

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 380**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2010 E 10701698 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2405892**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende cetoprofeno y un éster de polioxialquileno de un hidroxiaácido graso**

30 Prioridad:

12.03.2009 EP 09155046

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

17.05.2013

73 Titular/es:

**LECTIO PHARMAENTWICKLUNGS- UND
VERWERTUNGS GMBH (100.0%)
Sachsengasse 20
3400 Klosterneuburg, AT**

72 Inventor/es:

VIRNO, MICHELE

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 403 380 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

Formulación farmacéutica que comprende cetoprofeno y un éster de polioxialquileno de un hidroxíácido graso

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende cetoprofeno.

10 Más en particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende cetoprofeno para aplicación tópica que tiene propiedades de biodisponibilidad y permeación mejoradas.

Antecedentes de la invención

15 El cetoprofeno es un miembro del grupo de ácido arilpropiónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("AINE"), con el nombre químico de ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico (NR CAS: 22071-15-4) que tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y antirreumáticas excepcionales. La dosificación usual para cetoprofeno, que se administra normalmente en forma ácida, es de dos dosis diarias de 100 mg o tras dosis diarias de 50 mg. Se desconoce el metabolismo exacto del cetoprofeno pero, sin embargo, se ha establecido que también se metaboliza extensamente en el hígado.

20 El cetoprofeno se introdujo en 1986 y ha ganado amplia aceptación y se usa para el alivio de señales y síntomas de artritis reumatoide y artrosis y para el tratamiento de dismenorrea. El cetoprofeno se usa solo o como coadyuvante en el tratamiento de cólico biliar agudo, dolor debido a cólico renal, dolor asociado con cirugía oral, dolor posparto grave y para la fiebre. (PDR Generics, 1996, segunda edición, Medical Economics, Montvale, Nueva Jersey, p. 1812). El cetoprofeno se puede usar para la regeneración ósea (Alfano, M.C.; Troullos, E.S., patente de los EE.UU. n.º 5.902.110).

30 Sin embargo, es muy difícil administrar niveles en plasma terapéuticamente eficaces de este tipo de fármacos en el huésped por formulación, debido a la baja tasa de penetración cutánea.

35 En general, el cetoprofeno se toma por vía oral en forma de comprimidos normales o comprimidos recubiertos resistentes a jugos gástricos, o por vía rectal, o por inyección, o por vía tópica. La administración oral del cetoprofeno puede provocar efectos adversos graves de manera más notable alteraciones gastrointestinales tales como dispepsia, hemorragia gastroduodenal, úlceras gástricas, y gastritis, en particular después de un uso prolongado.

40 Por lo tanto, en un esfuerzo por minimizar los efectos adversos asociados con la administración oral, en los últimos años se ha investigado exhaustivamente la administración no oral del cetoprofeno.

Las formulaciones tópicas son opciones atractivas porque evitan el metabolismo hepático de primer paso, reducen los efectos secundarios asociados con la administración oral, se asocian con un mayor cumplimiento por parte del paciente y, en algunos casos, potencian la eficacia terapéutica del fármaco.

45 Sin embargo, la efectividad de la administración tópica de cetoprofeno está limitada por la dificultad del fármaco para permear la piel y por su baja solubilidad en agua.

Varias patentes y solicitudes de patente intentaron resolver los problemas mencionados anteriormente por medio de formulaciones tópicas que contienen varios ingredientes para mejorar la permeación de cetoprofeno.

50 El documento US 5.654.337 divulga una composición farmacéutica para la administración de un ibuprofeno o cetoprofeno tipo AINE a través de la piel que comprende un disolvente orgánico biocompatible, un lípido polar, un tensoactivo, agua, urea y el AINE que se va a administrar, a un pH de aproximadamente 6,0 a 8,0, en la que el lípido polar es lecitina o fosfatidilcolina, el disolvente orgánico biocompatible es un éster de isopropilo, seleccionado del grupo que consiste en miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo, y la urea está presente a una concentración de aproximadamente un 5 a un 20 % por masa de la composición final.

55 El documento US 5.885.597 divulga una composición tópica que comprende un analgésico de tipo ácido arilpropiónico, como ibuprofeno o cetoprofeno, y una cantidad efectiva para incrementar la permeación cutánea de al menos un fosfolípido, tal como lecitina, y al menos un copolímero de polioxietilenopolioxipropileno.

