

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 603**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2012 PCT/JP2012/058072**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12133492**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012 E 12762791 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2692347**

54 Título: **Pomada con excelente estabilidad de formulación**

30 Prioridad:

31.03.2011 JP 2011080154

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.09.2017

73 Titular/es:

MARUHO CO., LTD. (50.0%)
5-22 Nakatsu 1-chome, Kita-ku
Osaka-shi, Osaka 531-0071, JP y
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(50.0%)

72 Inventor/es:

SAKAGUCHI, TOMOKI y
EMI, HIDETOSHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 631 603 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

Pomada con excelente estabilidad de formulación

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una pomada con excelente estabilidad de formulación, en particular, una pomada que puede mantener estable un derivado de naftaleno útil como inhibidor de la PDE4, tiene uniformidad excelente del fármaco en la formulación, y además tiene una dureza adecuada para su aplicación, y estabilidad física.

10

Antecedentes de la técnica

Hasta este momento, como principio activo que tiene un efecto inhibidor de la PDE4, se han realizado informes acerca de derivados de naftaleno, teniendo cada uno de ellos una estructura química específica. También se conocen composiciones médicas para prevenir o tratar el asma, agentes terapéuticos para la dermatitis, y agentes terapéuticos para lesiones de la piel, que aprovechan cada uno de ellos los efectos ventajosos de uno cualquiera de los derivados (por ejemplo, las bibliografías de patentes 1 a 4 relacionadas a continuación).

15

Sin embargo, dicho principio activo es un fármaco que no garantiza fácilmente la estabilidad de una formulación que lo contiene. Como solución de solvatación que garantiza la uniformidad o la exudación de una pomada, se puede pensar con facilidad en un método para aumentar la dureza de la formulación. En este caso, sin embargo, un problema está causado por la dificultad en aplicar la pomada.

20

Documentos de la técnica anterior

25

Bibliografías de patentes

Bibliografía de patentes 1: JP-A-09-59255

Bibliografía de patentes 2: JP-A-10-226647

30

Bibliografía de patentes 3: Documento WO 2007/043426

Bibliografía de patentes 4: JP-A-2006-151964

Sumario de la invención

35 **Problemas que va a resolver la invención**

Un objetivo de la presente invención es superar los problemas anteriormente mencionados de la técnica anterior, y proporcionar una pomada que pueda mantener establemente un fármaco que tiene un efecto inhibidor de la PDE4, tiene uniformidad excelente del fármaco en la formulación, y que además tiene una dureza adecuada para su aplicación y estabilidad física (tal como la exudación).

40

Los presentes inventores han realizado varias investigaciones para descubrir un controlador del pH, un antioxidante, una base y un inhibidor de la separación adecuados y los ingredientes seleccionados se combinan entre sí, en el que lo resultante puede alcanzar la estabilidad de un fármaco que tiene un efecto inhibidor de la PDE4 y la uniformidad del fármaco, restringir el exudado del mismo, y proporcionar a la formulación una dureza aplicable para su formulación. Por lo tanto, la presente invención se ha llevado a cabo.

45

Medios para resolver los problemas

50 En la pomada de la presente invención que puede resolver los problemas anteriormente mencionados, los siguientes se combinan entre sí: un inhibidor de la separación seleccionado entre el grupo que consiste en polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, y polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol; y un gel de hidrocarburo como base. De este modo, la pomada consigue una excelente estabilidad del fármaco y uniformidad del fármaco. Esta pomada se caracteriza por que contiene: 1 al 5 % en peso de 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno-3/2 hidrato,

55 del 3 al 7 % en peso de uno o más inhibidores de la separación seleccionado entre el grupo que consiste en polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, y polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol,

del 15 al 50 % en peso de un gel de hidrocarburo,

60 un controlador del pH seleccionado entre grupo que consiste en diisopropanolamina, triisopropanolamina, trietanolamina, y monoetanolamina, y

del 0,05 al 0,4 % en peso de un antioxidante seleccionado entre el grupo que consiste en dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, propil galato, tocoferol, y pentaeritritil-tetraquis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)propionato].

