



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 202**

51 Int. Cl.:
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06811810 .8**
96 Fecha de presentación : **16.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1938820**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.07.2008**

54 Título: **Preparado líquido para uso externo conteniendo indometacina.**

30 Prioridad: **17.10.2005 JP 2005-301109**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2010

73 Titular/es: **KOWA COMPANY, Ltd.**
6-29, Nishiki 3-chome
Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi-ken 460-8625, JP

72 Inventor/es: **Miura, Hiroshi y**
Kanebako, Makoto

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

Preparado líquido para uso externo conteniendo indometacina.

5 Campo técnico

La presente invención está relacionada con un preparado líquido para uso externo conteniendo indometacina. El preparado proporciona una agradable sensación a la hora de su utilización y presenta una buena absorción. Además, el preparado no causa el precipitado en cristales con el paso del tiempo.

10 Antecedentes en este campo

Los preparados para uso externo conteniendo indometacina han sido comercializados convencionalmente en distintas formas, incluyendo las mismas los geles, las cremas y los líquidos. Estas formas del producto presentan sus propias características. Por ejemplo, en el caso de geles y líquidos, la indometacina se disuelve en los mismos bastante bien, debido a que contienen grandes cantidades de alcohol. Asimismo, los geles y los líquidos exhiben una buena propiedad de absorción percutánea. Sin embargo, cuando los geles son aplicados sobre la piel, debido a su estructura inherente, los mismos tienden a permanecer sobre la piel de manera irregular, dando como resultado una desfavorable y desagradable sensación a la hora de su utilización. Por el contrario, las cremas contienen grandes cantidades de ingredientes oleosos, los cuales no dejan viscosidad después de su uso. Por lo tanto, las cremas aseguran una agradable sensación a la hora de su utilización. Sin embargo, debido a que en las cremas sólo pueden ser disueltas cantidades insuficientes de indometacina, éstas muestran una pobre absorción percutánea si se compara con los geles. Los líquidos han sido ampliamente utilizados ya que proporcionan una excelente absorción percutánea. Sin embargo, éstos presentan desventajas, incluyendo entre ellas un lento secado después de su aplicación, lo que causa el desplazamiento del preparado líquido.

Conforme a la práctica habitual conocida, son añadidos sulfitos a los preparados líquidos conteniendo indometacina, tales como el busulfito sódico, o aditivos similares, con el fin de evitar el cambio de color de los preparados o para disminuir la reducción del contenido de indometacina (Documento 1 de la Patente). Sin embargo, cuando los preparados líquidos conteniendo indometacina y un sulfito son almacenados a una baja temperatura, se precipitan en cristales con el paso del tiempo. Para evitar este fenómeno han sido utilizadas una variedad de medidas preventivas del precipitado.

Con el fin de evitar el precipitado en cristales de los preparados líquidos para uso externo conteniendo indometacina, han sido propuestos hasta ahora distintos enfoques. Ejemplos de productos que son producidos por medio de tales técnicas conocidas incluyen un preparado líquido para uso externo conteniendo indometacina, en el cual es utilizada como una composición base del preparado un vehículo de alcohol inferior/agua formado por indometacina, un compuesto de vitamina E y un éster de ácido graso de cadena media (el cual sirve como un potenciador de absorción percutánea), y es incorporado al mismo un surfactante, como el aceite de castor polioxietileno hidrogenado (Documento 2 de la Patente); y un preparado líquido para uso externo, en el cual la indometacina es combinada con aditivos tales como un alcohol inferior (o acetona), crotamitón y glicoles (Documento 3 de la Patente). Sin embargo, es deseable evitar la utilización de surfactantes tales como el aceite de castor polioxietileno hidrogenado o el crotamitón, debido a que pueden irritar la piel.

Conforme es mencionado con anterioridad, aún no han sido proporcionados preparados líquidos para uso externo conteniendo indometacina satisfactorios, que proporcionen una sensación agradable a la hora de su utilización, que presenten una alta absorción percutánea del ingrediente activo y que, bajo cualquier condición, no causen el precipitado en cristales con el paso del tiempo.

