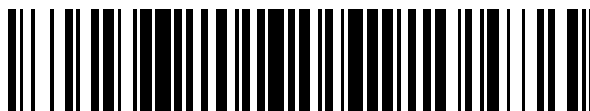


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 258**

51 Int. Cl.:

|                    |                             |           |
|--------------------|-----------------------------|-----------|
| <b>A61K 47/08</b>  | (2006.01) <b>A61K 47/34</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 9/06</b>   | (2006.01) <b>A61K 9/12</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 9/107</b>  | (2006.01) <b>A61K 9/70</b>  | (2006.01) |
| <b>A61K 31/192</b> | (2006.01) <b>A61P 17/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/196</b> | (2006.01) <b>A61P 29/00</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 47/10</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 47/14</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 47/16</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 47/22</b>  | (2006.01)                   |           |
| <b>A61K 47/32</b>  | (2006.01)                   |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2005 PCT/JP2005/010932**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2005 WO05123136**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2005 E 05751470 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 1767218**

54 Título: **Preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo**

30 Prioridad:

**15.06.2004 JP 2004176722**

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

**21.11.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAWAMURA, YOUICHI y  
HONDA, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 590 258 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 antiinflamatoria y analgésica para uso externo

**Campo técnico**

- 5 La invención se refiere a una preparación para uso externo que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico y, en particular, la preparación para uso externo combinada con un agente de absorción de radiación UV para inhibir los efectos de la luz sobre el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico.

**Técnica anterior**

- 10 Puesto que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos tales como el ketoprofeno tienen una excelente acción antiinflamatoria y analgésica, están contenidos como un ingrediente activo en parches tales como cataplasmas y emplastos, y en cualquier tipo de preparaciones farmacéuticas percutáneas para uso externo tales como geles, cremas, pomadas y linimentos. Sin embargo, se ha deseado elaborar una preparación de un tipo protector frente a la radiación ultravioleta debido a que se produce descomposición de los fármacos o muy raramente aparece fotosensibilidad.

- 15 Como un experimento para inhibir los efectos de la luz sobre un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, se ha presentado un ejemplo para intentar la inhibición de la formación de productos de fotodescomposición al prevenir la fotodescomposición de ketoprofeno, en el que un agente de absorción de la radiación UV que consiste en un derivado de benzofenona se combina con una preparación para uso externo que contiene ketoprofeno (ref. documento de patente 1), y similares.

- 20 Mientras tanto, aunque se conoce un derivado de dibenzoilmetano como un agente absorbente de la radiación UV, la compatibilidad con una base de una preparación para uso externo es mala y, por lo tanto, ha sido difícil proporcionar una preparación estable combinada con el derivado de dibenzoilmetano. A fin de resolver este problema, se ha intentado combinar un diéster especial (ref. documento de patente 2). Además, al usar un protector frente a la radiación UV junto con un agente de quelato metálico, se ha propuesto una técnica para ejercer suficientemente el efecto del protector frente a la radiación UV sin deteriorar los componentes combinados (ref. documento de patente 3).

- 25 Sin embargo, se han deseado la inhibición de los efectos de la luz sobre un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico y una mejora de un tipo de preparación adicional en la estabilidad y en la eficacia en cuanto a una preparación para uso externo en la piel combinada con el derivado de benzoilmetano, el éster anterior y similares.

- 30 Documento de patente 1: JP, B, 5-8169 (JP, A, 60-155111)  
Documento de patente 2: JP, A, 9-291019  
Documento de patente 3: JP, A, 2000-136122

**Divulgación de la invención**

- 35 40 Problemas a resolver por la invención

- 45 Por consiguiente, el objetivo de la invención es proporcionar un medicamento antiinflamatorio y analgésico para uso externo, en el que se suprimen los efectos secundarios sobre la piel de la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, no existe irritación cutánea provocada por un componente de la fase oleosa, un emulsionante y un viscosificador, y se pueden ejercer totalmente los efectos inherentes del fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico evitando la degeneración de la preparación.

- 50 Medios para resolver los problemas

- 55 Generalmente, en lo referente a una fotosensibilidad de un fármaco, durante una investigación intensiva para resolver los problemas anteriores, se considera que existe un caso que se produce debido a un mecanismo no inmunológico cuando un fármaco se expone a luz solar y un caso en el que un fármaco convertido en hapténico por la exposición de luz solar da efectos a tejidos/células a través de un mecanismo inmunológico, y los inventores apreciaron que se podría proporcionar una preparación para uso externo con seguridad incrementada al inhibir estos dos mecanismo a fin de evitar con certeza la fotosensibilidad.

- 60 Además, los inventores encontraron que al combinar, en particular, un derivado de dibenzoilmetano como un agente de absorción de radiación UVA, particularmente ultravioleta A (UVA: longitud de onda 320-400 nm) en una preparación, se podrían inhibir notablemente ambos efectos debidos al mecanismo inmunológico y no inmunológico anteriores. Sin embargo, los inventores encontraron que la combinación de una gran cantidad de un componente en fase oleosa era indispensable para inhibir la cristalización del derivado de dibenzoilmetano en caso de usar una cantidad dada del derivado de dibenzoilmetano para tal inhibición, y llevaron a cabo la invención como resultado de

una investigación adicional.

