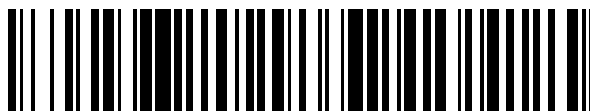


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 403**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2004 PCT/JP2004/016431**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2006 WO06048939**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2004 E 04822361 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 1815852**

54 Título: **Preparación no acuosa para absorción percutánea que contiene analgésico antiinflamatorio no esteroideo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:
**LEAD CHEMICAL CO. LTD. (100.0%)
77-3, HIMATA
TOYAMA-SHI, TOYAMA-KEN 930-091, JP**

72 Inventor/es:
**YAMA, SEJIROU y
MURAI, NAOKI**

74 Agente/Representante:
FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 622 403 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 no acuosa para absorción percutánea que contiene analgésico antiinflamatorio no esteroideo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación no acuosa para absorción percutánea que contiene analgésico antiinflamatorio no esteroideo que es excelente en absorción percutánea y estabilidad.

10 Técnica anterior

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos no muestran efectos secundarios graves tal como se muestra en los analgésicos antiinflamatorios esteroideos, y por tanto, son fármacos usados ampliamente en la práctica clínica. Sin embargo, en el caso en que los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos se administran por vía oral, muestran una actividad de inhibición contra la ciclooxigenasa que es una enzima de generación de prostaglandina presente en los organismos vivos, y por tanto se reconoce que produce efectos secundarios tales como trastorno de la mucosa del estómago. Con el fin de reducir tales efectos secundarios, se desarrollan preparaciones absorbidas a través de la piel, es decir, preparaciones transdérmicas.

Las bases para las preparaciones transdérmicas se clasifican en dos categorías, una base acuosa y una base no acuosa. La base no acuosa incluye una base de tipo caucho, una base acrílica, silicona y similares. Mientras, cuando se fórmula un fármaco en una forma de sal en una base no acuosa, la aplicación del mismo a la piel no conduce a una cantidad tan grande de fármaco penetrado en la piel como para ejercer el efecto farmacológico porque la compatibilidad entre el fármaco y la base es mala y las características de liberación de fármaco de la base son extremadamente malas. Además, como el fármaco no se disuelve en la base, existe también un problema en la disponibilidad del fármaco que es baja. En la práctica, los experimentos comparativos sobre las características de liberación de fármaco y la penetración en la piel entre un fármaco en una forma de sal añadido en una base no acuosa y un fármaco en forma distinta de sal añadido en una base no acuosa confirman que el fármaco en una forma de sal tiene características de liberación y penetración en la piel malas en comparación con el fármaco en forma distinta de sal.

Sin embargo, muchas de las preparaciones transdérmicas de la técnica anterior que contienen analgésico antiinflamatorio como un principio activo no distinguen entre fármacos en forma distinta de sal y fármacos en una forma de sal como un principio activo que está contenido en la preparación o pueden añadirse en la base, y la mayor parte de la técnica anterior sólo indica el nombre de un fármaco en una forma de sal como mero ejemplo de analgésico antiinflamatorio. Por ejemplo, se notifica un apósito con analgésico antiinflamatorio preparado aplicando un componente de base que comprende al menos un analgésico antiinflamatorio no esteroideo seleccionado de ketoprofeno, flurbiprofeno, loxoprofeno, ketorolaco y los derivados de éster y sales de los mismos, un disolvente que comprende tanto un derivado de éster de colofonia y 1-mentol, un copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno como un polímero de base, y un ablandador, sobre un soporte compuesto por material textil de poliéster (véase, por ejemplo, el documento de patente 1). El apósito con analgésico antiinflamatorio logra una mejora en la absorción percutánea y las características de liberación de fármaco, reducción de efectos secundarios tales como irritación de la piel o similares, y capacidad de uso sencillo mediante la formulación de los componentes de base mencionados anteriormente. Sin embargo, el documento no distingue como analgésico antiinflamatorio no esteroideo, fármacos en una forma de sal de fármacos en forma distinta de sal, y por tanto el apósito es claramente inadecuado por los motivos mencionados anteriormente.

