(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 526 562**

(51) Int. CI.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2004 E 11165830 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2366407**

(54) Título: **Preparación externa para administración percutánea que contiene analgésico no esteroideo antiinflamatorio**

(30) Prioridad:

03.09.2003 JP 2003311904

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.01.2015

(73) Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (100.0%)
408, Tashirodaikanmachi Tosu-shi
Saga 841-0017, JP

(72) Inventor/es:

YOSHITAKE, KAZUHISA;
ATARASHI, KENJI;
KUWAHARA, TETSUJI;
IKESUE, KOICHI;
SAKAI, MICHINORI;
HASHIMOTO, YOSHIAKI y
TSURUDA, KIYOMI

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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 externa para administración percutánea que contiene analgésico no esteroideo antiinflamatorio

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno como fármaco antiinflamatorio no esteroideo y 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano como bloqueador de la radiación UVA, en la que la proporción de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano como bloqueador de la radiación UVA es de 0,5 a 20% en peso con relación a la cantidad total de la composición.

Antecedentes de la invención

Puesto que el cetoprofeno tiene una excelente acción antiinflamatoria y acción analgésica, está contenido como componente medicinal en diversas formas de preparaciones externas para administración percutánea, tales como parches, por ejemplo cataplasmas y emplastos, geles, cremas, pomadas y linimentos. Sin embargo, algunas de las preparaciones externas para administración percutánea de cetoprofeno son fotosensibles, y muy ocasionalmente se ha presentado como un efecto secundario el desarrollo de dermatitis fotosensible.

Como intentos para suprimir la dermatitis fotosensible, se han presentado un caso en el que se suprime la formación de un fotolito añadiendo un absorbente de la radiación UV a una preparación externa que contiene cetoprofeno, evitando así la fotolisis del cetoprofeno (ref. Publicación de Patente 1), un caso en el que un soporte de un parche que contiene un NSAID se somete a protección contra la radiación UV (ref. Publicación de Patente 2), y un caso en el que se añade óxido de titano a una preparación cutánea externa antiinflamatoria (ref. Publicación de Patente 3), pero no se puede decir que ninguno de los mismos prevenga el desarrollo de la dermatitis fotosensible, y se desea una mejora adicional en estas preparaciones.

[Publicación de Patente 1] JP, A, 60-155111

[Publicación de Patente 2] WO 01/68061

[Publicación de Patente 3] JP, A, 9-169658

[Publicación de Patente 4] JP, A, 53-99316

[Publicación de Patente 5] JP, A, 56-22711

[Publicación de Patente 6] JP, A, 2000-136122

Una técnica anterior adicional incluye el documento EP 1234573 en el que se describe una composición farmacéutica tópica para aplicación a la piel o la mucosa que contiene al menos un antiinflamatorio no esteroideo como ingrediente activo; al menos un filtro para la radiación ultravioleta; y al menos un excipiente o portador inerte.

El documento US 2003/0124070 describe una composición de protección solar tópica fotoestable y sinérgicamente mejorada. También se proporciona un método para mejorar la fotoestabilidad de un principio activo de protección solar en una composición tópica de protección solar y un método para mejorar sinérgicamente la absorción de la radiación UV de un principio activo de protección solar en una composición tópica de protección solar. Las composiciones y los métodos preferidos de la presente invención usan un principio activo de protección solar de dibenzoilmetano, un extracto de *Keempferia galanga* y un vehículo cosméticamente aceptable.

El documento EP 1.269.999 describe un parche que tiene un reverso que se ha sometido a un procesamiento protector contra la radiación ultravioleta, siendo habitualmente el reverso de una capa. El procesamiento protector contra la radiación ultravioleta usa habitualmente un absorbente de la radiación ultravioleta orgánico y/o un agente protector contra la radiación ultravioleta inorgánico. El parche puede contener en su base una medicina de escasa fotoestabilidad y un analgésico antiinflamatorio no esteroideo.

El documento US 5.000.945 describe un procedimiento para estabilizar un compuesto absorbente de la radiación UVB específico que comprende añadir a dicho compuesto absorbente de la radiación UVB al menos un compuesto absorbente de la radiación UVA específico y también una composición cosmética y un absorbente de la radiación UV que contienen ambos dicho compuesto absorbente de la radiación UVB específico y dicho compuesto absorbente de la radiación UVA específico, respectivamente.

Radschuweit et al: "UV-Induces Formation of Hydrogen Peroxide Based on the Photochemistry of Ketoprofen" Photochemistry and Photobiology, Wylie-Blackwell Publishing Inc, EE. UU., Volumen 73, Nº 2, 1 de febrero de 2001 (páginas 119 a 127) describe el hecho de que el cetoprofeno es un potente fármaco antiinflamatorio no esteroideo pero que su aplicación a la piel es problemática debido a las propiedades fotosensibilizantes del resto de benzofenona. Usando electroforesis capilar con detección electroquímica, los autores fueron capaces de diferenciar los peróxidos formados durante la iluminación de soluciones de ácido linoleico que contenían KP. Se determinaron el efecto dañino para la piel con respecto a la sensibilidad celular, la eficacia de la síntesis de ADN y la concentración

intracelular de peróxidos.

EP 1698330 es una patente con fecha de presentación 26.12.2003 y está publicada el 06.09.2006 (documento electrónico). Este documento divulga un parche adhesivo que comprende un NSAID (cetoprofeno en los ejemplos) y BM-DBM.

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención es prevenir más fiablemente la dermatitis fotosensible en una preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno.

Medios para resolver los problemas

Durante una investigación intensiva llevada a cabo por los presentes inventores a fin de alcanzar el objetivo susodicho, se apreció que, con respecto a la dermatitis fotosensible inducida por fármacos existe fototoxicidad, que está provocada por un mecanismo no inmunológico en el que oxígeno activo generado cuando un fármaco es irradiado con luz solar provoca daño tisular/celular, y fotoalergia, en la que un fármaco haptenado por exposición a luz solar provoca un trastorno tisular/celular a través de un mecanismo inmunológico; la primera tiene la posibilidad de producirse con un anticuerpo, independientemente de la predisposición individual, si se recibe una dosis suficiente de la radiación UV, mientras que la última solo afecta a algunos individuos que han sido sensibilizados a la alergia por el fármaco haptenado, apareciendo los síntomas independientemente de la dosis de fármaco o la intensidad de la irradiación de luz solar, y por lo tanto es necesario suprimir ambos mecanismos a fin de prevenir fiablemente la dermatitis fotosensible.

