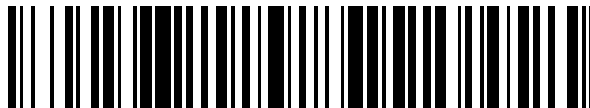


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 090**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/08** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 45/08** (2006.01)

**A61K 47/14** (2006.01)

**A61K 47/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2005 E 05739196 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 1752164**

54 Título: **Preparación farmacéutica percutánea para uso externo que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroide**

30 Prioridad:

**13.05.2004 JP 2004143945**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.08.2014**

73 Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.  
(100.0%)  
408, TASHIRODAIKANMACHI  
TOSU-SHI, SAGA-KEN 841-0017, JP**

72 Inventor/es:

**HASHIMOTO, YOSHIAKI;  
TAKADA, YASUNORI;  
SHINMURA, MIYUKI y  
TSURUDA, KIYOMI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 484 090 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 farmacéutica percutánea para uso externo que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroide

[Área técnica]

5 La invención se refiere a una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroide y, en particular, a una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que contiene un absorbente de la radiación UV, para inhibir notablemente la fotosensibilidad que aparece como efecto secundario del analgésico antiinflamatorio no esteroide.

[Antecedentes técnicos]

10 Puesto que los analgésicos antiinflamatorios no esteroides como ketoprofeno tienen excelentes acciones antiinflamatoria y analgésica, están contenidos como ingredientes eficaces en cada tipo de preparaciones farmacéuticas percutáneas para uso externo como parches, por ejemplo cataplasmas y emplastos, geles, cremas, pomadas y linimentos. Sin embargo, se informa que en una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroide, se produce con poca frecuencia fotosensibilidad como efecto secundario (ref. documento no de patente 1, documento de patente 3). También se informa que la fotodescomposición genera subproductos que afectan la estabilidad de la preparación, el sentido del uso y similares (ref. documento de patente 1).

20 Como método para inhibir la influencia de la luz sobre los analgésicos antiinflamatorios no esteroides, se dieron a conocer un ejemplo de intento de inhibición de los productos de fotodescomposición evitando la fotodescomposición del ketoprofeno mezclando un absorbente de la radiación UV, que consiste en un derivado de la benzofenona, a una preparación para uso externo que contiene ketoprofeno (ref. documento de patente 1), un ejemplo de aplicación de un tratamiento bloqueador de la radiación UV al soporte de un parche que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroide (ref. documento de 2), y un ejemplo de mezcla de óxido de titanio a una preparación cutánea de uso externo para la inflamación (ref. documento de patente 3).

25 Por otra parte, aunque los derivados del dibenzoilmetano son conocidos como absorbentes de la radiación UV, la compatibilidad con una base de una preparación cutánea para uso externo es poca, y por lo tanto, ha sido difícil proporcionar una preparación estable que contenga derivados del dibenzoilmetano. Con el fin de resolver dicho problema, se ha intentado mezclar un éster líquido de ácido graso y poliol (ref. documento de patente 4), éster entre un ácido con un grupo específico y alcohol (ref. documento de patente 5) o un grupo diéster específico (ref. documento de patente 6). Además, utilizando un protector de la radiación UV junto con un quelato metálico, se ha propuesto una técnica para producir suficientemente el efecto del protector de la radiación UV sin deterioro de los ingredientes mezclados (ref. documento de patente 7) y similares.

35 Sin embargo, como en los métodos anteriores para inhibir la influencia de la luz sobre un analgésico antiinflamatorio no esteroide, no se pudo decir que ningún método inhibiera completamente un efecto secundario en la piel. Entretanto, una preparación cutánea para uso externo mezclada con el derivado de benzoilmetano, el éster mencionado antes y similares, todavía tiene problemas en la estabilidad en el envejecimiento de un ingrediente mezclado y en la eficacia, y por lo tanto, se desea una mejora adicional de la preparación.

Documento de patente 1: JP, A, 60-155111

Documento de patente 2: WO 01/68061

Documento de patente 3: JP, A, 9-169658

40 Documento de patente 4: JP, A, 61-215315

Documento de patente 5: JP, A, 61-215316

Documento de patente 6: JP, A, 9-291019

Documento de patente 7: JP, A, 2000-136122

45 Documento no de patente 1: New Pharmacology, 3ª edición revisada, Nankodo, 25, 10, 1996, pp.474-476, editado por Chikako Tanaka y Ryuichi Kato

[Divulgación de la invención]

[Problemas a resolver por la invención]

En consecuencia, el objetivo de la invención es inhibir, con mayor certeza, los efectos secundarios cutáneos de una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroide, así

como evitar que la preparación se altere con el paso del tiempo, para proporcionar una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que produzca suficientemente los efectos sustanciales del analgésico antiinflamatorio no esteroide.

