



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 989**

51 Int. Cl.:

A61K 31/60 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00981741 .2**

86 Fecha de presentación : **15.12.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1249239**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2002**

54 Título: **Agente antiprurigonoso para uso externo.**

30 Prioridad: **28.12.1999 JP 11-373547**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **TEIKOKU SEIYAKU Co., Ltd.**
567, Sanbonmatsu, Ochi-cho
Okawa-gun, Kagawa 769-2695, JP

72 Inventor/es: **Inamoto, Yukiko;**
Kawata, Mitsuhiro;
Kawabata, Seiichiro;
Nakayama, Daisuke;
Hisaichi, Shin-ichi y
Tokuda, Masaaki

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Agente antipruriginoso para uso externo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de ácido acetilsalicílico para la fabricación de preparaciones externas que tienen una excelente actividad antipruriginosa.

10 **Técnica antecedente**

Recientemente, conforme a un cambio de estilo de vida, han aumentado rápidamente las enfermedades con un picor intenso, tales como dermatitis atópica, urticaria, prurito cutáneo, etc. Además, las picaduras de insectos (mordeduras) producen con frecuencia un picor muy intenso.

15 Actualmente, se comercializan muchos agentes antipruriginosos tales como antihistamínicos, etc. En el caso de que se tome una preparación oral de los mismos, es preocupante por sus efectos secundarios, tales como somnolencia, pereza, etc.

20 Por otro lado, la actividad antipruriginosa de una preparación externa que contiene un antihistamínico o un agente antiinflamatorio no esteroideo no es suficiente y, especialmente, la preparación que contiene un antihistamínico también es preocupante por sus efectos secundarios, tales como anafilaxia cutánea, y la preparación que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo también es preocupante por sus efectos secundarios, tales como irritación cutánea, dermatitis de contacto, etc.

25 Además, aunque los esteroides para una aplicación externa, que son esenciales para el tratamiento de la dermatitis atópica, son muy útiles para el eccema, prurito cutáneo, picaduras de insectos, etc., estos esteroides no sólo son preocupantes por sus efectos secundarios, tales como atrofia cutánea, rubor esteroideo, telangiectasia, etc., cuando se toman reiteradamente, sino porque estos esteroides también se absorben por vía transdérmica para migrar hacia la sangre y tienen una posibilidad de provocar efectos perjudiciales a nivel sistémico.

30 El ácido acetilsalicílico (que en lo sucesivo puede escribirse como Aspirina) tiene una potente actividad analgésica, una actividad antipirética y una actividad antirreumática, siendo menores sus efectos secundarios y siendo superior en su seguridad. Por lo tanto, la Aspirina se ha usado mucho desde la antigüedad.

35 Recientemente, se han hecho estudios para aplicaciones de preparaciones externas que contienen ácido acetilsalicílico. Como resultado, se describe una composición que tiene una absorción transdérmica superior, una nueva preparación de gel, una preparación de esparadrapo y un parche en las memorias descriptivas de patentes publicadas, etc.

40 Además, se ilustran como un nuevo uso del ácido acetilsalicílico en forma de una preparación externa, pomadas para tratar la neuralgia (Publicación de Patente Japonesa A3-72426), preparaciones externas para tratar lesiones cutáneas (Publicación de Patente Japonesa A9-235232), un sistema de administración transdérmica para el tratamiento de la trombosis y para el tratamiento profiláctico del cáncer (Publicación de Patente Japonesa Tokuhyo 8-504198).

45 La Patente de Estados Unidos 4.975.269 describe una solución estable en almacenamiento de aspirina, sin restos reactivos con aspirina, adecuada para la aplicación tópica a la piel. Además, el documento US 5.763.425 describe el uso de ácido acetilsalicílico como un agente antitrombótico y como un agente para tratar otras afecciones médicas que se benefician de la supresión de los niveles de tromboxano. G. Yosipovitch *et al.*, "Topically Applied Aspirin Rapidly Decreases Histamine-induced Itch", Acta Derm Venereol, 77, 1977, págs. 46-48 describe un estudio en el que se ha analizado el efecto de aspirina tópica y su vehículo modelo diclorometano sobre el picor inducido con histamina en 50 16 sujetos.