Como resultado de una investigación adicional basada en este punto de vista, se ha encontrado que, añadiendo a la preparación un bloqueador de la radiación UVA que, entre los rayos UV, bloquea particularmente rayos UV de longitud de onda larga (UVA: longitud de onda de 320 a 400 nm), se puede suprimir la fotoalergia, que se cree que provoca dermatitis fotosensible inducida por fármacos, y así se ha concluido la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a una preparación externa para administración percutánea, para el uso en la prevención del daño tisular/celular provocado por fotoalergia de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo fotosensible, que comprende cetoprofeno como fármaco antiinflamatorio no esteroideo fotosensible y 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano como bloqueador de la radiación UVA, en la que la proporción de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano como bloqueador de la radiación UVA es de 0,5 a 20% en peso con relación a la cantidad total de la composición.

Efectos de la invención

En la preparación externa para administración percutánea de la presente invención, se puede suprimir excelentemente el desarrollo de la dermatitis fotosensible debida a cetoprofeno fotosensible. Esto es, en la presente invención, el bloqueador de la radiación UVA para bloquear UVA por absorción, dispersión, etc., suprime eficazmente la haptenación del fármaco, así como la presencia de oxígeno activo y radicales libres procedentes de un fármaco fotosensible, que reaccionan con una proteína biológica para producir efectos adversos, se cree que ambos son una causa de la dermatitis fotosensible.

Aunque se conocen en la técnica preparaciones externas a las que se añade un absorbente de la radiación (ref. Publicaciones de Patente 1, 3 a 6), en ninguna de las mismas se dice que se suprima la fotoalergia, y una preparación externa para administración percutánea de cetoprofeno que tiene tales efectos ha sido conseguida por primera vez mediante la presente invención.

La preparación externa para administración percutánea usada en la presente invención que se describe anteriormente puede exhibir efectos antiinflamatorio y analgésico mientras que previene suficientemente el desarrollo de dermatosis tales como dermatitis de contacto o dermatitis fotosensible debidas a fotoalergia, y se espera que se use en la práctica como un producto farmacéutico que tenga una seguridad muy alta.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

La proporción de bloqueador de la radiación UVA en la preparación externa para administración percutánea de la presente invención es de 0,5 a 20% en peso con relación a la cantidad total de la composición. Si la proporción de bloqueador de la radiación UVA es menor que el susodicho límite inferior, el efecto de suprimir la fotoalergia tiende a no exhibirse suficientemente, mientras que si está por encima del susodicho límite superior, hay una posibilidad de provocar dermatitis o hipersensibilidad.

Según se describe anteriormente, la presente invención previene más fiablemente la dermatitis fotosensible debida a fotoalergia en una preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno como un componente medicinal.

La proporción de cetoprofeno en la preparación externa para administración percutánea usada en la presente invención es de 0,1 a 10% en peso con relación a la cantidad total de la preparación. Si la proporción de cetoprofeno es menor que el susodicho límite inferior, los efectos antiinflamatorio y analgésico tienden a no exhibirse adecuadamente.

En la presente invención, 'suprimir' significa que, como resultado de la inclusión del bloqueador de la radiación UVA de la presente invención, un valor numérico relacionado con la fotoalergia evaluada por una prueba de nódulos linfáticos local (ref. Ejemplo 3), una prueba de fotosensiblización de la piel (ref. Ejemplo 4), etc. disminuye en comparación con un caso en el que no se incluya el bloqueador de la radiación UVA. El alcance de la disminución (tasa de supresión) es preferiblemente al menos 30%, más preferiblemente al menos 40%, aún más preferiblemente al menos 50%, y lo más preferiblemente al menos 60%.

Es preferible que la preparación externa para administración percutánea usada en la presente invención contenga, además de los susodichos componentes esenciales (los susodichos cetoprofeno y bloqueador de la radiación UVA relacionados con la presente invención), una base para cada preparación según la forma de la preparación. Ejemplos de la forma de la preparación externa para la administración percutánea usada en la presente invención incluyen un parche tal como una cataplasma o un emplasto, un gel, una crema, una pomada y un linimento. Se explican posteriormente la base y un ejemplo de formulación según la forma de cada preparación de la preparación externa para administración percutánea usada en la presente invención.

Se explica en primer lugar la cataplasma. Una base de cataplasma usada en la cataplasma descrita en la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base de cataplasma incluyen un espesante (polímeros sintéticos solubles en agua tales como poliacrilato sódico, poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polioxietileno y poli(metacrilato de vinilo), productos naturales tales como goma arábiga, almidón y gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ácido algínico, alginato sódico, alginato amónico, carboximetilcelulosa sódica, etc.), un humectante (urea, glicerol, polietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol, etc.), una carga (caolín, talco, bentonita, resinas epoxídicas, ácidos orgánicos (ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, anhídrido maleico, ácido succínico, etc.), calcio, magnesio, aluminio, etc.), agua, un agente de solubilización (carbonato de propileno, crotamitón, adipato de diisopropilo, etc.), un inhibidor de la irritación (hidrocloruro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, ácido glicirricínico, dexametasona, betametasona, acetónido de fluocinolona, etc.), y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, l-mentol, alcanfor, vainillilamida de ácido nonílico, extracto de pimienta roja, aceite de menta piperita, Azone (marca comercial registrada), etc.), y añadiendo los susodichos componentes esenciales a una base de cataplasma formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores, se puede obtener la cataplasma usada en la presente invención.

Se describe ahora un ejemplo de producción (ejemplo de formulación) preferido de la cataplasma. Esto es, en primer lugar, se mezclan de 0,1 a 10 partes en peso de cetoprofeno y de 0,01 a 20 partes en peso del bloqueador de la radiación UVA con de 0,5 a 8 partes en peso de un agente de solubilización y se disuelven para dar una mezcla A uniforme. Separadamente, se mezclan de 5 a 20 partes en peso (preferiblemente de 10 a 15 partes en peso) de un espesante con de 5 a 40 partes en peso de un humectante y de 10 a 80 partes en peso de agua y se dispersan/disuelven, y se añaden además a esto 20 partes en peso o menos de una carga para dar una pasta B uniforme. Posteriormente, la mezcla A y la pasta B se mezclan para dar una pasta uniforme. La pasta así obtenida se aplica extendiéndola sobre un soporte mediante un método estándar, y a continuación una cubierta separable se fija sobre la misma para dar la cataplasma usada en la presente invención. Como el soporte, se puede usar un soporte estirable o no estirable. Ejemplos específicos de tal soporte incluyen los formados por un género, una tela no tejida, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), una lámina de aluminio, y un material compuesto de los mismos. Ejemplos de la cubierta separable incluyen las formadas por polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliéster, poli(cloruro de vinilideno), y papel tratado con silicona.