[Medios para resolver los problemas]

- 5 En cuanto a la fotosensibilidad de un fármaco, durante extensas investigaciones para resolver los problemas mencionados, los inventores observaron que puesto que se produce fototoxicidad debido a un mecanismo no inmunológico en caso de que un fármaco se exponga a la luz solar y fotoalergia en la cual un fármaco hapténico generado por la exposición a la luz solar provoca un daño a los tejidos/las células mediante un mecanismo inmunológico; la primera es indiferente a la predisposición de un individuo y cualquiera tiene la posibilidad de sufrirla si se expone mucho a los rayos UV, y la última se produce sólo en algunos individuos sensibilizados con un fármaco hapténico de forma alérgica y los síntomas ocurren independientemente de la dosis del fármaco o del nivel de exposición a la luz solar, es necesario inhibir ambos mecanismos para evitar absolutamente la fotosensibilidad.

15 Además, los inventores encontraron que, en particular, mezclando un derivado de dibenzoilmetano como absorbente de la radiación UVA, el cual absorbe particularmente la luz ultravioleta-A (UVA: longitud de onda 320-400 nm), en una preparación a una alta concentración, tanto la fototoxicidad como la fotoalergia debidas a un analgésico antiinflamatorio no esteroide podían ser inhibidas en gran medida y los efectos que el analgésico antiinflamatorio no esteroide tenía esencialmente, se podían producir suficientemente, junto con la mejora de la compatibilidad del derivado del dibenzoilmetano en la preparación mediante la mezcla de un resolvente específico, y los inventores lograron la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención.

20 Es decir, la invención se refiere a una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que comprende, como ingredientes esenciales, un analgésico antiinflamatorio no esteroide, un derivado de dibenzoilmetano, y uno o más elegidos entre ésteres de ácidos grasos y polioles, ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón.

El analgésico antiinflamatorio no esteroide se elige del grupo que consiste en ketoprofeno y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 El derivado de dibenzoilmetano es 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

Además, la invención se refiere a la preparación farmacéutica percutánea para uso externo, donde el contenido del derivado de dibenzoilmetano es de 0.1 a 20% en peso.

30 La invención también se refiere a la preparación farmacéutica percutánea para uso externo, donde el éster de ácido graso y poliol es uno o más elegido del grupo que consiste en monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico y tri-2-etilhexanoato de glicerilo.

La invención se refiere además a la preparación farmacéutica percutánea para uso externo, donde el éster de ácido graso superior es uno o más elegido del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isooctanoato de cetilo, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo y adipato de dioctilo.

35 Además, la invención también se refiere a la preparación farmacéutica percutánea para uso externo, donde el éster de ácido graso superior es uno o más elegido del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos superiores que son líquidos a las temperaturas corrientes.

40 La invención se refiere a la preparación farmacéutica percutánea para uso externo, donde el contenido de analgésico antiinflamatorio no esteroide es de 0.1 a 10% en peso, el contenido del derivado de dibenzoilmetano es de 0.1 a 20% en peso y el contenido de uno o más elegidos entre los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón es de 0.1 a 10% en peso.

45 La invención también se refiere a la preparación farmacéutica percutánea para uso externo, donde el analgésico antiinflamatorio no esteroide es ketoprofeno, el derivado de dibenzoilmetano es 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, y uno o más elegidos entre los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón son uno o más elegidos entre adipato de diisopropilo, dicaprilato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico, tri-2-etilhexanoato de glicerilo y crotamitón.

La invención se refiere además a la preparación farmacéutica percutánea para uso externo, donde la forma farmacéutica de la preparación farmacéutica percutánea para uso externo es una cataplasma o un emplasto.

[Efecto de la invención]

50 De acuerdo con la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención, la fotosensibilidad causada por un analgésico antiinflamatorio no esteroide puede ser inhibida notablemente al contener un derivado de dibenzoilmetano, como absorbente de la radiación UV, en una alta concentración. Es decir, de acuerdo con la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención, tanto la fototoxicidad como la fotoalergia

causadas por el analgésico antiinflamatorio no esteroide pueden ser notablemente inhibidas al producir un efecto de absorción de la radiación UV que depende de la cantidad de mezcla del derivado de dibenzoilmetano.

5 Además, mezclando uno o más elegidos entre ésteres de ácidos grasos y polioles, ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón como resolvente, una preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención puede ser mezclada muy establemente con un derivado de dibenzoilmetano en una alta concentración en una preparación, la cual era convencionalmente difícil de transformar en una preparación estable debido a su escasa compatibilidad con otras bases.

