

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 478**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2004 E 04807500 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 1833471**

54 Título: **Parches externos que contienen etofenamato**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2015

73 Titular/es:

TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (50.0%)
567, Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP y
DROSSAPHARM AG (50.0%)

72 Inventor/es:

ISHIMA, TOMOHIRO;
YAMASAKI, HIROYUKI y
YAMAJI, MASAHIRO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 536 478 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

Parches externos que contienen etofenamato

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un parche externo donde una capa adhesiva que contiene la base adhesiva y el fármaco se laminan con un forro.

10 **Técnica anterior**

El etofenamato, un analgésico antiinflamatorio no esteroideo, se utiliza como un agente terapéutico para los dolores causados por la rigidez en los hombros y el cansancio muscular, contusión, distorsión y así sucesivamente en forma de pomadas y geles. Sin embargo, en lo que respecta a las pomadas y los geles, es difícil controlar la cantidad a administrar, y como en las preparaciones se mezcla un alcohol volátil, la irritación de la piel y el olor peculiar del mismo se han convertido en un problema. Además, al usar las preparaciones, hay un demérito tal que las manos o la ropa se van a ensuciar.

Para compensar dichas desventajas de las preparaciones, existe un informe sobre los parches donde se utiliza un caucho sintético. Por ejemplo, en la publicación de patente japonesa 63-246327 A, se describen parches que contienen etofenamato como fármaco, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (copolímero de bloque de SIS), una resina adhesiva, parafina líquida y un antioxidante. Sin embargo todavía hay espacio para mejorar la permeabilidad cutánea del etofenamato y la irritación de la piel en los parches.

25 **Divulgación de la invención**

El objeto de la presente invención es proporcionar un parche externo que es excelente en cuanto a la permeabilidad de la piel del etofenamato, tiene una excelente actividad antiinflamatoria y que tiene una irritación muy baja de la piel.

30 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra las cantidades de etofenamato acumulativamente permeado en varios parches.

35 **Sumario de la invención**

Los presentes inventores han estado estudiando intensamente con el fin de resolver las desventajas anteriores y, como resultado, han encontrado que para satisfacer el objeto, los parches se pueden preparar mediante la adición de etofenamato a la base adhesiva que contiene 5-50 % en peso de un caucho sintético, 10-60 % en peso de una resina adhesiva y 25-60 % en peso de parafina líquida.

Es decir, la presente invención se refiere a en un parche externo donde una capa adhesiva que contiene la base adhesiva y el fármaco se laminan con un forro, el parche externo donde la base adhesiva contiene 5-50 % en peso de un caucho sintético, 10-60 % en peso de una resina adhesiva y 25-60 % en peso de parafina líquida, y el fármaco es etofenamato.

Modos para realizar la invención

El caucho sintético usado en los parches absorbibles por vía dérmica de la presente invención incluye copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (copolímero de bloque de SIS), poliisobutileno, caucho de isopreno, copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, caucho de silicona, etc. El caucho sintético puede usarse en una combinación con ellos, pero se prefiere más el copolímero de bloque de SIS teniendo en cuenta la permeabilidad en la piel del fármaco y la propiedad física de la preparación.

La cantidad del caucho sintético es del 5-50 % en peso, preferentemente del 5-40 % en peso, y, más preferentemente del 10-25 % en peso. Cuando es inferior al 5 % en peso, la base no se agrega y hay una posibilidad de que una parte del agente adhesivo permanezca sobre la piel cuando la preparación se libera de la piel. Cuando es superior al 50 % en peso, la potencia de agregación se hace demasiado fuerte y se produce la disminución de la adhesividad. Por lo tanto, se hace difícil llevar a cabo la etapa de difusión de la base debido a la alta viscosidad del agente adhesivo al preparar la preparación.