Se explica ahora el emplasto. La base de emplasto usada en el emplasto descrito en la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base de emplasto incluyen una base polimérica (una composición acrílica, esto es, un copolímero de un éster de ácido metacrílico y un monómero vinílico tal como acrilonitrilo, acetato de vinilo o propionato de vinilo, una resina silicónica, caucho de poliisopreno, caucho natural, caucho acrílico, un copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, etc.), una grasa o un ácido graso superior (aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite pérsico, aceite de cacahuete, aceite de oleína, parafina líquida, polibuteno, etc.), un adherente (colofonia, ácido maleico modificado con colofonia, un éster de colofonia hidrogenado, etc.), una sal metálica de ácido graso (undecilenato de cinc, estearato de cinc, estearato cálcico, estearato de aluminio, estearato magnésico, estearato sódico, palmitato de cinc, miristato de cinc, miristato magnésico, laurato sódico, laurato de cinc, etc.), un inhibidor de la irritación, y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, l-mentol, alcanfor, vainillilamida de ácido nonílico, extracto de pimienta roja, aceite de menta piperita, Azone (marca comercial registrada), etc.), y añadiendo los susodichos componentes esenciales a una base de emplasto formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores, se puede obtener el emplasto usado en la presente invención.

Se describe ahora un ejemplo de producción (ejemplo de formulación) preferido del emplasto. Esto es, en el caso de que se lleve a cabo la producción mediante un método de fusión en caliente, en primer lugar, se mezclan de 5 a 40 partes en peso de la base polimérica, de 20 a 70 partes en peso de la grasa o el ácido graso superior, de 10 a 40 partes en peso del adherente y de 0,1 a 10 partes en peso de la sal metálica de ácido graso usando una máquina de mezcladura tal como una amasadora o un mezclador mientras se calienta a de 120°C a 160°C, y posteriormente se añaden a esto de 0,1 a 10 partes en peso de cetoprofeno y de 0,01 a 20 partes en peso del bloqueador de la radiación UVA. La mezcla así obtenida bien se extiende directamente sobre un soporte o bien se extiende en primer lugar sobre un papel, una película, etc., al que se ha dado un tratamiento de separación, y a continuación se transfiere por compresión a fin de cubrir el soporte deseado. En caso de que la producción se lleve a cabo mediante un método en disolvente, los componentes se disuelven en un disolvente tal como tolueno, hexano o cloruro de metileno usando una máquina de mezcladura tal como un mezclador a prueba de explosiones, la solución así obtenida se extiende sobre un papel, una película, etc. al que se ha dado un tratamiento de separación, el disolvente se retira mediante evaporación usando un secador, y a continuación la mezcla se transfiere por compresión a fin de cubrir el soporte deseado. Fijando una cubierta separable al revestimiento extendido sobre el soporte, se obtiene el emplasto usado en la presente invención. Ejemplos específicos de tal soporte incluyen los formados por un género, una tela no tejida, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), una lámina de aluminio, y un material compuesto de los mismos. Ejemplos de la cubierta separable incluyen polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poliéster, poli(cloruro de vinilideno), y papel tratado con silicona.

Se explica ahora la pomada. Una base de pomada usada en la pomada descrita por la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base de pomada incluyen un ácido graso superior o un éster del mismo (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, un éster de ácido adípico, un éster de ácido mirístico, un éster de ácido palmítico, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, isooctanoato de cetilo, etc.), una cera (esperma de ballena, cera de abejas, ceresina, etc.), un tensioactivo (un éster de ácido fosfórico de polioxietilén-alquil-éter, etc.), un alcohol graso (cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, etc.), un aceite silicónico (dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, glicolmetilpolisiloxano, polímero de silicona-glicol, etc.), un hidrocarburo (vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), agua, un mejorador de la absorción (carbonato de propileno, adipato de diisopropilo, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), etc.), un agente hidratante (glicerol, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol, etc.), un inhibidor de la irritación, y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, l-mentol, alcanfor, aceite de menta piperita, etc.), y añadiendo los susodichos componentes esenciales a una base de pomada formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores, se puede obtener la pomada usada en la presente invención.

Se describe ahora un ejemplo de producción (ejemplo de formulación) preferido de la pomada. Esto es, en primer lugar, se mezclan de 0,1 a 10 partes en peso de cetoprofeno y de 0,01 a 20 partes en peso del bloqueador de la radiación UVA con de 5 a 15 partes en peso de un éster de ácido graso superior y de 1 a 10 partes en peso de un tensioactivo a temperatura ambiente o mientras se calienta, se añaden a esto de 4 a 10 partes en peso de una cera y de 50 a 90 partes en peso de un hidrocarburo, y la mezcla se calienta y se mantiene a de 50°C a 100°C. Después de que todos los componentes se conviertan en una solución transparente, se mezclan uniformemente usando un homogeneizador. Después de esto, la mezcla así obtenida se enfría hasta temperatura ambiente mientras se agita para dar la pomada usada en la presente invención.

Se explica ahora el gel. Una base de gel usada en el gel descrito por la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base de gel incluyen un alcohol inferior (etanol, isopropanol, etc.), agua, un agente gelificante (polímero carboxivinílico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, alginato de propilenglicol, etc.), un agente neutralizante (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido sódico, etc.), un tensioactivo (sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monoestearato de polietilenglicol, polioxietilén-nonilfenil-éter, poloxietilén-cetil-éter, polioxietilén-lauril-éter, etc.), un mejorador de la absorción (carbonato de propileno, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), propilenglicol, etc.), un solubilizante (un alcohol inferior tal como etanol o isopropanol, un alcohol graso tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol butílico, alcohol behenílico, alcohol oleílico, alcohol hexadecílico u octildodecanol, un éster de ácido graso tal como miristato de isopropilo, miristato de octildodecilo, miristato de cetilo, miristato de miristilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, oleato de oleílo, laurato de hexilo, isooctanoato de cetilo, un triglicérido de ácido graso de cadena media, o un éster de ácido graso de propilenglicol, N-metil-2-pirrolidona, triacetina, alcohol bencílico, alcohol lanolínico, l-mentil-gliceril-éter, etc.), un glicol (glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, sorbitol, 1,3-butilenglicol, dipropilenglicol, etc.), un inhibidor de la irritación, y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, l-mentol, alcanfor, aceite de menta piperita, etc.), y añadiendo los susodichos componentes esenciales a una base de gel formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores, se puede obtener el gel usado en la presente invención.

