

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 630**

51 Int. Cl.:
A61K 47/34 (2006.01) **A61K 45/00** (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) **A61K 47/02** (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) **A61K 47/14** (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) **A61K 47/18** (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) **A61K 47/32** (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05806193 .8**
96 Fecha de presentación: **09.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1806152**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

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

30 Prioridad:
10.11.2004 JP 2004326948

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, TASHIRODAIKAN-MACHI
TOSU-SHI, SAGA 841-0017, JP

72 Inventor/es:
SAEKI, MASAKAZU;
YOSHINAGA, TAKAAKI y
WAKAMATSU, MASATO

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

ES 2 389 630 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

Fármacos para uso externo y parche adhesivo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una preparación externa y a un parche adhesivo que comprende componentes farmacológicamente activos, tales como medicamentos antiinflamatorios como ingredientes activos.

Técnica anterior

10 Hasta ahora preparaciones externas conocidas que comprenden fármacos antiinflamatorios tales como analgésicos de antiinflamatorios no esteroideos como ingredientes activos incluyen parches adhesivos, del tipo que contienen un fármaco antiinflamatorio disuelto o disperso en una base acuosa, en combinación con un tensioactivo no iónico hidrófilo o similar para evitar precipitación del fármaco antiinflamatorio (documentos de Patente 1 y 2).

15 En los campos de los productos alimenticios y productos cosméticos, los ésteres de ácidos grasos de poliglicerina se usan como tensioactivos con alto poder emulsionante (documentos de Patentes 3 y 4). Su uso ha llegado a conocerse también en años recientes en el campo de preparaciones externas, como agentes solubilizantes o agentes emulsionantes para la dispersión o disolución de los fármacos en bases acuosas, o como aceleradores de penetración para mejorar la absorción percutánea de fármacos (documentos de Patentes 5 y 6).

Para parches adhesivos que contienen indometacina y L-mentol, se conoce una técnica para incluir un componente tal como polioxialquilenoglicol con el fin de reducir la irritación de la piel (documento de Patente 7).

[Documento de Patente 1] Publicación de Solicitud de Patente Japonesa No Sometida a Examen N.º: 2002-20274

[Documento de Patente 2] Solicitud de Patente Europea N.º: 1170020.

20 [Documento De Patente 3] Patente Japonesa N.º: 3549612.

[Documento de Patente 4] Publicación de Solicitud de Patente Japonesa No Sometida a Examen N.º: 2004-175670

[Documento de Patente 5] Publicación de Solicitud de Patente Japonesa No Sometida a Examen N.º: 2001-131089.

[Documento de Patente 6] Publicación de Solicitud de Patente Japonesa No Sometida a Examen N.º: 2004-250330.

[Documento de Patente 7] Patente Japonesa N.º: 3542814.

25 Divulgación de la invención**Problemas a resolverse por la invención**

30 Las preparaciones externas convencionales que contienen componentes farmacológicamente activos tales como fármacos antiinflamatorios, sin embargo, se han asociado con molestias incluyendo erupciones cutáneas tales como enrojecimiento o edema debidos a irritación por los propios componentes farmacológicamente activos. El contacto cutáneo prolongado por parches adhesivos que contienen concentraciones altas de ingredientes activos ha sido una causa destacada de erupción cutánea.

Por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar una preparación externa que comprenda un componente farmacológicamente activo tal como un fármaco antiinflamatorio como el ingrediente activo, por el que la erupción cutánea pueda ser adecuadamente evitada.

35 Medios para resolver los problemas

Con el fin de resolver el problema descrito anteriormente, la preparación externa de la invención se caracteriza por contener un componente farmacológicamente activo y un éster de ácido graso de poliglicerina lipófilo. El componente farmacológicamente activo es preferentemente un fármaco antiinflamatorio.

40 La combinación del éster de ácido graso de poliglicerina con el componente farmacológicamente activo en la preparación externa de la invención inhibe la erupción cutánea adecuadamente. Es conocido en la técnica convencional que usar tensioactivos no iónicos hidrófilos en fármacos antiinflamatorios que emplean bases acuosas inhibe la cristalización o precipitación de los fármacos antiinflamatorios poco solubles en agua. Los presentes inventores han encontrado, sin embargo, que usando un éster de ácido graso de poliglicerina lipófilo como un agente reductor de irritación cutánea pueden inhibir erupción cutánea causada por irritación por los componentes farmacológicamente activos tales como fármacos antiinflamatorios y han completado la presente invención en base a este hallazgo.

45

El valor HLB del éster de ácido graso de poliglicerina preferentemente no es mayor de 9. Un éster de ácido graso de poliglicerina que tiene un valor HLB dentro de este intervalo tendrá hidrofiliidad satisfactoria con los otros

componentes en la preparación externa, mejorando de este modo las propiedades físicas de la preparación.

Con el fin de evitar más eficazmente la erupción cutánea, el éster de ácido graso de poliglicerina es preferentemente un éster de una poliglicerina con un grado de polimerización promedio de 2 a 14 y un ácido graso C14-24.

- 5 De forma alternativa, el éster de ácido graso de poliglicerina es preferentemente un éster de poliglicerina y un producto de condensación de ácidos grasos que contienen grupo hidroxilo. Dicho producto de condensación se obtiene condensando una pluralidad de ácidos grasos que contienen grupo hidroxilo por formación de enlaces éster entre los grupos hidroxilos y carboxilos y tiene grupos carboxilos para formar enlaces éster con la poliglicerina.