Normalmente, la resina adhesiva es para proporcionar la adhesividad del parche a la piel, y la resina de rosina y sus derivados (rosina, éster de rosina, rosina hidrogenada, ésteres de rosina hidrogenada), resina de petróleo (resina de hidrocarburo alicíclico, resina de hidrocarburo alifático), resina de terpeno, etc. se usan como la resina adhesiva. En la presente invención, preferentemente se usan resina de petróleo, especialmente preferentemente, hidrocarburo saturado alicíclico, desde el punto de vista de capacidad de absorción dérmica y la adhesividad a la piel. La cantidad

de la resina adhesiva es del 10-60 % en peso, preferentemente del 15-50 % en peso, y, más preferentemente del 20-40 % en peso. Cuando es inferior al 10 % en peso, la adhesividad del parche disminuye extremadamente. Cuando es superior al 60 % en peso, la adhesividad se hace demasiado fuerte y, por lo tanto, cuando se libera el parche de la piel, se produce estimulación física y la viscosidad del agente adhesivo se vuelve demasiado alta.

5 La parafina líquida tiene la propiedad de ablandar el agente adhesivo y de mejorar la capacidad para pegarse a la piel durante la aplicación y, también, para controlar la adhesividad a la piel y reducir la irritación física en la piel.

10 La cantidad de la parafina líquida tiene un papel muy importante en las preparaciones de la presente invención.

15 La cantidad de parafina líquida es del 25-60 % en peso, preferentemente del 25-50 % en peso, y, más preferentemente del 30-40 % en peso. Cuando es inferior al 25 % en peso, la adhesividad se vuelve demasiado fuerte y cuando se libera el parche de la piel, se produce irritación física. Además, la permeabilidad en la piel del fármaco se reduce extremadamente (véase la Fig. 1). Cuando es superior al 60 % en peso, la adhesividad suficiente no se alcanza y la potencia de agregación del agente adhesivo se reduce. Por lo tanto, existe la posibilidad de que parte del agente adhesivo permanezca en la piel.

20 También se ha descubierto que en la preparación de la presente invención, mediante la adición adicional de un plastificante a la base adhesiva, la permeabilidad en la piel del fármaco se puede potenciar.

El plastificante utilizado en la presente invención incluye triacetina, crotamitón, ésteres de ácidos grasos tales como sebacato de dietilo, citrato de trietilo, miristato de isopropilo, etc., N-metilpirrolidona, etc.

25 La cantidad del plastificante es del 0,5-20 % en peso, preferentemente del 1-10 % en peso, y, más preferentemente del 3-7 % en peso. El plastificante se puede utilizar en una combinación de ellos. Una combinación de crotamitón y miristato de isopropilo es el plastificante utilizado en la presente invención.

30 La cantidad de crotamitón es, preferentemente, 0,5-5 % en peso. Cuando es inferior al 0,5 % en peso, su efecto disminuye. Cuando es superior al 5 % en peso, se produce destrucción de la agregación del agente adhesivo y una parte del agente adhesivo permanece sobre la piel cuando se libera el parche de la piel. La cantidad de miristato de isopropilo es, preferentemente, 0,5-15 % en peso. Cuando es inferior al 0,5 % en peso, su efecto disminuye. Cuando es superior al 15 % en peso, se produce destrucción de la agregación del agente adhesivo y una parte del agente adhesivo permanece sobre la piel cuando se libera de la piel. La relación entre crotamitón y miristato de isopropilo es, preferentemente, 1:1-1:3 cuando se utiliza en su combinación.

35 La cantidad de etofenamato usado en la presente invención es, normalmente, 1-10 % en peso, preferentemente 2-8 % en peso y, más preferentemente, 3-6 % en peso. Cuando es inferior al 1 % en peso, la cantidad de fármaco liberado se reduce, hay una alta posibilidad de no lograr el efecto terapéutico deseado, y cuando es superior al 10 % en peso, se hace difícil de preparar la preparación en relación con los otros ingredientes.

40 Los parches de la presente invención pueden contener, si es necesario, otros ingredientes que se utilizan generalmente en los parches, tales como antioxidantes, cargas, conservantes, ablandadores, etc.

