(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 650 251**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/618	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01)
A61K 47/08	(2006.01)
A61K 31/455	(2006.01)
A61K 31/045	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2014** **PCT/GB2014/053510**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015** **WO15079233**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2014** **E 14806364 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 3073991**

(54) Título: **Composición farmacéutica tópica**

(30) Prioridad:

27.11.2013 GB 201320932

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.01.2018

(73) Titular/es:

FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS LIMITED (100.0%)
Surrey Technology Centre 40 Occam Road The Surrey Research Park
Guildford, Surrey GU2 7YG, GB

(72) Inventor/es:

DAVIS, ADRIAN

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 650 251 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

Composición farmacéutica tópica

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas. En particular, se refiere a dichas composiciones para proporcionar alivio local del dolor en tejidos subyacentes, especialmente pero no exclusivamente el dolor asociado a la fatiga muscular, la rigidez de las articulaciones y la artritis.

Existen diversas composiciones analgésicas tópicas disponibles en el mercado en forma de geles, cremas, pulverizaciones y parches, en los que los principios activos comprenden salicilato de metilo y mentol. Un ejemplo es Salonpas (RTM), en el que los principios activos son salicilato de metilo y mentol (como el estereoisómero (-), levomentol) en una relación de 15:7 en peso. También existen otros productos similares disponibles en el mercado; sin embargo, el alivio del dolor proporcionado por los productos de este tipo puede tener un tiempo de comienzo de acción inaceptablemente largo y/o una duración inaceptablemente corta.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición analgésica tópica que comprende salicilato de metilo, mentol y/u otros principios activos similares, y que se formula para mejorar el efecto analgésico, el tiempo de aparición y/o duración del efecto en comparación con composiciones conocidas que comprenden estos principios activos.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende

éster de ácido salicílico o nicotínico	10-20 %
mentol	5-10 %
alcohol inferior	15-35 %
agua	10-20 %
propilenglicol y/o pentano-1,5-diol	15-35 %
no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol	2-16 %

y, opcionalmente, hasta un 5 % de alcanfor,
siendo todos los porcentajes en peso.

Sorprendentemente, el presente inventor ha descubierto que, con composiciones conocidas que incluyen agua, tales como Salonpas, se pierde el efecto sensorial del mentol una vez que el agua se ha evaporado de la piel después de la aplicación, pero puede restablecerse mediante la rehumectación del sitio de aplicación. Este descubrimiento sorprendente condujo a la hipótesis de que la presencia transitoria de agua aumenta el grado de saturación del mentol y, por tanto, el efecto del mentol sobre el sitio de aplicación y los tejidos adyacentes. La composición de la invención se ha diseñado para aprovechar este descubrimiento, y para potenciar tanto el grado de saturación como los efectos del mentol, proporcionando también al mismo tiempo una alta penetración percutánea del éster de salicilato o nicotinato. La presencia del no disolvente hidrófilo proporciona una prolongación del efecto potenciador del mentol, de manera que la sensación del mentol se prolonga desde 20-30 minutos en composiciones conocidas, a 1-2 horas o más en composiciones de la invención. El resultado es una composición que proporciona una sensación de mentol (y opcionalmente alcanfor) rápida esencialmente tan pronto como se aplica la composición, pero que es más duradera y permite que la sensación se mantenga durante todo el periodo que conduce a la penetración de una cantidad eficaz del éster de salicilato o nicotinato.

Cuando hay alcanfor presente, éste puede proporcionar un efecto rubefaciente adicional junto con el mentol. En composiciones de la invención, el mentol actúa como un cosolvente para el alcanfor.

El éster de ácido salicílico o nicotínico puede estar presente en algunas realizaciones al 12-20 %, al 12-18 %, al 14-16 % o al 15 %. El mentol puede estar presente, por ejemplo, al 6, al 7, al 8 o al 9 %. El propilenglicol y/o pentano-1,5-diol (preferentemente propilenglicol) está presente en realizaciones particulares al 15-25 % o al 15-20 %. El alcohol inferior puede estar presente en particular al 20-35 % o al 20-30 %. El no disolvente hidrófilo puede estar presente, en particular, al 2-10 %, tal como al 5-10 %.

Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden incluir cantidades menores de excipientes adicionales para mejorar las propiedades reológicas o características humectantes, o para ajustar el pH, preferentemente a un pH de entre 6 y 7. Por ejemplo, un polímero de ácido acrílico tal como un poliacrilato reticulado, por ejemplo, un Carbopol (por ejemplo, un Carbopol Ultrez, como Ultrez-10) puede añadirse como agente gelificante (cuando la composición ha de ser en forma de un gel) y/o una amina orgánica tal como dietilamina o trietanolamina, o puede usarse una base inorgánica tal como NaOH o KOH para ajustar el pH. También pueden incluirse ácidos grasos (y/o sales o ésteres (en particular ésteres de glicerol, es decir, glicéridos) de los mismos), por ejemplo, para potenciar las propiedades antiinflamatorias, antifúngicas u otras. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos insaturados C_{10-20} incluyendo mezclas o glicéridos mixtos de los mismos, opcionalmente con

ácidos grasos saturados de longitud similar. En particular, pueden usarse los ácidos oleico, mirístico, palmítico, palmitoleico, esteárico, linoleico y linolénico. Una mezcla adecuada de ácidos grasos puede ser, por ejemplo, la que está presente en el Aceite de Emú (Emu Oil en inglés) (disponible en el Emu Oil Institute/Emu Products Ltd), que contiene glicéridos que comprenden una cantidad preponderante de ácido oleico y cantidades más pequeñas de los otros ácidos grasos mencionados en este párrafo. Dichos ingredientes que contienen ácido grasos pueden estar presentes en una cantidad de hasta el 10 % en total (basándose en el peso total de la composición). Por ejemplo, del 2-10 %, preferentemente del 2-5 %.

Las composiciones de acuerdo con la invención están preferentemente en una única fase a temperatura ambiente (por ejemplo, 15-30 grados C, preferentemente de 15-25 grados C) en el momento de la aplicación y pueden estar en forma de un gel o pulverización (en el caso de los aerosoles, la composición puede contener excipientes adicionales necesarios para conseguir la aerosolización, tal como un propulsor (por ejemplo, un propulsor de HFC)). En realizaciones preferidas, el éster de ácido salicílico o nicotínico, el mentol (y alcanfor opcional), el alcohol inferior, el agua, el propilenglicol y/o pentano-1,5-diol y el no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol están en una única fase a temperatura ambiente, mientras que otros ingredientes, como se han analizado anteriormente (por ejemplo, agentes gelificantes, ácidos grasos/glicéridos tales como aceite de emú) pueden dispersarse en toda esta única fase, incluso si no están estrictamente en la misma fase, como se entendería por el experto. Las concentraciones mínimas de alcohol y agua son, por tanto, las que solubilizarán el éster de ácido salicílico o nicotínico, el mentol (y alcanfor opcional), el propilenglicol y/o pentano-1,5-diol y el no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol para asegurar una única fase de estos componentes en conjunto. Las concentraciones relativas de los componentes de la fase residual no volátil son más significativas en relación con la eficacia de las composiciones.