Con el fin de evitar más eficazmente la erupción cutánea, la preparación externa contiene preferentemente el éster de ácido graso de poliglicerina de 0,01 al 10 % en peso en base al peso total.

- 10 El fármaco antiinflamatorio es preferentemente al menos uno seleccionado del grupo constituido por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades y bloqueantes de citocinas. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son preferentemente al menos uno seleccionado del grupo constituido por indometacina, ketoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, felbinac, ibuprofeno, suprofen, tiaprofeno, loxoprofeno, celecoxib, rofecoxib, meloxicam y valdecoxib. La preparación externa de la invención es particularmente útil cuando se usan estos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

La preparación externa de la invención preferentemente comprende adicionalmente una o ambas de una sal de ácido edético y/o hidróxido de aluminio. Esto incrementará el efecto de la prevención de erupción cutánea por un efecto sinérgico con el éster de ácido graso de poliglicerina.

- 20 La preparación externa de la invención preferentemente no contiene sustancialmente agua. Esto inhibirá generalmente la cristalización o precipitación de componentes farmacológicamente activos poco solubles en agua, mejorando de este modo la vida propia de la preparación externa permitiendo mientras además una concentración más alta del componente farmacológicamente activo en la preparación externa.

- 25 La preparación externa de la invención preferentemente comprende adicionalmente una base para la disolución o dispersión del componente farmacológicamente activo y el éster de ácido graso de poliglicerina. La base contiene preferentemente una o más sustancias seleccionadas del grupo constituido por caucho natural, caucho de isopreno sintético, poliisobutileno, éter polivinílico, poliuretano, poliisopreno, polibutadieno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopreno, copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno, adhesivos acrílicos sensibles a la presión y adhesivos sensibles a la presión basados en silicona. Esto puede conferir suficiente adhesión a la preparación externa para prolongar la unión.

- 30 La invención proporciona adicionalmente un parche adhesivo que comprende: una capa adhesiva sensible a la presión que incluye la preparación externa; y un respaldo que lleva la capa adhesiva sensible a la presión. La preparación externa de la invención es particularmente útil para un parche adhesivo debido a que un parche adhesivo está usualmente en contacto con las zonas afectadas durante periodos prolongados y tiende a causar una erupción cutánea.

35 **Efecto de la invención**

De acuerdo con la presente invención se proporciona una preparación externa que comprende un componente farmacológicamente activo tal como un fármaco antiinflamatorio como el ingrediente activo, por el que se puede evitar adecuadamente erupción cutánea.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La fig. 1 es una vista en perspectiva de una realización del parche adhesivo de la invención.

La fig. 2 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba de edema de pata con carragenina llevada a cabo para los ejemplos.

La fig. 3 es una gráfica que muestra los resultados de una prueba de dolor de pata de inflamación por levaduras llevada a cabo para los ejemplos.

45 **Explicación de símbolos**

1: parche adhesivo, 2: respaldo, 3: capa adhesiva sensible a la presión, 4: camisa interior.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

Las realizaciones preferidas de la invención se describirán ahora en detalle.

- 50 La preparación externa de la invención contiene al menos un componente farmacológicamente activo y un éster de ácido graso de poliglicerina lipófilo. El componente farmacológicamente activo es preferentemente un fármaco