45 El antioxidante incluye hidroxitolueno de dibutilo, su derivado, tocoferol, su derivado, ascórbico ácido, su derivado, etc. La carga no incluye carbonato de calcio, carbonato de magnesio, sulfato de magnesio, óxido de zinc, óxido de titanio, ácido silícico y su sal (dióxido de silicio, silicato de aluminio, silicato de magnesio, anhídrido silícico ligero, etc.) etc. El conservante incluye parabenos (p-hidroxibenzoatos), etc. El ablandador incluye aceites de petróleo (aceite de parafina, aceite aromático, etc.), aceite de silicona, cauchos líquidos (polibuteno, caucho de isopreno líquido, etc.), ácidos grasos de alto peso molecular, ésteres de ácidos grasos de alto peso molecular, alcoholes polihídricos (polietilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, ciclopropileno, glicerina, salicilato de glicol, etc.), aceites vegetales (aceite de oliva, aceite de eucalipto), etc.

50 El grosor de la capa adhesiva de los parches de la presente invención no está limitado y es, preferentemente, 20-500 μm y, más preferentemente, de 70-300 μm , ya que cuando es demasiado fina, la adhesividad se reduce y cuando es demasiado gruesa, los parches se liberan fácilmente con el roce con la ropa.

55 El forro que se va a usar en la presente invención es, preferentemente, rico en flexibilidad, e incluye muchos tipos de textiles tejidos, textiles no tejidos, una película de cloruro de vinilo, una película de polietileno, una película de poliuretano, etc., o una película en complejo laminada de estas películas.

60 El revestimiento de liberación que se va a usar en la presente invención incluye películas, tales como tereftalato de polietileno (PET), polipropileno, cloruro de polietileno, etc., y estas películas pueden tratarse, en caso necesario, con silicio para que tengan una capacidad de liberación adecuada.

65 Los parches de la presente invención se preparan del siguiente modo.

5 Es decir, un caucho sintético, una resina adhesiva, parafina líquida, un ablandador, un antioxidante, una carga, etc. se disolvieron con calentamiento. Después de enfriar, se añaden etofenamato y un plastificante, y la mezcla se amasa con agitación. La base obtenida de esta forma se extiende sobre una película de PET tratado con silicio, se lamina con un forro (textil de poliéster) y se corta hasta el tamaño deseado para preparar los parches absorbibles por vía dérmica de la presente invención.

La presente invención se explica más concretamente mediante los ejemplos siguientes.

10 El término "parte" en los ejemplos significa "parte en peso", si no se define de otra manera.

De acuerdo con el método mencionado anteriormente se prepararon los parches absorbibles por vía dérmica que tienen ingredientes mostrados del Ejemplo 1 al Ejemplo 5.

15 También se preparó una preparación (parche) que contiene los ingredientes del Ejemplo 5 excepto parafina líquida (5 partes) en lugar de etofenamato (5,0 partes) como preparación de control.

Ejemplo 1

Etofenamato	5,0 (partes)
Copolímero de bloque de SIS	15,0
Éster de rosina glicerina hidrogenada	30,0
Parafina líquida	38,0
Polibuteno	10,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0
Anhídrido silícico ligero	1,0
<hr/>	
Total	100,0

20 **Ejemplo 2**

Etofenamato	5,0 (partes)
Copolímero de bloque de SIS	15,0
Hidrocarburo alicíclico saturado	30,0
Parafina líquida	38,0
Polibuteno	10,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0
Anhídrido silícico ligero	1,0
<hr/>	
Total	100,0

Ejemplo 3

Etofenamato	5,0 (partes)
Copolímero de bloque de SIS	15,0
Hidrocarburo alicíclico saturado	30,0
Parafina líquida	33,0
Polibuteno	10,0
Miristato de isopropilo	5,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0
Anhídrido silícico ligero	1,0
<hr/>	
Total	100,0

25 **Ejemplo 4**

Etofenamato	5,0 (partes)
Copolímero de bloque de SIS	15,0
Hidrocarburo alicíclico saturado	30,0
Parafina líquida	36,0