Por otra parte, también se conoce un apósito con analgésico antiinflamatorio preparado mediante laminación de una capa de material adhesivo sensible a la presión que contiene un analgésico antiinflamatorio no esteroideo en una forma de sal de metal alcalino y un ácido orgánico que es fuertemente ácido en comparación con el analgésico antiinflamatorio no esteroideo en una forma libre, sobre un soporte flexible (véase, por ejemplo, el documento de patente 2). Puesto que la mayoría de los ácidos orgánicos tienen un grupo hidroxilo alcohólico, el grupo hidroxilo se hace reaccionar con un grupo carbonilo del ácido carboxílico en el analgésico antiinflamatorio no esteroideo representado por loxoprofeno sódico para dar un éster, lo que produce el problema de que la estabilidad del analgésico antiinflamatorio disminuye.

Documento de patente 1: Patente JP nº 2816765 (1998)

Documento de patente 2: JP B 7-47535 (1995)

60 Problemas que van a resolverse mediante la invención

La presente invención pretende resolver los problemas mencionados anteriormente, y más concretamente un objeto de la presente invención es proporcionar una preparación no acuosa para absorción percutánea que contiene un fármaco en una forma de sal en una base no acuosa, que es excelente en características de liberación de fármaco y

penetración en la piel, y que impide la disminución en la estabilidad del fármaco aún cuando se usa una sal de ácido carboxílico tal como loxoprofeno sódico, diclofenaco sódico, o similares.

Medios para resolver el problema

Los presentes inventores realizaron estudios exhaustivos con el fin de resolver los problemas mencionados anteriormente, y como consecuencia encontraron que la mezcla de un fármaco en una forma de sal de metal alcalino junto con ácido fosfórico en una base no acuosa conduce a una mejora en la solubilidad del fármaco en la base no acuosa, y a un buen reparto del fármaco a la superficie de la piel, por tanto a una fácil penetración incluso a través de la capa córnea como capa de barrera.

Por tanto, la presente invención se refiere a una preparación no acuosa para absorción percutánea preparada mediante laminación de una capa adhesiva que comprende un analgésico antiinflamatorio no esteroideo en una forma de una sal de metal alcalino, y ácido fosfórico, junto con una base no acuosa, sobre un soporte.

Realizaciones preferibles de la presente invención se refieren a

- la preparación no acuosa para absorción percutánea, en la que el analgésico antiinflamatorio no esteroideo es loxoprofeno sódico;

- la preparación no acuosa para absorción percutánea, en la que la base no acuosa está compuesta por copolímero de bloques de tipo A-B-A; y

- la preparación no acuosa para absorción percutánea, en la que la capa adhesiva comprende además un plastificante, un agente de pegajosidad, un acelerador de penetración y/o un estabilizador.

Efecto de la invención

Según la presente invención, las características de liberación de fármaco y la penetración en la piel en una preparación no acuosa para absorción percutánea pueden mejorarse porque la adición de ácido fosfórico en una base no acuosa que contiene un fármaco en una forma de sal de metal alcalino conduce a una mejora en la solubilidad del fármaco en la base, y un fácil transporte del fármaco a la superficie de la piel. Además, puesto que el ácido fosfórico no tiene grupo hidroxilo alcohólico en su estructura, no reacciona con el fármaco, por tanto no produce disminución en la estabilidad del fármaco mediante esterificación.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La capa adhesiva de la preparación no acuosa para absorción percutánea según la presente invención comprende un analgésico antiinflamatorio no esteroideo en una forma de sal de metal alcalino, y ácido fosfórico, en una base no acuosa.

El componente adhesivo que se puede usar para la base no acuosa incluye adhesivos de tipo caucho, adhesivos acrílicos, adhesivos de silicona y similares. Desde el punto de vista de las propiedades, el coste para la producción, la facilidad de diseño de calidad y la reproducibilidad y similares, es preferible usar adhesivos de tipo caucho.