65

La presente invención, también se refiere a la pomada que se caracteriza por que el inhibidor de la separación es polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, el controlador del pH es diisopropanolamina, y el antioxidante es

dibutilhidroxitolueno.

La presente invención se refiere también a la pomada que se caracteriza por que también contiene al menos un 3 % en peso de 1,3-butilenglicol.

5

Efectos de la invención

La presente invención posibilita proporcionar una preparación farmacéutica (pomada) que contiene un fármaco que tiene efecto inhibidor de la PDE4, que es una preparación farmacéutica cuya estabilidad no se había garantizado fácilmente hasta ahora, y garantiza una calidad necesaria para un medicamento.

10

Modo de llevar a cabo la invención

A partir de ahora en el presente documento, se realizará una descripción de cada uno de los ingredientes contenidos en la pomada de la presente invención.

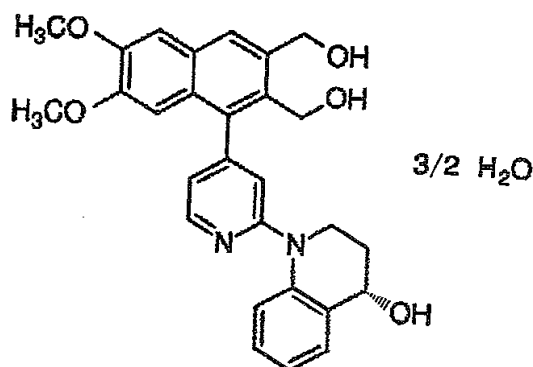
15

Un principio activo de la presente invención es uno de los derivados de naftaleno conocidos como fármaco que tiene un efecto inhibidor de la PDE4, es decir,

1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroxi metil)-6,7-dimetoxinaftaleno-3/2 hidrato. Este compuesto (fórmula molecular: $C_{28}H_{28}N_2O_5 \cdot 3/2 H_2O$) tiene la siguiente fórmula estructural:

20

[Fórmula química 1]



25 En la pomada de la presente invención, la cantidad de mezclado del fármaco es de 1 al 5 % en peso, más preferentemente de 1,25 al 5 % en peso. Si la cantidad muestra una concentración baja de menos del 1 % en peso, es difícil garantizar la estabilidad y la dispersabilidad del fármaco. Inversamente, si la cantidad muestra una concentración mayor del 5 % en peso, el fármaco precipita desfavorablemente.

30 Acerca del principio activo combinado como inhibidor de la separación en la pomada de la presente invención, es decir, polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, o polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol, su cantidad de mezclado es de 3 al 7 % en peso. Si la cantidad de mezclado es menor del 3 en peso, es difícil garantizar la uniformidad del fármaco. Inversamente, si la cantidad de mezclado es mayor del 7 % en peso, la formulación pasa a tener desfavorablemente una dureza demasiado elevada y no se aplica con facilidad, y además se rebaja su propiedad de adherencia. En la presente invención, es posible utilizar, como el polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, un producto comercialmente disponible, por ejemplo, UNILUB 70DP-950B (nombre comercial) fabricado por NOF CORPORATION. Este compuesto, polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, es un compuesto que también se denomina polioxietileno (200) glicol polioxipropileno (70). Es posible utilizar, como el polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol, un producto comercialmente disponible, por ejemplo, ADEKA PLURONIC F-68 (nombre comercial) fabricado por ADEKA CORPORATION, y utilizar, como el polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol, un producto comercialmente disponible, por ejemplo, ADEKA PLURONIC P-85 (nombre comercial) fabricado por ADEKA CORPORATION.