Los ésteres de ácido salicílico que son adecuados para su uso en composiciones de acuerdo con la invención incluyen ésteres de alquilo C_{1-6}, tales como los salicilatos de metilo, etilo y propilo, preferentemente salicilato de metilo. Los ésteres de ácido nicotínico incluyen ésteres de alquilo C_{1-6}, tales como los ésteres de metilo y etilo, y ésteres de aralquilo C_{6-14} (tal como bencilo). Un éster de nicotinato preferido es nicotinato de etilo.

Por "alcohol inferior" se entiende un alcohol alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. Un alcohol de este tipo es volátil en que se evapora en la aplicación de la composición a la piel. El alcohol preferido es etanol. El agua también se evapora en la aplicación de la composición a la piel y para el fin de la presente invención se considera un disolvente volátil. El propilenglicol y/o pentano-1,5-diol, por otro lado, es no volátil en el contexto de la presente invención. El no disolvente hidrófilo no volátil es preferentemente un alcohol polihídrico de bajo peso molecular (por ejemplo, menos de 500 Da, preferentemente menos de 200 Da y más preferentemente menos de 150 Da), preferentemente glicerina. Este constituyente también es no volátil y, junto con el propilenglicol y/o pentano-1,5-diol y los principios activos (el éster y el mentol (y opcionalmente el alcanfor)), comprende la fase residual en la aplicación de la composición a la piel.

Basándose en la composición de acuerdo con la invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento, la fase no volátil total (residual) varía del 32 al 81 % en peso (excluyendo la presencia opcional de alcanfor u otros ingredientes no volátiles) y los intervalos de los constituyentes no volátiles expresados como porcentajes en peso de la fase residual total (excluyendo la presencia opcional de alcanfor u otros ingredientes no volátiles) son como se indican a continuación (al porcentaje entero más cercano (cifra real entre paréntesis):

éster de ácido salicílico o nicotínico	14 (14.1)-48 (47,6) %
mentol	7 (6,6)-27 (27,0) %
propilenglicol y/o pentano-1,5-diol	25 (24,6)-67 (67,3) %
no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol	3 (3,0)-35 (34,8) %.

Cuando el alcanfor está presente, estos porcentajes en peso de los cuatro constituyentes principales de la fase residual no volátil se ajustan en consecuencia cuando se expresan como % en peso de la fase residual total de la composición, como se apreciará por el experto. Igualmente, si se incluyen otros ingredientes no volátiles en la composición final o se incorporan en la fase no volátil antes de la mezcla con los componentes volátiles, estos porcentajes en peso de los cuatro constituyentes principales de la fase residual no volátil se ajustan en consecuencia cuando se expresan como % en peso de la fase residual total de la composición, como se apreciará por el experto.

De este modo, en otro aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende una fase volátil y una fase no volátil (residual), comprendiendo la fase no volátil el 32-81 % de la composición total en peso, y comprendiendo los siguientes constituyentes no volátiles, expresados como % en peso de la fase no volátil:

éster de ácido salicílico o nicotínico	14 (14,1)-48 (47,6) %
mentol	7 (6,6)-27 (27,0) %
propilenglicol y/o pentano-1,5-diol	25 (24,6)-67 (67,3) %
no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol	3 (3,0)-35 (34,8) %aceptable.

La fase volátil puede comprender agua y/o un alcohol inferior y puede comprender una mezcla de estos componentes.

Además, en otro aspecto relacionado, la invención proporciona un concentrado que puede usarse para la preparación de una composición farmacéutica tópica de acuerdo con la invención, el concentrado comprende los componentes y las cantidades de la fase no volátil definidos en el aspecto inmediatamente anterior.

En las composiciones y concentrados de acuerdo con la invención, la relación del éster de salicilato o nicotinato con respecto al mentol puede, por ejemplo, ser de 2,5:1 a 1:1 en peso, preferentemente de 2,5:1 a 2,0:1, por ejemplo 15:7 o 16:10. Claramente, en la relación 16:10 hay una mayor proporción de mentol. El mentol está presente en una proporción aún mayor en una relación 1:1, aunque en esta relación el mentol está en nivel de saturación en salicilato de metilo, lo que tiene ventajas potenciales para la eficacia del mentol. A las mayores proporciones de mentol, deberían usarse mayores contenidos de no disolvente hidrófilo (por ejemplo, glicerol), en particular a mayores concentraciones de propilenglicol y/o pentano-1,5-diol.

En las composiciones y los concentrados de acuerdo con la invención, el contenido no disolvente hidrófilo debería adaptarse, teniendo en cuenta la relación éster:mentol y el contenido de propilenglicol y/o pentano-1,5-diol, de manera que el mentol está en o justo por debajo de su punto de saturación en el sistema no volátil. El experto será capaz de determinar fácilmente estos niveles, como se ilustra en los Ejemplos que se describen en el presente documento.

La inclusión de propilenglicol y/o pentano-1,5-diol (se prefiere el propilenglicol), que está presente preferentemente en un intervalo del 17,5 al 22,5 % en peso, por ejemplo, al 20 % en peso, tiene el efecto beneficioso de potenciar la penetración en la piel de los principios activos. Sin embargo, también solubiliza el mentol y, por tanto, puede reducir su grado de saturación y, por tanto, su actividad termodinámica en la fase residual. Sin embargo, la potenciación de la penetración de la piel supera el efecto de solubilización y la presencia de propilenglicol y/o pentano-1,5-diol es, por tanto, beneficiosa. El no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil actúa como un sustituto persistente para la fase volátil no disolvente, con lo que su presencia en la fase residual mantiene el efecto sensorial del mentol (y alcanfor opcional) incluso después de la evaporación del agua, prolongando de este modo la duración del efecto analgésico y/o rubefaciente.

Se ha descubierto que, mientras que el salicilato de metilo, el mentol (y, cuando está presente, el alcanfor) y el propilenglicol y/o pentano-1,5-diol son miscibles en todas las proporciones, la presencia de glicerol provoca, por encima de ciertas concentraciones, la precipitación de los principios activos. Por tanto, para una relación dada de éster:mentol y una concentración de propilenglicol y/o pentano-1,5-diol, el glicerol puede añadirse en la cantidad óptima para provocar la casi saturación de los ingredientes activos, potenciando de este modo el efecto sensorial en la aplicación a la piel y la evaporación de los componentes volátiles.

Los ingredientes adicionales opcionales mencionados anteriormente están presentes como una dispersión en todas las fases volátiles y no volátiles de la composición global. Cuando se añaden al componente no volátil durante la fabricación, los ingredientes adicionales se dispersan en toda la fase no volátil. Cuando se añaden los componentes volátiles, se produce la dispersión de los ingredientes adicionales en toda la composición global.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición de la invención como se ha definido anteriormente, para su uso en terapia.

En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona una composición de la invención como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor.

De forma similar, la presente invención proporciona una composición de la invención para su uso en un método para tratar o prevenir el dolor en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método la aplicación tópica, a la piel del sujeto, de una composición de la invención como se ha definido anteriormente.

Se describirán ahora realizaciones de fases residuales y composiciones tópicas de acuerdo con la invención (y, por extensión, realizaciones de concentrados de acuerdo con la invención) a modo de ejemplo solamente y con referencia a los diagramas de fases adjuntos y las Tablas.