Los componentes de caucho en los adhesivos de tipo caucho incluyen caucho natural, poliisopreno, copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno, copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno, caucho de estireno-butadieno y poliisobutileno. El componente de caucho puede usarse de manera individual o en una combinación de dos o más. En particular son preferibles el copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno y el copolímero de bloques de estireno-butadieno-estireno que son copolímeros de bloques de tipo A-B-A.

Como analgésico antiinflamatorio no esteroideo en una forma de sal de metal alcalino, son particularmente preferibles las sales farmacéuticamente aceptables de loxoprofeno y diclofenaco.

Aunque la cantidad de combinación de ácido fosfórico no está limitada específicamente, basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva, es preferible del 0,01 al 20% en peso, es más preferible del 0,1 al 10% en peso y es particularmente preferible del 0,2 al 5% en peso.

La capa adhesiva en el componente de base no acuosa de la presente invención puede comprender adicionalmente un plastificante, un agente de pegajosidad, un acelerador de penetración y/o un estabilizador.

El plastificante no está limitado específicamente, e incluye, por ejemplo, aceite de petróleo (aceite de proceso de parafina, aceite de proceso de nafteno, aceite de proceso aromático, etc.), escualano, escualeno, aceite vegetal (aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de bogol, aceite de cacahuete, etc.), aceite de silicona, éster de ácido dibásico (ftalato de dibutilo, ftalato de dioctilo, etc.), caucho líquido (polibuteno, caucho de isopreno líquido, etc.), éster graso líquido (miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo, sebacato de

diisopropilo, etc.), dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo, crotamitón, y similares. Entre estos plastificantes, son preferibles parafina líquida, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo y laurato de hexilo, y es particularmente preferible la parafina líquida. Además, el plastificante puede usarse de manera individual o en una combinación de dos o más. Aunque el nivel de combinación del plastificante no está limitado específicamente, basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva, es preferible del 5 al 70% en peso, es más preferible del 10 al 60% en peso y es particularmente preferible del 10 al 50% en peso. En el caso en que el nivel de combinación del plastificante sea de menos del 5% en peso, el efecto de mejora en la cohesión de la capa adhesiva mediante la combinación del plastificante tiende a resultar insuficiente. Por otra parte, en el caso en que sea de más del 70% en peso, la penetración en la piel del fármaco tiende a resultar insuficiente.

El agente de pegajosidad no está limitado específicamente, e incluye, por ejemplo, derivados de colofonia (colofonia, éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada, éster de pentaeritritol de colofonia, etc.), resina hidrocarbonada saturada alicíclica (Arkon P100 fabricado por Arakawa Chemical Industries, Ltd., etc.), resina hidrocarbonada alifática (Quintone B-170 fabricado por Zeon Corporation, etc.), resina de terpeno (Clearon P-125 fabricado por Yasuhara Chemical Co., Ltd., etc.), resina de ácido maleico, y similares, y particularmente son preferibles éster de glicerina de colofonia hidrogenada, resina hidrocarbonada alifática y resina de terpeno. El agente de pegajosidad puede usarse de manera individual o en una combinación de dos o más. Aunque la cantidad de combinación del agente de pegajosidad no está limitada específicamente, basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva, es preferible del 5 al 70% en peso, es más preferible del 5 al 60% en peso y es particularmente preferible del 10 al 50% en peso. En el caso en que la cantidad de combinación del agente de pegajosidad sea de menos del 5% en peso, el efecto de mejora en la adhesión de la capa adhesiva mediante la combinación del agente de pegajosidad tiende a resultar insuficiente. Por otra parte, en el caso en que sea de más del 70% en peso, tiende a aumentarse la irritación de la piel al desprenderse la preparación no acuosa para absorción percutánea.

El acelerador de penetración no está limitado específicamente siempre que sea un compuesto en el que la acción de aceleración de la penetración en la piel se reconozca de manera convencional, e incluye específicamente ácidos grasos C_{6-20} , alcoholes alifáticos, ésteres alifáticos, amidas o éteres, ácidos orgánicos aromáticos, alcoholes aromáticos, ésteres o éteres de ácidos orgánicos aromáticos, y similares. Estos compuestos pueden ser o bien saturados o bien insaturados, y lineales, ramificados o cíclicos. Además, pueden usarse lactatos, acetatos, compuestos de monoterpeneo, compuestos de sesquiterpeneo, azona, derivados de azona, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano (tipo Span), compuestos de polisorbato (tipo Tween), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, compuestos de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (tipo HCO), alquil éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, aceites vegetales y similares como acelerador de penetración.