35

40

45 En la presente invención, el gel de hidrocarburo es un ingrediente utilizado como pomada para aplicación externa y, por ejemplo, se puede utilizar PLASTIBASE (nombre comercial registrado) y similares. La cantidad combinada del gel de hidrocarburo es de 15 al 50 % en peso. Si la cantidad de mezclado es menor del 15 % en peso, es difícil garantizar la calidad de la formulación desde el punto de vista de la uniformidad del fármaco y de la combinación. Inversamente, si la cantidad de mezclado es mayor del 50 % en peso, la formulación pasa a tener desfavorablemente una dureza demasiado elevada y no se aplica con facilidad.

50

Acerca del principio combinado como controlador del pH en la pomada de la presente invención, es decir,

diisopropanolamina (DIPA), triisopropanolamina, trietanolamina, o monoetanolamina, su cantidad de mezclado solamente debe ser la cantidad que permita que el pH de una fase de fármaco de la pomada se ajuste al intervalo de 8 a 10,5. La fase de fármaco a la que se hace referencia en el presente documento denota una solución en un sistema monofásico homogéneo en el que el fármaco, el controlador del pH y el antioxidante se disuelven en una base acuosa (tal como 1,3-butilenglicol). El pH de la fase de fármaco es un valor obtenido por la medición del pH de la fase de fármaco. Cuando se utiliza DIPA como controlador del pH, su cantidad de mezclado es de 0,04 al 5 % en peso. Si la cantidad de mezclado es menor del 0,04 % en peso, el fármaco tiene mala estabilidad, de manera que un tiempo después de su preparación, se genera un producto de degradación. Inversamente, si la cantidad de mezclado es más del 5 % en peso (la cantidad límite superior en precedentes en cada uno de los cuales el controlador se utiliza en una formulación externa ordinaria), la cantidad supera una cantidad utilizable de la misma en cualquier formulación externa ordinaria. Por lo tanto, desfavorablemente, no se había verificado en la actualidad que la cantidad alcanza el mantenimiento de la seguridad.

Acerca del principio combinado como antioxidante (estabilizante) en la pomada de la presente invención, es decir, dibutilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), propil galato, tocoferol, o pentaeritritil-tetraquis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)propionato], la cantidad de mezclado es de 0,05 al 0,4 % en peso. Si la cantidad de mezclado es menor del 0,05 % en peso, la estabilidad del fármaco es mala, de manera que se produce un producto de degradación. Cuando se utiliza BHT como antioxidante, no es adecuado que BHT se añada a un medicamento en una cantidad innecesariamente grande. Por lo tanto, un intervalo óptimo de su cantidad es el intervalo indicado en el presente documento.

En la presente invención, está permitido incorporar 1,3-butilenglicol como agente de disolución, además de los ingredientes anteriormente mencionados, en una cantidad de al menos un 3 % en peso, preferentemente en una cantidad de 3 al 20 % en peso. También está permitido incorporar, en la pomada de la presente invención, cera de abeja o alcohol estearílico como base distinta de gel de hidrocarburo, o incorporar a la misma vaselina (preferentemente, vaselina blanca) para ajustar la cantidad del conjunto al 100 % en peso.

La formulación de pomada de la presente invención se puede producir de acuerdo con un método convencional para producir una pomada. Por ejemplo, una formulación de pomada deseada se puede obtener (1) premezclando de forma uniforme los ingredientes básicos (un gel de hidrocarburo, vaselina blanca, cera de abejas blanca, y alcohol estearílico); y un inhibidor de la separación (tal como polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol) para preparar una fase oleosa, seguido por (2) premezclado de un fármaco, un agente de disolución (tal como 1,3-butilenglicol), un controlador del pH (tal como diisopropanolamina o ácido cítrico monohidrato) y un antioxidante (tal como dibutilhidroxitolueno) a la fase oleosa bajo calentamiento y agitación.

A partir de ahora en el presente documento, se demostrarán ejemplos de trabajo de la formulación de pomada de la presente invención.

Entre tanto, cada formulación de pomada del Ejemplo comparativo 6 y 7, para referencia, se produjo usando cera microcristalina o ceresina, en lugar del gel de hidrocarburo. Cada formulación de pomada del Ejemplo comparativo 12, 13, 14, 15 y 16 se produjo usando, en lugar de polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol, monoestearato de polioxietilenglicol, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerina, ácido esteárico, o un éster de sacarosa de ácido alifático.