Se describe ahora un método de producción (ejemplo de formulación) preferido para el gel. Esto es, en primer lugar, se añaden de 0,5 a 5 partes en peso de un agente gelificante a 55 partes en peso o menos de agua y se hincha para

dar un producto A hinchado. Separadamente, se disuelven o suspenden de 0,1 a 10 partes en peso de cetoprofeno y de 0,01 a 20 partes en peso del bloqueador de la radiación UVA en de 0,1 a 10 partes en peso de un solubilizante, y esto se disuelve adicionalmente en una mezcla de 40 partes en peso o menos de un glicol y 60 partes en peso o menos de un alcohol inferior para dar un producto B disuelto. Posteriormente, después de que el producto B disuelto se añada al producto A hinchado, se añade a esto un agente neutralizador a fin de ajustar el valor del pH hasta de 4 a 7, dando así el gel usado en la presente invención.

Se explica ahora la crema. Una base de crema usada en la crema descrita por la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base de crema incluyen un éster de ácido graso superior (un éster de ácido adípico, un éster de ácido mirístico, un éster de ácido palmítico, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, isooctanoato de cetilo, etc.), un alcohol inferior (etanol, isopropanol, etc.), un carbohidrato (parafina líquida, escualano, etc.), un alcohol polihidroxilado (propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), un alcohol graso (2-hexildecanol, cetanol, 2-octildodecanol, etc.), un emulsionante (un polioxietilén-alquil-éter, un éster de ácido graso, un éster de ácido graso de polietilenglicol, etc.), un conservante (un éster de ácido paraoxibenzoico, etc.), un mejorador de la absorción (carbonato de propileno, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), propilenglicol, etc.), un inhibidor de la irritación, y otros aditivos (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, l-mentol, alcanfor, aceite de menta piperita, etc.), y añadiendo los susodichos componentes esenciales a una base de crema formada mezclando componentes seleccionados de los anteriores, se puede obtener la crema usada en la presente invención. Por otra parte, a fin de obtener una crema en gel, que tiene propiedades entre una crema y un gel, un agente gelificante (polímero carboxivinílico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, alginato de propilenglicol, etc.) y un agente neutralizador (trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido sódico, etc.) se pueden añadir a la susodicha crema a fin de ajustar el pH hasta de 4 a 8 (preferiblemente de 5 a 6,5), dando así la crema en gel usada en la presente invención.

Se describe ahora un ejemplo de producción (ejemplo de formulación) preferido de la crema en gel. Esto es, se disuelven de 0,1 a 10 partes en peso de cetoprofeno y de 0,01 a 20 partes en peso del bloqueador de la radiación UVA en una mezcla de 25 partes en peso o menos de un éster de ácido graso superior y 40 partes en peso o menos de un alcohol inferior y, además, se añaden a esto 0,5 partes en peso o menos de un conservante y 5 partes en peso o menos de un emulsionante para dar una mezcla A. Separadamente, se añade un agente gelificante a agua a fin de dar una concentración de 0,5 a 5 partes en peso y se hincha para dar un producto B hinchado. Posteriormente, el producto B hinchado se añade a la mezcla A, la mezcla se emulsiona uniformemente por medio de un homogeneizador, y a continuación se añade un agente neutralizador al producto emulsionado así obtenido a fin de ajustar el valor del pH hasta de 4 a 8, dando así la crema en gel usada en la presente invención.

Se explica ahora el linimento. Una base de linimento usada en el linimento descrito por la presente invención no está particularmente limitada, y se selecciona de las usadas normalmente. Ejemplos de componentes contenidos en tal base de linimento incluyen una mezcla de 10 a 70 partes en peso de un alcohol (un alcohol monohidroxilado tal como etanol, propanol o isopropanol, un alcohol polihidroxilado tal como polietilenglicol, propilenglicol o butilenglicol, etc.), 60 partes en peso o menos de un éster de ácido graso (diversos ésteres de ácido adípico, ácido sebácico o ácido mirístico, etc.), y 10 partes en peso o menos de un tensioactivo (un polioxietilén-alquil-éter, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, etc.), y añadiendo de 0,1 a 10 partes en peso de cetoprofeno y de 0,01 a 20 partes en peso del bloqueador de la radiación UVA a tal base de linimento, se puede obtener el linimento usado en la presente invención. Además, en el linimento usado en la presente invención, se pueden añadir, si es necesario, un agente neutralizador para ajustar el pH, un agente espesante tal como metilcelulosa, un inhibidor de la irritación, otro aditivo (ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, l-mentol, alcanfor, aceite de menta piperita, extracto de pimienta roja, vainillilamida de ácido nonílico, crotamitón, Azone (marca comercial registrada), carbonato de propileno, adipato de diisopropilo, etc.), etc.

Los susodichos ejemplos de formulación y ejemplos de producción son simplemente ejemplos, y el linimento usado en la presente invención por supuesto se puede obtener mediante un método de producción conocido para un linimento. Por otra parte, con respecto a la composición, reemplazando un componente medicinal de un linimento conocido por cetoprofeno, y añadiendo el bloqueador de la radiación UVA, se puede obtener fácilmente el linimento usado en la presente invención.

Realizaciones preferidas de las bases y los ejemplos de formulación según cada forma de la preparación externa para administración percutánea usada en la presente invención se explican anteriormente, pero las formas de preparación y los ejemplos de formulación no están limitados a los anteriores, y el orden de mezcladura de cada componente tampoco está particularmente limitado. Por ejemplo, en la formulación de gotas oculares conocidas convencionalmente o la formulación de un aerosol conocido convencionalmente, reemplazando un componente medicinal por de 0,1 a 10 partes en peso de cetoprofeno, y además añadiendo de 0,01 a 20 partes en peso del bloqueador de la radiación UVA, se pueden obtener gotas oculares o un aerosol usados en la presente invención.