Entre los aceleradores de penetración, son preferibles los siguientes: ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linoléico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, dietanolamida láurica, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, etilenglicol salicílico, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monocaprilato de glicerina, monocaprilato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, lauril éter de polioxietileno, HCO-60, pirodiodecano y aceite de oliva, y son más preferibles los siguientes: alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol isoestearílico, dietanolamina láurica, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano o, monolaurato de propilenglicol, lauril éter de polioxietileno y pirodiodecano.

El acelerador de penetración puede usarse de manera individual o en una combinación de dos o más. Aunque la cantidad de combinación del acelerador de penetración no está limitada específicamente, basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva, es preferible del 0,01 al 20% en peso, es más preferible del 0,05 al 10% en peso y es particularmente preferible del 0,1% al 5% en peso. En el caso en que el nivel de combinación del acelerador de penetración sea de menos del 0,01% en peso, el efecto de mejora en la penetración en la piel del fármaco mediante la combinación del acelerador de penetración tiende a resultar insuficiente. Por otra parte, en el caso en que sea de más del 20% en peso, tiende a aumentarse la irritación de la piel tal como edema, etc. y tiende a disminuirse la adhesión adicional a la piel.

La capa adhesiva en la presente invención puede contener un estabilizador tal como antioxidantes, absorbentes de UV y similares, y cargas, agentes de reticulación, agentes antisépticos y similares adicionales, si es necesario.

Los antioxidantes son preferiblemente tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, estearato ascórbico, ácido nordihidroguaya-retinoico, dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol; los absorbentes de UV son preferiblemente derivados de ácido p-aminobenzoico, derivados de ácido antranílico, derivados de ácido

salicílico, derivados de cumarina, compuestos de tipo aminoácido, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina y derivados de dioxano. Las cargas son preferiblemente carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicatos (silicato de aluminio, silicato de magnesio, etc.), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, cincato de calcio, óxido de cinc y óxido de titanio; los agentes de reticulación son preferiblemente resinas amínicas, resinas fenólicas, resinas epoxídicas, resinas alquídicas, resinas termoestables tales como poliéster insaturado o similares, compuestos de isocianato, compuestos de isocianato bloqueados, agentes de reticulación orgánicos, agentes de reticulación inorgánicos tales como metales o compuestos de metal; los agentes antisépticos son preferiblemente paraoxibenzoato de etilo, paraoxibenzoato de propilo y paraoxibenzoato de butilo.

Aunque el nivel de combinación de cada uno de los antioxidantes, absorbentes de radiación UV, cargas, agentes de reticulación y agentes antisépticos mencionados anteriormente no está limitada específicamente, la cantidad total de los antioxidantes, absorbentes de radiación UV, cargas, agentes de reticulación y agentes antisépticos es preferiblemente del 0 al 10% en peso, más preferiblemente del 0 al 5% en peso, y de manera particularmente preferible del 0 al 2% en peso basándose en la cantidad total de los compuestos contenidos en la capa adhesiva.

La preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención se prepara extendiendo y laminando la capa adhesiva formulada tal como se mencionó anteriormente sobre un soporte. El soporte no está limitado específicamente siempre que pueda soportar la capa adhesiva, y pueden usarse soportes de extensión o sin extensión. Tales soportes son concretamente unos compuestos por material textil, material textil no tejido, poliuretano, poliéster, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), polietileno, poli(tereftalato de etileno), lámina de aluminio o similares, o material compuesto de los mismos.

Aunque el grosor del soporte no está limitado específicamente, es preferible que el grosor oscile entre 5 y 1000 μm . En el caso en que el grosor del soporte sea de menos de 5 μm , tiende a disminuir la facilidad de manejo para aplicar la preparación no acuosa para absorción percutánea, por otra parte, en el caso en que sea de más de 1000 μm , el corte del soporte o la capa adhesiva tiende a resultar difícil, y por tanto tiende a disminuir la facilidad de producción.