Ejemplos

1. Ensayo comparativo acerca de la estabilidad del fármaco

Se prepararon las pomadas (Ejemplos 1 a 6 y Ejemplos comparativos 1 y 2) teniendo cada una de ellas una composición mostrada en la Tabla 1 descrita a continuación. La estabilidad del fármaco se evaluó midiendo la cantidad de un producto de degradación resultante en cada uno del tiempo de preparación (tiempo inicial) y a los tiempos respectivos tras almacenamiento a 40°C y 75 % HR durante un mes, tras almacenamiento a 40°C y 75 % HR durante tres meses y después de almacenamiento a 60°C durante cuatro semanas. Aproximadamente un criterio de juicio (índice de aseguramiento de calidad) sobre la estabilidad, una cualquiera de las pomadas se consideró de "buena estabilidad del fármaco" en el caso donde el porcentaje del producto de degradación fue un 0,1 % o menos tras almacenamiento a 40°C y 75 % HR durante tres meses, que era un 0,1 % o menos después del almacenamiento a 60°C durante las dos semanas, o que era un 0,2 % o menos después del almacenamiento a 60°C durante las cuatro semanas.

En ese ensayo comparativo, el "gel de hidrocarburo" utilizado era un producto comercialmente disponible, "PLASTIBASE" (fabricado por Bristol-Myers Company), y el "polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol (inhibidor de la separación)" utilizado era un producto comercialmente disponible, "UNILUB 70DP-950B" (NOF CORPORATION). La cantidad de combinación del ácido cítrico monohidrato se configuró al 0,02 % en peso; la de cera de abeja blanca al 5 % en peso; y la del alcohol estearílico al 5 % en peso. La cantidad de combinación de la vaselina blanca se ajustó para configurar la cantidad del conjunto al 100 % en peso.

[TABLA 1]

Ingrediente	Ejem. 1	Ejem. 2	Comp. Ejem. 1	Ejem. 3	Ejem. 4	Comp. Ejem. 2	Ejem. 5	Ejem. 6	
Fármaco	1,25	5	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	
1,3-BG	15	15	15	15	15	15	15	15	
BHT	0,2	0,2		0,05	0,4	0,2	0,2	0,2	
DIPA	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8		0,04	5	
UNILUB	5	5	5	5	5	5	5	5	
Gel de hidrocarburo	25	25	25	25	25	25	25	25	
Otros ingredientes comunes	Cítrico y monohidrato, Cera de abeja blanca, Alcohol estearílico, Vaselina blanca								
Cantidad de producto de degradación (%)	Inicial	0	0	0	0	0	2,56	0	0
	40 °C · 1M	0,05	0,05	0,15	0,09	0,05	-	0,04	0,07
	40 °C · 3M	0,06	0,05	0,19	0,10	0,07	-	0,10	-
	60 °C · 4W	0,07	0,08	-	-	-	-	-	0,07

Como se muestra en los resultados del ensayo de la Tabla 1, la cantidad de pomada del Ejemplo comparativo 1, que no contiene BHT, la cantidad del producto de degradación fue del 0,15 % después del almacenamiento a 40°C y 75 % para el un mes, y que fue del 0,19 % tras el almacenamiento a 40°C y 75 % para los tres meses. Por lo tanto, la pomada fue una formulación incapaz de garantizar la estabilidad del fármaco. Por el contrario, las pomadas de los Ejemplos 1 a 6, que contiene cada una de ellas BHT en una proporción del 0,05 % en peso, 0,2 % en peso o 0,4 % en peso, tuvieron cada una de ellas buena estabilidad del fármaco.