A saber, la invención se refiere a una preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo que comprende una base para uso externo y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, en la que la base para uso externo contiene un componente en fase oleosa y un derivado de dibenzoilmetano en los que la cantidad total de ésteres de ácido graso en el componente en fase oleosa es al menos tres veces el contenido del derivado de dibenzoilmetano, y en la que la base para uso externo se emulsiona en un tipo de aceite en agua, en donde se excluyen las siguientes preparaciones: una crema que consiste en 1,00% en peso de benoxaprofeno, 0,04% en peso de 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo, 3,50% en peso de sebacato de dietilo, 9,60% en peso de cetanol, 6,80% en peso de parafina líquida, 12,40% en peso de vaselina blanca, 0,30% en peso de dibutilhidroxitolueno, 4,30% en peso de éter estearílico de polioxietileno, 0,20% en peso de paraoxibenzoato de metilo y 61,86% en peso de agua purificada; y un linimento que consiste en 5,0% en peso de diclofenaco, 0,7% en peso de 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo, 48,8% de etanol absoluto, 7,8% en peso de propilenglicol, 3,1% en peso de sebacato de dietilo, 2,2% en peso de aceite de ricino endurecido con polioxietileno, 0,2% en peso de dibutilhidroxitolueno y 32,2% en peso de agua purificada.

La invención se refiere además a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico se selecciona de un grupo que consiste en ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, loxoprofeno, tolmetina, carprofeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, meloxicam, bencidamina, naproxeno, felbinaco, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona, etodolaco, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que el derivado de dibenzoilmetano es 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

La invención se refiere además a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que el contenido del derivado de dibenzoilmetano es de 0,5 a 10% en peso basado en la cantidad total de la preparación.

La invención también se refiere a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que el componente en fase oleosa es uno o más seleccionado de un grupo que consiste en crotamitón, carbonato de propileno, alcohol bencílico, N-metil-2-pirrolidona, así como sebacato de diisopropilo, sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, iso-octanoato de cetilo y adipato de diisopropilo que son ésteres de ácido graso líquidos a una temperatura normal.

La invención también se refiere a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que la base para uso externo contiene un tensioactivo no iónico de valor del HLB 12-16 como un emulsionante.

La invención también se refiere a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que el tensioactivo no iónico es uno o más seleccionado de monooleato de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano, monopalmitato de polioxietilensorbitano, aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 60, éter cetílico de polioxietileno (20)-polioxipropileno (8) y éter cetosteárico de polioxietileno (12).

La invención también se refiere a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que la base para uso externo contiene además un polímero hidrosoluble como un viscosificador.

La invención se refiere además a la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo, en la que el polímero hidrosoluble es un polímero carboxivinílico.

50 Efecto de la invención

Al contener un derivado de dibenzoilmetano como un agente de absorción de radiación UVA a una concentración alta, una preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención puede inhibir notablemente la fotosensibilidad atribuible a un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. A saber, la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención puede inhibir notablemente ambos efectos debidos al mecanismo inmunológico y al mecanismo no inmunológico del fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico al ejercer un efecto de absorción de radiación UV dependiendo de una cantidad de combinación del derivado de dibenzoilmetano.

Además, al combinar un componente en fase oleosa de modo que la cantidad total de ésteres de ácido graso en el componente en fase oleosa sea al menos tres veces el contenido del derivado de dibenzoilmetano, una preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención se puede combinar muy establemente con un derivado de dibenzoilmetano de una alta concentración en la preparación, lo que convencionalmente era difícil para elaborar una preparación estable debido a su mala compatibilidad con otras bases.

Además, al combinar un tensioactivo no iónico de valor del HLB 12-16 como un emulsionante y además un polímero

hidrosoluble como un viscosificador, una preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención tiene una excelente propiedad física en un estado emulsionado sin separación entre un componente en fase acuosa y un componente en fase oleosa incluso en el caso de combinar una gran cantidad del componente en fase oleosa.

5 Esto es, la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención inhibe ciertamente la aparición de la fotosensibilidad debida al mecanismo inmunológico o el mecanismo no inmunológico de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico y puede exhibir suficientemente un efecto antiinflamatorio y analgésico del fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, en donde los componentes combinados en la preparación pueden existir establemente sin ser alterados con el tiempo y no existe irritación cutánea provocada por un  
10 componente en fase oleosa, un emulsionante y un viscosificador; así, la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo que tiene tales efectos, que contiene el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, se ha conseguido por primera vez mediante la invención.

Mejor realización para llevar a cabo la invención

15 En lo siguiente, se ilustran con detalle realizaciones favorables de la invención.

El fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico que se puede usar en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención no está particularmente limitado con tal de que sea un fármaco antiinflamatorio y analgésico conocido en el que exista la posibilidad de que aparezca la fotosensibilidad, y uno cualquiera puede ser un objetivo de la invención. Ejemplos de tales fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos incluyen ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, loxoprofeno, tolmetina, carprofeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, meloxicam, bencidamina, naproxeno, felbinaco, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona, etodolaco, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;  
20 entre ellos son preferibles ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, tolmetina, que tienen una cadena principal similar en estructura a la benzofenona, y el ketoprofeno que tiene una cadena principal de benzofenona es particularmente preferible. Tales fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos se pueden usar solos o en una combinación de dos o más miembros.

30 La cantidad de combinación del fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico anterior en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención no está particularmente limitada; sin embargo, es preferiblemente de 0,1 a 10% en peso basado en la cantidad total de la preparación, más preferiblemente de 0,5 a 8% en peso, aún más preferiblemente de 1 a 5% en peso.

Aunque el derivado de dibenzoilmetano usado en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención no está particularmente limitado con tal de que sea un compuesto que tenga absorción en la región del UVA, ejemplos incluyen 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, éster n-hexílico de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoico, etc.; entre ellos un derivado de dibenzoilmetano particularmente preferible es el 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano. El 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano es un excelente agente de absorción de radiación UVA que tiene la absorción máxima en alrededor de 330-360 nm, y Parsol 1789 (fabricado por Roche Co., Ltd.) y similares se pueden usar como un producto comercial.