Por otra parte, el la preparación externa para administración percutánea usada en la presente invención, se puede añadir un antioxidante a la susodicha formulación. Como tal antioxidante, son preferibles un derivado fenólico tal como *terc*-butilhidroxianisol, di-*terc*-butilhidroxitolueno, timol o galato de propilo, tocoferol y derivados de éster de los mismos, ácido ascórbico y derivados de éster de los mismos, etc. Tal antioxidante se puede usar individualmente o

en una combinación de dos o más tipos. La proporción del mismo no está particularmente limitada, pero es preferiblemente de 0 a 10% en peso con relación a la cantidad total de la preparación, y más preferiblemente de 0 a 5% en peso.

Ejemplos

La presente invención se explica más específicamente mediante referencia a Ejemplos que no se deben considerar limitados a los Ejemplos posteriores. Por otra parte, en los Ejemplos posteriores, '%' significa '% en peso' a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo 1 (Prueba de fototoxicidad in vitro) Ejemplo de referencia

El experimento posterior se llevó a cabo según "Guidelines for basic biological tests of medical materials and device", parte VII "Hemolysis Test". Esto es, cada una de las sustancias de prueba {4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), ácido tereftaliden-3,3'-dicanfor-10,10'-disulfónico (TP-DCS), 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n-hexilo* (DHB-BH)} y cetoprofeno (KP) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (DMF), y a continuación se diluyeron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) para dar una concentración de dos veces la concentración de prueba. Fracciones de 1 ml de las mismas se añadieron a una placa de múltiples pocillos de 24 pocillos, y a cada uno se añadió 1 ml de PBS, al que se han añadido 40 µl de sangre venosa (sangre entera) de conejo que contiene heparina por 5 ml, para dar una solución de reacción. La concentración final de KP era 50 µg/ml. Como control, se preparó un pocillo al que se añadía DMF sola en lugar de la solución de sustancia de prueba. Una tapa se retiró de la placa en la que se habían introducido las soluciones de reacción, se irradió a 37°C con UVA a 7,5 J/cm^2 usando un equipo de irradiación UV (UVP Lamp Fixture, UVP). Cuando se irradiaba con rayos UV, una placa de vidrio de 3 mm de grosor se ponía entre la fuente de luz y la solución de reacción, excluyendo así los rayos UV con una longitud de onda de 320 nm o menos. El tiempo de incubación, incluyendo el tiempo de irradiación, era 60 minutos. Después de que la reacción se completara, se centrifugó, 100 µl del sobrenadante así obtenido se pusieron en una placa de ensayo de 96 pocillos, y se midió la absorbancia a 540 nm (Abs_{540}) y se usó como un índice de hemolisis. La influencia de cada sustancia de prueba sobre la reacción de fotohemolisis debida a KP se evaluó usando la Abs_{540}, y se calculó una dosis de inhibición de 50% (valor de ID_{50}) a partir de una velocidad de inhibición de la hemolisis (%) con relación al grupo de control. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Sustancia de Prueba	Valor de ID_{50} (µg/ml)
BM-DBM	2,7
TP-DCS	5,4
DHB-BH	2,1

Como está claro a partir de los resultados mostrados en la Tabla 1, se ha confirmado que, en la preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno como un componente medicinal, añadir un bloqueador de la radiación UVA permite que la fototoxicidad se suprima excelentemente.

Ejemplo 2 (Prueba de fototoxicidad in vivo) Ejemplo de referencia

El experimento posterior se llevó a cabo refinando parcialmente el método de Gerberick et al., (Food Chem. Toxicol., 27, 813-819 (1989)). Esto es, un ratón Balb/c (hembra, de 9 a 11 semanas de edad) se usó como un animal de prueba, cada una de las sustancias de prueba {4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM), dimetoxibencilidendioxoimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo (DB-DIH), ácido tereftaliden-3,3'-dicanfor-10,10'-disulfónico (TP-DCS), 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n-hexilo* (DHB-BH)} y cetoprofeno (KP) al 2% se disolvió en etanol y se aplicó al pabellón auricular, y se irradió con UVA a 40 J/cm^2. 24 horas después de la irradiación con UVA, se midió el grosor de la oreja, y se calculó el incremento con respecto al grosor de la oreja antes del comienzo de la prueba. El efecto de suprimir la fototoxicidad debida a KP se evaluó para cada sustancia de prueba usando como un índice el grado de supresión del incremento en el grosor de la oreja debido a KP, esto es, la tasa de supresión de hinchazón de la oreja (%) con respecto al grupo del KP. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 2 y la Tabla 3.

Tabla 2

Sustancia de Prueba (Concentración: 0,5%)	Tasa de Supresión de la Hinchazón de la Oreja (%)
BM-DBM	98
DB-DIH	34

Sustancia de Prueba (Concentración: 0,5%)	Tasa de Supresión de la Hinchazón de la Oreja (%)
TP-DCS	65
DHB-BH	84

Tabla 3

Sustancia de prueba (Concentración: %)	Tasa de Supresión de la Hinchazón de la Oreja (%)
BM-DBM (0,1)	41
BM-DBM (0,3)	81
BM-DBM (0,5)	98

Como está claro a partir de la Tabla 2 y la Tabla 3, se ha confirmado que en la preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno como un componente medicinal, añadir el bloqueador de la radiación UVA permite que la fototoxicidad se suprima excelentemente.

Ejemplo 3 (Prueba de fotoalergia in vivo 1)

Se llevó a cabo una prueba de detección de fotoalergia por KP refinando el Murine Local Lymph Node Assay (LLNA) propuesto por el Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM). Esto es, se usó como un animal de prueba un ratón Balb/c (hembra, de 8 a 12 semanas de edad), una solución de una sustancia de prueba {4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)} y cetoprofeno (KP) al 2% preparada en acetona-aceite de oliva (4:1, v/v) se aplicó al dorso del pabellón auditivo, y se irradió con UVA a 20 J/cm^2. Este tratamiento de inducción de la sensibilización se llevó a cabo durante 3 días sucesivos. 5 días después del comienzo de la sensibilización, se inyectaron en la vena de la cola 20 µCi por ratón de ^{3}H-metiltimidina (^{3}H-TdR)/solución PBS, y 5 horas más tarde se extirpó un nódulo linfático auricular. El nódulo linfático extirpado se convirtió en una sola suspensión de células linfáticas usando una criba celular y, después de lavar dos veces con PBS, se dejó reposar en solución de ácido tricloroacético (TCA) al 5% a 4°C durante la noche para formar así un precipitado de ADN. Después de que el precipitado se suspendiera en 1 ml de solución de TCA al 5%, se midió la radiactividad usando un contador de centelleo de líquidos. El efecto de la sustancia de prueba para suprimir la fotoalergia debida a KP se evaluó usando como un índice el grado de supresión del incremento en la captación de ^{3}H-TdR por KP, esto es, la tasa de supresión de la captación de ^{3}H-TdR (%) con respecto al grupo del KP. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 4.