De manera similar, la cantidad de pomada del Ejemplo comparativo 2, que no contenía DIPA, se produjo un producto de degradación ya en el momento inicial (inmediatamente después de la preparación). Se ha entendido que este ejemplo era una formulación incapaz de garantizar la estabilidad del fármaco. Por el contrario, las pomadas de los Ejemplos 1 a 6, que contiene cada una de ellas DIPA en una proporción del 0,04 % en peso, 0,8 % en peso o 5 % en peso, tuvieron cada una de ellas buena estabilidad del fármaco. El pH de la fase de fármaco de cada uno de los Ejemplos 1 a 6 estuvo comprendido de 8 a 10,5.

2. Ensayo comparativo acerca de la estabilidad del fármaco, dureza de la formulación, y exudación

Se prepararon las pomadas (Ejemplos 1, 7 y 8, y Ejemplos comparativos 3 a 5) teniendo cada una de ellas una composición mostrada en la Tabla 2 descrita a continuación. Las pomadas se compararon entre sí acerca de la estabilidad del fármaco, dureza de la formulación y exudado, basándose en la diferencia de la cantidad combinada del gel de hidrocarburo. Estos tres elementos de evaluación son elementos para evaluar las respectivas calidades de las formulaciones. La dureza y la exudación, de las tres, son evaluaciones relacionadas con la sensación de uso.

Respecto a la uniformidad del fármaco de la Tabla 2, se usó lo siguiente como criterio de juicio para una buena uniformidad: la desviación estándar relativa del contenido en un porcentaje es un 3 % o menos en el momento de la preparación (tiempo inicial), y en la evaluación con el tiempo (después un mes o dos meses a 40°C), la desviación estándar es del 6 % o menos. La desviación estándar relativa del contenido en porcentaje es un valor obtenido recogiendo las correspondientes muestras de las regiones superior, intermedia e inferior del recipiente de almacenamiento, y que presentan una desviación estándar relativa del correspondiente contenido en porcentaje para las muestras. En lo que respecta a la dureza de la formulación, se usó un penetrómetro para medir el grado de penetración de cada una de las formulaciones a 25°C, y el grado se comparó con el de una formulación externa ordinaria comercialmente disponible. Como norma de calidad, se usó lo siguiente: la formulación no tenía grado peor que la preparación comercialmente disponible. Cuando el grado era de 6,0 mm o más, se consideraba que la formulación era buena. Respecto al exudado, cualquiera de las formulaciones se consideró de "buena" cuando el valor de las mismas era del 5 % o menos.

[TABLA 2]

Ingrediente	Comp. Ejem. 3	Comp. Ejem. 4	Exam. 7	Ejem. 1	Exam. 8	Comp. Ejem. 5	
Fármaco	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	
1,3-BG	15	15	15	15	15	15	
BHT	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
DIPA	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	
UNILUB	5	5	5	5	5	5	
Gel de hidrocarburo	-	5	15	25	50	64	
Otros ingredientes comunes	Ácido cítrico monohidrato, Cera de abeja blanca, Alcohol estearílico, Vaselina blanca						
	Inicial	0,6	0,6	1,0	0,6	0,4	-

Desviación estándar relativa desviación del contenido (%)	40°C · 1M	7,7	8,2	1,3	1,4	0,5	
	40°C · 2M	-	-	5,2	2,6	1,9	-
Grado de penetración (mm)	Inicial	10,0	10,1	7,6	7,1	6,0	5,5
Exudado (%)	30 °C · 2M	7,7	6,5	3,4	1,8	2,3	-