- antiinflamatorio y como fármacos anti-inflamatorios pueden mencionarse analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades (DMARD), bloqueantes de citocinas y similares. Como componentes farmacológicamente activos adecuados distintos de los fármacos antiinflamatorios se pueden mencionar vasodilatadores, fármacos contra la arritmia, medicamentos antihipertensivos, expectorantes
- 5 antitusivos, fármacos contra la demencia, fármacos anti ansiedad, agentes de tratamiento de disuria, antidepresivos, fármacos de neurosis, fármacos antiplaquetarios, agentes antivíricos, agentes antitumorales, anestésicos locales, agentes hormonales, antihistamínicos, anticoagulantes, fármacos antiespásticos, anestésicos generales, analgésicos/hipnóticos, agentes antiepilépticos, estimulantes/analépticos, agentes anti-debilidad motora, fármacos
- 10 psiconeuróticos, relajantes musculoesqueléticos, agentes del sistema nervioso autónomo, fármacos anti-Parkinson, diuréticos, vasoconstrictores, estimulantes respiratorios, agentes de úlcera péptica, colagogos, agentes urogenitales/anales, agentes para enfermedades cutáneas parasitarias, emolientes, vitaminas, agentes antifúngicos, formulaciones inorgánicas, fármacos hemostáticos, fármacos de enfermedades hepáticas, fármacos de deshabitación de adicciones, agentes de tratamiento de la gota, agentes de tratamiento de la diabetes, antibióticos, agentes quimioterapéuticos, narcóticos, ayudas para deshabitación tabáquica y fármacos de angina de pecho.
- 15 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 los cuales puede usarse solo o en combinaciones de distintos tipos. Especialmente preferidos entre estos desde el punto de vista de los efectos farmacológicos superiores son
- 20 indometacina, ketoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, felbinaco, ibuprofeno, suprofeno, tiaprofeno y loxoprofeno. Como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se pueden mencionar leflunomida y auranofina y como bloqueantes de citocinas se pueden mencionar infliximab, etanercept, adalimumab y anakinra.
- Como vasodilatadores se pueden mencionar clorhidrato de diltiazem, tetranitrato de pentaeritritol, nitrato de isosorbida, trapidil, nicorandil, lactato de prenilamina, molsidomina, nitrito de aluminio, clorhidrato y nifedipina. Como
- 25 fármacos anti-arritmias se pueden mencionar 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 antihipertensivos se pueden mencionar clorhidrato de ecarazina, indapamida, clorhidrato de clonidina, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de bunitrolol, clorhidrato de labetalol, captopril, acetato de guanabenz, mebutamato y sulfato de betanidina. Como expectorantes antitusivos se pueden mencionar citrato de carbetapentano, cloperastina, tannato de oxeladina, clorhidrato de clobutinol, clorhidrato de clofedanol, clorhidrato de noscapina, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de clorfenalina, clorhidrato de metoxifenamina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de tulobuterol, clorhidrato de clenbuterol y fumarato de ketotifeno. Como fármacos contra la demencia se pueden mencionar clorhidrato de donepezilo y similares. Como
- 30 fármacos anti ansiedad se pueden mencionar citrato de tandospirona y similares. Como agentes de tratamiento de disuria se pueden mencionar clorhidrato de oxibutinina y clorhidrato de tamsulosina. Como antidepresivos se pueden mencionar maleato de fluvoxamina, citalopram, fluoxetina, clorhidrato de sertralina y clorhidrato de paroxetina. Como fármacos de neurosis se pueden mencionar pregabalina y similares. Como fármacos antiplaquetarios se pueden mencionar clorhidrato de sarpogrelato y similares. Como agentes antivirales se pueden mencionar aciclovir y ganciclovir. Como agentes antitumorales se pueden mencionar ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato, tegafir, mitomicina C, clorhidrato de procarbazona, doxifluridina y ranimustina. Como
- 40 anestésicos locales se pueden mencionar aminobenzoato de etilo, clorhidrato de tetracaína, clorhidrato de procaína, clorhidrato de dibucaína, clorhidrato de oxibuprocaína y clorhidrato de protocaína. Como agentes hormonales se pueden mencionar propiltiouracilo, tiamazol, acetato de metolonona, estradiol, estriol y progesterona. Como antihistamínicos pueden mencionarse clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, prometazina, clorhidrato de ciproheptadina y clorhidrato de difenilpiralina. Como anticoagulantes se pueden mencionar la
- 45 warfarina de potasio y el clorhidrato de ticlopidina. Como medicamentos antiespásticos se pueden mencionar bromuro de metilatropina y escopolamina. Como anestésicos generales, se pueden mencionar tiopental sódico y fenobarbital sódico. Como hipnóticos/analgésicos se pueden mencionar bromvalerilurea, amobarbital y fenobarbital. Como agentes antiepilépticos se pueden mencionar fenitoína de sodio y similares. Como estimulantes/analépticos se pueden mencionar el clorhidrato de metanfetamina y similares. Como agentes anti-debilidad motora, se pueden
- 50 mencionar clorhidrato de difenidol y mesilato de betahistina. Como fármacos psiconeuróticos se pueden mencionar el clorhidrato de clorpromacina, tioridazina, meprobamato, clorhidrato de imipramina, clordiazepóxido y diazepam. Como relajantes del músculo esquelético se pueden mencionar clorhidrato de suxametonio y clorhidrato de eperisona. Como agentes del sistema nervioso autónomo se pueden mencionar bromuro de neostigmina y
- 55 clorhidrato de betanecol. Como fármacos anti-Parkinson se pueden mencionar clorhidrato de amantadina, mesilato de pergolida, mesilato de bromocriptina, ropirinol y selegilina. Como diuréticos se pueden mencionar 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 de úlcera péptica se pueden mencionar bromuro de glicopirronio, proglumida, clorhidrato cetraxato, cimetidina y espizofurona. Como colagogos se pueden mencionar ácido
- 60 ursodesoxicólico y osalmida. Como agentes urogenitales/anales pueden mencionarse hexamina, esparteína, dinoprost y clorhidrato de ritodrina. Como agentes para enfermedades cutáneas parasitarias se pueden mencionar ácido salicílico, ciclopiroxolamina y clorhidrato de croconazol. Como emolientes se pueden mencionar urea y similares. Como vitaminas se pueden mencionar calcitriol, clorhidrato de tiamina, fosfato de sodio riboflavina,