Tabla 4

Concentración de BM-DBM (%)	Tasa de Supresión de la Captación de ^{3}H-TdR (%)
0,06	30
0,13	51
0,25	24
0,50	94
1,00	99

Como está claro a partir de los resultados de la Tabla 4, se ha confirmado que, en la preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno como un componente medicinal, añadir el bloqueador de la radiación UVA permite que la fototoxicidad se suprima excelentemente.

Ejemplo 4 (Prueba de fotoalergia in vivo 2)

Se llevó a cabo una prueba de fotoalergia cutánea usando una cobaya refinando parcialmente el Adjuvant and Strip Method de Sato et al., (The Nishinihon Journal of Dermatology, 42, 831-837 (1980)). Esto es, el dorso del cuello de una cobaya hembra blanca Hartley (un grupo de 8 animales) se depiló, se administró un adyuvante a las cuatro

esquinas de 2 x 2 cm, se aplicó en abierto al área de 2 x 2 cm una solución en etanol al 2% de cetoprofeno (KP) o una solución de KP al 2% + sustancia de prueba {4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM)} al 2%, y 1 hora más tarde se irradió con UVA (10 J/cm^2). Este tratamiento de inducción de la sensibilización se llevó a cabo durante 5 días sucesivos. 3 semanas después del comienzo de la sensibilización, se depiló el dorso de la pelvis, la misma solución que para la sensibilización se aplicó en abierto a un área de 2 x 2 cm, y 1 hora más tarde se irradió con UVA (10 J/cm^2) para así llevar a cabo una fotoinducción. Se evaluó una reacción cutánea 24 y 48 horas después de la irradiación según los criterios mencionados anteriormente de Sato et al. El efecto del BM-DBM para suprimir la fotoalergia debida a KP se evaluó mediante las tasas de supresión de eritema e hinchazón (%) con respecto al grupo del KP. Los resultados obtenidos se dan en la Tabla 5.

Tabla 5

Sustancia de prueba	Tasa de Supresión de Eritema/Hinchazón (%)	
	Después de 24 h	Después de 48 h
BM-DBM	69	74

Como está claro a partir de los resultados mostrados en la Tabla 5, se ha confirmado que, en la preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno como un componente medicinal, añadir el bloqueador de la radiación UVA permite que la fototoxicidad se suprima excelentemente.

Se describen ahora Ejemplos de formulación de la preparación externa para administración percutánea de la presente invención, pero no se debe considerar que la presente invención esté limitada a las formulaciones posteriores.

Ejemplo de formulación 1 (Emplasto)

16 partes en peso de un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS5200P: fabricado por JSR), 10 partes en peso de poliisobutileno (L-100: fabricado por Exxon Mobil), 19 partes en peso de una resina de petróleo (Arkon P-70: fabricada por Arakawa Chemical Industries, Ltd.), 45 partes en peso de una parafina líquida (Crystol J-352: fabricada por Esso Petroleum Ltd.) y 1,99 partes en peso de un silicato de aluminio sintético se calentaron bajo una atmósfera de nitrógeno gaseoso mientras se agitaba para dar un producto fundido (Etapa A). La temperatura cuando se agitaba era de 110°C a 200°C, y el tiempo de agitación era de 30 a 120 minutos. Posteriormente, se añadieron al producto fundido anterior 3 partes en peso de crotamitón, 0,01 partes en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2 partes en peso de cetoprofeno y 3 partes en peso de l-mentol en un intervalo de temperatura de 110°C a 200°C mientras se agitaba, y la mezcla se mezcló durante de 5 a 30 minutos para dar una base de emplasto como un producto fundido uniforme (Etapa B). Después de que la base se extendiera en un peso de 1 g/70 cm^2 sobre una película de poliéster tratada con silicona, se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió por compresión y se cortó en un tamaño deseado, dando así el emplasto de la presente invención.

Ejemplos de formulación 2 a 10 (Emplasto) Ejemplo de referencia

La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el Ejemplo de formulación 1 usando los componentes y las proporciones mostrados en la Tabla 6, y así se obtuvieron emplastos.

Tabla 6

	Ej. Form. 2	Ej. Form. 3	Ej. Form. 4	Ej. Form. 5	Ej. Form. 6	Ej. Form. 7	Ej. Form. 8	Ej. Form. 9	Ej. Form. 10
Cetoprofeno*	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
Diclofenaco*									2,00
4-*terc*-Butil-4'-metoxidibenzoilmetano*		5,00	20,00	3,00	3,00		3,00		5,00
12-(4-Dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo*	3,00					3,00			
Óxido de cinc*								5,00	
Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno**	15,00	17,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	26,00
Poliisobutileno**	9,00	9,00	8,00	10,00	10,00	8,00	8,00	7,00	9,00
Resina de petróleo**									20,00
Parafina líquida**	50,00	50,00	40,00	50,00	45,00	50,00	50,00	50,00	35,00
Silicato de aluminio sintético**						1,49			3,00
Éster de colofonia hidrogenado de ácido maleico**	14,00	11,00	10,00	13,00		15,00		10,00	
Estearato sódico**	2,00						4,00		
Estearato de cinc**		1,00			2,00				
Estearato magnésico**			1,00					2,00	
Estearato cálcico**				1,99					
Éster glicerólico de colofonia hidrogenada**					13,00		10,00		
Crotamitón*				2,00	2,00			1,00	
l-Mentol*	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	
Sebacato de dietilo*	2,00								
Propilenglicol*		2,00							
Adipato de diisopropilo*			1,00			1,00			
Galato de propilo*				0,01		0,01	2,00	2,00	
Di-*terc*-butilhidroxitolueno*					5,00	1,50	3,00	3,00	
Dipropilenglicol*							1,50		1,00
Cantidad total (% en peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