10 Además, incluso si una preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención se mezcla con un derivado de dibenzoilmetano y un resolvente como los ésteres y el crotamitón mencionados antes, sin reducir la permeabilidad de un analgésico antiinflamatorio no esteroide que es un ingrediente eficaz para la piel de una preparación, ella produce suficientemente los efectos que tiene esencialmente el analgésico antiinflamatorio no esteroide.

15 Es decir, la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención inhibe, con mayor certeza, la fotosensibilidad causada por la fototoxicidad y la fotoalergia debidas a un analgésico antiinflamatorio no esteroide, y los ingredientes mezclados en la preparación pueden existir establemente sin alterarse con el paso del tiempo y exhiben suficientemente el efecto analgésico antiinflamatorio del analgésico antiinflamatorio no esteroide; por lo tanto, la preparación farmacéutica percutánea para uso externo que contiene el analgésico antiinflamatorio no esteroide y que tiene dichos efectos fue realizada por primera vez por la invención.

[Mejor realización para llevar a cabo la invención]

20 A continuación, se ilustran en detalle las realizaciones de la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención.

El analgésico antiinflamatorio no esteroide que se puede usar en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención es el ketoprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el ketoprofeno tiene un esqueleto de benzofenona.

25 La cantidad de mezcla del analgésico antiinflamatorio no esteroide mencionado antes en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención no está particularmente limitada; sin embargo, es preferentemente de 0.1 a 10% en peso basada en la cantidad total de la preparación, más preferentemente de 0.5 a 5% en peso, aún más preferentemente de 1 a 3% en peso.

30 El derivado de dibenzoilmetano utilizado en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención es 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano. El 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano es un excelente absorbente de la radiación UVA que tiene la máxima absorción a aproximadamente 330-360 nm y se puede utilizar PARSOL 1789 (fabricado por Roche Co., Ltd.) y similares como producto comercial.

35 La cantidad de mezcla del derivado de dibenzoilmetano en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención no está particularmente limitada; sin embargo, para permitirle producir un efecto inhibitorio de la fototoxicidad y la fotoalergia causadas por un analgésico antiinflamatorio no esteroide, es preferentemente de 0.1 a 20% en peso basada en la cantidad total de la preparación, más preferentemente de 1 a 10% en peso, aún más preferentemente de 3 a 6% en peso.

40 En la invención, se pueden utilizar uno o más elegidos entre ésteres de ácidos grasos y polioles, ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón como resolvente. El resolvente mencionado antes utilizado en la invención es preferentemente un solvente que es bueno en la compatibilidad con un analgésico antiinflamatorio no esteroide que es un ingrediente eficaz. Además, en el caso de que el analgésico antiinflamatorio no esteroide utilizado en la invención tenga un grupo carboxilo, el resolvente anterior es preferentemente un compuesto que no tiene ningún grupo hidroxilo para no formar un éster entre el resolvente mencionado antes y el analgésico antiinflamatorio no esteroide. Además, como el éster de ácido graso y poliol utilizado en la invención, es preferible un éster entre un poliol y un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> que tenga grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Además, como el éster de ácido graso superior utilizado en la invención, es preferible un éster entre un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> que tenga grupos alquilo de cadena lineal o ramificada y un alcohol C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> que tenga grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o insaturados, y/o un diéster de ácido graso superior que sea líquido a las temperaturas corrientes.

45 Aunque el éster de ácido graso y poliol utilizado en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención no está particularmente limitado siempre que sea líquido a las temperaturas corrientes, es preferible un éster entre un poliol y un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> que tenga grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos y polioles utilizados en la invención incluyen monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, monocaprato de propilenglicol, dicaprato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico, tri-2-etilhexanoato de glicerilo, 2-etilhexanoato de 2-butil-2-etil-1,3-propanodiol, etc. Dicaprilato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico y tri-2-etilhexanoato de glicerilo son ésteres de ácidos grasos y polioles particularmente

preferidos.

El éster de ácido graso superior utilizado en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención no está particularmente limitado siempre que sea un éster entre ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> que tenga grupos alquilo de cadena lineal o ramificada y un alcohol C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> que tenga grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o insaturados, y/o un diéster de ácido graso superior que sea líquido a las temperaturas corrientes. Los ejemplos de los ésteres entre un ácido graso C<sub>6</sub>-C<sub>19</sub> que tiene grupos alquilo de cadena lineal o ramificada y un alcohol C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub> que tiene grupos alquilo de cadena lineal, de cadena ramificada o insaturados, que se utilizan en la invención son, miristato de butilo, miristato de isopropilo, miristato de 2-hexildecilo, isoocanoato de cetilo, palmitato de isopropilo, palmitato de 2-etilhexilo, palmitato de isosearilo, estearato de etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, isoestearato de isopropilo, isoestearato de 2-hexildecilo, etc. Entre éstos, se prefieren particularmente miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo e isoocanoato de cetilo.