clorhidrato de piridoxina, amida del ácido nicotínico, pantenol y ácido ascórbico. Como agentes antifúngicos se pueden mencionar bifonazol, clotrimazol, tioconazol, miconazol, econazol, isoconazol, itraconazol, sulconazol, oxiconazol, omoconazol, croconazol, ketoconazol, neticonazol, lanconazol, fluconazol, terbinafina, naftifina, butenafina y amorolfina. Como formulaciones inorgánicas se pueden mencionar clorhidrato de calcio, yoduro de potasio y yoduro de sodio. Como fármacos hemostáticos se pueden mencionar etamsilato y similares. Como fármacos de enfermedad hepática se pueden mencionar tiopronina y similares. Como fármacos de deshabitación de adicciones se pueden mencionar cianamida y similares. Como agentes de tratamiento de la gota se pueden mencionar colchicina, probenecid y sulfpirazona. Como agentes de tratamiento de diabetes se pueden mencionar tolbutamida, clorpropamida, glimidina sódica, glipizol, clorhidrato de buformina e insulina. Como los antibióticos se pueden mencionar bencilpenicilina de potasio, popricilina de potasio, cloxacilina sódica, ampicilina sódica, hidrocloruro de bacampicilina, carbenicilina sódica, cefaloridina, cefoxitina sódica, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclina, sulfato de kanamicina y cicloserina. Como agentes quimioterapéuticos se pueden mencionar isocianuro, pirazinamida y etionamida. Como narcóticos pueden mencionarse clorhidrato de morfina, fosfato de codeína, clorhidrato de cocaína, clorhidrato de pethidina y citrato de fentanilo. Como ayudas para deshabitación tabáquica se pueden mencionar nicotina y similares. Como los fármacos de angina de pecho se pueden mencionar nitroglicerina y similares.

Los componentes farmacológicamente activos enumerados anteriormente como ejemplos que son formas libres de compuestos se pueden usar también como sales farmacéuticamente aceptables. Además, aquellos enumerados como sales se pueden usar en sus formas libres farmacéuticamente aceptables correspondientes o como otras sales farmacéuticamente aceptables.

El éster de ácido graso de poliglicerina tiene un valor HLB preferentemente no mayor que 9 y más preferentemente no mayor que 7. El valor HLB también es preferentemente de 2 o mayor.

El éster de ácido graso de poliglicerina también es preferentemente un éster de una poliglicerina con un grado de polimerización promedio de 2 a 14 y un ácido graso saturado o insaturado C14-24. Para irritación cutánea reducida adicionalmente, el grado de polimerización promedio de la poliglicerina es más preferentemente 8 y 10 y el número de átomos de carbono del ácido graso saturado o insaturado es más preferentemente 18 a 22.

El éster de ácido graso de poliglicerina está formado incluso más preferentemente por formación de enlaces éster entre una poliglicerina y un producto de condensación de ácidos grasos que contienen grupos hidroxilo. Como ácidos grasos que contienen grupos hidroxilo se pueden mencionar ácido ricinoleico y similares y el producto de formación de enlaces éster entre una poliglicerina y el producto de condensación obtenido por condensación de moléculas de ácido ricinoleico por formación de enlaces éster puede usarse adecuadamente como el éster de ácido graso de poliglicerina.

Dicho éster de ácido graso de poliglicerina se puede obtener por un procedimiento conocido en la técnica convencional tal como esterificación de poliglicerina y ácidos grasos y están también disponibles productos comerciales.

El contenido del éster de ácido graso de poliglicerina en la preparación externa es preferentemente 0,01 al 10 % en peso y más preferentemente 1 al 3 % en peso en base al peso total. Si el contenido del éster de ácido graso de poliglicerina es menos del 0,01 % o mayor del 10 % en peso, el efecto de evitar erupción cutánea tiende a reducirse.

La preparación externa de la invención preferentemente comprende adicionalmente una sal de ácido edético, hidróxido de aluminio o similares. El efecto sinérgico de éstos con el éster de ácido graso de poliglicerina pueden incrementar el efecto de evitar erupción cutánea.

Como sales de ácido edético se prefieren una o más seleccionadas del grupo constituido por edetato disódico, edetato trisódico y edetato tetrasódico. Desde el punto de vista del efecto de reducir la irritación de la piel, el contenido de sales de ácido edético en la preparación externa es preferentemente 0,01 al 5 % en peso y más preferentemente 1 al 3 % en peso en base al peso total.

Cuando se usa hidróxido de aluminio, por otra parte, el contenido es preferentemente 0,01 al 10 % en peso en base al peso total, desde el punto de vista del efecto de reducir irritación cutánea.

La preparación externa de la invención es preferentemente una preparación externa basada en aceite que no contiene sustancialmente agua. Si la preparación externa no contiene sustancialmente agua, se inhibirá la precipitación de los componentes farmacológicamente activos tales como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos poco solubles en agua, estabilizando por lo tanto las propiedades de la preparación externa. La frase "no contiene sustancialmente agua" como se usa en el presente documento quiere decir que la preparación externa está compuesta esencialmente de componentes no acuosos. Sin embargo, la preparación externa puede contener la cantidad traza de agua que se deriva de los materiales de partida o del ambiente de producción, siempre que esto no produzca ninguna inhibición en el efecto de la invención de evitar erupción cutánea. Más específicamente, el contenido de agua de la preparación externa es preferentemente no superior al 1,0 % en peso en base al peso total de la preparación externa.

La preparación externa de la invención preferentemente contiene adicionalmente una base para la disolución o dispersión del componente farmacológicamente activo (preferentemente fármaco antiinflamatorio) y el éster de ácido graso de poliglicerina.

5 La base no está particularmente restringida siempre que pueda dispersar o disolver uniformemente los componentes incluyendo el componente farmacológicamente activo y el éster de ácido graso de poliglicerina y se pueden usar por ejemplo, bases de caucho, adhesivos acrílicos sensibles a la presión y adhesivos sensibles a la presión basados en silicona.