Polibuteno	10,0
Crotamitón	2,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0
Anhídrido silícico ligero	1,0
Total	100,0

Ejemplo 5

Etofenamato	5,0 (partes)
Copolímero de bloque de SIS	15,0
Hidrocarburo alicíclico saturado	30,0
Parafina líquida	31,0
Polibuteno	10,0
Miristato de isopropilo	5,0
Crotamitón	2,0
Dibutilhidroxitolueno	1,0
Anhídrido silícico ligero	1,0
Total	100,0

5 Una mezcla del copolímero de bloque de SIS, resina de terpeno hidrogenada, parafina líquida, polibuteno y un antioxidante se agitó con calentamiento. Después de enfriar se añadió etofenamato y la mezcla se amasó con agitación. La base obtenida de esta forma se extendió sobre una película de PET tratado con silicio, se lamina con un forro (textil de poliéster) y se corta hasta el tamaño deseado para preparar un parche que contiene los ingredientes del ejemplo comparativo 1.

10

Ejemplo comparativo 1 *

Etofenamato	10,0 (partes)
Copolímero de bloque de SIS	30,0
Resina de terpeno hidrogenada	45,0
Parafina líquida	4,5
Polibuteno	10,0
Antioxidante	0,5
Total	100,0
*: Ejemplo 2 de la publicación de patente japonesa A 63-24632	

15 Se añadió etofenamato al polímero acrílico y a ello se añadió una cantidad adecuada de acetato de etilo con el fin de controlar la viscosidad durante la extensión para preparar un adhesivo acrílico líquido. El adhesivo acrílico líquido se extendió sobre una película de PET y el disolvente se retiró por desecación para preparar una capa adhesiva. La capa se laminó con un forro preparado mediante la laminación de un material textil no tejido de PET y una película de PET para preparar un parche que contiene los ingredientes del Ejemplo Comparativo 2.

20 **Ejemplo comparativo 2**

Etofenamato	5,0 (partes)
Agente adhesivo acrílico	95,0
Total	100,0

25 Al polímero acrílico se añadieron etofenamato y miristato de isopropilo y la mezcla se trató de acuerdo con el método del ejemplo comparativo 2 para preparar un parche que contiene los ingredientes del Ejemplo Comparativo 3.

Ejemplo comparativo 3

Etofenamato	5,0 (partes)
Agente adhesivo acrílico	90,0

Miristato de isopropilo	5,0
Total	100,0

Al polímero acrílico se añadieron etofenamato y crotamitón y la mezcla se trató de acuerdo con el método del ejemplo comparativo 2 para preparar un parche que contiene los ingredientes del Ejemplo Comparativo 4.

5 Ejemplo comparativo 4

Etofenamato	5,0 (partes)
Agente adhesivo acrílico	93,0
Crotamitón	2,0
Total	100,0

10 Al polímero acrílico se añadieron etofenamato, miristato de isopropilo y crotamitón y la mezcla se trató de acuerdo con el método del ejemplo comparativo 2 para preparar un parche que contiene los ingredientes del Ejemplo Comparativo 5.

Ejemplo comparativo 5

Etofenamato	5,0 (partes)
Agente adhesivo acrílico	88,0
Miristato de isopropilo	5,0
Crotamitón	2,0
Total	100,0

15 Ensayo 1: Ensayo de permeabilidad de la piel *in vitro*

Con el fin de investigar la permeabilidad en la piel del etofenamato, se realizó un ensayo *in vitro* (en ratas) de permeabilidad en la piel usando las preparaciones de los Ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5 y los Ejemplos Comparativos 1, 2, 3, 4 y 5. Después de la eliminación del pelo del abdomen de las ratas, se extrajo la piel del abdomen y se fijó en una celda de difusión Frantz. En la parte interior de la celda se colocó solución salina fisiológica tamponada como solución receptora. El agua a 37 °C se cicló en una camisa sobre la celda. Cada parche se perforó en un círculo con un diámetro 2,5 cm y cada círculo se aplicó sobre la piel en la celda. De vez en cuando se tomaron muestras de la solución receptora y, mediante cromatografía líquida, se midió la cantidad de etofenamato que había atravesado la piel.