Además, en la invención, un diéster de un ácido graso superior que sea líquido a las temperaturas corrientes puede ser un éster entre un ácido dibásico C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y un alcohol C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> que tenga grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo y adipato de dioctilo. Entre éstos, se prefieren particularmente sebacato de trietilo y adipato de diisopropilo. Además, en la invención, las temperaturas corrientes significan de 15 a 25 °C.

El crotamitón en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención es uno de los derivados N-sustituidos-O-toluidina y es excelente en la solubilidad de una amplia gama de fármacos desde un fármaco soluble en grasas hasta un fármaco hidrófilo, y por lo tanto, se utiliza favorablemente en preparaciones como parches incluidos cataplasmas, emplastos, etc., pomadas, cremas y similares.

En la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención, la cantidad de mezcla de (C) uno o más elegidos entre los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón en la preparación, es preferentemente 1/10 a 1 frente a la cantidad de mezcla de (B) el derivado de dibenzoilmetano. Además, la cantidad de mezcla de uno o más de los elegidos entre (C) los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón en la preparación, es preferentemente de 0.1 a 10% en peso, más preferentemente de 0.5 a 5% en peso, aún más preferentemente de 1 a 3% en peso, basada en la cantidad total de la preparación, desde el punto de vista de la estabilidad en el envejecimiento de la preparación y la permeabilidad de un ingrediente eficaz para la piel.

Además, al contener (B) el derivado de dibenzoilmetano y (C) uno o más de los elegidos entre los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores, y crotamitón, (A) el analgésico antiinflamatorio no esteroide no se deteriora, por lo cual su permeabilidad cutánea no disminuye, y no se inhibe un efecto esencial del analgésico antiinflamatorio no esteroide.

En la invención, "inhibir" significa que los valores de fototoxicidad y fotoalergia evaluados mediante una prueba de fototoxicidad y fotoalergia (ref. ejemplos de prueba 1 y 2) disminuyen respectivamente en comparación con los obtenidos en caso de no contener el derivado de dibenzoilmetano mencionado antes, por contener el derivado de dibenzoilmetano mencionado antes. El grado de disminución (porcentaje de inhibición) es preferentemente no menos de 30%, más preferentemente no menos de 40%, aún más preferentemente no menos de 50% y muy preferentemente no menos de 60%.

En la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención, excepto los ingredientes esenciales mencionados previamente se pueden mezclar otras bases para cada preparación dependiendo de la forma farmacéutica de la preparación. Además, como forma farmacéutica ilustrativa de la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención están los parches como cataplasmas o emplastos, etc. A continuación, se ilustran las bases así como los ejemplos de fórmula dependiendo de la forma farmacéutica de la preparación farmacéutica percutánea para uso externo.

#### 45 [Ejemplos]

A continuación, la invención se explica más detalladamente mediante ejemplos; sin embargo, la presente invención no está limitada a esos ejemplos y son posibles varias modificaciones sin apartarse de la idea técnica de la invención.

Como ejemplo se explica un emplasto. Una base de emplasto utilizada en el emplasto de la invención no está particularmente limitada y se elige entre las utilizadas usualmente. Como ingredientes contenidos en dicha base de emplasto, los ejemplos incluyen bases poliméricas (una composición acrílica que es un copolímero con metacrilato, acrilonitrilo o un monómero de vinilo como acetato de vinilo o propionato de vinilo, una resina de silicona, un caucho de poliisopreno, un caucho natural, un caucho acrílico, un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno, un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno, etc.), aceites o ácidos grasos superiores (aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, aceite oleico, vaselina líquida, polibuteno, etc.), adhesivos (colofonia, un éster de colofonia modificado con ácido maleico, un éster de colofonia hidrogenada,

etc.), sales metálicas de ácidos grasos (undecilenato de zinc, estearato de zinc, estearato de calcio, estearato de aluminio, estearato de magnesio, estearato de sodio, palmitato de zinc, miristato de zinc, miristato de magnesio, laurato de sodio, laurato de zinc, etc.), agentes para prevenir erupciones cutáneas y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de glicol, 1-mentol, alcanfor, nonilato de vanillilamida, extracto de pimiento rojo, aceite de menta, Azone (marca registrada), etc.) y similares. Los emplastos de la invención se pueden obtener mezclando los ingredientes esenciales mencionados antes en una base de emplasto que se prepara mezclando cada ingrediente elegido entre éstos.