En los diagramas de fases adjuntos:

la Figura 1 representa las concentraciones de la fase residual ternaria para una relación de salicilato de metilo:mentol de 10:10 (1:1);

la Figura 2 representa concentraciones para una relación de salicilato de metilo:mentol de 16:10 (1,6:1);

la Figura 3 representa concentraciones para una relación de salicilato de metilo:mentol de 15:7 (2,14:1);

la Figura 4 muestra resultados de la permeación de la piel del salicilato de metilo en una serie de composiciones de acuerdo con la invención, en comparación con composiciones conocidas (4a muestra los resultados de 24 horas; 4b muestra los mismos resultados pero en una escala 6 horas);

la Figura 5 muestra la tasa acumulada de la permeación del salicilato de metilo a través de la piel humana en diferentes puntos temporales después de la aplicación de composiciones de acuerdo con la invención, en comparación con composiciones conocidas;

la Figura 6 muestra el porcentaje de dosis aplicada de salicilato de metilo que penetró a través de la piel humana; y

la Figura 7 muestra la permeación acumulativa del salicilato de metilo a través de la piel humana usando una serie de composiciones de acuerdo con la invención, en comparación con Salonpas.

Con referencia a los diagramas de fases, los puntos trazados representan, para cada relación de principios activos, la situación en la que a cantidades fijas (2,2 g) de la mezcla de salicilato de metilo:mentol se añaden cantidades variables (desde aproximadamente el 10 % y hasta aproximadamente el 40 %) de propilenglicol, para proporcionar soluciones transparentes en cada caso. Después se añadió glicerol gota a gota hasta que se observó una ligera turbidez, debido a la separación de fases. Por tanto, cada punto representado individual muestra el porcentaje de composición ternaria a la que la turbidez se hace evidente y, por tanto, proporciona una indicación del sistema de fases separadas y saturadas. A la derecha de las líneas de puntos, la composición (fase residual) es completamente miscible; a la izquierda de las líneas, se produce la separación de fases.

Por tanto, la Figura 1 muestra que, para una relación de salicilato de metilo:mentol de 1:1, el aumento de la cantidad de propilenglicol requiere cantidades crecientes de glicerol para alcanzar el límite de miscibilidad. La Figura 2, que muestra la relación 1,6:1 de salicilato de metilo:mentol, muestra un requisito ligeramente creciente de glicerol con el aumento del propilenglicol, mientras que la Figura 3 muestra que el requisito de glicerol es uniformemente de aproximadamente el 10 %, excepto a concentraciones de propilenglicol mayores de aproximadamente el 55 %.

Los datos contenidos en las Figuras 1 a 3 se citan en la Tabla 1, a continuación. La última columna indica la cantidad de fase volátil (por ejemplo, agua y alcohol inferior) que puede añadirse para llevar la composición al 100 %.

Tabla 1 - Estudios de límite de fase con sistemas de salicilato de metilo (SM):mentol (M) en propilenglicol (PG), con adición de glicerol (G)

Relación de SM:M	% de SM:M	% de PG	% de G en la fase	% aproximado de fase volátil
15:7 (2,14:1)	22	25	4,6	48,4
15:7 (2,14:1)	22	20	4,3	53,7
15:7 (2,14:1)	22	15	3,8	59,2
16:10 (1,6:1)	26	25	9,3	39,7
16:10 (1,6:1)	26	20	8,1	45,9
16:10 (1,6:1)	26	15	6,6	52,4
10:10 (1:1)	20	25	16,3	38,7
10:10 (1:1)	20	20	13,4	46,6
10:10 (1:1)	20	15	9,94	55,06

Se realizaron experimentos similares con un sistema en el que también se incluyó alcanfor. Los resultados de límite de fase se presentan en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2 - Estudios de límite de fase con sistemas de salicilato de metilo (SM):mentol (M):alcanfor (A) en propilenglicol (PG), con adición de glicerol (G)

Relación de SM:M	% de SM:M	% de PG	% de G en la fase	% aproximado de fase volátil
15:7:4	26	25	6,87	42,13
15:7:4	26	20	6,10	47,9
15:7:4	26	15	5,36	53,64

16:10:4	30	25	10,13	34,87
16:10:4	30	20	8,76	41,24
16:10:4	30	15	6,78	48,22
10:10:4	24	25	-	-
10:10:4	24	20	12,16	43,84
10:10:4	24	15	9,25	51,75

Puede observarse que, en un intervalo de composiciones de SM:M que también contienen alcanfor (A), es posible llevar mentol a la saturación a niveles de glicerol cómodamente dentro del intervalo definido para las composiciones de la invención.

Se prepararon composiciones de SM:M de ejemplo de acuerdo con la invención, a base de las fases no volátiles notificadas en la Tabla 1, con adición de componentes de fase volátil y otros ingredientes opcionales, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 - Formulaciones de ejemplo de composiciones farmacéuticas tópicas de SM:M de acuerdo con la invención:

Ingrediente	Gel FM 15:7 100 g	Gel FM 16:10 100 g	Gel FM 10:10 100 g
Salicilato de metilo	15,00	16,00	10,00
Mentol	7,00	10,00	10,00
Propilenglicol	25,00	25,00	15,00
Glicerol	4,60	9,30	9,94
Etanol	30,16	24,70	34,16
Agua	16,74	13,50	19,90
Carbopol Ultrez-10	1,00	1,00	-
Dietilamina	0,50	0,50	-
HPC	-	-	1,00
Total	100,00	100,00	100,00

De forma similar, se prepararon composiciones de SM:M:C de ejemplo de acuerdo con la invención, basadas en las fases no volátiles notificadas en la Tabla 2, con adición de componentes de fase volátiles y otros ingredientes opcionales, como se muestra en la Tabla 4

Tabla 4 - Formulaciones de ejemplo de composiciones farmacéuticas tópicas de SM:M:C de acuerdo con la invención

Ingrediente	Gel FM 15:7:4 100 g	Gel FM 16:10:4 100 g	Gel FM 10:10:4 100 g
Salicilato de metilo	15,00	16,00	10,00
Mentol	7,00	10,00	10,00
Alcanfor	4,00	4,00	4,00
Propilenglicol	20,00	20,00	15,00
Glicerol	6,10	8,76	9,25
Etanol	30,16	26,24	32,85
Agua	16,24	13,50	17,90
Carbopol Ultrez-10	1,00	1,00	-
Dietilamina	0,50	0,50	-
HPC	-	-	1,00
Total	100,00	100,00	100,00

Además, se preparó una formulación de ejemplo en la que se incluyó un ingrediente que contiene ácido graso (aceite de emú), como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5 - Formulación de ejemplo de composición farmacéutica tópica de SM:M:C de acuerdo con la invención, que contiene aceite de emú.

Ingrediente	Gel FM 15:7#5:4 100 g teóricos a pH 6,00
Salicilato de metilo	15

Mentol	7
Alcanfor	4
Aceite de emú	3,5
Etanol	25
Agua	19
	0
Propilenglicol	20
Glicerol	5,5
Carbopol Ultrez-10	1
Dietilamina	a pH 6,00
Total	100

En cada una de las formulaciones de ejemplo, fue posible preparar la composición (es decir, incluyendo las fases volátiles y no volátiles especificados anteriormente) como un sistema de una sola fase, en la que el mentol estaba presente en la fase no volátil a saturación o cerca de la saturación. Tras la pérdida de los componentes volátiles después del uso de las composiciones, la concentración del mentol se mueve hacia la saturación o la sobresaturación y las composiciones presentan una eficacia potenciada del mentol y una penetración de la piel potenciada del salicilato de metilo.

