de papel tratada de manera antiadherente para formar una capa de adhesivo sensible a la presión, y el soporte ubicado sobre el mismo para la transferencia por contacto de la capa de adhesivo sensible a la presión sobre el soporte. Para una preparación de cinta acrílica que emplea un adhesivo sensible a la presión acrílico como la base, una disolución de recubrimiento que comprende la base, componente farmacológico activo, acelerador de absorción, etc. disueltos o dispersados en un disolvente pueden recubrirse directamente sobre la superficie del soporte y luego enfriarse para formar una capa de adhesivo sensible a la presión. El disolvente usado en este caso es preferiblemente uno que disuelve todos de los componentes constituyentes incluyendo la base y el componente farmacológico activo, y por ejemplo, pueden mencionarse hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno, ésteres tales como acetato de etilo, e hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno.

Ejemplos

15 La invención se explicará ahora en mayor detalle mediante ejemplos de trabajo.

(Fabricación de parche adhesivo)

20 Como ejemplos y ejemplos comparativos, se extendieron cada una de las mezclas combinadas uniformemente con las formulaciones (% en peso) mostradas en la tabla 1 sobre una película de poliéster hasta un espesor de 100 µm usado una máquina extendedora para formar una capa de adhesivo sensible a la presión, se laminó un soporte con la misma de manera que recubría la capa de adhesivo sensible a la presión, y se cortó el laminado a una forma recomendada para fabricar un parche adhesivo. Para el ejemplo comparativo 2 se preparó un parche adhesivo que contenía indometacina convencional (contenido en indometacina: 3,75% en peso), como ejemplo de referencia se preparó un vendaje de la Farmacopea Japonesa, y como ejemplo comparativo 3 se preparó una preparación de crema que contenía indometacina convencional (contenido en indometacina: 1,0% en peso, sin sal de ácido edético o éster de ácido graso de poliglicerina).

[Tabla 1]

* Ejemplos de referencia

	Ejemplo										Ej. comp.		Ejemplo de referencia				
	1*	2*	3*	4	5	6	7	8*	9	10	1	2		3			
Indometacina	5,00	5,00	3,50	5,00	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	5,00	Parche adhesivo que contiene indometacina	Preparación de crema que contiene indometacina	Vendaje de la Farmacopea Japonesa		
L-mentol	5,00	5,00	3,50	5,00	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	5,00						
Ededato de sodio	-	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	-						
Ededato de tetrasodio	0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
Éster de ácido graso de poliglicerina	-	-	-	-	-	1,00	3,00	1,00	1,00	1,00	-						
Hidróxido de aluminio	-	-	-	1,50	1,50	1,50	1,50	-	1,50	1,50	-						
Dibutilhidroxitolueno	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5						
Copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	20,0	20,0	19,0						
Poliisobutileno	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	13,0	12,5	10,0	12,5						
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	13,0	13,0	13,5	12,5						
Óxido de titanio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-	3,0						
Parafina líquida	41,0	40,7	43,7	39,2	42,2	41,2	39,2	41,7	42,7	44,7	41,5						
Índice de irritación de la piel (valor de SI)	16,7	13,3	20,0	20,0	13,3	0,0	10,0	16,7	5,0	10,0	33,3	40,0				-	6,7

(Prueba del parche cerrado 48 horas)

- 5 Se usó el parche adhesivo para una prueba de parche de 48 horas con 15 hombres adultos sanos, y se evaluó la irritación de la piel. Se realizó la prueba mediante un método en el que se unió el parche adhesivo (círculo de 1,5 cm de diámetro) a la espalda de cada persona y se determinó el índice de irritación de la piel (valor de SI) tras 48 horas. Se determinó el índice de irritación de la piel mediante el sistema de Sugai (véase "Skin", Vol. 27, n.º 4, agosto de 1985). Se muestran los resultados en la tabla 1.

(Prueba de edema de pie por carragenano)

Se sometieron los parches adhesivos del ejemplo de referencia 3 y los ejemplos 5 y 6 y la preparación de crema del ejemplo comparativo 3 a la prueba de edema de pie por carragenano descrita a continuación.