45 La cantidad de combinación del derivado de dibenzoilmetano en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención no está particularmente limitada; sin embargo, a fin de dejarla ejercer un efecto inhibitorio contra influencias del mecanismo inmunológico y el mecanismo no inmunológico debidas al fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, es preferiblemente de 0,5 a 10% en peso basado en el peso total de la preparación, más preferiblemente de 1 a 8% en peso, aún más preferiblemente de 2 a 6% en peso.

En la invención, como un componente en fase oleosa, se puede usar uno o más seleccionado de crotamitón y ésteres de ácido graso que son líquidos a una temperatura normal. El componente en fase oleosa anterior usado en la invención es preferiblemente uno que sea bueno en solubilidad para un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, un ingrediente activo. Además, en caso de que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico usado en la invención tenga un grupo carboxilo, el componente en fase oleosa anterior es preferiblemente un compuesto que no tiene un grupo hidroxilo a fin de no formar un éster entre el componente en fase oleosa anterior y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico.

Aunque en cuanto al crotamitón, el carbonato de propileno, el alcohol bencílico y la N-metil-2-pirrolidona en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención, se puede usar uno cualquiera como un componente en fase oleosa excelente en solubilidad para el fármaco, entre ellos el crotamitón es un tipo de derivado de O-toluidina sustituida en N y excelente en solubilidad para una amplia gama de fármacos desde un fármaco liposoluble hasta un fármaco hidrófilo y, por lo tanto, se usa favorablemente en preparaciones tales como parches incluyendo cataplasmas, emplastes, etc., pomadas, cremas y similares.

El éster de ácido graso usado en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención no está particularmente limitado con tal de que sea un éster de ácido graso que sea líquido a una temperatura normal. Ejemplos de ésteres de ácido graso usados en la invención incluyen sebacato de diisopropilo, sebacato de dietilo,

miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, iso-octanoato de cetilo, adipato de diisopropilo y similares. Entre ellos, son particularmente preferibles el sebacato de diisopropilo, el sebacato de dietilo y el miristato de isopropilo. Además, en la invención, una temperatura normal significa 15-25°C.

5 En la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención, la cantidad de combinación total de uno o más seleccionados de los ésteres de ácido graso en el componente en fase oleosa es preferiblemente al menos tres veces la cantidad de combinación del derivado de dibenzoilmetano desde el punto de vista de la solubilidad del derivado de dibenzoilmetano.

10 El emulsionante usado en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención es preferiblemente un tensioactivo no iónico de un valor del HLB 12-16 desde el punto de vista de la estabilidad de emulsificación y la irritación cutánea. Ejemplos de tensioactivos no iónicos usados en la invención incluyen monooleato de polioxietilensorbitano (HLB 15,0), monoestearato de polioxietilensorbitano (HLB 14,9), monopalmitato de polioxietilensorbitano (HLB 15,6), aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 40 (HLB 12,5), aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 60 (HLB 14,0), éter cetílico de polioxietileno (20) - polioxipropileno (8) (HLB 12,5) y éter cetosteárico de polioxietileno (12) (HLB 13,5) y similares. Tales tensioactivos no iónicos se pueden usar solos en un miembro o en una combinación de dos o más miembros.

20 Aunque el polímero hidrosoluble usado en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención no está particularmente limitado con tal de que sea un compuesto para incrementar la estabilidad de emulsificación de una base para uso externo como un viscosificador, en el uso junto con el tensioactivo no iónico de valor del HLB 12-16, deseablemente es un polímero hidrosoluble sintético desde el punto de vista de estabilizar secundariamente la condición de emulsificación de tipo de aceite en agua. Ejemplos de polímeros hidrosolubles sintéticos usados en la invención incluyen polivinilpirrolidona, un polímero carboxivinílico, ácido acrílico y copolímero de metacrilato de alquilo, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y poli(alcohol vinílico) (parcialmente hidrolizado), y, en particular, se usa favorablemente un polímero carboxivinílico. En el punto de excelente homogeneidad con otros componentes de la combinación, es preferible un polímero carboxivinílico de peso molecular medio de 1250000-4000000, y se da preferencia particular a un polímero carboxivinílico de peso molecular medio de 3000000.

30 La cantidad de combinación del polímero hidrosoluble en la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención no está particularmente limitada; sin embargo, es preferiblemente de 0,1 a 5% en peso basado en la cantidad total de la preparación, más preferiblemente de 0,5 a 3% en peso, aún más preferiblemente de 1 a 2% en peso.

35 Al poner en conto el derivado de dibenzoilmetano, el componente en fase oleosa, el emulsionante y el viscosificador en la preparación de la invención, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico no se degenera, la estabilidad de emulsificación se mantiene, y los efectos inherentes del fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico no se inhibe.

40 Además, según se requiera, la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención se puede combinar apropiadamente con un aditivo generalmente usado como una preparación para uso externo distinta a los componentes anteriores. Como un componente que se puede combinar, ejemplos incluyen un humectante, antiséptico, antioxidante, agente de absorción ultravioleta de tipo inorgánico, un perfume y similares.

45 Como humectantes, ejemplos incluyen un alcanotriol inferior de un número de carbonos 3-6 o un alcanodiol inferior de un número de carbonos 2-5 tal como glicerina, sorbitol, 1,3-butilenglicol y propilenglicol. Entre ellos, son preferibles el 1,3-butilenglicol y el propilenglicol. El humectante se puede combinar en 1-60%, preferiblemente 10-50% basado en el peso total, 100% en peso, de la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención.