Se apreciará que, en composiciones de acuerdo con la invención, el diseño cualitativo y cuantitativo de la fase no volátil es de una importancia primordial. A condición de que la fase no volátil se prepare de manera que el mentol sea susceptible de saturación en la misma tras la pérdida de los componentes volátiles, las cantidades y la relación de los componentes volátiles pueden elegirse en gran medida basándose en criterios de manejabilidad (es decir, aspecto, tacto, extensibilidad etc. en su uso).

Se preparó y se evaluó una serie de composiciones de acuerdo con la invención (y composiciones comparativas) en términos de su capacidad de entrega de salicilato de metilo (SM) por vía transcutánea. El flujo de SM a través de membranas epidérmicas humanas (de tres donantes de piel) se midió usando un protocolo convencional (MedPharm, Ltd, Guildford, Reino Unido) y empleando las siguientes composiciones:

Ingrediente	Gel AD 1a	Gel AD 2	Pulverización AD 11	Pulverización AD 12
	% p/p			
Salicilato de metilo	15	15	10	15
Mentol	7	7	10	15
Etanol	25,25	32	40	35
Agua	18,75	12	20	15
Propilenglicol	33	33	18	18
Glicerol	-	-	2	2
Carbopol Ultrez 10	0,75	0,75	-	-
Dietilamina	0,25	0,25	-	-
Total	100	100	100	100

Los geles AD 1a y 2 son composiciones comparativas que carecen de glicerol. Además, se incluyeron cuatro composiciones comerciales en el ensayo, como se establece a continuación:

- Salonpas (salicilato de metilo al 15 %, mentol al 7 %)
- Bengay (salicilato de metilo al 15 %, mentol al 10 %)
- Deepheat (salicilato de metilo al 12,8 %, mentol al 5,91 %)
- IcyHot (salicilato de metilo al 30 %, mentol al 10 %)

Los resultados de los experimentos de flujo de SM se muestran en las Figuras 4a y 4b. Los resultados muestran que las composiciones SM:M 15:7 (incluyendo la composición comercial Salonpas) y 1:1 proporcionan la entrega similar, rápida y extensa de SM a través de la piel. Las composiciones comerciales de la segunda a la cuarta enumeradas anteriormente todas muestran una mala entrega PS por comparación. Aunque se demuestra en los resultados que la entrega de SM de las composiciones de la invención es de un nivel similar a Salonpas, la ventaja adicional de las composiciones de la invención proviene de la presencia de glicerol, que se encuentra que proporciona un efecto de mentol mucho más duradero en el usuario.

La Figura 5 muestra que, para las composiciones de la invención, y Salonpas, la mayor parte del flujo de SM se

produce en el primer par de horas después de la aplicación. Las composiciones de la invención son, por tanto, capaces de entregar un alivio rápido del dolor, debido tanto a la entrega rápida de SM como al alivio rápido y duradero generado por el mentol.

La Figura 6 muestra la absorción de SM expresada como porcentaje de la dosis aplicada. Los resultados indican una ligera ventaja de la composición Pulverización AD 11 (SM:M 1:1) en este ensayo.

Se realizaron ensayos adicionales de permeabilidad en la piel del SM con las siguientes composiciones de acuerdo con la invención (Gel AD 1a incluido como comparación) y la composición comercial Salonpas enumerada anteriormente:

Ingrediente	Gel AD 1a	Gel AD 4	Gel AD 5	Pulverización AD 12
	% p/p			
Salicilato de metilo	15	16	15	15
Mentol	7	10	7	15
Etanol	25,25	24	29,76	35
Agua	18,75	13,5	16,74	15
Propilenglicol	33	25	25	18
Glicerol	-	10	5	2
Carbopol Ultrez 10	0,75	1	1	-
Dietilamina	0,25	0,5	0,5	-
Total	100	100	100	100

Los resultados del flujo de SM (cantidad acumulada de SM que penetró a través de la membrana epidérmica humana) se muestran en la Figura 7. Una vez más, las composiciones de la invención muestran una entrega rápida y extensa de SM, similar a la del Salonpas comercial, pero en cada caso las composiciones de la invención proporcionar una entrega de SM más rápida y extensa. Parecería que la Pulverización AD 12 proporciona la entrega más extensa de SM en este ensayo. Una vez más, el glicerol presente en las composiciones de la invención proporciona una potenciación de la eficacia de la composición, debido a la prolongación de los efectos del mentol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica que comprende

éster de ácidos salicílico o nicotínico	10-20 %
mentol	5-10 %
alcohol inferior	15-35 %
agua	10-20 %
propilenglicol y/o pentano-1,5-diol	15-35 %
no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol	2-16 %

y, opcionalmente, hasta un 5 % de alcanfor,
siendo todos los porcentajes en peso.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el éster de ácidos salicílico o nicotínico está presente al 14-16 %.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el propilenglicol y/o el pentano-1,5-diol están presentes al 15-25 %.

4. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el no disolvente hidrófilo está presente al 2-10 %, tal como al 5-10 %.

5. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el no disolvente hidrófilo comprende glicerol.

6. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que incluye adicionalmente uno o más excipientes adicionales para mejorar las propiedades reológicas o las características humectantes, o para ajustar el pH, en la que la composición contiene opcionalmente un polímero de ácido acrílico.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, que contiene ácidos grasos, o sales o glicéridos de los mismos, en la que los ácidos grasos están opcionalmente presentes en forma de aceite de emú.

8. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el éster de ácido salicílico es salicilato de metilo y/o en la que el éster de ácido nicotínico es nicotinato de etilo.

9. Una composición farmacéutica tópica que comprende una fase volátil y una fase no volátil, comprendiendo la fase no volátil el 32-81 % de la composición total en peso, y que comprende los siguientes constituyentes no volátiles, expresados como % en peso de la fase no volátil:

éster de ácidos salicílico o nicotínico	14-48 %
mentol	7-27 %
propilenglicol y/o pentano-1,5-diol	25-67 %
no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol	3-35 %

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la fase volátil comprende agua y/o un alcohol inferior.

11. Un concentrado que puede usarse para la preparación de una composición farmacéutica tópica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, comprendiendo el concentrado los siguientes constituyentes no volátiles, expresados como % en peso del concentrado:

éster de ácidos salicílico o nicotínico	14-48 %
mentol	7-27 %
propilenglicol y/o pentano-1,5-diol	25-67 %
no disolvente hidrófilo farmacéuticamente aceptable no volátil para el mentol	3-35 %

12. Una composición o un concentrado de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en los que la relación del éster de salicilato o de nicotinato con respecto al mentol es de 2,5:1 a 1:1 en peso.

13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 12, para su uso en terapia.

14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 12, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor.

15. Uso de un concentrado de acuerdo con la reivindicación 11 para la fabricación de una composición farmacéutica tópica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o 12.