- 10 En primer lugar, se aplicaron sobre las patas traseras derechas de ratas macho SD (10 por grupo) teniendo cada una un peso corporal de aproximadamente 140 g, y se retiró el fármaco (parche adhesivo o preparación de crema) 4 horas tras la aplicación. Los parches adhesivos del ejemplo de referencia 3 y los ejemplos 5 y 6 tenían 8 cm² de tamaño, y se aplicó la preparación de crema del ejemplo comparativo 3 en una cantidad de 200 mg. Inmediatamente tras la retirada del fármaco, se inyectaron por vía subcutánea 0,1 ml de una disolución de carragenano al 1,5% en la almohadilla plantar para provocar una respuesta inflamatoria. Se midió el volumen del pie 3 horas tras provocar inflamación, y se calculó la razón con respecto al volumen del pie antes de la inyección como la razón de edema. También se llevó a cabo una prueba de aplicación simulada. Se muestran los resultados en la figura 2.

(Prueba del dolor de pie por inflamación por levaduras)

- 20 Se sometieron los parches adhesivos del ejemplo de referencia 3 y los ejemplos 5 y 6 y la preparación de crema del ejemplo comparativo 3 a la prueba de dolor de pie por inflamación por levaduras descrita a continuación. En primer lugar, se aplicaron sobre las patas traseras derechas de ratas macho SD (12 por grupo) teniendo cada una un peso corporal de aproximadamente 130 g, y se retiró el fármaco 4 horas tras la aplicación. Los parches adhesivos del ejemplo de referencia 3 y los ejemplos 5 y 6 tenían 8 cm² de tamaño, y se aplicó la preparación de crema del ejemplo comparativo 3 en una cantidad de 200 mg. Inmediatamente tras la retirada del fármaco, se inyectaron por vía subcutánea 0,2 ml de una disolución de levadura al 25% en la almohadilla plantar para provocar una respuesta inflamatoria. Se midió el umbral de dolor 3 horas tras provocar inflamación. También se llevó a cabo una prueba de aplicación simulada. Se muestran los resultados en la figura 3.

- 30 Tal como se muestra en la tabla 1, la figura 2 y la figura 3, los parches adhesivos de los ejemplos produjeron menos irritación de la piel y previnieron la erupción cutánea, en comparación con los ejemplos comparativos que no contenían sal de ácido edético. Por tanto se confirmó que la invención puede proporcionar una preparación externa que inhibe de manera adecuada la erupción cutánea.

REIVINDICACIONES

1. Preparación externa que contiene:
un componente farmacológicamente activo;
una sal de ácido edético; e
- 5 hidróxido de aluminio;
en la que el agente farmacológicamente activo es un fármaco antiinflamatorio, y
en la que el contenido en agua de la preparación externa no es superior al 1,0% en peso basándose en el peso total de la preparación externa.
- 10 2. Preparación externa según la reivindicación 1, en la que la sal edética es una o más seleccionada del grupo que consiste en ededato de disodio, ededato de trisodio y ededato de tetrasodio.
3. Preparación externa según la reivindicación 1 ó 2, que contiene la sal edética a del 0,01 al 2% en peso basándose en el peso total.
- 15 4. Preparación externa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el fármaco antiinflamatorio es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y bloqueantes de citocina.
5. Preparación externa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el analgésico antiinflamatorio no esteroideo es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en indometacina, ketoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, felbinaco, ibuprofeno, suprofeno, tiaprofeno, loxoprofeno, celecoxib, rofecoxib, meloxicam y valdecoxib.
- 20 6. Preparación externa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene además un éster de ácido graso de poliglicerina.
7. Preparación externa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene además una base que disuelve o dispersa el componente farmacológicamente activo y la sal de ácido edético.
- 25 8. Preparación externa según la reivindicación 7, en la que la base contiene al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en caucho natural, caucho de isopreno sintético, poliisobutileno, poli(vinil éter), poliuretano, poliisopreno, polibutadieno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopreno, copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, adhesivos sensibles a la presión acrílicos y adhesivos sensibles a la presión a base de silicona.
- 30 9. Parche adhesivo que comprende:
una capa de adhesivo sensible a la presión que incluye una preparación externa según la reivindicación 7 u 8; y
un soporte que porta la capa de adhesivo sensible a la presión.