50 Como antioxidantes, ejemplos incluyen estearato de ácido ascórbico, ascorbato sódico, tocoferol (compuestos d, compuestos l y compuestos dl de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol, etc.) y derivados de éster de los mismos, ácido nordihidroguayarático, dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, galato de terc-butilhidroquinona (ésteres de etilo, propilo, isoamilo, etc.), 1-oxo-3-metil-4-isopropilbenceno y similares, y otros antioxidantes. El antioxidante se puede combinar en 0,01-5%, preferiblemente 0,1-1% basado en el peso total, 100% en peso, de la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención.

55 Como antisépticos, se pueden usar ácido benzoico, benzoato sódico, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, p-hidroxibenzoato de butilo y similares, y se pueden combinar en 0,01-5%, preferiblemente 0,1-1% basado en el peso total, 100% en peso, de la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención.

60 Como agentes de absorción de radiación ultravioleta de tipo inorgánico, por ejemplo, se ilustran dióxido de titanio y óxido de cinc y pueden inhibir más eficazmente los efectos de la luz sobre el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico al combinar junto con el derivado de dibenzoilmetano. El agente de absorción de radiación ultravioleta

de tipo inorgánico se puede combinar en 0,01-5 %, preferiblemente 0,1-2% basado en el peso total, 100% en peso, de la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención.

5 Como perfumes, por ejemplo, se ilustran 1-mentol, aceite de menta, aceite de eucalipto, limoneno, isopulegol y otros aceites esenciales. El perfume se puede combinar en 0,01-5%, preferiblemente 0,1-1% basado en el peso total, 100% en peso, de la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención.

10 Una forma de dosificación de la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo relacionada con la invención no está particularmente limitada, y se puede preparar en cremas, lociones, geles, pomadas, barras, aerosoles, emplastos, etc. En la presente, como para cada una de las preparaciones para uso externo, se muestran los ejemplos de formulación de la invención.

15 En primer lugar, se describe una crema. Una base de crema contiene uno cualquiera de los derivados de dibenzoilmetano (por ejemplo, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano), que son característicos de la invención, y un éster de ácido graso, y se selecciona adicionalmente de cada tipo de bases que se conocen o se usan habitualmente. Por ejemplo, se ilustran un éster de ácido graso superior, un alcohol inferior, un hidrocarburo, un poliol, un alcohol superior, un emulsionante, un antiséptico, un mejorador de la absorción y un antioxidante. Al combinar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico que es un ingrediente activo y, si es necesario, apropiadamente otros aditivos con cada una de las bases descritas anteriormente, se puede obtener una crema.

20 En lo siguientes, se muestra uno de los ejemplos de preparación de cremas.

### Ejemplos

25 Ejemplo de preparación 1

30 Se añadieron a 3 g de ketoprofeno 2 g de alcohol bencílico, 5 g de sebacato de diisopropilo y 10 g de miristato de isopropilo, se calentaron y se disolvieron. A continuación, se añadieron a la solución 5 g de BM-DBM, 10 g de sebacato de dietilo y 5 g de monoestearato de polioxietilensorbitano, se calentaron y se disolvieron. Además, se añadió a la solución una fase acuosa en la que estaban disueltos 5 g de 1,3-butilenglicol y 0,2 g de metilparabeno en 43,2 g de agua purificada a 50°C y se emulsionaron. Se añadieron a esta solución 0,8 g de polímero carboxivinílico y se agitaron hasta homogeneidad para obtener la preparación de crema combinada con ketoprofeno.

35 A continuación, se describe una loción. Una base de loción contiene uno cualquiera de los derivados de dibenzoilmetano (por ejemplo, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano), que son característicos de la invención, y un éster de ácido graso, y se selecciona adicionalmente de cada uno de los tipos de bases que son conocidos o se usan habitualmente. Al combinar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico y, si es necesario, apropiadamente otros aditivos a los componentes de base, por ejemplo, tales como un alcohol (alcoholes monohidroxilados tales como etanol e isopropanol, polioles tales como polietilenglicol, propilenglicol y butilenglicol, etc.), agua, un tensioactivo y similares, se puede obtener una loción de la invención.

Ejemplo de preparación 2

45 Se añadieron a 1 g de felbinaco 2 g de crotamitón, 5 g de miristato de isopropilo, 5 g de monoestearato de polioxietilensorbitano, 5 g de macrogol 400 y 0,5 g de BM-DBM, se calentaron y se disolvieron. Se añadió a esto una fase acuosa en la que estaban disueltos 5 g de 1,3-butilenglicol en 66,1 g de agua purificada, y se agitaron para obtener la preparación de loción combinada con felbinaco.

50 A continuación, se describe un gel. En cuanto a la base de gel, se combinan uno cualquiera de los derivados de dibenzoilmetano (por ejemplo, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano) que son característicos de la invención, y apropiadamente una base seleccionada de un grupo de un poliol que es una base de gel conocida, agua, un agente gelatinizante (por ejemplo, copolímero carboxivinílico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), etc.), un agente neutralizante (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido sódico, etc.), un tensioactivo (por ejemplo, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monoestearato de polietilenglicol, éter cetílico de polioxietileno, éter laurílico de polioxietileno, etc.) y un mejorador de la absorción (por ejemplo, un derivado de azacicloalcano), y se puede obtener un gel de la invención al combinar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico.

60 Ejemplo de preparación 3 (no parte de la invención)

65 Se añadieron a 1 g de ketoprofeno 2 g de sebacato de diisopropilo y 50 g de 1,3-butilenglicol, se calentaron y se disolvieron. Además, se añadieron a la solución 0,5 g de BM-DBM y 5 g de sebacato de dietilo, se calentaron y se disolvieron. A esta solución se añadió una solución hinchada en la que 0,7 g de polímero carboxivinílico estaban disueltos en 30,3 g de agua purificada, y se agitaron para obtener una preparación de gel combinada con ketoprofeno.