60 El documento US 6.083.996 divulga una composición farmacéutica acuosa de consistencia semisólida para aplicación tópica de AINE, como cetoprofeno, que comprende (i) un potenciador de la penetración cutánea polimérico no básico seleccionado de un polímero ácido dispersable en agua, una goma de polisacárido, y una mezcla de los mismos y (ii) una mezcla de disolventes lipófila de un alcohol C₂ a C₈ alifático y un éster C₈ a C₃₀ alifático.

65 Los documentos US 6.759.056 y US 6.946.144 divulgan un sistema de administración transdérmica que comprende

una mezcla de un AINE tal como cetoprofeno, un aceite etoxilado, un alcohol y un coadyuvante acuoso tal como agua o extractos de aloe vera.

5 El documento EP 756870 describe y reivindica una composición de pulverización farmacéutica para uso tópico que comprende una solución hidroalcohólica de cetoprofeno, propilenglicol, poloxámeros o aceite de ricino polioxietilado, polivinilpirrolidona, y etanolamina. El aceite de ricino es un aceite triglicérido vegetal que comprende ácidos grasos insaturados, en el que aproximadamente el noventa por ciento de las cadenas de ácidos grasos son ácido ricinoleico, con cantidades menores pero significativas de ácidos oleico y linoleico. El aceite de ricino polioxietilado es el producto de reacción de aceite de ricino con óxido de etileno, en el que los grupos hidroxilo del triglicérido del
10 aceite de ricino se han etoxilado con óxido de etileno para formar éteres de polietilenglicol. El aceite de ricino polioxietilado está disponible comercialmente bajo el nombre comercial EL de BASF Corp.

El documento EP 707 847 divulga un gel de liposomas de cetoprofeno y un procedimiento para su preparación que se distingue por un procedimiento de preparación sencillo por formación espontánea de liposomas que contienen
15 cetoprofeno a partir de fosfolípidos o anfífilos no iónicos (tal como Cremofor RH 40, un aceite de ricino hidrogenado polioxietilado disponible comercialmente de BASF Corp).

Una formulación tópica en gel que comprende cetoprofeno se comercializa en toda Europa por Cyathus Exquirere PharmaforschungsGmbH bajo el nombre comercial Ketospray™. La formulación comprende lecitina de soja como solubilizante y alcoholes y glicoles como codisolventes. Se pueden encontrar otros detalles en la formulación en el
20 documento US 5.958.379, que divulga una composición farmacéutica líquida pulverizable que contiene al menos una sustancia activa, al menos un agente formador de gel que consiste en un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos, un alcohol o una mezcla de alcoholes fácilmente vaporizable, y agua.

25 **Sumario de la invención**

El solicitante se ha percatado de que, a pesar de los diversos esfuerzos realizados en la técnica, aún existe la necesidad de desarrollar una formulación farmacéutica para la administración tópica de cetoprofeno que tenga propiedades de permeación y biodisponibilidad mejoradas.
30

El solicitante también se ha percatado de que aún existe la necesidad de obtener una formulación farmacéutica para la administración tópica de cetoprofeno que comprenda una alta concentración de cetoprofeno, tal como, por ejemplo, mayor de un 5 % p/v, e incluso tan alta como un 10 % p/v o más, en forma de una formulación líquida que se pueda pulverizar y/o nebulizar sobre la piel y/o la superficie mucosa que se va a tratar.
35

El solicitante ha descubierto que se pueden superar los problemas mencionados anteriormente por una formulación farmacéutica que comprende (i) cetoprofeno, (ii) al menos un éster de polioxialquileo de un hidroxíácido graso, (iii) al menos un compuesto orgánico sustituido con hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en alcoholes, polioles o una mezcla de los mismos, y (iv) agua.
40

El solicitante ha descubierto sorprendentemente que la formulación farmacéutica de la presente invención tiene propiedades de permeación y biodisponibilidad mejoradas.