- 5 Como se muestra en los resultados del ensayo de la Tabla 2, el caso en que no se añadió gel de hidrocarburo (Ejemplo comparativo 3), y el caso en que se añadió el gel de hidrocarburo en una proporción del 5 % en peso (Ejemplo comparativo 4) estuvieron fuera de los valores de la norma tanto respecto de la uniformidad del fármaco como de la exudación, no consiguiendo garantizar una calidad para la formulación externa. Por el contrario, los casos en los que el gel de hidrocarburo se añadió en una proporción del 15 al 50 % en peso (Ejemplos 1, 7 y 8), cada uno de ellos consiguió valores excelentes respecto a la uniformidad del fármaco, la dureza y la exudación, de forma que se identificaron como una formulación capaz de garantizar calidad para una formulación externa. Sin embargo, en lo que respecta a la pomada en la que se añadió el gel de hidrocarburo en una proporción del 64 % en peso (Ejemplo comparativo 5), siendo la proporción aproximadamente la proporción máxima que se puede añadir, la dureza fue inferior al valor convencional (grado de penetración: inferior a 6,0 mm). Por lo tanto, se ha entendido que, en lo que respecta a la sensación de uso, esta pomada no se aplica con facilidad, de forma que es inadecuada para una formulación.
- 10
- 15 Posteriormente, se prepararon las pomadas con la composición mostrada en las Tablas 3 y 4. Se realizaron evaluaciones acerca de las propiedades físicas de las formulaciones obtenidas en el caso de usar cera microcristalina o cerasina, que es una base de un hidrocarburo saturado diferente a los geles de hidrocarburo (véase la Tabla 3). También se realizó una investigación acerca de una cantidad de mezclado óptima de polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol añadido como el inhibidor de la separación (véase la Tabla 4). En lo que respecta a la propiedad adhesiva de cada una de las formulaciones, se usó un reómetro para medir la formulación a 25°C, y la propiedad adhesiva resultante se comparó con la de una formulación externa ordinaria comercialmente disponible. Como norma de calidad, se usó lo siguiente: la formulación no tenía peor propiedad que la preparación comercialmente disponible. Cuando el valor medido fue de 10,0 mJ o menos, se consideró que la formulación era "buena".
- 20

[Tabla 3]

Ingrediente		Ejemplo 2	Comp. Ejem. 6	Comp. Ejem. 7
Fármaco		5	5	5
1,3-BG		15	15	15
BHT		0,2	0,2	0,2
DIPA		0,8	0,8	0,8
UNILUB		5	5	5
Gel de hidrocarburo		25	-	-
Cera microcristalina		-	25	-
Cerasina		-	-	25
Otros ingredientes comunes		Ácido cítrico monohidrato, Cera de abeja blanca, Alcohol estearílico, Vaselina blanca		
Ingrediente		Ejemplo 2	Comp. Ejem. 6	Comp. Ejem. 7
Desviación estándar relativa del contenido (%)	Inicial	0,4	-	-
	40°C · 1M	0,5	-	-
	40°C · 2M	1,9	-	-
Grado de penetración (mm)	Inicial	8,1	4,4	3,5
Exudado (%)	30°C · 2M	2,1	0,3	0,0
Propiedad adhesiva (mJ)	Inicial	5,7	-	-

25

[Tabla 4]

Ingrediente		Ejem. 2	Comp. Exam.8	Exam.9	Exam.10	Comp. Exam.9	Comp. Exam.10	Comp. Ejem. 11
Fármaco		5	5	5	5	5	5	5
1,3-BG		15	15	15	15	15	15	15
BHT		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
DIPA		0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
UNILUB		5	2	3	7	8	14	30
Gel de hidrocarburo		25	25	25	25	25	25	25
Otros ingredientes comunes		Ácido cítrico monohidrato, Cera de abeja blanca, Alcohol estearílico, Vaselina blanca						
Desviación estándar relativa del	Inicial	0,4	0,1	0,5	0,4	0,1	0,1	-
	40°C · 1M	0,5	2,2	1,0	1,8	4,2	6,9	

contenido (%)	40 °C · 2M	1,9	9,5	2,7	2,4	2,1	-	-
Grado de penetración (mm)	Inicial	8,1	7,4	6,7	6,0	5,0	4,3	3,8
Exudado (%)	30 °C · 2M	2,1	-	1,9	1,4	-	-	-
Propiedad adhesiva (mJ)	Inicial	5,7	6,0	6,9	7,9	11,1	14,1	31,3

Como resultado, respecto de los casos que utilizan cera microcristalina o cerasina (Ejemplos comparativos 6 y 7), su dureza quedó fuera de los valores de la norma. Por lo tanto, se ha entendido que estas formulaciones eran formulaciones muy duras. A partir de este resultado, se ha determinado que el uso de estas bases no proporciona a ninguna formulación una buena sensación de uso.