A continuación, se muestra un ejemplo de preparación favorable de emplasto (ejemplo de fórmula). Es decir, en caso de preparar por un método de fusión en caliente, primero, la base polimérica, el aceite o ácido graso, el adhesivo y la sal metálica de ácido graso mencionados antes, se calientan y se mezclan a 120-160 °C utilizando una amasadora, una mezcladora o similar, se agregan al analgésico antiinflamatorio no esteroide, el derivado de dibenzoilmetano y uno o más elegidos entre los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón, mencionados antes, y se mezclan. La mezcla resultante se puede esparcir directamente sobre un soporte, o una vez esparcir sobre papel, película o similar donde se lleva a cabo un tratamiento removible, y luego se transfiere a un soporte deseable en un estado cubierto por compresión. Por otra parte, en caso de preparar mediante un método de solvente, los ingredientes anteriores se disuelven en un solvente como tolueno, hexano, cloruro de metileno o análogos utilizando una máquina para mezclar como una mezcladora con tratamiento antiexplosión, o similares. La solución resultante se esparce sobre papel, película o similares donde se lleva a cabo un tratamiento removible, se seca con una secadora para eliminar el solvente y después se transfiere a un soporte deseable en estado cubierto mediante compresión. Una cubierta removible se adhiere a la capa esparcida sobre el soporte para obtener los emplastos de la invención. Como dicho soporte, los ejemplos incluyen, específicamente, tela, tela no tejida, tela tejida, poliuretano, poliéster, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilideno, polietileno, tereftalato de polietileno, lámina de aluminio, o similares, o un material compuesto de éstos. Además, como cubierta removibles, algunos ejemplos son polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliéster, cloruro de polivinilideno, papel tratado con silicio, etc.

Como se describió antes, se explicaron las realizaciones favorables de las bases y los ejemplos de fórmula que dependen de la forma farmacéutica de la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención; sin embargo, las formas farmacéuticas así como los ejemplos de fórmulas no están limitados a éstos, y el orden de mezcla de cada uno de los ingredientes no está particularmente limitado.

Además, en la preparación farmacéutica percutánea para uso externo de la invención, se puede mezclar posteriormente un antioxidante además de la fórmula anterior. Como dicho antioxidante, se prefieren los derivados del fenol, como butil hidroxianisol, dibutil hidroxitolueno, timol y galato de propilo, tocoferol y sus derivados éster, ácido ascórbico y sus derivados éster, etc. Dichos antioxidantes se pueden usar solos, o dos o más se pueden usar en combinación. Aunque la cantidad de mezcla no está particularmente limitada, es preferentemente de 0 a 10% en peso, y más preferentemente de 0 a 5% en peso, basada en la cantidad total de la preparación.

A continuación, la invención se explica en más detalle mediante ejemplos de prueba. En este documento, en los ejemplos siguientes, "%" significa "% en peso" a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo de prueba 1: Prueba de fototoxicidad (prueba de inhibición del edema de oreja utilizando ratones)

Se pesaron copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), poliisobutileno (PIB), éster de glicerina de colofonia hidrogenada (KE-311), vaselina líquida y estearato de zinc de acuerdo con el % en peso de la tabla 1, se calentaron y se agitaron en atmósfera de gas nitrógeno para obtener una solución (paso A). La temperatura de agitación fue de 100 a 200 °C, y el tiempo de agitación fue de 30 a 120 minutos.

Posteriormente, se agregaron ketoprofeno (KP), 1-mentol, adipato de diisopropilo (DID) y una cantidad designada de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM) a la solución del paso A anterior en el rango de temperatura de 100 a 200 °C y se mezclaron durante 5 a 30 minutos para obtener una solución uniforme (paso B). La solución obtenida en el paso B se esparció sobre la película de tereftalato de polietileno tratado con silicona (PET) en un peso de 1 g por 70 cm<sup>2</sup>, después se cubrió con una tela de poliéster no tejida, se transfirió por compresión y se cortó del tamaño deseado para obtener los emplastos de la invención (ejemplos 1 a 5).

[Tabla 1]

Fórmula	(Ejemplo 1)	(Ejemplo 2)	(Ejemplo 3)	(Ejemplo 4)	(Ejemplo 5)
SIS	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5
Vaselina líquida	33.5	33.5	32.5	31.0	29.0

## ES 2 484 090 T3

Fórmula	(Ejemplo 1)	(Ejemplo 2)	(Ejemplo 3)	(Ejemplo 4)	(Ejemplo 5)
PIB	10	10	10	10	10
KE-311	18.5	18.0	17.0	15.5	13.5
Estearato de zinc	2	2	2	2	2
KP	2	2	2	2	2
1-Mentol	3	3	3	3	3
BM-DBM	0.5	1	3	6	10
Adipato de diisopropilo	1	1	1	1	1
Total	100	100	100	100	100

5 Se llevó a cabo una prueba para determinar el porcentaje de inhibición del edema de oreja en ratones según el método de Gerberic et al (Food Chem Toxicol., 27, 813-819 (1989)) usando las preparaciones de ketoprofeno de los ejemplos 1-5. Es decir, como animal de prueba, se utilizaron ratones Balb/c (hembras, 9-11 semanas de vida). Los emplastos (los ejemplos 1-5) que contenían ketoprofeno (KP) al 2% y 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano al 0.5%, 1%, 3%, 6% y 10% respectivamente, se adhirieron sobre la cavidad en el pabellón de la oreja (concha auricularae) durante 4 horas y después se irradiaron con UVA a 40 J/cm<sup>2</sup>. Además, se preparó un grupo recubierto con solución etanólica de ketoprofeno (KP) al 2% como grupo de control.