10 Como adhesivos sensibles a la presión basados en caucho se prefieren caucho natural, caucho de isopreno sintético, poliisobutileno, éter polivinílico, poliuretano, poliisopreno, polibutadieno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopreno y copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno.

Como adhesivos sensibles a la presión acrílicos se prefieren polímeros acrílicos que son homopolímeros o copolímeros de ésteres de alquilo met(acrílico). El grupo alquilo del éster del ácido (met)acrílico es preferentemente C4-18. El término "(met)acrílico" significa "metacrílico o acrílico" (igual a continuación).

15 Como ésteres de alquilo (met)acrílicos específicos se pueden mencionar 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.

20 El polímero acrílico puede ser un copolímero del éster de alquilo (met)acrílico mencionado 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 se pueden mencionar (met)acrilatos de hidroxialquilo, tales como (met)acrilato de 2-hidroxietilo y (met)acrilato de hidroxipropilo. Como ejemplos de monómeros con grupos carboxilo se pueden mencionar 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 25 fumárico, ácido crotonico y similares. Dado que el anhídrido maleico contribuye con el mismo componente copolimerizante que el ácido maleico, ello se puede usar como un monómero. Como ejemplos de monómeros con grupos amida se pueden mencionar alquil(met)acrilamidas tales como acrilamida, dimetilacrilamida y dietilacrilamida, N-(alcoximetil)metacrilamida tal como N-butoximetilacrilamida y N-etoxietilacrilamida y diacetonaacrilamida. Como monómeros con grupos amino se pueden mencionar dimetilaminoetilacrilato y similares. Como monómeros con 30 anillos de pirrolidona, pueden mencionarse N-vinil-2-pirrolidona y similares.

Como adhesivos sensibles a la presión basados en silicona se pueden mencionar aquellos compuestos principalmente de poliorganosiloxanos tales como polidimetilsiloxano.

35 La preparación externa de la invención pueden contener también, 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, productos aromáticos y similares.

40 La forma de dosificación de la preparación externa de la invención no está particularmente restringida y puede ser un parche adhesivo, pomada, gel, crema, emplastro, supositorio, linimento, colirio, aerosol o similar, pero es preferentemente un parche adhesivo que comprende: una capa adhesiva sensible a la presión que incluye la preparación externa que contiene base mencionada; y un respaldo que lleva la capa adhesiva sensible a la presión.

45 La Figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de un parche adhesivo de acuerdo con la invención. El parche adhesivo 1 mostrado en la Fig. 1 tiene una construcción con una capa adhesiva sensible a la presión 3 compuesta por la preparación externa y una camisa interior 4 dispuesta de forma laminada en ese orden en un lado de un respaldo 2. El parche adhesivo 1 se usa retirando la camisa interior 4 y uniéndolo a la piel con la capa adhesiva sensible a la presión 3 en contacto con la piel.

50 Un agente que aumenta la pegajosidad, un agente de reblandecimiento o similares pueden añadirse también a la capa adhesiva sensible a la presión 3. Como ejemplos de agentes que aumentan la pegajosidad pueden mencionarse colofonias y derivados de colofonia obtenidos por hidrogenación, desproporción, polimerización o esterificación de colofonias, resinas de terpeno tales como α -pineno y β -pineno, resinas terpeno-fenol, resinas alifáticas, aromáticas, alíclicas o resinas de petróleo copoliméricas, resinas de alquilfenol y resinas de xileno. Un agente de reblandecimiento es un componente que plastifica o suaviza el polímero de base para mantener un grado adecuado de adhesión sobre la piel y como ejemplos se pueden mencionar polibuteno, parafinas líquidas, ésteres de ácidos grasos superiores tales como miristato de isopropilo, aceites de silicona y aceites vegetales tales como 55 aceite de almendra, aceite de camelia, aceite pérsico y aceite de cacahuete.

El respaldo 2 usado en el parche adhesivo bien puede ser elástico o bien puede ser no elástico y es preferentemente uno que permite la liberación eficiente del componente farmacológicamente activo. Específicamente, como el respaldo 2 puede usarse adecuadamente una película u hoja formada de resina sintética

tal como polietileno, polipropileno, polibutadieno, copolímero etileno-acetato de vinilo, cloruro de polivinilo, poliéster, nailon o poliuretano, o una lámina, película porosa, espuma, teja tejida o tela no tejida compuesta de los mismos, o un material de papel.

- 5 Un parche adhesivo de este tipo puede fabricarse mediante un procedimiento de fabricación conocido en la técnica convencional. Por ejemplo, en el caso de una preparación de cinta empleando un adhesivo sensible a la presión basado en caucho como base, primero una amasadora, mezclador o similar se usa para combinar la base con los demás componentes, tales como un agente de reblandecimiento y aumentador de la pegajosidad, preferentemente calentando mientras a 120 a 160 °C y después el componente farmacológicamente activo tal como un fármaco antiinflamatorio se añade y mezcla con el mismo calentando mientras a un grado que no causa su descomposición
- 10 térmica, para preparar una mezcla para formación de una capa adhesiva sensible a la presión. La mezcla bien se extiende directamente sobre un soporte pelicular para formar una capa adhesiva sensible a la presión, o se dispersa sobre una hoja o película de papel liberada-tratada para formar una capa adhesiva sensible a la presión y el respaldo se sitúa sobre la misma para transferencia por contacto de la capa adhesiva sensible a la presión sobre el respaldo. Para una preparación de cinta acrílica empleando un adhesivo sensible a la presión acrílico como la base,
- 15 una solución de revestimiento que comprende la base, el componente farmacológicamente activo, el acelerador de absorción, etc. disuelto o disperso en un disolvente puede revestirse directamente sobre la superficie del respaldo y después secarse para formar una capa adhesiva sensible a la presión. El disolvente usado en este caso es preferentemente uno que disuelve todos los componentes constituyentes incluyendo la base y el componente farmacológicamente activo y por ejemplo, se pueden mencionar los hidrocarburos aromáticos tales como tolueno,
- 20 benceno y xileno, ésteres tales como acetato de etilo e hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de metileno.