En lo que respecta a la cantidad de mezclado de polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol añadido como el inhibidor de la separación, la combinación en la que la cantidad era una proporción del 2 % en peso no da ningún problema a las formulaciones en lo que respecta ni a la dureza de la formulación ni a la propiedad adhesiva, por lo tanto, se mostraron valores adecuados para estas propiedades. Sin embargo, este caso fracasó en garantizar la uniformidad del fármaco (Ejemplo comparativo 8). Cuando la cantidad de mezclado del polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol fue del 8 % o más en peso (Ejemplos comparativos 3 a 11), la dureza y la propiedad adhesiva de las formulaciones quedó fuera de los criterios de evaluación, ya que estos ejemplos tendieron al deterioro de la sensación de uso. Por el contrario, las pomadas de la presente invención (Ejemplos 2, 9 y 10), cada uno de ellos consiguió valores excelentes respecto a la uniformidad del fármaco, la dureza y la exudación, de forma que se identificaron como una formulación capaz de garantizar calidad para una formulación externa. A partir de estos resultados, se ha determinado que la cantidad de mezclado óptima del polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol está comprendida del 3 al 7 % en peso.

3. Ensayos comparativos acerca de la estabilidad y la uniformidad del fármaco

Se realizaron investigaciones sobre las formulaciones en cada una de las cuales el inhibidor de la separación combinado en las pomadas se cambió de polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol a un compuesto distinto. Cada uno de los compuestos investigados como inhibidor de la separación era un tensioactivo del tipo éster de ácido monoesteárico, un compuesto ácido alifático superior, y un éster de sacarosa de ácido alifático descrito en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Ingrediente	Ejem. 1	Comp. Ejem. 12	Comp. Ejem. 13	Comp. Ejem. 14	Comp. Ejem. 15	Comp. Exam. 16	
Fármaco	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	
1,3-BG	15	15	15	15	15	15	
BHT	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
DIPA	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	
UNILUB	5	-	-	-	-	-	
Ácido monoesteárico de propilenglicol	-	5	-	-	-	-	
Monoestearato de sorbitán	-	-	5	-	-	-	
Monoestearato de glicerilo	-	-	-	5	-	-	
Ácido esteárico	-	-	-	-	5	-	
Éster de ácido graso de sacarosa	-	-	-	-	-	5	
Gel de hidrocarburo	25	25	25	25	25	25	
Otros ingredientes comunes	Ácido cítrico monohidrato, Cera de abeja blanca, Alcohol estearílico, Vaselina blanca						
Desviación estándar relativa del contenido (%)	Inicial	0,6	0,5	0,6	0,5	-	0,3
	40 °C · 1M	1,4	0,7	0,6	0,3	-	0,5
	40 °C · 2M	2,6	2,5	-	-	-	1,5
Cantidad de producto de degradación (%)	Inicial	0	0	0	0	0	0
	60 °C · 2W	0,07	0,27	0,43	0,20	1,32	0,20

Como se muestra en la Tabla 5, en los casos (Ejemplos comparativos 12 a 16) de combinar los tensioactivos de tipo éster de ácido monoesteárico, el compuesto ácido alifático superior, y el éster de sacarosa de ácido alifático, respectivamente, se comprobó que estas pomadas deberían garantizar la uniformidad del fármaco. Sin embargo, las pomadas no tuvieron éxito en garantizar la estabilidad del fármaco. Específicamente, en lo que respecta a la estabilidad, se estimaron las correspondientes cantidades producidas de los productos de degradación individuales

resultantes. Como resultado, En los Ejemplos comparativos 12 a 16, cada una de las cantidades fue superior al 0,1 % a 60°C después de dos semanas. Por lo tanto, se ha entendido que estas pomadas eran formulaciones incapaces de garantizar la estabilidad del fármaco.