Límite de la fase G en SM:M (1:1) - PG-G

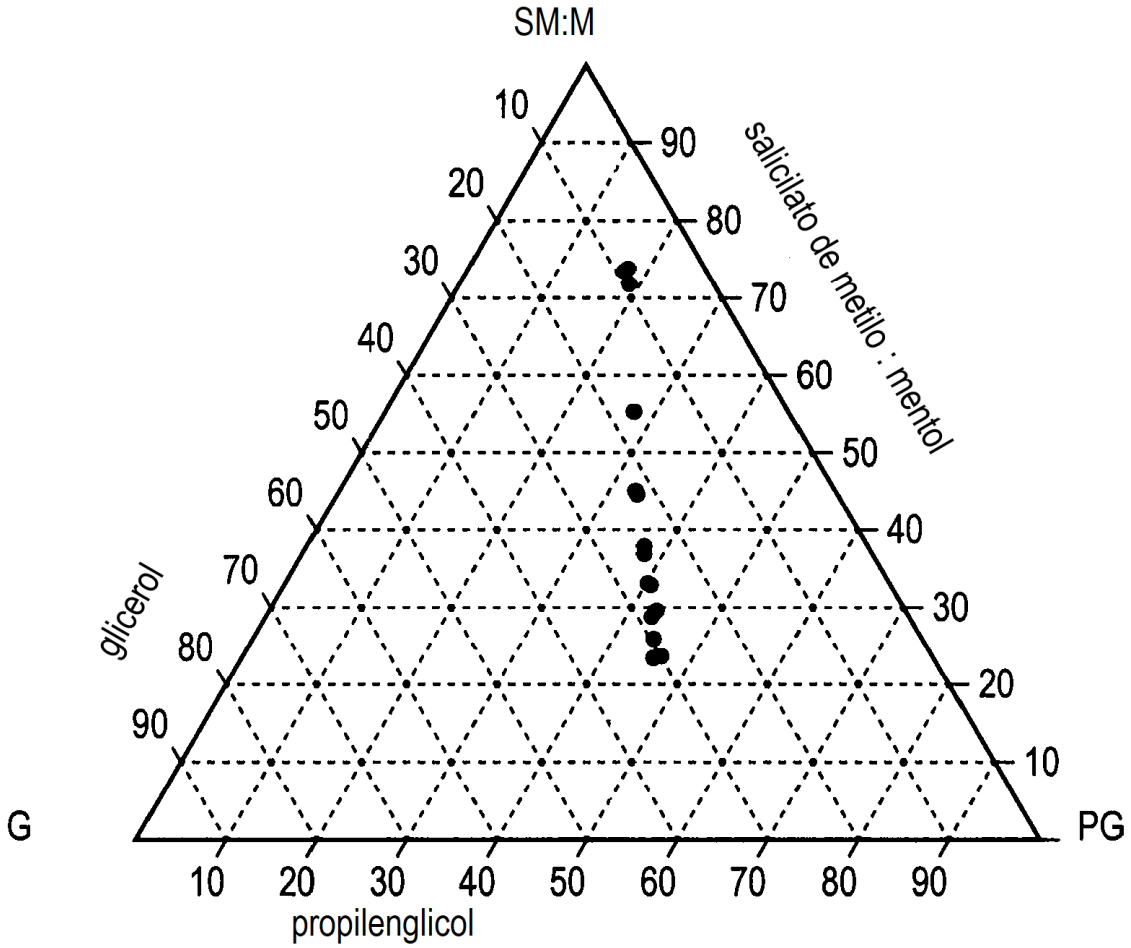

FIG. 1

Límite de la fase G en MS:M (1,6:1) - PG-G

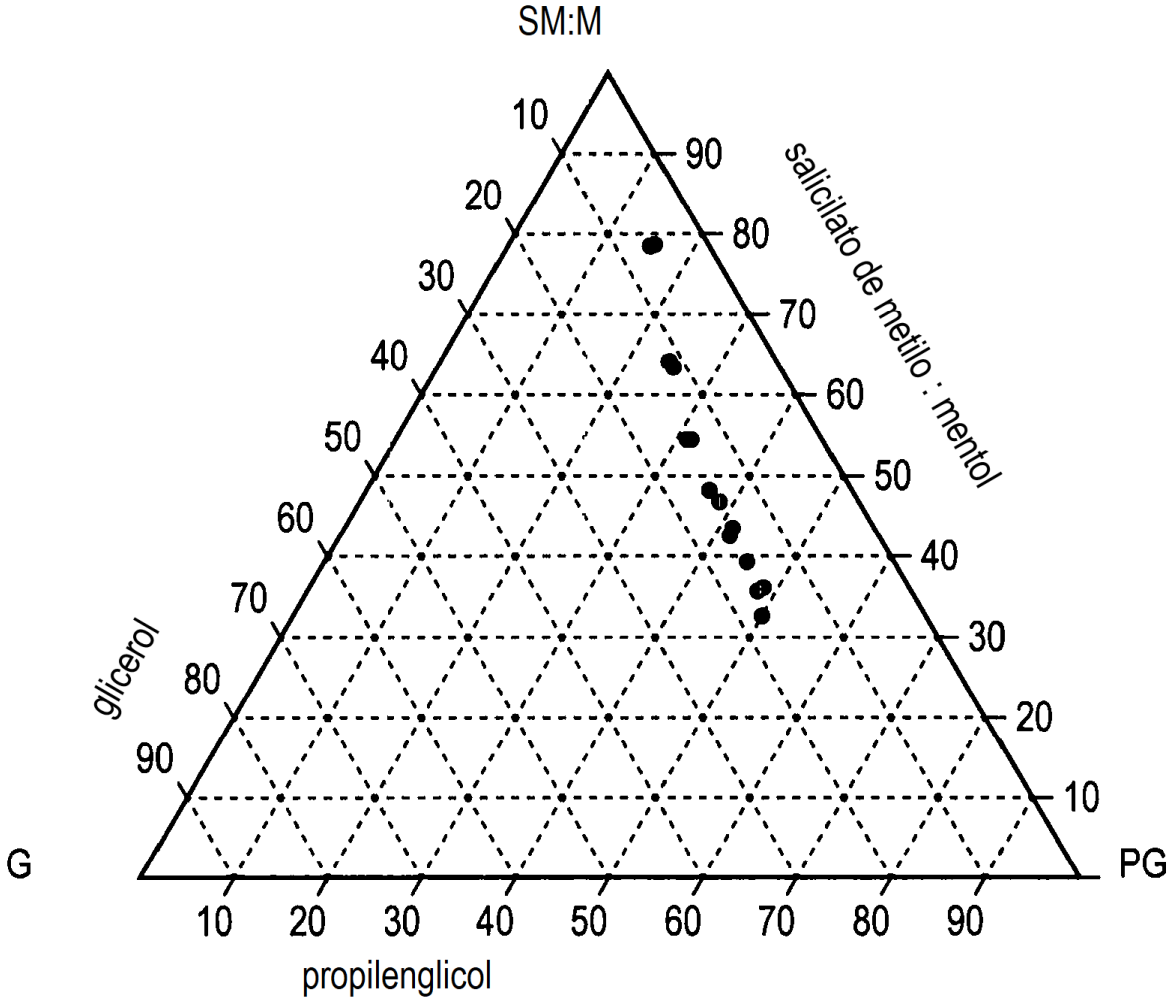

FIG. 2

Límite de la fase G en SM:M (15:7) - PG-G

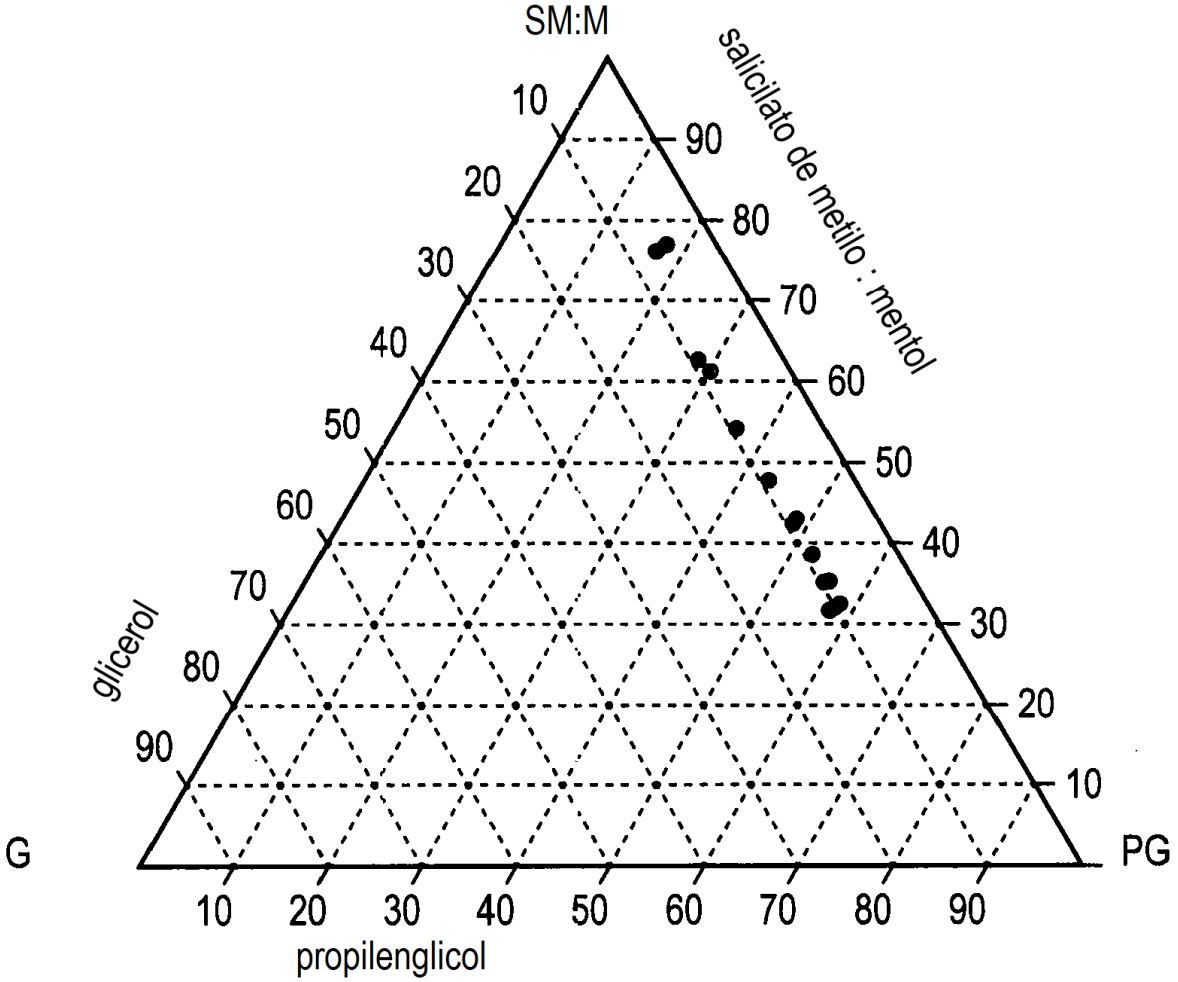

FIG. 3

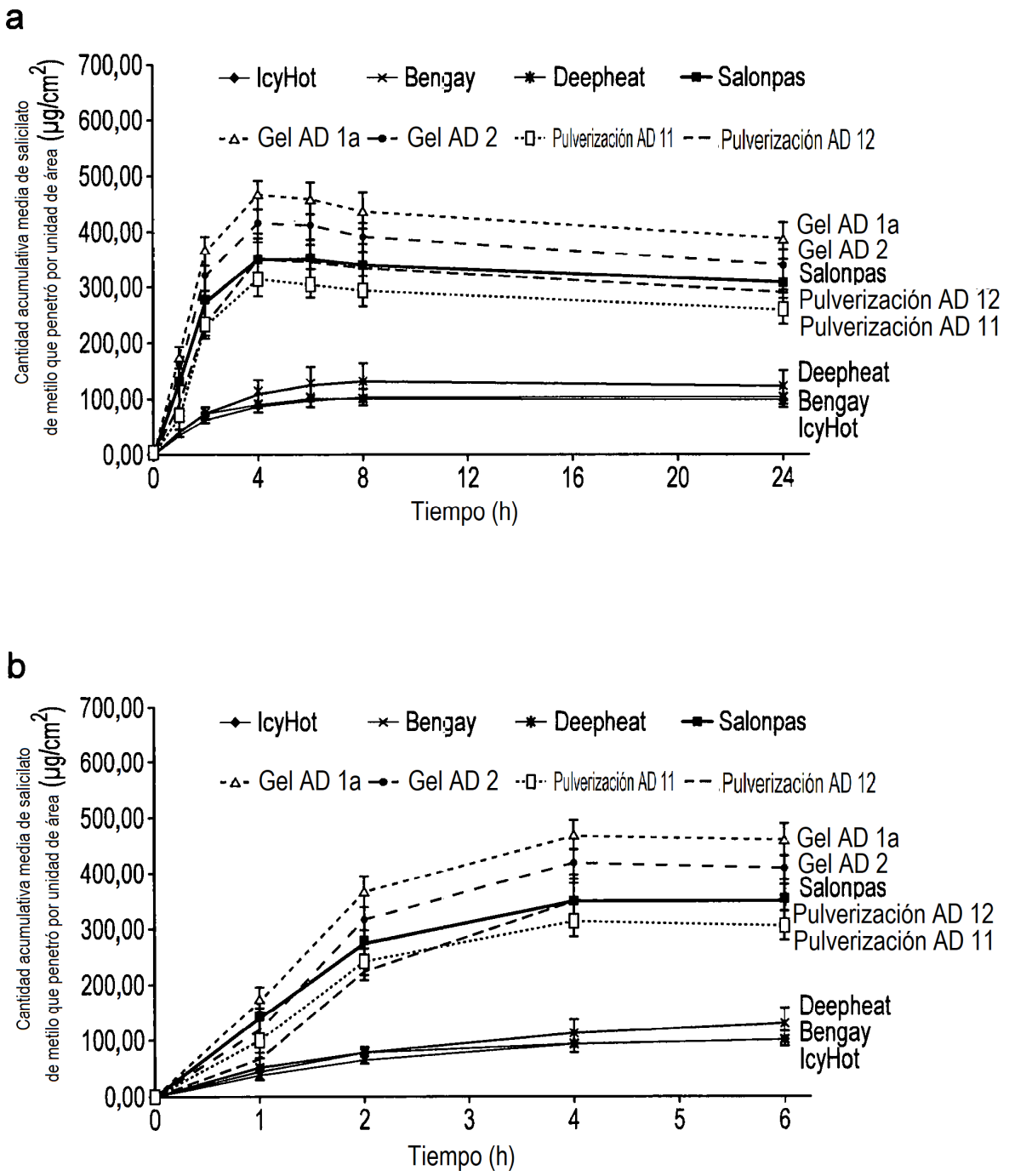
a
Cantidad acumulativa media de salicilato de metilo que penetró por unidad de área (µg/cm²)
700,00
600,00
500,00
400,00
300,00
200,00
100,00
0,00
IcyHot
Bengay
Deepheat
Salonpas
Gel AD 1a
Gel AD 2
Pulverización AD 11
Pulverización AD 12
Gel AD 1a
Gel AD 2
Salonpas
Pulverización AD 12
Pulverización AD 11
Deepheat
Bengay
IcyHot
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
b
Cantidad acumulativa media de salicilato de metilo que penetró por unidad de área (µg/cm²)
700,00
600,00
500,00
400,00
300,00
200,00
100,00
0,00
IcyHot
Bengay
Deepheat
Salonpas
Gel AD 1a
Gel AD 2
Pulverización AD 11
Pulverización AD 12
Gel AD 1a
Gel AD 2
Salonpas
Pulverización AD 12
Pulverización AD 11
Deepheat
Bengay
IcyHot
0
1
2
3
4
5
6
Tiempo (h)