Descripción de la invención

55 La presente invención es para proporcionar preparaciones externas que tienen una excelente actividad antipruriginosa y menores efectos secundarios.

Los presentes inventores han estudiado con empeño y, como resultado, han descubierto que una preparación externa que contiene ácido acetilsalicílico como ingrediente activo tiene menores efectos secundarios y muestra una excelente 60 actividad antipruriginosa. Por lo tanto, se ha llevado a cabo la presente invención.

En concreto, la presente invención proporciona el uso de ácido acetilsalicílico para la preparación de una pomada, suspensión, emulsión, loción, cataplasma, esparadrapo, aerosol o polvo externo para el tratamiento del picor causado por enfermedades de la piel seleccionadas del grupo constituido por dermatitis atópica, eccema, dermatitis de contacto, 65 dermatitis seborreica, urticaria y estrófulo pruriginoso; picaduras de insectos; prurito cutáneo; prurito senil; lesiones cutáneas seleccionadas del grupo constituido por cortes, heridas posteriores a intervenciones quirúrgicas y quemaduras; y enfermedades metabólicas seleccionadas del grupo constituido por cirrosis hepática, uremia, nefritis crónica y enfermedades endocrinas o dishormonales.

ES 2 304 989 T3

El ácido acetilsalicílico contenido en la preparación externa de la presente invención se describe en la Farmacopea Japonesa XIII.

La cantidad de ácido acetilsalicílico en la preparación externa depende de la forma de la preparación, pero es del 0,05-80%, preferiblemente del 0,05-70%, más preferiblemente del 0,1-50% por cantidad total en peso. Cuando la cantidad de ácido acetilsalicílico es mayor del 80% en peso, es imposible mantener las propiedades físicas como una preparación externa. Cuando la cantidad de ácido acetilsalicílico es menor del 0,05% en peso, la actividad antipruriginosa del ácido acetilsalicílico demuestra ser insuficiente. Por lo tanto, no son preferibles cantidades superiores al 80% e inferiores al 0,05% en peso.

Las enfermedades con picor para las que se usa la preparación externa de la presente invención son picor con enfermedades de la piel, en concreto dermatitis atópica, eccema, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, urticaria, estrófulo pruriginoso, picaduras de insectos, prurito cutáneo; prurito senil; picor con enfermedades metabólicas, en concreto, cirrosis hepática, uremia y nefritis crónica; picor con enfermedades endocrinas o dishormonales tales como diabetes; y picor con lesiones cutáneas, en concreto, cortes, heridas posteriores a intervenciones quirúrgicas o quemaduras.

La preparación externa de la presente invención es una preparación en la que el ácido acetilsalicílico puede aplicarse directamente sobre una superficie localizada de la piel. Dichas preparaciones son pomadas, suspensiones, emulsiones, lociones, cataplasmas, esparadrapos, aerosoles y polvos externos (polvos para uso externo).

Como otros ingredientes de la preparación de la presente invención puede usarse cualquier ingrediente usado generalmente en preparaciones externas.

En el caso de pomadas, cremas, geles y lociones, pueden añadirse bases, tales como vaselina blanca (vaselina), vaselina amarilla, lanolina, cera de abeja purificada, cetanol, alcohol estearílico, ácido esteárico, aceite hidrogenado, gel de hidrocarburos, polietilenglicol, parafina líquida y escualeno; disolventes o agentes solubilizantes, tales como ácido oleico, miristato de isopropilo, triisooctanoato de glicerol, crotamitón, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisopropilo, laurato de hexilo, un ácido graso, un éster de ácido graso, un alcohol alifático y un aceite vegetal; antioxidantes, tales como un derivado de tocoferol, ácido L-ascórbico, dibutilhidroxitolueno y butilhidroxianisol; antisépticos tales como p-hidroxibenzoato; humectantes, tales como glicerina, propilenglicol y hialuronato sódico; tensioactivos, tales como un derivado de polioxietileno, un éster de ácido graso de glicerol, un éster de ácido graso de sacarosa, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de propilenglicol y lecitina; agentes espesantes, tales como polímero de carboxivinilo, goma de xantano, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; estabilizantes; conservantes; promotores de la absorción; y otras cargas adecuadas.