Aunque el grosor de la capa adhesiva en la preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención no está limitado específicamente, es preferible que el grosor oscile entre 20 y 200 μm . En el caso en que el grosor de la capa adhesiva sea de menos de 20 μm , la penetración en la piel del fármaco tiende a resultar insuficiente, por otra parte, en el caso en que sea de más de 200 μm , tiende a producirse fácilmente el fenómeno de que la capa adhesiva se adhiere a la piel y permanece sobre ella tras la aplicación (depósito de adhesivo). Además, desde el punto de vista del mantenimiento de la adhesividad y la propiedad de la piel subyacente, es preferible que el peso del adhesivo en la preparación no acuosa para absorción percutánea sea de 40 g/m^2 o más.

En la producción de la preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención, el método para laminar una capa adhesiva sobre un soporte no está limitado específicamente, y por ejemplo la preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención puede prepararse mediante fusión en caliente de una mezcla de componentes que constituyen la capa adhesiva y su aplicación sobre un soporte.

Además, en el caso en que la preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención esté dotada de un papel de exfoliación, la preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención puede aplicarse aplicando una mezcla fundida en caliente de componentes que constituyen la capa adhesiva sobre un papel de exfoliación, y laminándola sobre un soporte en un estado en que la superficie aplicada está orientada hacia el soporte, o aplicando una mezcla fundida en caliente sobre un soporte, y laminándola sobre un papel de exfoliación en un estado en que la superficie aplicada está orientada hacia el papel de exfoliación. La preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención también puede prepararse usando una disolución de aplicación preparada disolviendo la mezcla en un disolvente tal como tolueno, hexano, acetato de etilo o similares, en lugar de mediante la fusión en caliente de la mezcla.

Aunque el papel de exfoliación no está limitado específicamente, pueden usarse específicamente películas de poliéster tales como poli(tereftalato de etileno) o similares, poli(cloruro de vinilo), poli(cloruro de vinilideno), películas laminadas de papel de alta calidad y poliolefina, etc. El procedimiento de la cara del papel de exfoliación que está en contacto con la capa adhesiva con silicona aumenta la facilidad de manejo en el despegado y por tanto es preferible.

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente basándose en los ejemplos a los que no se limita la presente invención. Además, a continuación en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, “%” significa “% en masa”.

Ejemplo 1

Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención a partir de los siguientes componentes:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: Kraton D-1107) 20%

Poliisobutileno (fabricado por Exxon Chemical Company)	5%
Resina hidrocarbonada saturada alicíclica (nombre comercial: Arkon P-100)	30%
Dibutilhidroxitolueno	0,5%
Parafina líquida	30%
Crotamitón	2%
Miristato de isopropilo	2%
Adipato de diisopropilo	2%
Ácido fosfórico	0,5%
<i>l</i> -Mentol	3%
Loxoprofeno sódico	5%

5 Se fundieron componentes distintos de un fármaco, *l*-mentol y ácido fosfórico y se amasaron a de 120 a 160°C, y entonces se añadieron ácido fosfórico, el fármaco y *l*-mentol, y se extendió la mezcla resultante sobre una película de PET, y se laminó sobre ella una material textil de poliéster (PET), y se cortó en un tamaño estipulado para obtener una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención.

Ejemplo 2

10 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención en la siguiente formulación según el procedimiento de producción del ejemplo 1:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: Kraton D-1107)	22,5%
Poliisobutileno (fabricado por Exxon Chemical Company)	7,5%
Éster de glicerina de colofonia (nombre comercial: Pinecrystal KE-311)	10%
Dibutilhidroxitolueno	0,5%
Parafina líquida	47,5%
Ácido fosfórico	1%
<i>l</i> -Mentol	3%
Loxoprofeno sódico	5%