[Documento 1 de la Patente]	JP-A-SH059-88419
[Documento 2 de la Patente]	JP-A-HEI6-9394
[Documento 3 de la Patente]	JP-A-SH058-124716

Explicación de la invención**60 Problemas a ser resueltos por la invención**

Conforme es descrito con anterioridad, existe la necesidad de preparados líquidos para uso externo conteniendo indometacina que proporcionen una sensación agradable a la hora de su utilización, que presenten una alta absorción percutánea del ingrediente activo y que no produzcan el precipitado en cristales con el paso del tiempo, particularmente en un ambiente de baja temperatura.

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es el proporcionar un preparado líquido para uso externo conteniendo indometacina, que proporcione una sensación agradable a la hora de su utilización, que permita que el ingrediente activo sea absorbido de forma excelente y que no produzca el precipitado en cristales con el paso del tiempo, incluso en un ambiente de bajas temperaturas.

Medios para solventar los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios extensivos en un intento de conseguir el objetivo anteriormente indicado y, de manera bastante inesperada, han descubierto que cuando es añadido polietileno glicol -presentando un peso molecular medio de 3.000 a 15.000- a un preparado conteniendo indometacina, un alcohol inferior, agua y un sulfito, es evitado de forma efectiva el precipitado en cristales, particularmente en un ambiente de baja temperatura, y que el preparado líquido así preparado se seca con rapidez, no se corre y, de esta manera, proporciona una excelente sensación a la hora de su utilización. La presente invención ha sido conseguida sobre la base de estos descubrimientos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un preparado líquido para uso externo comprendiendo indometacina, un alcohol inferior, agua, un sulfito y un polietileno glicol presentando un peso molecular medio de 3.000 a 15.000.

Efectos de la invención

La presente invención proporciona un preparado líquido para uso externo conteniendo indometacina, el cual presenta una agradable sensación a la hora de su utilización, muestra una alta absorción percutánea del ingrediente activo y no produce -particularmente en un ambiente de baja temperatura- el precipitado en cristales con el paso del tiempo.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

El contenido de indometacina es, por lo general, de un 0,1 a un 3% en masa, preferiblemente de un 0,2 a un 2% en masa, siendo particularmente preferido que sea de un 0,5 a un 1,5% en masa, sobre la base de la cantidad total del preparado líquido para uso externo de la presente invención.

Ejemplos del alcohol lineal o ramificado C1 a C6 incluyen el metanol, el etanol, el isopropanol y el n-propanol. Entre éstos, son especialmente preferidos el etanol y el isopropanol. El contenido del alcohol inferior es, por lo general, de un 35 a un 65% en masa, preferiblemente de un 40 a un 60% en masa, particularmente es preferido que sea de un 45 a un 55% en masa, sobre la base de la cantidad total del preparado líquido para uso externo de la presente invención, considerando la solubilidad y absorbancia percutánea de la indometacina.

El contenido de agua es, por lo general, de un 25 a un 55% en masa, preferiblemente de un 30 a un 50% en masa, siendo particularmente preferido que sea de un 35 a un 45% en masa, sobre la base de la cantidad total del preparado líquido para uso externo de la presente invención, considerando la sensación a la hora de su utilización y la estabilidad del fármaco.

La cantidad total de un alcohol inferior y de agua es de un 40 a un 99,88% en masa, preferiblemente de un 77 a un 99% en masa, siendo particularmente preferido que sea de un 80 a un 95% en masa, sobre la base de la cantidad total del preparado líquido para uso externo de la presente invención, considerando la solubilidad y absorbancia percutánea de la indometacina, y la sensación a la hora de su utilización y estabilidad del fármaco.