A continuación, se describe una pomada. Una base de pomada contiene uno cualquiera de los derivados de dibenzoilmetano (por ejemplo, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano), que son característicos de la invención, y se selecciona adicionalmente de cada uno de los tipos de bases que son conocidos o se usan habitualmente. Ejemplos incluyen un éster de ácido graso superior, una cera, un tensioactivo, un alcohol superior, un aceite silicónico, un hidrocarburo, agua, un mejorador de la absorción, un humectante y un antioxidante. Al combinar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico que es un ingrediente activo y, si es necesario, apropiadamente otros aditivos con cada una de las bases descritas anteriormente, se puede obtener una pomada de la invención.

Ejemplo de preparación 4 (no parte de la invención)

Se añadieron a 3 g de ketoprofeno 4 g de crotamitón y 5 g de sebacato de diisopropilo, se calentaron y se disolvieron. Se añadieron a la solución obtenida 5 g de BM-DBM, 68 g de vaselina blanca, 5 g de polisorbato 80, 5 g de sebacato de dietilo y 5 g de miristato de isopropilo, se calentaron y se disolvieron para obtener una preparación de pomada de ketoprofeno.

A continuación, se describe una barra. Una base de barra contiene uno cualquiera de los derivados de dibenzoilmetano (por ejemplo, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano), que son característicos de la invención, y se selecciona adicionalmente de cada uno de los tipos de bases que son conocidos o se usan habitualmente. Ejemplos incluyen una sal metálica de ácido graso, un alcohol, una grasa sólida y agua. Al combinar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico que es un ingrediente activo y, si es necesario, apropiadamente otros aditivos tales como un tensioactivo, un antioxidante, un perfume y similares con cada una de las bases descritas anteriormente, se puede obtener una barra de la invención.

Ejemplo de preparación 5 (no parte de la invención)

A 2 g de diclofenaco sódico se añadieron 5 g de sebacato de diisopropilo, 3 g de sebacato de dietilo, 2 g de isooctanoato de cetilo, 2 g de BM-DBM, 7 g de estearato sódico, 5 g de polietilenglicol 400, 13 g de propilenglicol, 1 g de trietanolamina y 60 g de isopropanol, se calentaron y se disolvieron. La solución de mezcla disuelta se cargó en un recipiente para obtener una preparación en barra de diclofenaco sódico.

A continuación, se describe un aerosol. Un aerosol de la invención está constituido por una solución no diluida y un propelente. La solución no diluida contiene uno cualquiera de los derivados de dibenzoilmetano (por ejemplo, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano), que son característicos de la invención, y un éster de ácido graso, se selecciona adicionalmente de cada uno de los tipos de bases que son conocidos o se usan habitualmente, y contiene, por ejemplo, agua, un alcohol o un tensioactivo no iónico además de los componentes anteriores. Además, pueden estar contenidos apropiadamente otros componentes de la combinación aceptables para la preparación tales como un agente de ajuste del pH, un desinfectante, un agente refrigerante, un antioxidante, un antiséptico, un conservante, un perfume y similares según el uso.

Además, como un propelente de un aerosol de la invención, se puede usar un propelente conocido. Ejemplos incluyen éter dimetílico, petróleo gaseoso licuado, nitrógeno gaseoso, dióxido de carbono gaseoso, un fluorocarbono gaseoso alternativo y similares, que se usan como un propelente de un aerosol habitual.

Ejemplo de preparación 6

Se disolvieron en etano 0,5 g de ketoprofeno, se añadieron secuencialmente 3 g de éter cetosteárico de polioxietileno, 1 g de miristato de isopropilo, 0,2 g de BM-DBM y 0,4 g de trietanolamina y se agitaron. A continuación, se añadieron a la solución obtenida 25 g de agua purificada y 2 g de 1,3-butilenglicol y se agitaron adicionalmente para dar la solución no diluida para el aerosol de la invención.

A continuación, un recipiente de bote para aerosol hecho de aluminio se carga con la solución no diluida anterior para los 70 ml de aerosol y 30 ml de un propano gaseoso licuado (LPG) como un propelente para obtener la preparación en aerosol para uso externo relacionada con la invención.

A continuación, se describe un emplasto. Una base para emplasto contiene uno cualquiera de los derivados de dibenzoilmetano (por ejemplo, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano), que son característicos de la invención, y un éster de ácido graso, y se selecciona adicionalmente de cada uno de los tipos de bases que son conocidos o se usan habitualmente. Como un componente contenido en tales bases para emplasto, ejemplos incluyen bases de polímero (una composición acrílica que es un copolímero de monómeros vinílicos tales como un éster de metacrilato, acrilonitrilo, acetato de vinilo o propionato de vinilo, una resina de silicio, un caucho de poliisopreno, un caucho natural, un caucho acrílico, un copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, etc.), aceites o ácidos grasos superiores (aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de pérsico, aceite de cacahuete, aceite de oleína, parafina líquida, polibuteno, etc.), adherentes (colofonia, un éster de ácido maleico modificado con colofonia, un éster de colofonia hidrogenado, etc.), sales metálicas de ácido graso (undeciletano de cinc, estearato de cinc, estearato cálcico, estearato de aluminio, estearato magnésico, estearato sódico, laurato sódico, laurato de cinc, etc.) agentes preventivos de sarpullidos. Otros

5 componentes de combinación aceptables para la preparación tales como un desinfectante, un agente refrigerante, un antioxidante, un antiséptico, un conservante, un perfume y similares pueden estar contenidos apropiadamente según el uso, mientras que al combinar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico que es un ingrediente activo en la base para emplasto mezclada con diversos componentes seleccionados entre estos, se puede obtener un emplasto de la invención.