20 El resultado se mostró en la Figura 1. De acuerdo con el resultado, la preparación que contiene caucho sintético fue superior a la preparación que contiene agente adhesivo acrílico en cuanto a la permeabilidad en la piel de etofenamato. Además, haciendo que el caucho sintético contenga una cantidad superior al 25 % de parafina líquida, se elevó la permeabilidad en la piel de etofenamato y mediante la adición de crotamitón y miristato de isopropilo, la permeabilidad de la piel se elevó todavía más.

Ensayo 2: Ensayo de inhibición de edema inducido en la planta de la extremidad con carragenina

35 Cada parche de los Ejemplos 2 a 5, ejemplos comparativos 1 y 2 se cortó a un tamaño de 3 cm x 4 cm y el parche cortado se aplicó en la planta de una extremidad trasera derecha de una rata 4 horas antes de administrar carragenina. Por vía subcutánea se administró uno por ciento de solución fisiológica con carragenina (0,1 ml) en la planta de la extremidad trasera derecha de la rata con el fin de inducir edema en dicha región. El volumen de la extremidad se midió antes de la administración y 4 horas después de la administración.

40 La tasa de inhibición de edema se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula de cálculo:

$$\text{Tasa de edema (\%)} = \left\{ \frac{\text{volumen de la extremidad 4 horas después de la inducción del edema (ml)} - \text{volumen de la extremidad antes de la inducción del edema (ml)}}{\text{volumen de la extremidad antes de la inducción del edema (ml)}} \right\} \times 100$$

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \{1 - \text{tasa del edema de la muestra de ensayo (\%)}\} / \text{Tasa del grupo control no tratado (\%)} \times 100$$

50 El resultado se mostró en la Tabla 1. Todas las preparaciones de la presente invención (Ejemplos 2 a 5) mostraron inhibición del edema, especialmente la preparación que contiene crotamitón y miristato de isopropilo mostró diferencia estadísticamente significativa en comparación con la preparación de control en la inhibición del edema

(prueba t de Student $p < 0,01$).

Tabla - 1

Muestra	Tasa de edema (%)	Tasa de inhibición (%)
Sin tratar	59,0 ± 2,4	-
Control	58,9 ± 3,7	0,17
Ejemplo 2	48,1 ± 2,9	18,5
Ejemplo 3	42,0 ± 3,8	28,8
Ejemplo 4	35,8 ± 2,0	39,3
Ejemplo 5	26,5 ± 1,7	55,1
Ejemplo comparativo 1	52,4 ± 4,5	11,2
Ejemplo comparativo 2	54,6 ± 3,3	7,46

5 Ensayo 3: Ensayo de adhesividad

De acuerdo con JIS Z0237 14: Método de las bolas inclinadas-pegadas, cada preparación se midió sobre su potencia adhesiva. Cada parche del ejemplo 1, ejemplo 2, ejemplo 5, ejemplo comparativo 1, ejemplo comparativo 2 y ejemplo comparativo 5 se cortó hasta un tamaño de 10 cm x 5 cm. El ángulo de inclinación del aparato se fijó en 30 °C y se utilizó la placa inclinada de polímero acrílico, y la longitud de la trayectoria y la parte medida fue de 10 cm. La medición se realizó tres veces por cada preparación y se contó el número máximo entre el número de bolas que se alojaron durante más de 5 minutos en la parte medida.

El resultado se mostró en la Tabla 2. La preparación que contiene caucho sintético fue superior a la preparación que contiene agente adhesivo acrílico en cuanto a la potencia adhesiva, y se mejoró la potencia adhesiva de la preparación que contiene parafina líquida adicional (más del 25 %).