Ejemplos del sulfito, conforme a la presente invención, incluyen el bisulfito sódico, el sulfito sódico, el sulfito sódico seco, el pirosulfito sódico y el pirosulfito potásico, siendo particularmente preferido el bisulfito sódico. El contenido de sulfito es, por lo general, de un 0,01 a un 1% en masa, preferiblemente de un 0,05 a un 0,5% en masa, siendo particularmente preferido que sea de un 0,1 a un 0,3% en masa, sobre la base de la cantidad total del preparado líquido para uso externo de la presente invención, con el fin de estabilizar la indometacina y de suprimir el cambio en el color del fármaco.

Conforme a la presente invención, el peso molecular medio del polietileno glicol es de 3.000 a 15.000, preferiblemente de 4.000 a 10.000. Con el fin de evitar el precipitado en cristales con el paso del tiempo del preparado líquido para uso externo, es preferido que el peso molecular medio sea de 6.000. Conforme es revelado en los Ejemplos que siguen, al restringir el peso molecular medio del polietileno glicol para que se encuentre dentro del rango antes indicado, el preparado líquido para uso externo no sufre el precipitado en cristales con el paso del tiempo. El polietileno glicol presentando un peso molecular medio de 3.000 a 15.000 es sólido a temperatura ambiente y, por lo tanto, no puede servir como un solvente para la indometacina. Además, no es un surfactante. Sin embargo, cuando es incorporado el polietileno glicol presentando un peso molecular que se encuentra dentro del rango antes indicado, es evitado el precipitado en cristales de la indometacina. Tales polietileno glicoles específicos pueden ser seleccionados de entre humectantes, espesantes, solubilizantes, etc. ampliamente utilizados. Ejemplos específicos de polietileno glicoles comercialmente disponibles incluyen el macrogol 4000, el macrogol 6000 (éstos son productos de NOF CORPORATION), el polietileno glicol 8000 (producto de ICN), el polietileno glicol 15000 (producto de Merck). Estos polietileno glicoles pueden ser utilizados individualmente o en combinaciones de dos o más especies. El peso molecular medio puede ser calculado a través de cromatografía de filtración en gel o de técnicas similares.

ES 2 340 202 T3

No se impone una determinada limitación en el contenido de polietileno glicol y, por lo general, es de un 0,01 a un 2,5% en masa, preferiblemente de un 0,05 a un 2% en masa, más preferiblemente de un 0,1 a un 1,5% en masa, siendo particularmente preferido que sea de un 0,5 a un 1,5% en masa, sobre la base de la cantidad total del preparado líquido para uso externo de la presente invención, con el fin de evitar el precipitado en cristales -que de lo contrario podría ocurrir con el paso del tiempo- del preparado líquido para uso externo de la presente invención.

Las proporciones, en masa, del contenido de indometacina, del contenido de sulfito y del contenido de polietileno glicol, sobre la base de la cantidad total del preparado líquido para uso externo, son las siguientes. Esto es, cuando el contenido de indometacina es tomado como 1, el de sulfito es generalmente de 0,003 a 10, preferiblemente de 0,025 a 2,5, siendo particularmente preferido que sea de 0,07 a 0,6; y el contenido de polietileno glicol es generalmente de 0,003 a 25, preferiblemente de 0,025 a 10, más preferiblemente de 0,07 a 3, siendo particularmente preferido que sea de 0,3 a 3, con el fin de asegurar la estabilización de la indometacina y para evitar el precipitado en cristales.

El preparado líquido para uso externo de la presente invención puede contener, adicionalmente, un agente gelificante, un ingrediente oleoso, un agente neutralizante, un conservante y un agente humectante, pero no se encuentran limitados a los mismos.

Ejemplos del agente gelificante incluyen a los polímeros de ácido acrílico, tales como el carboxivinil polímero; a los polímeros de celulosa, tales como la hidroxipropilmetil celulosa y la etil celulosa; y a los polivinil alcoholes.

Ejemplos del ingrediente oleoso incluyen a hidrocarburos tales como el escualeno y la parafina líquida; y a ésteres tales como el isopropil miristato, el diisopropil adipato y el octildodecil miristato.

Ejemplos del agente neutralizante incluyen a ácidos orgánicos tales como el ácido cítrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico y el ácido láctico; a ácidos inorgánicos tales como el ácido hidrocórico; a hidróxidos alcalinos tales como el hidróxido sódico; y a aminas tales como la trietanolamina, la dietanolamina y la diisopropanolamina.