Ejemplo de preparación 7 (no parte de la invención)

10 Se añadieron a 2 g de ketoprofeno 3 g de 1-mentol, 5 g de BM-DBM, 2 g de carbonato de propileno, 5 g de sebacato de diisopropilo, 29,5 g de copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno, 10 g de poliisobutileno, 15 g de éster glicerólico de colofonia hidrogenada, 14,5 g de parafina líquida, 2 g de adipato de diisopropilo, 10 g de miristato de isopropilo y 2 g de estearato de cinc, y se agitaron para obtener una masa fundida homogénea. A continuación, la  
15 masa fundida obtenida se extendió sobre una película de poli(tereftalato de etileno) tratada con silicio, se cubrió con una teja no tejida de poliéster, se transfirió mediante compresión, se cortó hasta un tamaño deseado para obtener una preparación de emplasto.

Ejemplo

20 En lo siguiente, la invención se explica con más detalle mostrando los ejemplos y los ejemplos de prueba en el caso de usar preparaciones que contienen ketoprofeno, que es el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico como un ingrediente activo, y 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (BM-DBM) como un agente de absorción de radiación ultravioleta. Sin embargo, la invención no se limita a estos ejemplos, y son posibles diversas modificaciones sin apartarse de la idea técnica de la invención. Además, en los siguientes ejemplos, "%" significa "%  
25 en peso" a menos que se especifique otra cosa.

Producción de preparaciones en ejemplos y ejemplos comparativos

30 En primer lugar, las preparaciones se produjeron mediante las formulaciones de la Tabla 1 descrita anteriormente. Específicamente, como un procedimiento para los Ejemplos 1-5, se disolvió ketoprofeno en crotamitón, sebacato de diisopropilo y miristato de isopropilo. A continuación, a una solución obtenida se añadieron BM-DBM, sebacato de dietilo, polisorbato 80, se calentaron y se disolvieron. Además, se añadieron p-oxibenzoato de metilo, 1-mentol y polímero carboxivinílico. La cantidad total se hizo 100% mediante agua purificada que disuelve diisopropanolamina, y se agitó a 80°C para dar cremas. Como para los Ejemplos comparativos 1-6, también se produjeron de un modo similar .



Tabla 1

| Ingredientes            | Formulaciones (% en peso)                                   | Ejemplos |      |      |       |       | Ejemplos comparativos |      |      |       |      |      |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------|----------|------|------|-------|-------|-----------------------|------|------|-------|------|------|
|                         |                                                             | 1        | 2    | 3    | 4     | 5     | 1                     | 2    | 3    | 4     | 5    | 6    |
| Ingrediente activo      | Ketoprofeno                                                 | 3,0      | 3,0  | 3,0  | 3,0   | 3,0   | 3,0                   | 3,0  | 3,0  | 3,0   | 3,0  | 3,0  |
| Tensioactivo            | Polisorbato 60                                              | -        | -    | -    | -     | -     | -                     | 5,0  | 5,0  | -     | -    | -    |
| Tensioactivo            | Polisorbato 80                                              | 5,0      | 5,0  | 5,0  | 5,0   | 5,0   | 5,0                   | -    | -    | 5,0   | -    | -    |
| Tensioactivo            | Aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico (20) (HCO-20) | -        | -    | -    | -     | -     | -                     | -    | -    | -     | 5,0  | -    |
| Tensioactivo            | Éter cetílico de polioxietileno (23) (BC-23)                | -        | -    | -    | -     | -     | -                     | -    | -    | -     | -    | 4,0  |
| Redisolvente            | Crotamitón                                                  | 2,0      | 2,0  | 2,0  | 2,0   | 2,0   | 2,0                   | 2,0  | 5,0  | 2,0   | 2,0  | 2,0  |
| Solubilizante           | Sebacato de diisopropilo (DIS)                              | 5,0      | 5,0  | 5,0  | 5,0   | 5,0   | 5,0                   | 5,0  | 5,0  | -     | 5,0  | 5,0  |
| Base                    | Miristato de isopropilo (IPM)                               | 10,0     | 10,0 | 10,0 | 10,0  | 10,0  | 10,0                  | 15,0 | 15,0 | 10,0  | 10,0 | 10,0 |
| Base                    | Sebacato de dietilo (DES)                                   | 15,0     | 15,0 | 15,0 | 10,0  | 5,0   | 15,0                  | -    | -    | 15,0  | 15,0 | 15,0 |
| Estabilizante           | BM-DBM                                                      | 10,0     | 5,0  | 2,5  | 8,0   | 6,0   | 0,0                   | 10,0 | 10,0 | 10,0  | 10,0 | 10,0 |
| Antiséptico             | p-Oxibenzoato de metilo                                     | 0,2      | 0,2  | 0,2  | 0,2   | 0,2   | 0,2                   | 0,2  | 0,2  | 0,2   | 0,2  | 0,2  |
| Perfume                 | 1-Mentol                                                    | 0,2      | 0,2  | 0,2  | 0,2   | 0,2   | 0,2                   | 0,2  | 0,2  | 0,2   | 0,2  | 0,2  |
| Agente de ajuste del pH | Diisopropanolamina                                          | 1,0      | 1,0  | 1,0  | 1,0   | 1,0   | 1,0                   | 1,0  | 1,0  | 1,0   | 1,0  | 1,0  |
| Viscosificador          | Polímero carboxivinílico                                    | 1,0      | 1,0  | 1,0  | 1,0   | 1,0   | 1,0                   | 1,0  | 1,0  | 1,0   | 1,0  | 1,0  |
| Base                    | Agua purificada                                             | c.s.     | c.s. | c.s. | c.s.  | c.s.  | c.s.                  | c.s. | c.s. | c.s.  | c.s. | c.s. |
|                         | Total                                                       | 100      | 100  | 100  | 100   | 100   | 100                   | 100  | 100  | 100   | 100  | 100  |
|                         |                                                             |          |      |      |       |       |                       |      |      |       |      |      |
|                         | Cantidad total de ésteres de ácido graso (% en peso)        | 30       | 30   | 30   | 25    | 20    | 30                    | 20   | 20   | 25    | 30   | 30   |
|                         | BM-DBM:éster de ácido graso, relación                       | 1:3      | 1:6  | 1:12 | 1:3,1 | 1:3,3 | -                     | 1:2  | 1:2  | 1:2,5 | 1:3  | 1:3  |
|                         | Valor del HLB del tensioactivo                              | 15,0     | 15,0 | 15,0 | 15,0  | 15,0  | 15,0                  | 14,9 | 14,9 | 15,0  | 10,5 | 18,0 |