En el caso de cataplasmas, pueden añadirse adhesivos, tales como ácido poliacrílico y copolímero de ácido poliacrílico; reticulantes, tales como sulfato de aluminio, sulfato de potasio y de aluminio, cloruro de aluminio, aluminometasilicato de magnesio y aminoacetato de dihidroxialuminio; agentes espesantes, tales como poliácido sódico, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, gelatina, alginato sódico, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; alcoholes polihídricos, tales como glicerina, polietilenglicol (macrogol), propilenglicol y 1,3-butanodiol; tensioactivos tales como un derivado de polioxietileno; perfumes tales como l-mentol; antisépticos tales como p-hidroxibenzoato; agua purificada; y otras cargas adecuadas.

En el caso de esparadrapos, pueden añadirse agentes adhesivos, tales como copolímero de bloque de estileno-isopreno-estileno y una resina de acrilato; resinas adhesivas, tales como una resina de hidrocarburos alicíclicos saturados, una resina de rosina hidrogenada y una resina de terpeno; suavizantes, tales como goma líquida y parafina líquida; antioxidantes, tales como dibutilhidroxitolueno; alcoholes polihídricos, tales como polietilenglicol; promotores de la absorción, tales como ácido oleico; tensioactivos, tales como un derivado de polioxietileno; y otras cargas adecuadas. Además, puede añadirse un polímero capaz de absorber agua, tal como poliácido sódico y alcohol polivinílico, y una pequeña cantidad de agua purificada para preparar preparaciones de esparadrapos que contienen agua.

En el caso de aerosoles, pueden añadirse bases, tales como vaselina blanca (vaselina), vaselina amarilla, lanolina, cera de abeja purificada, cetanol, alcohol estearílico, ácido esteárico, aceite hidrogenado, gel de hidrocarburos, polietilenglicol, parafina líquida y escualeno; disolventes o agentes solubilizantes, tales como ácido oleico, miristato de isopropilo, adipato de isopropilo, sebacato de diisopropilo, triisooctanoato de glicerol, crotamitón, sebacato de dietilo, laurato de hexilo, un ácido graso, un éster de ácido graso, un alcohol alifático y un aceite vegetal; antioxidantes, tales como un derivado de tocoferol, ácido L-ascórbico, dibutilhidroxitolueno y butilhidroxianisol; antisépticos tales como p-hidroxibenzoato; humectantes, tales como glicerina, propilenglicol y hialuronato sódico; tensioactivos, tales como un derivado de polioxietileno, un éster de ácido graso de glicerol, un éster de ácido graso de sacarosa, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de propilenglicol y lecitina; agentes espesantes, tales como polímero de carboxivinilo, goma de xantano, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; como se usan en las pomadas, las cremas, los geles, las suspensiones, los agentes emulsionantes o las lociones; estabilizantes; agentes tamponantes; agentes edulcorantes; agentes de suspensión; agentes emulsionantes; aromatizantes; conservantes; agentes solubilizantes; y otras cargas adecuadas.

ES 2 304 989 T3

En el caso de polvos externos, pueden añadirse a los mismos cargas, tales como almidón de patata, almidón de arroz, almidón de maíz, óxido de talco y de cinc y otros aditivos adecuados.

La preparación externa de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, amasando bien cada ingrediente, si es necesario con una base adecuada, de acuerdo con una forma habitual de preparar preparaciones externas.

La cantidad de ácido acetilsalicílico como ingrediente activo depende de la preparación, pero es del 0,05-30% en peso en pomadas, cremas, geles y lociones, es del 0,1-20% en peso en cataplasmas, es del 5-50% en peso en esparadrapos y es del 10-80% en peso en polvos externos.

De este modo, la preparación preparada se aplica a la lesión si es necesario.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Las preparaciones externas que contienen ácido acetilsalicílico de la presente invención se explican mediante ejemplos y ejemplos experimentales.

Ejemplos 1-10

Pomadas

Conforme a los ingredientes que se indican en la Tabla 1, se disolvió gel de hidrocarburos y un disolvente (ácido oleico, Tween 80, crotamitón, adipato de diisopropilo o miristato de isopropilo) por calentamiento en un baño de agua, y se añadió al mismo ácido acetilsalicílico (Aspirina) hasta disolverlo o dispersarlo bien en agitación. Después, la mezcla se enfrió en agitación para preparar pomadas.