10 Se midió el espesor de la oreja 24 horas después de la irradiación de rayos UVA, y se calculó la porción de aumento del espesor de la oreja desde antes del comienzo de la prueba. Se evaluó el efecto de inhibición de la fototoxicidad causada por el ketoprofeno en la preparación que contenía BM-DBM de cada concentración mediante el porcentaje de inhibición del edema de oreja (%), como indicador de que el aumento puede ser inhibido en cualquier grado, contra la porción de aumento del espesor de la oreja en el grupo de control. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

15 [Tabla 2]

BM-DBM (%)	Porcentaje de inhibición del edema de oreja (%)
0.5	27
1	46
3	62
6	85
10	92

20 Como se muestra en los resultados de la prueba para determinar el porcentaje de inhibición del edema de oreja usando ratones de la tabla 2, en las preparaciones que contienen ketoprofeno de los ejemplos 1-5, que se mezclaron con 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), se observó que la acción para reducir notablemente la fototoxicidad causada por ketoprofeno depende del aumento del contenido de BM-DBM en la dosis.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de fotoalergia (prueba de fotoalergia cutánea usando conejillos de Indias)

Utilizando las preparaciones de ketoprofeno de los ejemplos 3-5, se llevó a cabo una prueba de fotoalergia cutánea

usando conejillos de Indias según el método de adyuvante y despojado (Adjuvant and Strip Method) por Sato et al. (Nishinohon Hifuka, 42, 831-837 (1980)). Es decir, se depiló la parte de atrás cervical de un conejillo de Indias hembra blanca cepa Hartley (un grupo: ocho conejillos de Indias), y se administró el adyuvante en las cuatro esquinas de 2 × 2 cm y después, las partes de 2 × 2 cm anteriores se recubrieron con una solución al 2 % de ketoprofeno disuelto en etanol como grupo de control, o los emplastos (los ejemplos 3-5, 2 × 2 cm) que contenían ketoprofeno (KP) al 2% y 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano al 3%, 6% o 10% respectivamente, se adhirieron durante 4 horas. Después de recubrir con la solución o una hora después de retirar los emplastos, se irradió con rayos UVA (10 J/cm<sup>2</sup>). Este tratamiento de inducción de la sensibilización se llevó a cabo sucesivamente durante 5 días. Después de 3 semanas desde el comienzo de la sensibilización, se depiló la parte de atrás de las lumbares, y se aplicaron las mismas muestras de la sensibilización en el área de 2 × 2 cm, y luego, después de 1 hora, se llevó a cabo fotoinducción irradiando con UVA (10 J/cm<sup>2</sup>). Las reacciones cutáneas después de 24 horas y 48 horas de irradiación se evaluaron según el estándar de Sato et al. El efecto de inhibición de las preparaciones que contenían BM-DBM (los ejemplos 3-5) con diferentes cantidades de mezcla se evaluaron respecto al porcentaje de inhibición (%) del eritema y el edema frente al grupo de control recubierto con la solución de ketoprofeno. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Concentración de BM-DBM (%)	Porcentaje de inhibición del eritema · edema (%)	
	Después de 24 h	Después de 48 h
3	20	12
6	65	61
10	63	59

Como se muestra en la tabla 3 en los resultados de la prueba de fotoalergia cutánea usando conejillos de Indias, se observó que las preparaciones que contenían ketoprofeno mezclado con 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM) de los ejemplos 3-5 redujeron notablemente la fotoalergia causada por ketoprofeno a medida que aumentaba el contenido de BM-DBM.

Como resulta evidente de los resultados que se muestran en las tablas 2 y 3, en las preparaciones farmacéuticas percutáneas para uso externo que contienen el analgésico antiinflamatorio no esteroide como ingrediente eficaz, se entiende que la fotoalergia y la fototoxicidad debidas al analgésico antiinflamatorio no esteroide son notablemente inhibidas por la mezcla del derivado del dibenzoilmetano como absorbente de la radiación UVA.