Ejemplos

La invención se puede explicar en mayor detalle mediante ejemplos de trabajo.

(Fabricación de parche adhesivo)

- 25 Como ejemplos y ejemplos comparativos, mezclas uniformemente mezcladas con las formulaciones (% en peso) se muestran en Tablas 1 y 2 donde cada una se dispersa sobre una película de poliéster a un grosor de 100 µm usando un agente dispersador formando una capa adhesiva sensible a la presión, un respaldo se dispuso en forma laminada con la misma en una manera revistiendo la capa adhesiva sensible a la presión y la lámina se corto a una forma prescrita fabricando un parche adhesivo. Como ésteres de ácidos grasos de poliglicerina se usaron: un éster de
- 30 ácido graso de poliglicerina A con un valor HLB de 3 que fue un éster de una poliglicerina con un grado de polimerización promedio de 10 y un ácido graso C18 para los Ejemplos 1 a 4, un éster de ácido graso de poliglicerina B con un HBL de 5 que fue un éster de una poliglicerina con un grado de polimerización promedio de 10 y un ácido graso C22 para los Ejemplos 5 a 12 y un éster de ácido graso de poliglicerina hidrófilo C con un valor HLB de 17, que fue un éster de una poliglicerina con un grado de polimerización promedio de 10 y un ácido graso C12
- 35 para los Ejemplos Comparativos 2 y 3.

Para el Ejemplo Comparativo 4 se preparó un parche adhesivo conteniendo indometacina convencional (contenido de indometacina: 3,75 % en peso), como un ejemplo de referencia se preparó un apósito de Farmacopea Japonesa y como Ejemplo Comparativo 5 se preparó una preparación de crema conteniendo indodometacina convencional (contenido en indometacina: 1,0 % en peso, nada de éster de ácido graso de poliglicerina).

[Tabla 1]

	Ejemplo											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Indometacina	5,00	5,00	3,50	3,50	5,00	5,00	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
L-mentol	5,00	5,00	3,50	3,50	5,00	5,00	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Ester de ácido graso de poliglicerina A	1,00	3,00	1,00	3,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Ester de ácido graso de poliglicerina B	-	-	-	-	1,00	3,00	1,00	3,00	1,00	3,00	1,00	1,00
Hidróxido de aluminio	-	-	-	-	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Edetato de disodio	-	-	-	-	-	-	-	-	0,80	0,80	-	0,80
Dibutilhidroxitolueno	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0
Polisobutileno	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Resina de hidrocarburos saturados alicíclicos	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Oxido de titanio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	-	-
Parafina líquida	40,5	38,5	43,5	41,5	39,0	37,0	42,0	40,0	41,2	39,2	45,0	44,2
Índice de irritación cutánea (valor SI)	13,3	16,7	13,3	16,7	6,7	13,3	16,7	20,0	0	10,0	12,1	5,0

[Tabla 2]

	Ejemplo comparativo					Ejemplo de referencia
	1	2	3	4	5	
Indometacina	5,00	3,50	3,50	Parche adhesivo conteniendo indometacina	Preparación de crema conteniendo indometacina	Apósito de Farmacopea Japonesa
L-mentol	5,00	3,50	3,50			
Éster de ácido de graso de poliglicerina C	-	1,00	3,00			
Hidróxido de aluminio	-	1,50	1,50			
Edetato disódico	-	-	-			
Dibutilhidroxitolueno	1,5	1,5	1,5			
Copolímero de bloque estireno-poliisopreno-estireno	1,9	19,0	19,0			
Poliisobutileno	12,5	12,5	12,5			
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico	12,5	12,5	12,5			
Óxido de titanio	3,0	3,0	3,0			
Parafina líquida	41,5	42,0	40,0			
Índice de irritación cutánea (valor SI)	33,3	26,6	30,0			

(Prueba de parche cerrado 48 horas)

- 5 Cada parche adhesivo se usó para una prueba de 48 horas con 15 varones adultos sanos y la irritación cutánea se evaluó. El análisis se llevó a cabo por un procedimiento en el que el parche adhesivo (círculo de 1,5 cm de diámetro) se adjuntó a la espalda de cada persona y se predeterminó el índice de irritación cutánea (valor SI) después de 48 horas. El índice de irritación cutánea se determinó por el sistema Sugai (ver "Skin", vol. 27, N.º: 4, agosto de 1985). Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2.