TABLA 1

Ingredientes de pomadas que contienen Aspirina

Ejemplos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)									
Aspirina	0,1	0,5	2,0	10,0	20,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Ácido oleico	-	-	-	-	-	5,0	-	-	-	-
Tween 80	-	-	-	-	-	-	5,0	-	-	-
Crotamitón	-	-	-	-	-	-	-	5,0	-	-
Adipato de diisopropilo	-	-	-	-	-	-	-	-	5,0	-
Miristato de isopropilo	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	-	-	-	-	5,0
Gel de hidrocarburos	97,4	97,0	95,5	87,5	77,5	93,0	93,0	93,0	93,0	93,0

ES 2 304 989 T3

Ejemplos 11-15

Lociones

- 5 Conforme a los ingredientes que se indican en la Tabla 2, se añadió Aspirina a una fase oleosa calentada hasta disolverla o dispersarla. Por separado, se disolvieron otros ingredientes en agua purificada previamente calentada y se añadió la fase oleosa a la misma agitando enérgicamente. La mezcla se fue mezclando hasta la homogeneidad mientras se enfriaba gradualmente para preparar lociones.

10

TABLA 2

Ingredientes de lociones que contienen Aspirina

15

20

25

30

35

Ejemplos	11	12	13	14	15
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)				
Aspirina	0,5	2,0	10,0	5,0	5,0
Crotamitón	1,0	2,0	5,0	-	-
Isopropanol	-	-	-	2,0	-
Sebacato de diisopropilo	-	-	-	-	5,0
Escualeno	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cetanol	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Sesquioleato de sorbitán	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Polioxi(20)cetil éter	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Propilenglicol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Trietanolamina	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Agua purificada	85,1	82,6	71,6	79,6	76,6

40

Ejemplos 16-20

Geles

45

Conforme a los ingredientes que se indican en la Tabla 3, después de que se disolviera en un baño de agua un polímero soluble en agua, se disolvió o se dispersó Aspirina en un disolvente y estos ingredientes se fueron mezclando con otras bases hasta la homogeneidad para preparar geles.

TABLA 3

Ingredientes de geles que contienen Aspirina

50

55

60

65

Ejemplos	16	17	18	19	20
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)				
Aspirina	0,1	2,0	10,0	5,0	5,0
Crotamitón	5,0	5,0	5,0	3,0	-
Isopropanol	-	-	-	3,0	5,0
Propilenglicol	45,0	45,0	45,0	45,0	45,0
Ácido poliacrílico	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Trietanolamina	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Agua purificada	24,2	22,3	14,3	18,3	19,3

ES 2 304 989 T3

Ejemplos 21-25

Crema

- 5 Conforme a los ingredientes que se indican en la Tabla 4, después de que se disolviera una base sólida en un baño de agua, se añadió a la misma Aspirina disuelta o dispersa en un disolvente. Se disolvió en agua una base soluble en agua y su solución calentada se añadió a la mezcla. La mezcla se amasó hasta que se volvió homogénea para preparar cremas.

TABLA 4

Ingredientes de pomadas que contienen Aspirina

Ejemplos	21	22	23	24	25
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)				
Aspirina	0,5	2,0	10,0	2,0	2,0
Crotamitón	2,5	2,5	2,5	5,0	-
Aceite de sésamo	-	-	-	-	5,0
Sebacato de diisopropilo	2,5	2,5	2,5	-	-
Cetanol	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Vaselina blanca	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
Hexildecanol	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Monoestearato de polietilenglicol	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Polioxi(9)lauril éter	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8
Polioxi(9)cetil éter	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Propilenglicol	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Metilparabeno	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Propilparabeno	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Agua purificada	57,5	56,0	48,0	56,0	56,0

Ejemplos 26-30

Esparadrapos

- 5 Conforme a los ingredientes que se indican en la Tabla 5, a un agente adhesivo, que consiste en una resina de acrilato o un copolímero de bloque de estileno-isopreno-estileno, se añadió una resina de hidrocarburos alicíclicos saturados, parafina líquida, polibuteno, un antioxidante, etc. y la mezcla se disolvió en un disolvente orgánico tal como tolueno, etc. en agitación, o la mezcla se fundió mediante calentamiento en agitación. Se añadió Aspirina a la misma y la mezcla resultante se extendió sobre papel antiadhesivo y, en el caso de un tipo de solución, se extendió sobre papel antiadhesivo y se secó. El papel antiadhesivo se laminó sobre un soporte flexible para cortarlo en un tamaño deseado para preparar esparadrapos.