Ejemplo de prueba 3: Prueba de estabilidad en el envejecimiento de la preparación

Se pesaron copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), poliisobutileno (PIB), éster de glicerina de colofonia hidrogenada (KE-311), vaselina líquida y estearato de zinc de acuerdo con el % en peso de la tabla siguiente, y se calentaron y se agitaron en atmósfera de gas nitrógeno para obtener una solución (paso A). La temperatura de agitación fue de 100 a 200 °C, y el tiempo de agitación fue de 30 a 120 minutos.

Posteriormente, se agregaron ketoprofeno (KP), 1-mentol, 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM) y una cantidad designada de adipato de diisopropilo (DID) a la solución del paso A anterior en el rango de temperatura de 100 a 200 °C y se mezclaron durante 5 a 30 minutos para obtener una solución uniforme (paso B). La solución obtenida en el paso B se esparció sobre una película de tereftalato de polietileno tratado con silicona (PET) en un peso de 1 g por 70 cm<sup>2</sup>, después se cubrió con una tela de poliéster no tejida, se transfirió por compresión y se cortó del tamaño deseado para obtener los emplastos de la invención (ejemplos 6 y 7). Después, se obtuvieron los emplastos en los cuales se cambió el adipato de diisopropilo anterior por crotamitón al 3%, dicaprilato de propilenglicol al 1%, triglicérido caprílico/cáprico al 2%, o tri-2-etilhexanoato de glicerilo al 2% (ejemplos 8-11). Además, como ejemplos comparativos, se prepararon los emplastos en los cuales se cambió el adipato de diisopropilo por carbonato de propileno al 3% o triacetina al 3% (ejemplos comparativos 1 y 2).

[Tabla 4]

Fórmula (% en peso)	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2



ES 2 484 090 T3

Fórmula (% en peso)	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2
SIS	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5	29.5
Vaselina líquida	30.5	30	30	31	30.5	30.5	30	30
PIB	10	10	10	10	10	10	10	10
KE-311	15	14.5	14.5	15.5	15	15	14.5	14.5
Estearato de zinc	2	2	2	2	2	2	2	2
KP	2	2	2	2	2	2	2	2
1-Mentol	3	3	3	3	3	3	3	3
BM-DBM	6	6	6	6	6	6	6	6
Adipato de diisopropilo	2	3						
Crotamitón			3					
Dicaprilato de propilenglicol				1				
Triglicérido caprílico/cáprico					2			
Tri-2-etilhexanoato de glicerilo						2		
Carbonato de polipropileno							3	
Triacetina								3
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

5 Luego de almacenar cada preparación (ejemplos 6 a 11 y ejemplos comparativos 1 y 2) a las temperaturas corrientes durante un periodo designado, se observó la presencia o ausencia de precipitación de cristales de 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), o la presencia o ausencia de una pegajosidad de una superficie de la masa adhesiva, y los resultados se muestran en la tabla 5.

10 Como se muestra en los resultados de la tabla 5, en la preparación mezclada con carbonato de propileno al 3% (ejemplo comparativo 1) y la preparación mezclada con triacetina al 3% (ejemplo comparativo 2), se observó precipitación de cristales inmediatamente después de la producción, por lo cual la fuerza cohesiva fue insuficiente, la masa adhesiva fue bastante blanda, la preparación produjo viscosidad y se observó una tendencia a sentir pegajosidad en la superficie de la masa adhesiva. Por el contrario, en las preparaciones de ketoprofeno de los ejemplos 6-11, las propiedades físicas en cada una de las preparaciones son favorables, no se observó precipitación de cristales después de 2 o más meses a las temperaturas corrientes y tampoco se notó pegajosidad en la superficie de la masa adhesiva.

[Tabla 5]

15 Tabla 5: Resultados de observación de la preparación

Resolvente	Cantidad de mezcla	Resultados de la observación de la preparación luego de la producción
------------	--------------------	---

			Presencia o ausencia de cristales	Pegajosidad de la masa adhesiva
Ej. 6	Adipato de diisopropilo	2%	No	No
Ej. 7		3%	No	No
Ej. 8	Crotamitón	3%	No	No
Ej. 9	Dicaprato de propilenglicol	1%	No	No
Ej. 10	Triglicérido caprílico/cáprico	2%	No	No
Ej. 11	Tri-2-etilhexanoato de glicerilo	2%	No	No
Ej. comp. 11	Carbonato de polipropileno	3%	Sí	Sí
Ej. comp. 12	Triacetina	3%	Sí	Sí

5 Como resulta evidente de los resultados que se muestran en la tabla 5, se comprende que en las preparaciones farmacéuticas percutáneas para uso externo que contienen un analgésico antiinflamatorio no esteroide mezclado con un derivado poco soluble de dibenzoilmetano, es posible elaborar preparaciones excelentes en cuanto a estabilidad en el envejecimiento mediante el uso de ésteres de ácidos grasos y polioles, ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón como resolvente.