Ejemplo de prueba 1: Prueba para el ketoprofeno residual

5 Usando los Ejemplos 1-3 en los que el agente de absorción de radiación UV BM-DBM se combinaba en 10, 5,0 o 2,5% en las preparaciones y el Ejemplo comparativo 1 en el que la cantidad combinada de BM-DBM se hizo 0%, se investigó una relación restante de ketoprofeno en las preparaciones. En primer lugar, la preparación de aproximadamente 0,1 g se puso sobre un plato de vidrio. Después de la irradiación del plato de vidrio con un rayo UV en una intensidad dada mediante una lámpara fluorescente UV, el ketoprofeno en las preparaciones se cuantificó mediante un método de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) para calcular la relación restante.

10 Como los resultados de la prueba del ketoprofeno restante mostrada en la Tabla 2, las preparaciones que contenían ketoprofeno sin combinación de BM-DBM eran 0% en la relación restante después de la irradiación de UV, mientras se confirmaba que el ketoprofeno se estabilizó de un modo dependiente de la dosis según el incremento de contenido de BM-DBM en las preparaciones que contienen ketoprofeno combinadas con BM-DBM.

15 Ejemplo de prueba 2: Prueba de estabilidad para la preparación

20 Se usaron las preparaciones de los Ejemplos 1, 4 y 5, en las que el contenido de éster de ácido graso era igual y la cantidad total de los ésteres de ácido graso era tres veces o más en comparación con la cantidad combinada de BM-DBM, esto es, la relación BM-DBM/éster de ácido graso era diferente, mientras que cualquiera de ellos no fuera menor de 1:3, mientras que como un ejemplo comparativo, las preparaciones (Ejemplos comparativos 2-4) en las que la cantidad total de los ésteres de ácido graso es menor de tres veces la cantidad de combinación de BM-DBM, y se

usaron las preparaciones, en las que el valor del HLB del emulsionante era menor de 12 (Ejemplo comparativo 5) y no era menor de 16 (Ejemplo comparativo 6), para llevar a cabo la prueba de estabilidad. Cada preparación se almacenó bajo las temperaturas de 5°C, 25°C o 40°C y se observaron los cambios. Los cambios de las preparaciones después de tres meses se muestran en la Tabla 2.

5 Como se muestra por lo resultados de la Tabla 2, en las preparaciones (Ejemplos comparativos 2-4) en las que la cantidad total de los ésteres de ácido graso es menor de tres veces la cantidad de combinación de BM-DBM, se observó cristalización cuando se almacenaban a 5°C y 25°C. Además, la preparación, en la que el valor del HLB del emulsionante era menor de 12 (Ejemplo comparativo 5), se separaba debido a una pobre emulsificación; la  
10 preparación, en la que el valor del HLB del emulsionante no era menor de 16 (Ejemplo comparativo 6) formaba un agregado de polímero, y se observaba una separación de la fase acuosa cuando se almacenaba a 40°C. Por el contrario, en cuanto a las preparaciones de los Ejemplos 1, 4 y 5, no se observaba cristalización a 5°C durante tres meses, y no se encontró cambio después de almacenar a 40°C durante tres meses.

15 [Tabla 2]

|             | Ejemplo de prueba 1<br>Reacción de ketoprofeno restante (%) | Ejemplo de prueba 2<br>Resultados de la observación                      |
|-------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Ej. 1       | 99,0                                                        | 5°C: Sin cristal después de 3 meses, 40 C: Sin cambio después de 3 meses |
| Ej. 2       | 95,1                                                        | -                                                                        |
| Ej. 3       | 90,2                                                        | -                                                                        |
| Ej. 4       | -                                                           | 5°C: Sin cristal después de 3 meses, 40 C: Sin cambio después de 3 meses |
| Ej. 5       | -                                                           | 5°C: Sin cristal después de 3 meses, 40 C: Sin cambio después de 3 meses |
| Ej. comp. 1 | 0,0                                                         | -                                                                        |
| Ej. comp. 2 | -                                                           | Temperatura ambiente: Cristalización                                     |
| Ej. comp. 3 | -                                                           | 5°C: Cristalización                                                      |
| Ej. comp. 4 | -                                                           | 5°C: Cristalización después de 1 semana                                  |
| Ej. comp. 5 | -                                                           | Emulsificación pobre, separación                                         |
| Ej. comp. 6 | -                                                           | Agregado de polímero, 40°C: Separación de la fase acuosa                 |

Ejemplo de prueba 3: Prueba de irritación cutánea primaria (4 prueba de parche cerrado de 48 h)

20 Se dispusieron dos tipos de muestras, esto es, Ejemplo 1: la preparación del Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 7: vaselina; aproximadamente 20 mg de cada muestra se pusieron en una cámara de Finn (cinta para prueba de sensibilización cutánea, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.) y se aplicaron sobre una parte de la espalda a 28 adultos varones sanos. Después de la aplicación durante 48 horas, las muestras se despegaron y se llevó a cabo un juicio a la 1 horas y a las 24 horas después del despegue. El método de juicio era clasificar y puntuar un síntoma como sin  
25 reacción, eritema ligero, eritema evidente o eritema y edema, que se evaluó calculando un índice de irritación cutánea (SI) según la ecuación 1 posterior. El patrón de juicio y la puntuación de los síntomas son como sigue. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