5 4. Comparación de la dureza con pomadas comercialmente disponibles

Se realizó una comparación de la dureza entre cada una de las formulaciones externas ordinarias comercialmente disponibles, y las pomadas de la presente invención que tenían las composiciones respectivas de los Ejemplos 1 y 2. Los resultados medidos de las mismas se muestran en la Tabla 6 descrita a continuación. El método de medición fue el mismo que se ha descrito anteriormente.

[Tabla 6]

Nombre de la formulación	Grado de penetración (mm)
Ejemplo 1	7,1
Ejemplo 2	8,1
Pomada Protopic 0,1 %	7,9
Pomada Antebate 0,1 %	9,0
Pomada Nerisona 0,1 %	7,1
Pomada Dermovate 0,05 %	9,4
Pomada Locoid	6,8
Pomada Anderm 5 %	9,1

A partir de los resultados de las mediciones de la Tabla 6, se ha entendido que las pomadas de la presente invención que tenían las composiciones respectivas de los Ejemplos 1 y 2 tuvieron una dureza adecuada para su aplicación de la misma forma que las formulaciones externas ordinarias comercialmente disponibles.

5 5. Comparación de la propiedad adhesiva con pomadas comercialmente disponibles

Se realizó una comparación de propiedad adhesiva entre cada una de las formulaciones externas ordinarias comercialmente disponibles, y la pomada de la presente invención que tenía las composiciones del Ejemplo 2. Los resultados medidos de las mismas se muestran en la Tabla 7 descrita a continuación. El método de medición fue el mismo que se ha descrito anteriormente.

[Tabla 7]

Nombre de la formulación	Valor medido (mJ)
Ejemplo 2	5,7
Pomada Antebate 0,1 %	5,4
Pomada Nerisona 0,1 %	6,3
Pomada Sawastin 0,1 %	3,2
Pomada Dermovate 0,05 %	6,2
Pomada Betnevate 0,12 %	4,2
Pomada Locoid	8,7
Pomada Vesicum 5 %	4,1
Pomada Anderm 5 %	3,1

A partir de los resultados de las mediciones de la Tabla 7, se comprobó que la pomada de la presente invención, que tenía la composición del Ejemplo 2, no ocasionó ningún problema en lo que respecta a la propiedad adhesiva, que es un índice para estimar la pegajosidad de la formulación, de la misma forma que las formulaciones externas ordinarias comercialmente disponibles.

30 **Aplicabilidad industrial**

La pomada de la presente invención tiene una estabilidad del fármaco y una uniformidad de la formulación excelentes, y tiene una dureza adecuada para su aplicación, y estabilidad física. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, la pomada posibilita garantizar la calidad necesaria para un medicamento.

REIVINDICACIONES

1. Una pomada que comprende:

- 5 del 1 al 5 % en peso de 1-[2-[(4S)-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-1-il]-4-piridil]-2,3-bis(hidroximetil)-6,7-dimetoxinaftaleno·3/2 hidrato,
del 3 al 7 % en peso de un inhibidor de la separación seleccionado entre el grupo que consiste en polioxietileno (196) polioxipropilén (67) glicol, polioxietileno (160) polioxipropilén (30) glicol y polioxietileno (54) polioxipropilén (39) glicol,
10 del 15 al 50 % en peso de un gel de hidrocarburo,
un controlador del pH seleccionado entre el grupo que consiste en diisopropanolamina, triisopropanolamina, trietanolamina y monoetanolamina, y
del 0,05 al 0,4 % en peso de un antioxidante seleccionado entre el grupo que consiste en dibutilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, propil galato, tocoferol y pentaeritritil-tetraquis[3-(3,5-di-t-butil-4-hidroxifenil)propionato].
15
2. La pomada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la separación es polioxietileno (196) polioxipropilén (67) glicol, el controlador del pH es diisopropanolamina y el antioxidante es dibutilhidroxitolueno.
3. La pomada de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que contiene además un 3 % en peso de 1,3-butilenglicol.