Ejemplo de prueba 4: Prueba de permeabilidad cutánea (prueba de permeabilidad cutánea *in vitro* utilizando ratones lampiños)

10 Se cortó una tira de piel del dorso de un ratón lampiño, y su lado dérmico se colocó hacia el lado de la capa del receptor y se instaló en una celda de flujo ( $0.785 \text{ cm}^2$ ) en la cual se hizo circular agua caliente a  $37 \text{ °C}$  alrededor de la parte exterior. Las preparaciones obtenidas en los ejemplos 4 y 6-8 se adhirieron del lado del estrato córneo, y se realizaron muestreos cada 4 horas durante 24 horas a una velocidad de  $0.8 \text{ ml/h}$ . En cuanto al lado del receptor, se utilizó solución salina. Se midió la cantidad de ketoprofeno en la solución del receptor obtenida en cada momento por cromatografía líquida de alto rendimiento, y se calculó la tasa de penetración cutánea del ketoprofeno por hora, de la preparación. Los resultados se muestran en la tabla 6 a continuación. [Tabla 6]

15 Tabla: resultados de la prueba de penetración cutánea *in vitro* en ratones lampiños

Resolvente	Cantidad de mezcla	Velocidad de penetración cutánea [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ]	$\pm$ D.E.
Adipato de diisopropilo	1%	14.2	0.8
	2%	12.7	0.8
	3%	11.4	1.3
Crotamitón	3%	13.6	0.8

20 Como se muestra en la tabla 6, aun cuando se aumentó la cantidad de mezcla del adipato de diisopropilo (DID), no se confirmó casi ninguna reducción de la tasa de penetración cutánea del ketoprofeno. También se demostró que la tasa de penetración cutánea se redujo apenas en el caso en que se mezcló crotamitón al 3%.

Por lo tanto, se entiende que la preparación farmacéutica percutánea para uso externo según la invención no reduce

la permeabilidad cutánea de un analgésico antiinflamatorio no esteroide contenido en la preparación y puede producir suficientemente su eficacia aún si se mezclan un derivado de dibenzoilmetano y un resolvente como un éster de ácido graso y poliol, un éster de ácido graso superior o crotamitón.

Aplicabilidad industrial

- 5 Como se explicó previamente, según la invención, en una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroide, llega a ser posible producir suficientemente los efectos analgésicos antiinflamatorios evitando simultáneamente, con certeza, la fotosensibilidad causada por fototoxicidad y fotoalergia, y por lo tanto, puede esperarse la aplicación como un fármaco con una estabilidad en el envejecimiento extremadamente alta.

10

## REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica percutánea para uso externo que comprende los ingredientes (A), (B) y (C) siguientes;

(A) un analgésico antiinflamatorio no esteroide,

5 (B) un derivado de dibenzoilmetano,

(C) uno o más elegidos entre ésteres de ácidos grasos y polioles, ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón

donde el derivado de dibenzoilmetano es 4-*tert*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y el analgésico antiinflamatorio no esteroide es ketoprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 2. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el contenido del derivado de dibenzoilmetano es de 0.1 a 20% en peso.

3. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el éster de ácido graso y poliol es uno o más elegido del grupo que consiste en monocaprilato de propilenglicol, dicaprilato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico y tri-2-etilhexanoato de glicerilo.

15 4. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el éster de ácido graso superior es uno o más elegidos del grupo que consiste en miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, iso-octanoato de cetilo, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo y adipato de dioctilo.

20 5. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el éster de ácido graso superior es uno o más elegido del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos superiores que son líquidos a las temperaturas corrientes.

6. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el contenido de analgésico antiinflamatorio no esteroide es de 0.1 a 10% en peso, el contenido del derivado de dibenzoilmetano es de 0.1 a 20% en peso y el contenido de uno o más elegidos entre los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón es de 0.1 a 10% en peso.

25 7. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el derivado de dibenzoilmetano es 4-*tert*-butil-4'-metoxi-dibenzoilmetano, y uno o más elegidos entre los ésteres de ácidos grasos y polioles, los ésteres de ácidos grasos superiores y crotamitón son uno o más elegidos entre adipato de diisopropilo, dicaprilato de propilenglicol, triglicérido caprílico/cáprico, tri-2-etilhexanoato de glicerilo y crotamitón.

30 8. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la forma farmacéutica de la preparación farmacéutica percutánea para uso externo es una cataplasma o un emplastro.

35 9. La preparación farmacéutica percutánea para uso externo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la preparación farmacéutica comprende además un caucho de poliisopropeno, un caucho natural, un caucho acrílico, un copolímero en bloque de estireno-butadieno-estireno, o un copolímero en bloque de estireno-isopreno-estireno.