TABLA 5

Ingredientes de esparadrapos que contienen Aspirina

Ejemplos	26	27	28	29	30
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)				
Aspirina	10,0	30,0	50,0	30,0	30,0
Miristato de isopropilo	-	-	-	-	5,0
Adipato de diisopropilo	-	-	-	5,0	-
Crotamitón	5,0	5,0	7,0	-	-
Copolímero de acrilato-acetato de vinilo	-	-	-	-	65,0
Copolímero de bloque de estileno-isopreno-estileno	20,0	13,4	7,5	13,4	-
Resina de hidrocarburos saturados alicíclicos	42,0	23,5	11,7	23,5	-
Polibuteno	15,0	11,6	5,6	11,6	-
Parafina líquida	7,0	15,5	17,2	15,5	-
Dibutilhidroxitolueno	1,0	1,0	1,0	1,0	-

ES 2 304 989 T3

Ejemplos 31-33

Cataplasmas

Conforme a los ingredientes que se indican en la Tabla 6, un adhesivo tal como un ácido poliacrílico, etc. y un agente espesante se disolvieron bajo calentamiento en un alcohol polihídrico tal como glicerina, etc. Después del enfriamiento, la Aspirina y otras cargas se mezclaron hasta la homogeneidad y se añadió a las mismas un reticulante para preparar una base de gel adhesiva. La base de gel se extendió sobre un soporte adecuado tal como un tejido no tejido para cortarlo en un tamaño deseado para preparar cataplasmas.

TABLA 6

Ingredientes de cataplasmas que contienen Aspirina

Ejemplos	31	32	33
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)		
Aspirina	0,5	2,0	10,0
Ácido poliacrílico	8,0	8,0	8,0
Poliacrilato sódico	4,0	4,0	4,0
Carboxicelulosa sódica	5,0	5,0	5,0
Ácido tartárico	1,6	1,6	1,6
Aminoacetato de dihidroxialuminio	0,07	0,07	0,07
Glicerina	34,5	33,0	25,0
Crotamitón	2,0	2,0	2,0
Aceite de sésamo	1,0	1,0	1,0
Agua purificada	43,33	43,33	43,33

Ejemplos 34-36

Polvos

Conforme a los ingredientes que se indican en la Tabla 7, se mezcló bien almidón de patata, óxido de cinc y Aspirina para preparar polvos.

TABLA 7

Ingredientes de polvos que contienen Aspirina

Ejemplos	34	35	36
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)		
Aspirina	20,0	40,0	80,0
Almidón de patata	76,0	56,0	16,0
Óxido de cinc	4,0	4,0	4,0

ES 2 304 989 T3

Ejemplos comparativos 1-2

Conforme al método de preparación de pomadas, se prepararon pomadas que tenían los ingredientes de la Tabla 8 (ejemplos comparativos 1-2).

TABLA 8

Ingredientes de pomadas (Ejemplos comparativos)

Ejemplos	1	2
Ingredientes	Proporción de ingrediente (% en peso)	
Difenhidramina	1,0	-
Dexametasona	-	0,1
Propilenglicol	10,0	10,0
Miristato de isopropilo	5,0	5,0
Gel de hidrocarburos	84,0	84,9

Ensayo [A]

Se analizó la actividad antipruriginosa mediante la administración de la preparación externa de la presente invención para el tratamiento del prurito a pacientes (voluntarios).

El grado de mejora del picor se evaluó en base al siguiente patrón de cinco etapas:

A: Extraordinariamente eficaz.

B: Eficaz.

C: Ligeramente eficaz.

D: Sin cambios.

E: Empeoramiento.