Fig.1

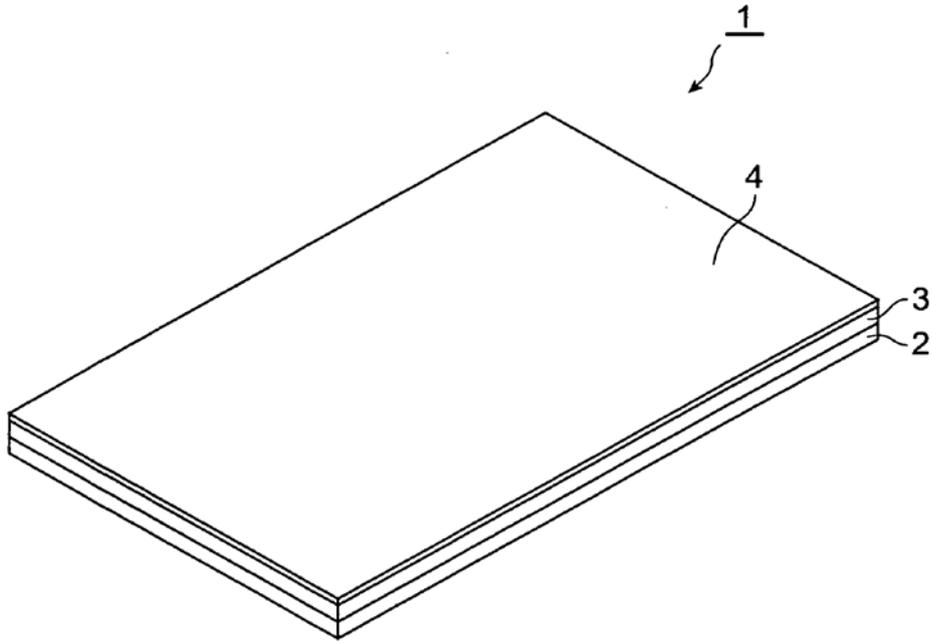


Fig.2

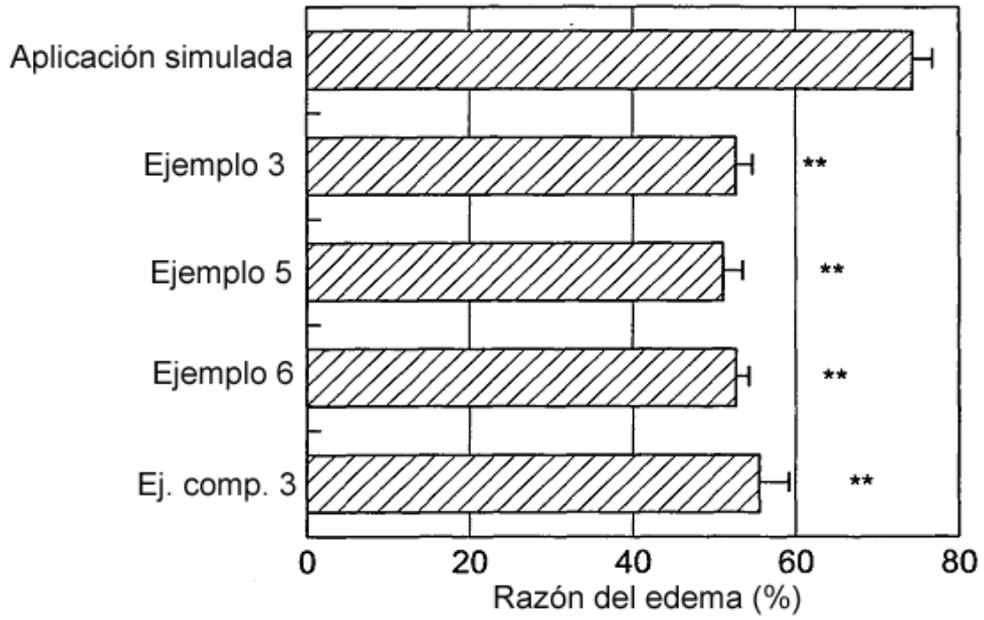


Fig.3