Además, el solicitante ha descubierto sorprendentemente que la formulación farmacéutica de la presente invención permite reducir la formación de precipitado cuando se almacena a baja temperatura cercana a 0 °C.
45

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra los perfiles de difusión de las formulaciones farmacéuticas 1 (carril 1) y 2 (carril 2) descritas en los ejemplos. Los valores de la ordenada representan la cantidad acumulativa permeada expresada en miligramos por centímetro cuadrado (mg/cm²), los valores de la abscisa representan el tiempo transcurrido expresado en horas (h).
50

Descripción detallada de la invención

55 La formulación farmacéutica de la presente invención puede mostrar una o más de las características preferentes descritas a continuación en el presente documento.

La concentración de cetoprofeno en la formulación farmacéutica de la presente invención está preferentemente entre un 2 % y un 15 % (p/v), más preferentemente entre un 5 % y un 10 % (p/v). De forma ventajosa, la concentración de cetoprofeno en la formulación farmacéutica de la presente invención es aproximadamente de un 10 % (p/v).
60

Preferentemente, dicho al menos un éster de polioxialquileo de un hidroxíácido graso se obtiene a partir de la esterificación de un hidroxíácido graso que tiene de 8 a 30 átomos de carbono, preferentemente de 14 a 24 átomos de carbono, teniendo un polioxialquileo un peso molecular que varía de 200 a 6.000, preferentemente de 400 a 1.500.
65

De forma ventajosa, dichos hidroxiácidos grasos se seleccionan del grupo que comprende cadenas saturadas, tales como ácido hidroxicaprílico, ácido hidroxicáprico, ácido hidroxiláurico, ácido hidroximirístico, ácido hidroxipalmítico, ácido hidroxiesteárico, ácido hidroxiaraquídico, ácido hidroxibehénico, ácido hidroxilignocérico, y cadenas insaturadas, tales como ácido hidroximiristoleico, ácido hidroxipalmitoleico, ácido hidroxioleico, ácido hidroxilinoleico, ácido hidroxilinoléico, ácido hidroxiaraquidónico, ácido hidroxieicosapentaenoico, ácido hidroxierúxico, y ácido hidroxidocosahexaenoico.

Los hidroxiácidos grasos particularmente útiles se seleccionan del grupo de hidroxiácidos grasos saturados que comprende ácido hidroxiláurico, ácido hidroximirístico, ácido hidroxipalmítico, ácido hidroxiesteárico, y ácido hidroxiaraquídico. El solicitante ha descubierto que el uso de hidroxiácidos grasos saturados es preferente, debido a que la presencia de insaturación en las cadenas de ácidos grasos puede favorecer la degradación por oxidación y reducir el tiempo de vida de la formulación farmacéutica. Un hidroxiácido graso particularmente preferente es el ácido hidroxiesteárico.

De forma ventajosa, dicho polioxialquileno se selecciona del grupo que comprende polietilenglicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 300 (PEG 300), polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 660 (PEG 660), polietilenglicol 1000 (PEG 1000), polietilenglicol 1500 (PEG 1500), polietilenglicol 3000 (PEG 3000), polietilenglicol 3350 (PEG 3350), polietilenglicol 4000 (PEG 4000), polietilenglicol 6000 (PEG 6000), y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferente, dicho polioxialquileno comprende polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 660 (PEG 660), polietilenglicol 1000 (PEG 1000), polietilenglicol 1500 (PEG 1500), y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, dicho al menos un éster de polioxialquileno de un hidroxiácido graso se selecciona del grupo de Solutol™ HS 15 (hidroxiestearato de polietilenglicol 660 - Ph. Eur. Nombre: hidroxiestearato de Macrogol 15), un éster poliglicólico de polietilenglicol y ácido 12-hidroxiesteárico, y mezclas de los mismos.

El Solutol HS 15 es un hidroxiestearato de polietilenglicol 660 fabricado por BASF (Parsippany, N.J.). Aparte de polietilenglicol libre y sus monoésteres, los diésteres también son detectables. De acuerdo con el fabricante, un lote típico de Solutol HS 15 contiene aproximadamente un 30 % de polietilenglicol libre y un 70 % de ésteres de polietilenglicol.

La concentración de dicho al menos un éster de polioxialquileno de un hidroxiácido graso en la formulación farmacéutica de la presente invención es preferentemente de un 1 % a un 20 % (p/v), más preferentemente de un 2 % a un 15 % (p/v), y lo más preferentemente de un 5 % a un 15 % (p/v). De forma ventajosa, la concentración del éster de polioxialquileno de hidroxiácido graso es de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 % (p/v).