Si era ligeramente eficaz (C) o más que ligeramente eficaz (A o B), se consideraba que el grado era eficaz y se calculó su índice de eficacia.

En los siguientes experimentos 1-4, se evaluaron también una pomada que contenía difenhidramina, que tiene actividad antihistamínica (ejemplo comparativo 1), y una pomada que contenía dexametasona (esteroide) del ejemplo comparativo 2.

En el ejemplo 5, se usó como ejemplo comparativo una pomada que contenía azuleno de isopropilo (0,033%) y lanolina purificada y vaselina blanca como bases, que estaba disponible en el mercado como agente terapéutico para la dermatitis inflamatoria (ejemplo comparativo 3).

ES 2 304 989 T3

Experimento 1

Mejora del picor debido a picaduras de insectos en pacientes

- 5 Las preparaciones externas que contenían Aspirina y los controles se aplicaron a lesiones en cada paciente (un total de 45 voluntarios) con picor debido a picaduras de insectos y se evaluó el grado de mejora del picor.

Los resultados se muestran en la Tabla 9

TABLA 9

Grado de mejora del picor debido a picadura de insectos en pacientes

Grupos	Fármacos (% en peso)	Nº de paciente	Evaluación					Índice de eficacia (%)
			A	B	C	D	E	
Base de pomada	-	5	0	0	0	4	1	0
Ejemplo 1	Aspirina (0,1)	4	0	0	2	2	0	50,0
Ejemplo 3	Aspirina (2)	7	2	3	1	0	1	85,7
Ejemplo 4	Aspirina (10)	7	1	3	2	1	0	85,7
Ejemplo 5	Aspirina (20)	5	2	2	0	1	0	80,0
Ejemplo 29	Aspirina (30)	7	2	2	2	1	0	85,7
Ej. Comp. 1	Difenhidramina (1)	5	1	0	1	3	0	40,0
Ej. Comp. 2	Dexametasona (0,1)	5	1	1	1	2	0	60,0

50 Como es evidente a partir de los resultados de la Tabla 9, los ejemplos 1, 3-5 y 29 que contenían Aspirina inhibieron el picor debido a picaduras de insectos y demostraron el mismo efecto antipruriginoso o superior en comparación con la base de pomada y con los ejemplos comparativos 1 y 2.

ES 2 304 989 T3

Experimento 2

Grado de mejora del picor debido a eccema en pacientes

- 5 Las preparaciones externas que contenían Aspirina y los controles se aplicaron a lesiones en cada paciente (un total de 32 voluntarios) con picor debido a eccema y se evaluó el grado de mejora del picor.

Los resultados se muestran en la Tabla 10.

TABLA 10

Grado de mejora del picor debido a eccema en pacientes

Grupos	Fármacos (% en peso)	Nº de paciente	Evaluación					Índice de eficacia (%)
			A	B	C	D	E	
Base de pomada	-	3	0	0	0	2	1	0
Ejemplo 9	Aspirina (2)	5	1	1	1	2	0	60,0
Ejemplo 12	Aspirina (2)	6	2	1	2	0	1	83,3
Ejemplo 17	Aspirina (2)	4	0	1	2	1	0	75,0
Ejemplo 21	Aspirina (0,5)	4	1	1	1	0	1	75,0
Ejemplo 33	Aspirina (10)	3	0	1	1	1	0	66,7
Ej. Comp. 1	Difenhidramina (1)	3	0	1	0	2	0	33,3
Ej. Comp. 2	Dexametasona (0,1)	4	1	0	1	2	0	50,0

50 Como es evidente a partir de los resultados de la Tabla 10, los ejemplos 9, 12, 17, 21 y 23 que contenían Aspirina inhibieron más el picor debido a eccema y demostraron un efecto antipruriginoso superior en comparación con la base de pomada y con los ejemplos comparativos 1 y 2.

ES 2 304 989 T3

Experimento 3

Grado de mejora del picor debido a prurito cutáneo en voluntarios

- 5 Las preparaciones externas que contenían Aspirina y los controles se aplicaron a lesiones en cada paciente (un total de 31 voluntarios) con picor debido a prurito cutáneo y se evaluó el grado de mejora del picor.