* Añadido en la etapa B

** Mezclado en la etapa A

Ejemplo de formulación 11 (Emplasto)

Se pusieron en un recipiente de reacción 50 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 25 partes en peso de acrilato de metoxietilo, 14,7 partes en peso de acetato de vinilo, 0,3 partes en peso de azobisisobutironitrilo, 3 partes en peso de silicato de aluminio sintético y 100 partes en peso de acetato de etilo, se inició una polimerización calentando hasta 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la reacción se llevó a cabo durante 10 horas, y se maduró adicionalmente a 80°C durante 2 horas para dar una solución de copolímero. Se añadieron a la solución de copolímero así obtenida 5 partes en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y 2 partes en peso de cetoprofeno para dar una base de emplasto como una solución mixta uniforme. La base así obtenida se extendió en un peso de 1 g/70 cm^2 sobre una película de poliéster tratada con silicona; después de que el acetato de etilo se evaporara mediante aire caliente, se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió por compresión y se cortó en un tamaño deseado, dando así un emplasto usado en la presente invención.

Ejemplo de formulación 12 (Emplasto)

Se pusieron en un recipiente de reacción 45 partes en peso de acrilato de 2-etilhexilo, 25 partes en peso de acrilato de metoxietilo, 12 partes en peso de vinilpirrolidona, 1 parte en peso de peróxido de benzoílo, 3 partes en peso de silicato de aluminio sintético, 5 partes en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 5 partes en peso de di-*terc*-butilhidroxitolueno y 100 partes en peso de acetato de etilo, se inició una polimerización calentando hasta 65°C bajo una atmósfera de nitrógeno, la reacción se llevó a cabo durante 10 horas, y se maduró adicionalmente a 80°C durante 2 horas para dar una solución de copolímero. Se añadieron a la solución de copolímero así obtenida 4 partes en peso de cetoprofeno para dar una base de emplasto como una solución mixta uniforme. La base así obtenida se extendió en un peso de 1 g/70 cm^2 sobre una película de poliéster tratada con silicona; después el acetato de etilo se evaporó mediante aire caliente, se cubrió con una tela tejida de poliéster, se transfirió por compresión y se cortó en un tamaño deseado, dando así un emplasto usado en la presente invención.

Ejemplo de formulación 13 (Cataplasma)

Se mezclaron 0,3 partes en peso de cetoprofeno y 1 parte en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y se disolvieron en 0,5 partes en peso de crotamitón para dar así una mezcla A uniforme. Separadamente, 6 partes en peso de poliacrilato sódico, 3 partes en peso de poli(ácido acrílico), 2 partes en peso de gelatina y 1 parte en peso de poli(alcohol vinílico) se mezclaron y se dispersaron/disolvieron en 20 partes en peso de glicerol, 5 partes en peso de sorbitol y 59,6 partes en peso de agua y, además se añadieron a esto 0,5 partes en peso de cinamato de aluminio sintético, 0,1 partes en peso de aminoacetato de dihidroxialuminio, 0,3 partes en peso de metasilicato-aluminato magnésico y 0,2 partes en peso de ácido tartárico para dar una pasta B uniforme. Posteriormente, la mezcla A se añadió y se mezcló con la pasta B para dar una pasta uniforme. Después de que la pasta así obtenida se extendiera sobre una tela no tejida de poliéster, una película de polipropileno se fijó sobre la misma para dar una cataplasma usada en la presente invención.

Ejemplos de formulación 14 a 16 (Cataplasma) Ejemplo de referencia

La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el Ejemplo de formulación 13 usando los componentes y las proporciones mostrados en la Tabla 7, y se obtuvieron cataplasmas.

Tabla 7

(% en peso)

	Ej. Form. 14	Ej. Form. 15	Ej. Form. 16
Diclofenaco	0,5	5,0	
Ibuprofeno			10,0
4-*terc*-Butil-4'-metoxidibenzoilmetano	3,0		
2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxanil]propil]fenol		10,0	15,0
Crotamitón	3,0	5,0	8,0
l-Mentol	0,5	0,5	0,5
Poliacrilato sódico	6,0	6,0	6,0

(% en peso)

	Ej. Form. 14	Ej. Form. 15	Ej. Form. 16
Poli(ácido acrílico)	3,0	3,0	3,0
Gelatina	2,0	2,0	2,0
Poli(alcohol vinílico)	1,0	1,0	1,0
Glicerol	20,0	20,0	20,0
Sorbitol	5,0	5,0	5,0
Silicato de aluminio sintético	0,5	0,5	0,5
Aminoacetato de dihidroxialuminio	0,1	0,1	0,1
Metasilicato-aluminato magnésico	0,3	0,3	0,3
Ácido tartárico	0,2	0,2	0,2
Agua	54,9	41,4	28,4

Ejemplo de formulación 17 (pomada)

Se mezclaron 2 partes en peso de cetoprofeno y 0,4 partes en peso de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano con 4,7 partes en peso de sebacato de dietilo y 4,4 partes en peso de monooleato de glicerol a temperatura ambiente o con calentamiento, se añadieron a esto 6,8 partes en peso de cera de abejas, 8,1 partes en peso de parafina líquida y 73,6 partes en peso de vaselina blanca y la mezcla se calentó y se mantuvo a de 50°C a 100°C. Después de que todos los componentes se hubieran convertido en una solución transparente, se mezclaron uniformemente usando un homogeneizador. Posteriormente, enfriando la mezcla así obtenida hasta temperatura ambiente mientras se agitaba, se obtuvo una pomada usada en la presente invención.

Ejemplos de formulación 18 a 22 (Pomada) Ejemplo de referencia

La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el Ejemplo de formulación 17 usando los componentes y las proporciones mostrados en la Tabla 8, y se obtuvieron pomadas.