(Prueba de edema de pata por carragenina)

- 10 Los parches adhesivos de los Ejemplos 3, 7 y 9 y la preparación de crema del Ejemplo Comparativo 5 se sometieron a prueba de edema de pata por carragenina descrita a continuación.

- 15 Primero, se aplicaron sobre las patas derechas traseras de ratas macho SD (10 por grupo) teniendo cada una de ellas un peso corporal de aproximadamente 140 g y el fármaco se retiró 4 horas después de su aplicación. Los parches adhesivos de los Ejemplos 3, 7 y 9 fueron de 8 cm² en tamaño y la preparación de crema del Ejemplo Comparativo 5 se aplicó en una cantidad de 200 mg. Inmediatamente después de la retirada del fármaco, se inyectaron subcutáneamente 0,1 ml de solución de carragenina al 1,5 % dentro de la almohadilla plantar provocando una respuesta inflamatoria. El volumen de la pata se midió 3 horas después de provocar inflamación y la proporción con respecto al volumen de la pata antes de la inyección se calculó como la proporción de edema. Se llevó a cabo también una prueba de aplicación placebo. Los resultados se muestran en la Fig. 2.

- 20 (Prueba de dolor de pata por inflamación con levaduras)

Los parches adhesivos de los Ejemplos 3, 7 y 9 y la preparación de crema del Ejemplo Comparativo 5 se sometieron

a la prueba de dolor de pata por inflamación con levaduras descrita a continuación.

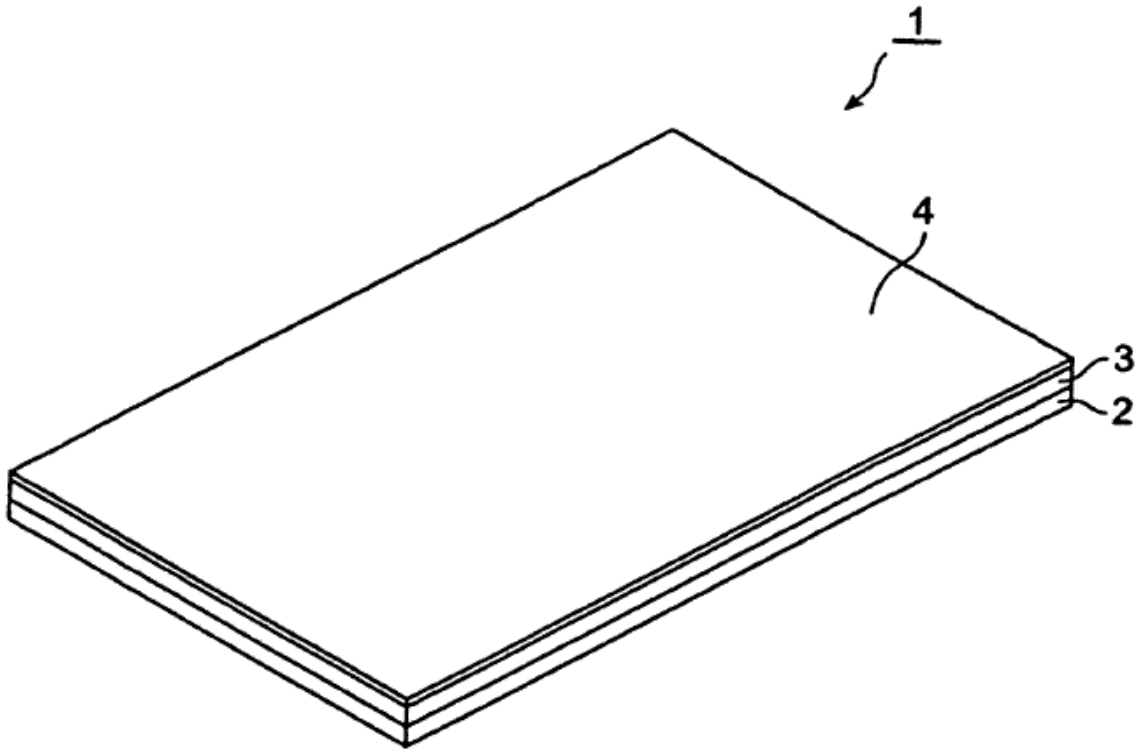
5 Primero, se aplicaron sobre las patas traseras derechas de ratas macho SD (12 por grupo), cada una con un peso corporal de aproximadamente 130 g y el fármaco se retiró 4 horas después de aplicación. Los parches adhesivos de los Ejemplos 3, 7 y 9 fueron de 8 cm² en tamaño y la preparación de crema del Ejemplo Comparativo 5 se aplicó en una cantidad de 200 mg. Inmediatamente después de la retirada del fármaco, 0,2 ml de una solución del 25 % de levaduras se inyectó subcutáneamente en la almohadilla plantar provocando una respuesta inflamatoria. El umbral de dolor se midió 3 horas después de provocar inflamación. Se llevó a cabo también una prueba de aplicación placebo. Los resultados se muestran en la Fig. 3.