Los resultados se muestran en la Tabla 11.

TABLA 11

Grado de mejora del picor debido a prurito cutáneo en pacientes

Grupos	Fármacos (% en peso)	Nº de paciente	Evaluación					Índice de eficacia (%)
			A	B	C	D	E	
Base de pomada	-	3	0	0	0	2	1	0
Ejemplo 8	Aspirina (2)	6	0	1	3	1	1	66,7
Ejemplo 15	Aspirina (2)	4	1	0	2	1	0	75,0
Ejemplo 20	Aspirina (5)	4	0	1	2	1	0	75,0
Ejemplo 21	Aspirina (0,5)	3	0	0	2	1	0	66,7
Ejemplo 24	Aspirina (5)	3	0	1	1	1	0	66,7
Ej. Comp. 1	Difenhidramina (1)	4	1	0	1	1	1	50,0
Ej. Comp. 2	Dexametasona (0,1)	4	1	0	1	2	0	50,0

50 Como es evidente a partir de los resultados de la Tabla 11, los ejemplos 8, 15, 20, 21 y 24 que contenían Aspirina inhibieron más el picor debido a prurito cutáneo y demostraron un efecto antipruriginoso superior en comparación con la base de pomada y con los ejemplos comparativos 1 y 2.

Experimento 4

Grado de mejora del picor debido a dermatitis alérgica en pacientes

- 5 Las preparaciones externas que contenían Aspirina y los controles se aplicaron a lesiones en cada paciente (un total de 37 voluntarios) con picor debido a dermatitis alérgica y se evaluó el grado de mejora del picor.

Los resultados se muestran en la tabla 12.

TABLA 12

Grado de mejora del picor debido a dermatitis alérgica en pacientes

Grupos	Fármacos (% en peso)	Nº de paciente	Evaluación					Índice de eficacia (%)
			A	B	C	D	E	
Base de pomada	-	3	0	0	0	2	1	0
Ejemplo 10	Aspirina (2)	4	0	1	2	1	0	75,0
Ejemplo 13	Aspirina (10)	3	0	0	2	0	1	66,7
Ejemplo 18	Aspirina (10)	3	0	1	1	1	0	66,7
Ejemplo 25	Aspirina (5)	3	0	0	1	0	1	66,7
Ejemplo 26	Aspirina (10)	4	1	2	1	1	0	75,0
Ejemplo 27	Aspirina (30)	4	0	1	0	2	0	50,0
Ejemplo 28	Aspirina (50)	4	1	2	1	1	0	75,0
Ej. Comp. 1	Difenhidramina (1)	5	0	1	1	2	1	40,0
Ej. Comp. 2	Dexametasona (0,1)	4	0	2	0	2	0	50,0

Como es evidente a partir de los resultados de la Tabla 12, los ejemplos 10, 13 y 25-28 que contenían Aspirina inhibieron el picor debido a dermatitis alérgica y demostraron el mismo efecto antipruriginoso o superior, en comparación con la base de pomada y con los ejemplos comparativos 1 y 2.

Experimento 5

Grado de mejora del picor debido a quemaduras en pacientes

- 5 Las preparaciones externas que contenían Aspirina y los controles se aplicaron a lesiones en cada paciente (un total de 18 voluntarios) que se quejaban de picor en el proceso de tratamiento de una quemadura entre pacientes que sufrían quemaduras.

Los resultados se muestran en la Tabla 13.

TABLA 13

Grado de mejora del picor debido a quemaduras en pacientes

Grupos	Fármacos (% en peso)	Nº de paciente	Evaluación					Índice de eficacia (%)
			A	B	C	D	E	
Base de pomada	-	4	0	0	0	3	1	0
Ejemplo 4	Aspirina (10,0)	4	1	1	1	1	0	75
Ejemplo 9	Aspirina (2,0)	4	0	2	1	1	0	75
Ejemplo 21	Aspirina (0,5)	3	1	1	0	1	0	67
Ej. Comp. 3	Dimetil isopropil azuleno (0,033)	3	0	0	1	3	0	33

Como es evidente a partir de los resultados de la Tabla 13, se confirmó que los ejemplos 4, 9 y 21 que contenían Aspirina inhibían más el picor en el proceso de tratamiento de una quemadura de los pacientes, en comparación con la base de pomada y con el ejemplo comparativo 3.