-: Sin reacción (puntuación 0)  
±: Eritema ligero (puntuación 0.5)  
+: Eritema evidente (puntuación 1.0)  
30 ++: Eritema y edema (puntuación 2.0)

[Tabla 3]

| Nº          | Muestras         | Juicio a 1 h después del despegue |   |   |    |                       |     | Juicio a 24 h después del despegue |   |   |    |                       |     | Índice de irritación cutánea (SI) |
|-------------|------------------|-----------------------------------|---|---|----|-----------------------|-----|------------------------------------|---|---|----|-----------------------|-----|-----------------------------------|
|             |                  | Número de personas                |   |   |    | Relación positiva (%) |     | Número de personas                 |   |   |    | Relación positiva (%) |     |                                   |
|             |                  | ++                                | + | ± | -  | ≥+                    | ≥±  | ++                                 | + | ± | -  | ≥+                    | ≥±  |                                   |
| Ej. 1       | Principio activo | 0                                 | 0 | 1 | 27 | 0                     | 3,6 | 0                                  | 0 | 0 | 28 | 0                     | 0,0 | 1,8                               |
| Ej. comp. 7 | Vaselina         | 0                                 | 0 | 2 | 26 | 0                     | 7,1 | 0                                  | 0 | 1 | 27 | 0                     | 3,6 | 5,4                               |

35 [Ecuación 1]

$$SI = \frac{[Total de puntuaciones de reacciones más fuertes en el juicio después de 1 h y 24 h]}{Número de sujetos} \times 100$$

Según se muestra por los resultados de la Tabla 3, estaba claro que en la preparación de la invención el índice de irritación cutánea estaba en un valor inferior en comparación con el de la vaselina, y se juzgó que no había irritación cutánea.

- 5 Por lo tanto, se entiende que la preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo de la invención inhibe el cambio de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico con el tiempo, además puede contener el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico y un derivado de dibenzoilmetano juntos en un estado en solución al combinar una gran cantidad de un componente en fase oleosa, tiene una excelente estabilidad de emulsificación así como no tiene irritación cutánea provocada por el componente en fase oleosa, un emulsionante y un viscosificador, y  
10 es una preparación antiinflamatoria y analgésica segura para uso externo.

#### **Aplicabilidad industrial**

- 15 Como se explica anteriormente, según la invención, la aplicación como un fármaco, que tiene una estabilidad extremadamente alta y no tiene irritación cutánea provocada por un componente en fase oleosa, un emulsionante y un viscosificador, se puede esperar en una preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo que comprende una base para uso externo y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico, en la que la base para uso externo contiene un componente en fase oleosa y un derivado de dibenzoilmetano en los que la cantidad total de ésteres de ácido graso en el componente en fase oleosa es al menos tres veces el contenido del derivado de dibenzoilmetano, y en la que la base para uso externo se emulsiona en un tipo de aceite en agua, en donde se excluyen las siguientes preparaciones: una crema que consiste en 1,00% en peso de benoxaprofeno, 0,04% en peso de 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo, 3,50% en peso de sebacato de dietilo, 9,60% en peso de cetanol, 6,80% en peso de parafina líquida, 12,40% en peso de vaselina blanca, 0,30% en peso de dibutilhidroxitolueno, 4,30% en peso de éter estearílico de polioxietileno, 0,20% en peso de paraoxibenzoato de metilo y 61,86% en peso de agua purificada; y un linimento que consiste en 5,0% en peso de diclofenaco, 0,7% en peso de 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato de n-hexilo, 48,8% de etanol absoluto, 7,8% en peso de propilenglicol, 3,1% en peso de sebacato de dietilo, 2,2% en peso de aceite de ricino endurecido con polioxietileno, 0,2% en peso de dibutilhidroxitolueno y 32,2% en peso de agua purificada.
- 10 2. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según la reivindicación 1, en la que el componente en fase oleosa es uno o más seleccionado de un grupo que consiste en crotamitón, carbonato de propileno, alcohol bencílico, N-metil-2-pirrolidona, así como sebacato de diisopropilo, sebacato de dietilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoocanoato de cetilo y adipato de diisopropilo que son ésteres de ácido graso líquidos a una temperatura normal.
- 15 3. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el fármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico se selecciona de un grupo que consiste en ketoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, loxoprofeno, tolmetina, carprofeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, piroxicam, meloxicam, bencidamina, naproxeno, felbinaco, diclofenaco, ibuprofeno, diflunisal, azapropazona, etodolaco, valdecoxib, celecoxib, rofecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 4. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el derivado de dibenzoilmetano es 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.
- 25 5. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido del derivado de dibenzoilmetano es de 0,5 a 10% en peso basado en la cantidad total de la preparación.
- 30 6. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la base para uso externo contiene un tensioactivo no iónico de valor del HLB 12-16 como un emulsionante.
- 35 7. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según la reivindicación 6, en la que el tensioactivo no iónico es uno o más seleccionado de monooleato de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano, monopalmitato de polioxietilensorbitano, aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietilénico 60, éter cetílico de polioxietileno (20)-polioxipropileno (8) y éter cetosteárico de polioxietileno (12).
- 40 8. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la base para uso externo contiene además un polímero hidrosoluble como un viscosificador.
- 45 9. La preparación antiinflamatoria y analgésica para uso externo según la reivindicación 8, en la que el polímero hidrosoluble es un polímero carboxivinílico.