10 Como se muestra en la Tabla 1, Fig. 2 y Fig. 3, los parches adhesivos de los ejemplos produjeron irritación de piel inferior y evitaron erupción cutánea comparados con los ejemplos comparativos que no contenían éster de ácido graso de poliglicerina lipófilo. Se confirmó por lo tanto que la invención puede proporcionar una preparación externa que inhibe adecuadamente la erupción cutánea.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación externa que contiene:
un fármaco antiinflamatorio; y
- 5 un éster de ácido graso de poliglicerina lipófilo,
en la que el éster de ácido graso de poliglicerina lipófilo es un éster de poliglicerina con un grado de polimerización promedio de 2 a 14 y un ácido graso C14-24; y
en la que el contenido de agua de la preparación externa no es mayor del 1,0 % en peso en base al peso total de la preparación externa.
- 10 2. Una preparación externa de acuerdo con la reivindicación 1,
en la que el valor HLB del éster de ácido graso de poliglicerina no es mayor de 9.
3. Una preparación externa de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,
en la que el éster de ácido graso de poliglicerina es un éster de una poliglicerina y un producto de condensación de ácidos grasos que contienen grupo hidroxilo.
- 15 4. Una preparación externa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
que contiene el éster de ácido graso de poliglicerina a 0,01 al 10 % en peso en base al peso total.
5. Una preparación externa de acuerdo con la reivindicación 1,
en la que el fármaco antiinflamatorio es al menos uno seleccionado del grupo constituido por analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades y bloqueantes de citocinas.
- 20 6. Una preparación externa de acuerdo con la reivindicación 5,
en la que el analgésico antiinflamatorio no esteroideo es al menos uno seleccionado del grupo constituido por indometacina, ketoprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, felbinac, ibuprofeno, suprofen, tiaprofeno, loxoprofeno, celecoxib, rofecoxib, meloxicam y valdecoxib.
- 25 7. Una preparación externa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
que contiene adicionalmente una o ambas de una sal de ácido edético y/o hidróxido de aluminio.
8. Una preparación externa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
que contiene adicionalmente una base que disuelve o dispersa el componente farmacológicamente activo y el éster de ácido graso de poliglicerina.
- 30 9. Una preparación externa de acuerdo con la reivindicación 8,
en la que la base contiene al menos una sustancia seleccionada del grupo constituido por caucho natural, caucho de isopreno sintético, poliisobutileno, éter polivinílico, poliuretano, poliisopreno, polibutadieno, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-isopreno, copolímero de bloque estireno-isopreno-estireno, adhesivos acrílicos sensibles a la presión y adhesivos sensibles a la presión basados en silicona.
- 35 10. Un parche adhesivo que comprende:
una capa adhesiva sensible a la presión que incluye una preparación externa de acuerdo con la reivindicación 8 o 9; y
un respaldo que lleva la capa adhesiva sensible a la presión.

Fig. 1



5

Fig. 2

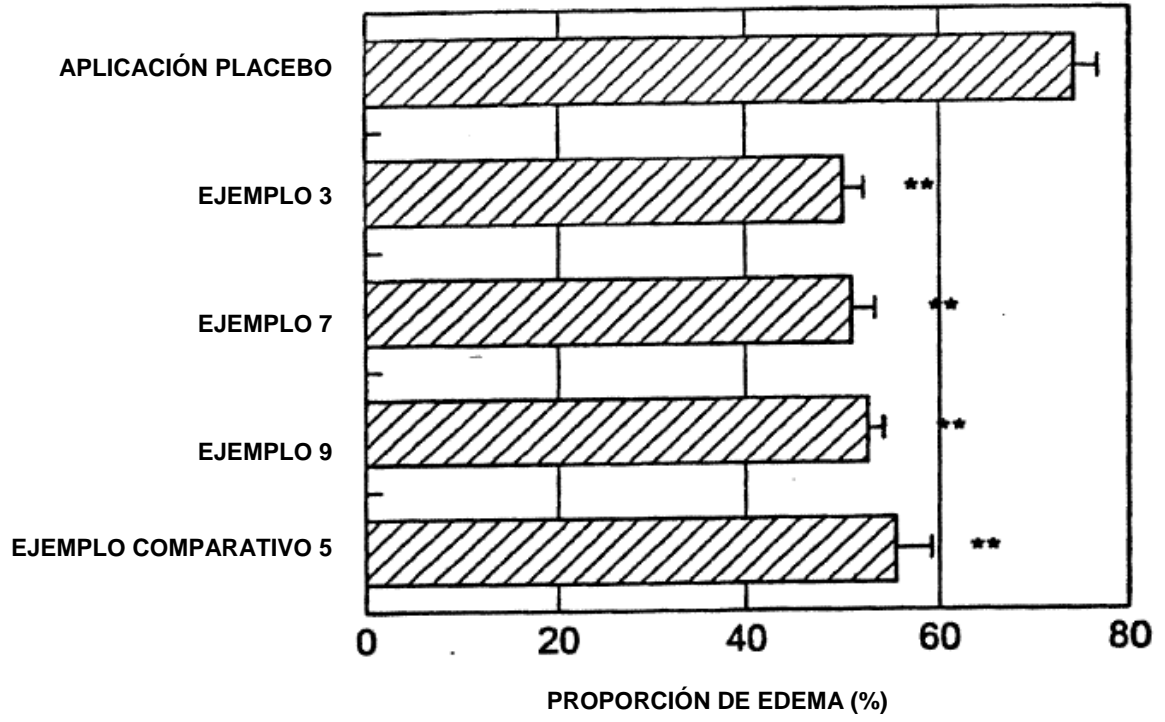


Fig. 3