Tabla 8

	Ej. Form. 18	Ej. Form. 19	Ej. Form. 20	Ej. Form. 21	Ej. Form. 22
Cetoprofeno	2,0				
Suprofeno		3,0	3,0		
Piroxicam				1,0	1,0
4-*terc*-Butil-4'-metoxibenzoilmetano	2,1				
Ácido tereftaliden-3,3'-dicanfor-10,10'-disulfónico		0,2	5,3		
12-(4-Dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo				1,4	17,6
Sebacato de dietilo	4,7	4,7	4,7	4,7	4,7
Monooleato de glicerol	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Cera de abejas	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8

	Ej. Form. 18	Ej. Form. 19	Ej. Form. 20	Ej. Form. 21	Ej. Form. 22
Parafina líquida	8,1	8,1	8,1	8,1	8,1
Vaselina blanca	71,9	72,8	67,7	73,6	57,4
Cantidad total (% en peso)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Ejemplo de formulación 23 (Gel) Ejemplo de referencia

Se añadieron1,8 partes en peso de un polímero carboxivinílico a 30,2 partes en peso de agua purificada y se hincharon para dar un producto A hinchado. Separadamente, se disolvieron 3 partes en peso de ácido tiaprofénico, 2,5 partes en peso de 4-hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo y 0,5 partes en peso de dibutilhidroxitolueno en una mezcla de 13,7 partes en peso de propilenglicol y 42,5 partes en peso de etanol absoluto y así dar un producto B disuelto. Posteriormente, el producto B disuelto se añadió al producto A hinchado, y a continuación se añadieron a esto 0,9 partes en peso de trietanolamina a fin de ajustar el pH, dando así un gel

Ejemplos de formulación 24 a 30 (Gel) Ejemplo de referencia

La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el Ejemplo de formulación 23 usando los componentes y las proporciones mostrados en la Tabla 9, y se obtuvieron geles.

Tabla 9

	Ej. Form. 24	Ej. Form. 25	Ej. Form. 26	Ej. Form. 27	Ej. Form. 28	Ej. Form. 29	Ej. Form. 30
Ácido tiaprofénico	3,00						
Tolmetina		1,0	1,0				
Naproxeno				5,00	5,00		
Diflunisal						2,00	2,00
4-Hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo	8,40						
Ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico		0,04	3,90				
Dimetoxibencilidendioxoimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo				4,20	12,20		
1-(3,4-Dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona						1,60	7,30
Etanol absoluto	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50	42,50
Propilenglicol	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70	13,70
Adipato de diisopropilo	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90	4,90
Dibutilhidroxitolueno	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Polímero carboxivinílico	1,80	1,8O	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
Trietanolamina	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Agua purificada	24,30	34,66	30,80	26,50	IS.50	32,10	26,40
Cantidad total (% en peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00,

Ejemplos de formulación 31 a 38 (Crema) Ejemplo de referencia

Mezclando los componentes mostrados en la Tabla 10 en las proporciones mostradas en la misma tabla, se obtuvieron cremas.

Tabla 10

	Ej. Form. 31	Ej. Form. 32	Ej. Form. 33	Ej. Form. 34	Ej. Form. 35	Ej. Form. 36	Ej. Form. 37	Ej. Form. 38
Carprofeno	3,00	3,00						
Benoxaprofeno			1,00	1,00				
Bencidamina					5,00	5,00		
Azapropazona							2,00	2,00
Ácido tereftaliden-3,3'-dicanfor-10,10'-disulfónico	2,50	8,40						
2-(4-Dietilamino-2-hidroxibenzoil) benzoato de *n*-hexilo			0,04	3,90				
4-Hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo					4,20	12,20		
Óxido de cinc							1,60	7,30
Sebacato de dietilo	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Cetanol	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60	9,60
Parafina líquida	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80	6,80
Vaselina blanca	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40	12,40
Dibutilhidroxitolueno	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
Polioxietilén-estearil-éter	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30	4,30
Paraoxibenzoato de metilo	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Agua purificada	57,40	51,50	61,86	58,00	53,70	45,70	59,30	53,60
Cantidad total (% en peso)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplos de formulación 39 a 46 (Linimento) Ejemplo de referencia

Mezclando los componentes mostrados en la Tabla 11 en las proporciones mostradas en la misma tabla, se obtuvieron linimentos

Tabla 11

	Ej. Form. 39	Ej. Form. 40	Ej. Form. 41	Ej. Form. 42	Ej. Form. 43	Ej. Form. 44	Ej. Form. 45	Ej. Form. 46
Diclofenaco	5,0	5,0						
Naproxeno			2,0	2,0				
Cetoprofeno					3,0	3,0		
Diflunisal							1,0	1,0
2-(4-Dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de *n*-hexilo	0,7	3,2						i
4-*terc*-Butil-4'-metoxibenzoilmetano			4,8	13,9				
Dimetoxibencilidendioxoimidazolidinpropionato de 2-etilhexilo					2,7	9,4		
4-Hidroxi-3-metoxicinamato de isoestearilo							1,7	7,3
Etanol absoluto	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8	48,8
Propilenglicol	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Sebacato de dietilo	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Aceite de ricino endurecido con polioxietileno	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2
Dibutilhidroxitolueno	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Agua purificada	32,2	29,7	31,1	22,0	32,2	25,5	35,2	29,6
Cantidad total (% en peso)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Aplicabilidad industrial

Como se describe anteriormente en la presente memoria, según la presente invención, en la preparación externa para administración percutánea que contiene cetoprofeno como un componente medicinal que puede provocar dermatitis fotosensible, se hace posible exhibir efectos antiinflamatorio y analgésico mientras que se previene más fiablemente la dermatitis fotosensible debida a fotoalergia, y se espera la aplicación como un producto farmacéutico que tenga una seguridad muy alta.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación externa para administración percutánea, para el uso en la prevención del daño tisular/celular provocado por fotoalergia de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo fotosensible, que comprende cetoprofeno como fármaco antiinflamatorio no esteroideo fotosensible y 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano como bloqueador de la radiación UVA, en la que la proporción de 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano como bloqueador de la radiación UVA es de 0,5 a 20% en peso con relación a la cantidad total de la composición.

2. La preparación externa según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 1, en la que la proporción de cetoprofeno es de 0,1 a 10% en peso con relación a la cantidad total de la composición.

3. La preparación externa según la reivindicación 1 o 2 para el uso según la reivindicación 1 o 2, en la que la tasa de supresión evaluada mediante una prueba de fotoalergia cutánea in vivo con irradiación de UVA en comparación con un caso en el que no se incluye bloqueador de la radiación UVA es al menos 60%.

4. La preparación externa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso según las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma de la preparación se selecciona del grupo que consiste en un parche, una cataplasma, un emplasto, un gel, una crema, una pomada y un linimento.

5. La preparación externa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso según las reivindicaciones 1 a 3, en la que la forma de la preparación se selecciona del grupo que consiste en un parche, una cataplasma, un emplasto, una pomada y un linimento.