De forma ventajosa, la formulación farmacéutica de la presente invención comprende al menos un alcohol, o al menos un poliol o una mezcla de los mismos.

Preferentemente, dicho al menos un alcohol se selecciona del grupo que comprende alcoholes farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo, etanol, 1-propanol, 2-propanol, y mezcla de los mismos.

Preferentemente, dicho al menos un poliol se selecciona del grupo que comprende polioles farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo, glicerol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, y mezclas de los mismos.

De forma ventajosa, la formulación farmacéutica de la presente invención comprende una mezcla de 2-propanol y glicerol. Más preferentemente, la formulación farmacéutica de la presente invención comprende una mezcla de 2-propanol y propilenglicol.

La concentración de dicho al menos un alcohol en la formulación farmacéutica de la presente invención es preferentemente de un 1 % a un 30 % (p/v), más preferentemente de un 2 % a un 20 % (p/v).

La concentración de dicho al menos un poliol en la formulación farmacéutica de la presente invención es preferentemente de un 1 % a un 30 % (p/v), más preferentemente de un 2 % a un 20 % (p/v).

De forma ventajosa, la formulación farmacéutica de la presente invención comprende una mezcla de al menos un alcohol y al menos un poliol. Cuando se mezclan conjuntamente, la concentración total de dicho al menos un alcohol y dicho al menos un poliol en la formulación farmacéutica de la presente invención es preferentemente de un 1 % a un 30 % (p/v), más preferentemente de un 10 % a un 30 % (p/v). En este caso, de forma ventajosa, la concentración de dicho al menos un alcohol varía de un 5 % a un 15 % (p/v) y la concentración de dicho al menos un poliol varía de un 5 % a un 15 % (p/v).

El pH de la formulación farmacéutica de la presente invención varía preferentemente de 6,5 a 8,5, más

preferentemente de 7,0 a 8,0. De forma ventajosa, el pH de la formulación farmacéutica de la presente invención varía de 7,3 a 7,6.

5 La formulación farmacéutica de la presente invención puede comprender además varios aditivos generalmente conocidos y usados en la técnica. Dichos aditivos no esenciales de la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención son, por ejemplo, estabilizantes, antioxidantes, correctores de pH, tampones, tensioactivos, colorantes y/o perfumes.

10 La formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede formular en una forma de preparación que se emplea comúnmente como forma de preparación para aplicación tópica. De forma ventajosa, las formas de preparación útiles incluyen, pero no se limitan específicamente a, varias soluciones, pomadas, cremas, pulverizaciones, espumas, apósitos de cataplasma, y similares. Las preparaciones tópicas en forma de solución y pulverización son particularmente preferentes.

15 La formulación farmacéutica de la presente invención se puede usar como analgésico para el tratamiento de varios tipos de dolor, incluyendo episodios dolorosos tanto crónico como agudo, tales como, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos y de articulaciones, como artritis reumatoide, artrosis, y espondilitis anquilosante; trastornos periarticulares, como bursitis y tendinitis; trastornos de tejidos blandos, como esguinces y distensiones; y otras afecciones dolorosas como las siguientes a algunos procedimientos quirúrgicos.

20 Los siguientes ejemplos ilustrarán al menos un modo de llevar a cabo la invención, no obstante, sin restringir de ningún modo la cuestión para la que se busca protección que se define por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

25 La formulación farmacéutica 1 de referencia era una formulación farmacéutica comercial vendida por Cyathus Exquirere PharmaforschungsGmbH bajo el nombre comercial Ketospray™.

30 La formulación farmacéutica 2 de acuerdo con la invención contenía los ingredientes de la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	Cantidad
Cetoprofeno	10,0 g
Solutol HS 15	7,5 g
Propilenglicol	9,6 ml
Alcohol isopropílico	13,3 ml
NaH ₂ PO ₄ * H ₂ O	0,25
Na ₂ HPO ₄ * 12H ₂ O	0,57
NaOH 10 N	3,9 ml
Aceite de menta	0,15 ml
Agua purificada	c.s. 100 ml
pH final	7,4

La formulación farmacéutica 2 se preparó como sigue.