Tabla - 2

Muestra	Potencia adhesiva
Ejemplo 1	22
Ejemplo 2	22
Ejemplo 5	24
Ejemplo comparativo 1	18
Ejemplo comparativo 2	16
Ejemplo comparativo 5	16

20 Ensayo 4: Ensayo de irritación primaria de la piel en conejos

Este ensayo se realizó usando conejos hembra blancos japoneses (8 conejos). Después de retirar el pelo de la parte dorsal de un conejo se aplicaron dos parches en los lados derecho e izquierdo, respectivamente. El lado derecho era la parte sana y el lado izquierdo era la parte dañada. La parte dañada se dañó con una forma de # con una aguja para inyección. Cada parche de control, ejemplo 2, ejemplo 5, ejemplo comparativo 1, ejemplo comparativo 2 y ejemplo comparativo 5 (n=6) se perforó en un círculo de un diámetro de 2,5 cm y cada uno de ellos se aplicó a las regiones objeto. Cada parte aplicada se fijó con esparadrapo (tirita, nombre comercial). Se puso a los conejos ropas protectoras para prevenir el desplazamiento de los parches aplicados. Veinticuatro horas más tarde después de la aplicación, se retiró cada parche, y se observó la reacción en la piel a 1 hora, 24 horas y 48 horas.

El juicio se realizó de conformidad con la norma juicio de Draize descrita en la Tabla 3. Basándose en el juicio transcurridas 1 hora y 48 horas desde la eliminación de los parches, se calculó el índice de irritación primaria de la piel (IIP).

El resultado se mostró en la Tabla 4. Las preparaciones de la presente invención usadas en este ensayo produjeron una irritación menor.

Tabla - 3: Norma de Juicio de Draize

Elemento de observación y grado		
Eritema y costra	Ausencia de eritema	0
	Eritema leve (apenas distinguible)	1
	Eritema claro	2
	Eritema de moderado a fuerte	3
	Eritema fuerte con costra ligera (lesión profunda)	4
Edema	Ausencia de edema	0
	Edema leve (apenas distinguible)	1
	Edema leve (clara delimitación de la inflamación)	2
	Edema clasificado como medio (teniendo la inflamación una altura de aproximadamente 1 mm).	3
	Edema clasificado como fuerte (teniendo la inflamación una altura de más de 1 mm y estando agrandado hasta fuera de la región de aplicación)	4

Tabla - 4

Muestra	Estado de la piel	Puntuación promedio de la reacción de irritación (n=6)		IIP
		Tras 1 hora	Tras 48 hora	
Control	Normal	0,3	0	0,3
	Dañada	0,7	0	
Ejemplo 2	Normal	0,5	0	0,4
	Dañada	0,8	0,3	
Ejemplo 5	Normal	0,2	0	0,2
	Dañada	0,5	0	
Ejemplo comparativo 1	Normal	1,2	0,7	1,0
	Dañada	1,3	1,0	
Ejemplo comparativo 2	Normal	1,5	0,5	1,3
	Dañada	2,0	0,5	
Ejemplo comparativo 5	Normal	1,3	1	1,2
	Dañada	1,3	0,7	

- 5 Mediante los ensayos anteriores se confirmó que los parches externos absorbibles por vía dérmica que contienen etofenamato como ingrediente activo de la presente invención tienen una permeabilidad en la piel excelente y un efecto terapéutico excelente por el etofenamato y, también, tienen una seguridad más alta y una irritación menor.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un parche externo donde una capa adhesiva que contiene una base adhesiva y un fármaco se lamina con un forro, donde la base adhesiva contiene 5 - 50 % en peso de copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, 10 - 60 % en peso de una resina de hidrocarburo alicíclico saturado como resina adhesiva, 25 - 60 % en peso de parafina líquida, 0,5 - 20 % en peso de crotamitón y miristato de isopropilo como plastificante, y el fármaco es etofenamato.
- 10 2. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1, donde la base adhesiva contiene 0,5 - 5 % en peso de crotamitón y 0,5 - 15 % en peso de miristato de isopropilo.
3. El parche externo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la relación entre crotamitón y miristato de isopropilo es de 1:1 a 1:3.

Fig. 1