FIG. 4

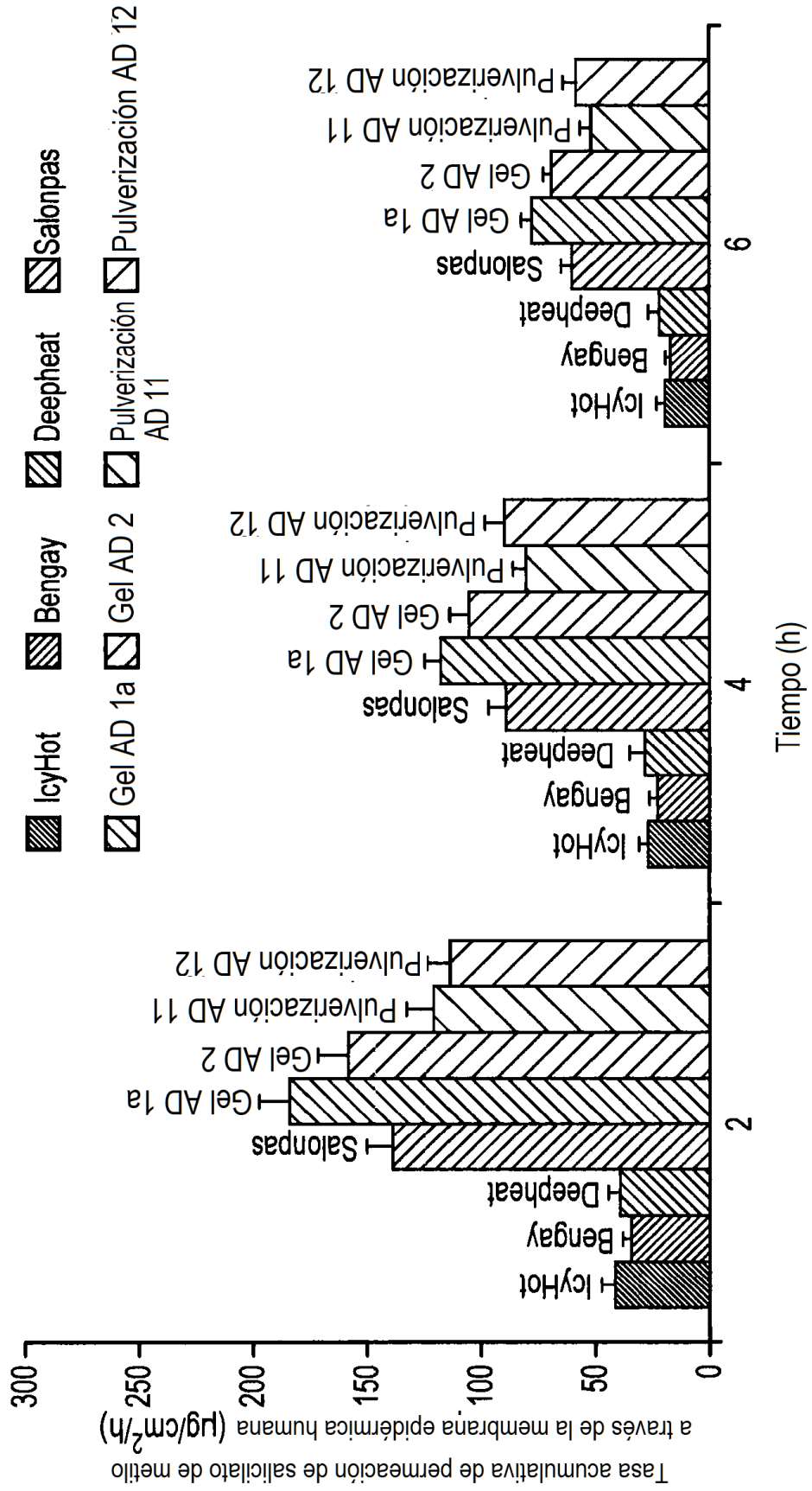
Tasa acumulativa de permeación de salicilato de metilo a través de la membrana epidérmica humana (µg/cm²/h)
300
250
200
150
100
50
0
IcyHot
Bengay
Deepheat
Salonpas
Gel AD 1a
Gel AD 2
Pulverización AD 11
Pulverización AD 12
2
4
6
Tiempo (h)