Ejemplo 3

15 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención a partir de la siguiente formulación según el procedimiento de producción del ejemplo 1:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: Kraton D-1107)	20%
Poliisobutileno (fabricado por Exxon Chemical Company)	5%
Resina hidrocarbonada saturada alicíclica (nombre comercial: Arkon P-100)	30%
Dibutilhidroxitolueno	0,5%
Parafina líquida	34,5%
Crotamitón	1%
Miristato de isopropilo	2%
Ácido fosfórico	1%
<i>l</i> -Mentol	3%
Loxoprofeno sódico	3%

Ejemplo de referencia 1

20 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención según una formulación y un procedimiento de producción bastante similares a los del ejemplo 3 excepto en que el ácido fosfórico se reemplazó por ácido clorhídrico.

25 Ejemplo de referencia 2

30 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención según una formulación y un procedimiento de producción bastante similares a los del ejemplo 3 excepto en que el ácido fosfórico se reemplazó por ácido sulfúrico.

Ejemplo 4

35 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención según una formulación y un procedimiento de producción bastante similares a los del ejemplo 3 excepto en que el loxoprofeno sódico se reemplazó por diclofenaco sódico.

Ejemplo de referencia 3

Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención según una formulación y un procedimiento de producción bastante similares a los del ejemplo de referencia 1 excepto en que el loxoprofeno sódico se reemplazó por diclofenaco sódico.

5 Ejemplo de referencia 4

Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención según una formulación y un procedimiento de producción bastante similares a los del ejemplo de referencia 2 excepto en que el loxoprofeno sódico se reemplazó por diclofenaco sódico.

10 Ejemplo comparativo 1

Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea para comparación a partir de la siguiente formulación según el procedimiento de producción del ejemplo 1:

15

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: Kraton D-1107)	20%
Poliisobutileno (fabricado por Exxon Chemical Company)	5%
Resina hidrocarbonada saturada alicíclica (nombre comercial: Arkon P-100)	30%
Dibutilhidroxitolueno	0,5%
Parafina líquida	30,5%
Crotamitón	2%
Miristato de isopropilo	2%
Adipato de isopropilo	2%
<i>l</i> -Mentol	3%
Loxoprofeno	5%

Ejemplo comparativo 2

20 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea para comparación a partir de la siguiente formulación según el procedimiento de producción del ejemplo 1:

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: Kraton D-1107)	22,5%
Poliisobutileno (fabricado por Exxon Chemical Company)	5%
Éster de glicerina de colofonia (nombre comercial: Pinecrystal KE-311)	10%
Dibutilhidroxitolueno	0,5%
Parafina líquida	52,5%
Ácido fosfórico	1%
<i>l</i> -Mentol	3%
Ácido láctico	4%
Loxoprofeno sódico	5%

Ejemplo comparativo 3

25 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea para comparación a partir de la siguiente formulación según el procedimiento de producción del ejemplo 1

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: Kraton D-1107)	20%
Poliisobutileno (fabricado por Exxon Chemical Company)	5%
Resina hidrocarbonada saturada alicíclica (nombre comercial: Arkon P-100)	18%
Dibutilhidroxitolueno	0,5%
Parafina líquida	42,5%
Crotamitón	2%
Macrogol 400	1%
<i>l</i> -Mentol	3%
Ácido tartárico	1%
Loxoprofeno sódico	2%

30 Ejemplo comparativo 4

Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea para comparación según una formulación y un procedimiento de producción bastante similares a los del ejemplo 3 excepto en que no se usó ácido fosfórico.

35 Ejemplo comparativo 5

Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea para comparación según una formulación y un procedimiento de producción bastante similares a los del ejemplo 4 excepto en que no se usó ácido fosfórico.

Ejemplo comparativo 6

5 Se produjo una preparación no acuosa para absorción percutánea para comparación según la siguiente formulación descrita en el documento de patente 1.