Ejemplos del conservante incluyen a los ésteres de p-hidroxibenzoato y al cloruro de benzalconio.

Ejemplos del agente humectante incluyen a alcoholes polihídricos tales como la glicerina, el etileno glicol, el propileno glicol, el alcohol oleílico, el 1,3-butileno glicol y el isopropileno glicol.

El pH del preparado líquido para uso externo de la presente invención es, generalmente, un pH de 4 a 8, preferiblemente un pH de 5 a 7, tomando en cuenta la estabilidad de la indometacina, la irritación de la piel y otros factores.

No es impuesta una determinada limitación en cuanto a la dosis y frecuencia del preparado líquido para uso externo de la presente invención, y éstas pueden ser determinadas apropiadamente dependiendo de varias condiciones, tales como las dolencias patológicas y los sitios a ser administrado.

Ejemplos

La presente invención será descrita a continuación con mayor detalle por medio de ejemplos, los cuales no deben interpretarse como una limitación de la misma invención.

Ejemplo 1

Fueron disueltos indometacina (1 g) y 1-mentol (3 g) en una mezcla de diisopropil adipato (5 g) e isopropanol (50 g). Por separado, fueron disueltos hidroxipropilmetil celulosa (0,1 g) y polietileno glicol 4000 (macrogol 4000, producto de NOF CORPORATION) (1 g) en agua purificada (33 g), y la solución fue mezclada con la solución conteniendo indometacina para, de esta manera, crear una mezcla uniforme. Seguidamente, fue añadido a la mezcla bisulfito sódico (bisulfito sódico, producto de KATAYAMA CHEMICAL INDUSTRIES) (0,2 g). EL pH de la mezcla fue ajustado a 5,8 con hidróxido sódico y fue añadida agua purificada a la mezcla con el fin de ajustar la cantidad a 100 g. La mezcla fue suficientemente mezclada mediante agitado, para facilitar de esta forma un preparado líquido.

Ejemplo 2

Fue repetido el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que fue empleado polietileno glicol 6000 (macrogol 6000, producto de NOF CORPORATION) en lugar de polietileno glicol 4000 para, de esta forma, proporcionar un preparado líquido.

ES 2 340 202 T3

Ejemplo 3

Fue repetido el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que fue empleado polietileno glicol 8000 (polietileno glicol 8000, producto de ICN) en lugar de polietileno glicol 4000 para, de esta forma, proporcionar un preparado líquido.

Ejemplo 4

Fue repetido el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que fue empleado polietileno glicol 10000 (polietileno glicol 10000, producto de Merck) en lugar de polietileno glicol 4000 para, de esta forma, proporcionar un preparado líquido.

Ejemplo Comparativo 1

Fue repetido el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que no fue empleado polietileno glicol 4000 para, de esta forma, proporcionar un preparado líquido.

Ejemplo Comparativo 2

Fue repetido el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que fue empleado polietileno glicol 2000 (polietileno glicol 2000, producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en lugar de polietileno glicol 4000 para, de esta forma, proporcionar un preparado líquido.

Ejemplo Comparativo 3

Fue repetido el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que fue empleado polietileno glicol 20000 (macrogol 20000, producto de Sanyo Chemical Industries, Ltd.) en lugar de polietileno glicol 4000 para, de esta forma, proporcionar un preparado líquido.