Ensayo [B]

Con frecuencia ha sido problemático el empeoramiento de enfermedades infecciosas como uno de los efectos secundarios de los esteroides. Por otro lado, la disminución de la función de barrera de la piel se indica como uno de los factores causales de la dermatitis alérgica. Entendiéndose desde el hecho de que existen una gran cantidad de bacterias en el tejido cutáneo normal, se sabe bien que cuando se administran esteroides a pacientes que padecen dermatitis alérgica, pueden causarse enfermedades infecciosas oportunistas debido a la disminución de la inmunogenicidad.

De este modo, usando los ejemplos 2 y 5 de la presente invención y los ejemplos comparativos 1 y 2, se evaluó la disminución de la inmunogenicidad mediante el establecimiento de la reducción de peso del timo y de la glándula adrenal como índice.

Ejemplo experimental 6

En este ensayo se usaron ratas Wistar macho (de 8 ocho semanas de edad, 6 ratas/grupo). Después de eliminar el pelo del lomo, se les colocó un collar isabelino a las ratas para que no lamieran el fármaco ensayado (ejemplos 2, 5 y ejemplos comparativos 1 y 2) en el lomo. El fármaco ensayado (0,5 g/rata/día) se aplicó en el lomo en el intervalo de 5 cm x 5 cm durante 7 días. Después de la administración se sacrificó la rata, se extirpó el timo y la glándula adrenal de la rata y se pesaron.

Los resultados se muestran en la Tabla 14

TABLA 14

Peso del timo y peso de la glándula adrenal proporcionados por cada preparación (por peso corporal (100 g))

Grupos	Peso de Timo (mg)	Peso de la glándula adrenal (mg)
No tratados	159 ± 12	$20,6 \pm 1,0$
Base de pomada	160 ± 10	$19,7 \pm 1,3$
Ejemplo 2	160 ± 7	$21,0 \pm 0,7$
Ejemplo 5	162 ± 8	$20,0 \pm 1,3$
Ejemplo comparativo 1	158 ± 9	$18,7 \pm 0,7$
Ejemplo comparativo 2	37 ± 2	$15,6 \pm 1,0$

Medias $\pm$ error típico

Como se muestra en la Tabla 14, el ejemplo comparativo 2 redujo mucho los pesos del timo y de la glándula adrenal en comparación con los ejemplos 2 y 5. La pomada de esteroides redujo los pesos del timo y de la glándula adrenal, uno de los índices de la inmunogenicidad, pero los ejemplos 2 y 5 no redujeron los pesos de estos órganos. Por lo tanto, es evidente que las pomadas que contienen Aspirina de la presente invención tienen menores efectos secundarios y una acción antipruriginosa superior en comparación con la pomada del ejemplo comparativo 2.

Posibilidad de aplicabilidad industrial

La preparación externa para el tratamiento del prurito de la presente invención contiene Aspirina como ingrediente activo y tiene un efecto terapéutico excelente para el picor. Además, la preparación externa para el tratamiento del prurito de la presente invención no reduce los pesos del timo y de la glándula adrenal, ni siquiera en el caso de aplicaciones continuas y, por lo tanto, la preparación de la presente invención pertenece a los fármacos que presentan escasos efectos secundarios. La presente invención puede proporcionar la preparación externa que no sólo es excelentemente eficaz para diversos picores, sino que también tiene escasos efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

1. Uso de ácido acetilsalicílico para la preparación de una pomada, suspensión, emulsión, loción, cataplasma, esparadrapo, aerosol o polvo externo para el tratamiento del picor causado por enfermedades de la piel seleccionadas del grupo constituido por dermatitis atópica, eccema, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, urticaria y estrófulo pruriginoso; picaduras de insectos; prurito cutáneo; prurito senil; lesiones cutáneas seleccionadas del grupo constituido por cortes, heridas posteriores a intervenciones quirúrgicas y quemaduras; y enfermedades metabólicas seleccionadas del grupo constituido por cirrosis hepática, uremia, nefritis crónica y enfermedades endocrinas o dishormonales.