Copolímero de bloques de estireno-isopreno-estireno (nombre comercial: Kraton D-1107)	20%
Éster de colofonia hidrogenada (nombre comercial: Estergum H)	21%
Dibutilhidroxitolueno	2%
Parafina líquida	45%
<i>l</i> -Mentol	9%
Loxoprofeno sódico	3%

Ejemplo de prueba 1 (Prueba de estabilidad)

10 La preparación no acuosa para absorción percutánea del ejemplo 1 y los ejemplos comparativos 1 y 2 se almacenaron a 60°C durante 3 semanas, y se midió el contenido en fármaco tras el almacenamiento y se comparó con el contenido en fármaco antes del almacenamiento. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

15 Tabla: Porcentaje restante de fármacos tras el almacenamiento a 60°C durante 3 semanas

	Porcentaje restante (%)
Ejemplo 1	96,5
Ejemplo comparativo 1	86,9
Ejemplo comparativo 2	92,3

20 A partir de los resultados mostrados en la tabla, se confirmó que la preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención tenía un alto porcentaje restante. Por el contrario, se confirmó que la estabilidad de la preparación en la que se usó loxoprofeno en una forma distinta de sal estaba disminuida. Además, en la preparación en la que se añadió ácido láctico como ácido orgánico, se detectó una gran cantidad de productos descompuestos derivados de ácido láctico a partir de la preparación almacenada a 60°C durante 3 semanas.

Ejemplo de prueba 2 (Prueba de liberación de fármaco)

25 Las preparaciones no acuosas para absorción percutánea de los ejemplos 3 y 4, los ejemplos de referencia 1 a 3, y los ejemplos comparativos 4 y 5 se sometieron a una prueba de liberación de fármaco en tampón ácido fosfórico de pH 7,4, y se determinó el porcentaje de liberación de fármacos de la preparación no acuosa para absorción percutánea. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

30 Tabla: Porcentaje de liberación de fármacos en tampón ácido fosfórico

	Porcentaje de liberación de fármacos tras 24 horas (%)
Ejemplo 3	80,88
Ejemplo de referencia 4	93,53
Ejemplo de referencia 2	88,96
Ejemplo 4	32,25
Ejemplo de referencia 3	30,68
Ejemplo comparativo 4	7,71
Ejemplo comparativo 5	12,64

35 A partir de los resultados mostrados en la tabla, quedó claro que en la preparación no acuosa para absorción percutánea de la presente invención que contiene analgésico antiinflamatorio no esteroideo en una forma de sal con un metal alcalino, la adición de ácido fosfórico mejoró las características de liberación de fármaco de una base.

Ejemplo de prueba 3 (Prueba de penetración en la piel *in vitro* con piel extirpada de abdomen de rata)

40 Las preparaciones no acuosas para absorción percutánea de los ejemplos 1 a 3 y los ejemplos comparativos 3, 4 y 6 se sometieron a una prueba de penetración *in vitro* usando piel extirpada de abdomen de rata. Los resultados se muestran en la tabla a continuación.

Tabla: Penetración en la piel del fármaco

	Cantidad penetrada acumulativa durante 24 horas (nmol/cm ²)
Ejemplo 1	196,0
Ejemplo 2	392,7
Ejemplo 3	278,5
Ejemplo comparativo 3	12,2
Ejemplo comparativo 4	8,54
Ejemplo comparativo 6	101,6

- 5 Tal como se muestra en la tabla, quedó claro que los ejemplos 1 a 3 fueron claramente excelentes en las características de liberación de fármaco y la absorción percutánea (cantidad de penetración acumulativa) en comparación con los ejemplos comparativos 3, 4 y 6.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación no acuosa para absorción percutánea preparada mediante laminación de una capa adhesiva que comprende un analgésico antiinflamatorio no esteroideo en una forma de sal de metal alcalino, y ácido fosfórico, junto con una base no acuosa, sobre un soporte.
2. La preparación no acuosa para absorción percutánea según la reivindicación 1, en la que el analgésico antiinflamatorio no esteroideo es loxoprofeno sódico.
- 10 3. La preparación no acuosa para absorción percutánea según la reivindicación 1 ó 2, en la que la base no acuosa está compuesta por copolímero de bloques de tipo A-B-A.
- 15 4. La preparación no acuosa para absorción percutánea según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la capa adhesiva comprende además un plastificante, un agente de pegajosidad, un acelerador de penetración y/o un estabilizador.