FIG. 5

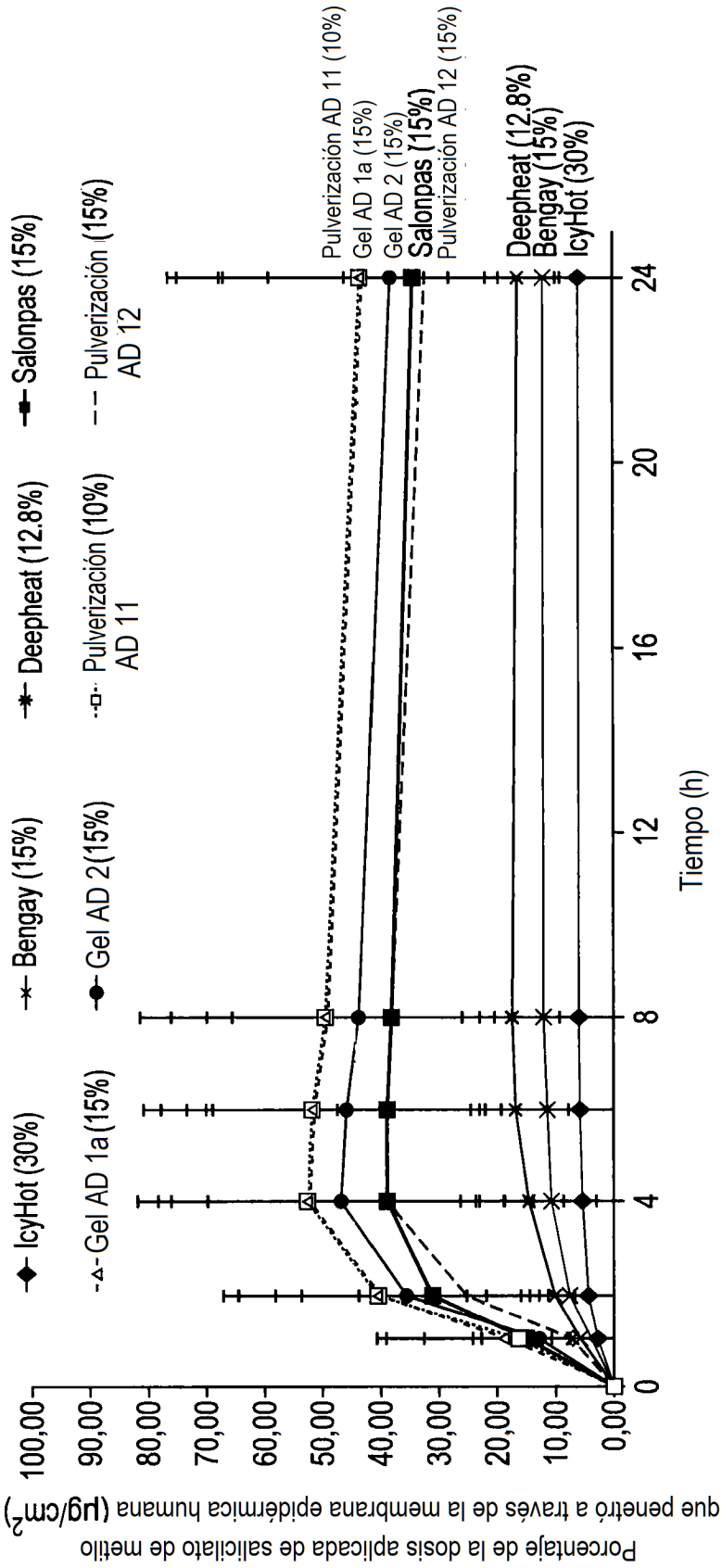
IcyHot (30%)
Bengay (15%)
Deepheat (12.8%)
Salonpas (15%)
Gel AD 1a (15%)
Gel AD 2 (15%)
Pulverización (10%) AD 11
Pulverización (15%) AD 12
Pulverización AD 11 (10%)
Gel AD 1a (15%)
Gel AD 2 (15%)
Salonpas (15%)
Pulverización AD 12 (15%)
Deepheat (12.8%)
Bengay (15%)
IcyHot (30%)
100,00
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h)
Porcentaje de la dosis aplicada de salicilato de metilo que penetró a través de la membrana epidérmica humana (µg/cm²)

FIG. 6

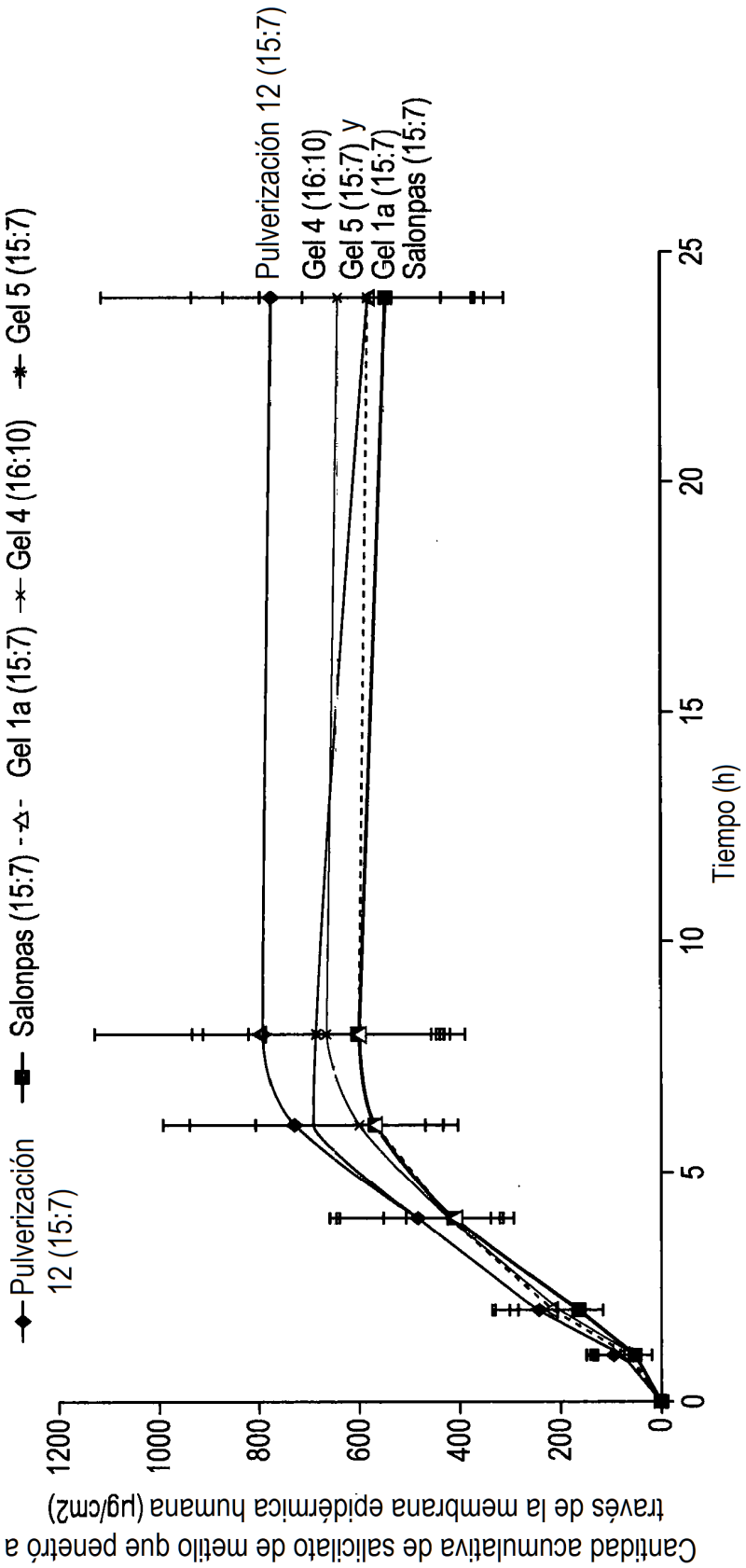
Pulverización 12 (15:7)
Salonpas (15:7)
Gel 1a (15:7)
Gel 4 (16:10)
Gel 5 (15:7)
Pulverización 12 (15:7)
Gel 4 (16:10)
Gel 5 (15:7) y
Gel 1a (15:7)
Salonpas (15:7)
Cantidad acumulativa de salicilato de metilo que penetró a través de la membrana epidérmica humana (µg/cm2)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
Tiempo (h)

FIG. 7