Ejemplo Experimental 1

Con el fin de comprobar la estabilidad externa de los preparados líquidos indicados anteriormente sobre la base de su apariencia, cada preparado líquido de los Ejemplos 1 a 4 y de los Ejemplos Comparativos 1 a 3 fue cargado en una botella de cristal (una botella de 2 k) y fue observada la aparición de precipitados en cristales. El precipitado en cristales fue evaluado por medio de inspección visual. Los preparados líquidos donde no ha sido observado precipitado en cristales se encuentran marcados con "O" y los preparados líquidos en los cuales ha sido observado precipitado en cristales están marcados con "X". La inspección visual fue realizada inmediatamente después de su preparación, después del almacenamiento durante una semana a -20°C, después del almacenamiento durante dos semanas a -20°C y después del almacenamiento durante tres semanas a -20°C. Los resultados son mostrados en la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. Com. 1	Ej. Com. 2	Ej. Com. 3
Indometacina	1	1	1	1	1	1	1
Isopropanol	50	50	50	50	50	50	50
Bisulfito sódico	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Polietileno glicol 4000	1	-	-	-	-	-	-
Polietileno glicol 6000	-	1	-	-	-	-	-
Polietileno glicol 8000	-	-	1	-	-	-	-
Polietileno glicol 10000	-	-	-	1	-	-	-
Polietileno glicol 2000	-	-	-	-	-	1	-
Polietileno glicol 20000	-	-	-	-	-	-	1
Hidroxiopropilmetil celulosa	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
1-Mentol	3	3	3	3	3	3	3
Diisopropil adipato	5	5	5	5	5	5	5
Hidróxido sódico	Cantidad Adecuada Total 100 g	Cantidad Adecuada Total 100 g	Cantidad Adecuada Total 100 g	Cantidad Adecuada Total 100 g	Cantidad Adecuada Total 100 g	Cantidad Adecuada Total 100 g	Cantidad Adecuada Total 100 g
Agua purificada							
Estabilidad externa determinada por apariencia	Inmediatamente después de preparación -20°C	O	O	O	O	O	O
		O	O	O	X	O	X
		O	O	O	X	O	X
		O	O	O	X	X	X

ES 2 340 202 T3

Como se desprende claramente de la Tabla 1, en los preparados líquidos conteniendo polietileno glicoles con un peso molecular medio de 4.000 (Ejemplo 1), 6.000 (Ejemplo 2), 8.000 (Ejemplo 3) y 10.000 (Ejemplo 4), respectivamente, no fue observado precipitado en cristales y demostraron ser estables con el paso del tiempo. Por otro lado, en el preparado líquido que no contiene polietileno glicol (Ejemplo Comparativo 1), y en los preparados líquidos conteniendo polietileno glicoles con un peso molecular medio de 2.000 (Ejemplo Comparativo 2) y 20.000 (Ejemplo Comparativo 3), respectivamente, fue observado el precipitado en cristales. De forma notable, el preparado líquido del Ejemplo 2 demostró ser muy estable, ya que no se observó precipitado en cristales incluso después de su almacenamiento a -20°C durante dos meses.

Además, los preparados líquidos para uso externo de los Ejemplos 1 a 4 se secaron rápidamente después de su aplicación y su uso fue adecuado ya que no se desplazaron por la piel. Adicionalmente, demostraron proporcionar una excelente absorción percutánea de la indometacina.

REIVINDICACIONES

5 1. Un preparado líquido para uso externo comprendiendo indometacina, un alcohol inferior, agua, un sulfito y polietileno glicol presentando un peso molecular medio de 3.000 a 15.000.

2. El preparado líquido para uso externo conforme es descrito en la reivindicación 1, en donde el sulfito es el bisulfito sódico.

10 3. El preparado líquido para uso externo conforme es descrito en las reivindicaciones 1 o 2, en donde el polietileno glicol contenido lo es en una cantidad de un 0,01 a un 2,5% en masa.

15 4. El preparado líquido para uso externo conforme es descrito en las reivindicaciones 1 o 2, en donde la indometacina, el alcohol inferior y el agua están contenidos en cantidades de un 0,1 a un 3% en masa, de un 35 a un 65% en masa y de un 25 a un 55% en masa, respectivamente.

20 5. El preparado líquido para uso externo conforme es descrito en las reivindicaciones 1 o 2, en donde las proporciones en masa de la indometacina, del sulfito y del polietileno glicol son 1 (indometacina): de 0,003 a 10 (sulfito): de 0,003 a 25 (polietileno glicol).

25

30

35

40

45

50

55

60

65