35 En un recipiente provisto de un agitador magnético, se introdujeron cetoprofeno, Solutol HS 15, propilenglicol, y alcohol isopropílico. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 minutos obteniendo una masa homogénea (mezcla A).

40 En un recipiente separado provisto de un agitador magnético, se introdujeron NaH₂PO₄ * H₂O, Na₂HPO₄ * 12H₂O, y agua. Se agitó la mezcla durante aproximadamente 20 minutos obteniendo una solución incolora transparente (mezcla B).

45 A continuación, se añadió lentamente la mezcla B bajo agitación a la A. Se continuó con la agitación durante aproximadamente 10 minutos obteniendo una solución lechosa que tenía un pH de aproximadamente 4,7. Se corrigió el pH a 7,4 con NaOH 10 N para dar una solución transparente. Finalmente, se añadió aceite de menta a la solución y se llevó el volumen hasta 100 ml con agua purificada.

Para la comparación de la permeación cutánea del cetoprofeno, se realizaron experimentos de difusión estándar con células de difusión de tipo Franz a través de piel de porcino.

Análisis por HPLC

5 Para la cuantificación del cetoprofeno, se usó el procedimiento descrito en C. Valenta, M. Wanka, y J. Heidlas, "Evaluation of novel-soja lecithin formulations for dermal use containing ketoprofen as a model drug", J. Contr. Rel. 63,165-173 (2000).

10 Se realizó el análisis por HPLC (Perkin Elmer, US) consistiendo en un automuestreador automático ISS-200, una bomba y un detector de matriz de diodos UV. Se eluyó la columna (240 mm x 4 mm) empaquetada con Nucleosil 100 - 5C18 a 45 °C con una fase móvil que consistía en acetonitrilo y tampón fosfato, pH 5 (40:60 v/v) a un caudal de 1,0 ml/min. Se estableció la concentración de cetoprofeno comparando el área de pico de la curva desconocida con una curva de calibración estándar. Las soluciones estándar contenían entre 0,052 y 0,0065 mg/ml de cetoprofeno. El análisis de regresión lineal de las áreas de pico dio un coeficiente de correlación de 0,9965. Se retiraron las muestras (20 µl) de la cámara receptora y se inyectaron directamente por el automuestreador.

15

Parámetros

Solución madre: 1,042 mg/ml de metanol
 Columna: Nucleosil C18
 Fase móvil: acetonitrilo/tampón fosfato pH=5 (40:60/ v:v)
 UV-detección $\lambda_{\text{máx}}$: 260 nm
 Caudal: 1,0 ml/min
 Tiempo de retención de aproximadamente 5,5 min

20

Preparación cutánea

Se afeitó piel abdominal porcina y a continuación se preparó con un conjunto de dermatoma (GB 228R, Aesculap) a 1,1 mm. Se almacenó la piel en un congelador a -20 °C hasta su uso. Dos horas antes del experimento, se descongelaron las muestras.

25

Preparación celular de difusión

30 Se realizaron experimentos de difusión estándar usando células de difusión de tipo Franz (PermeGear, EE.UU.) con aproximadamente 1 cm² de área de permeación y piel de porcino. Se llenó el compartimento receptor con 2 ml de tampón fosfato 0,012 M (pH 7,4). Se montó la piel extirpada en la célula, estrato córneo superior, con el lado dérmico hacia el compartimento receptor. Se termostataron las células de difusión a la temperatura de superficie cutánea de 32 °C y se agitaron por barras magnéticas. A intervalos de tiempo definidos (2, 4, 6, 8 y 24 h), se retiró el medio aceptor para su análisis y se reemplazó con medio aceptor recién preparado. Cuando fue necesario, se realizó adicionalmente una dilución adecuada con medio aceptor. Cada cantidad de formulación aplicada era equivalente a 65 mg de cetoprofeno. Se realizaron tres pruebas paralelas para cada producto. Las siguientes tablas y la fig. 1
 35 ilustran los resultados promedio y la desviación estándar de las pruebas.

TABLA 2

Formulación 1 (referencia)				
Horas	Promedio (mg/cm ²)	Desviación estándar	Promedio (%)	Desviación estándar
0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2	3,292	0,392	5,117	0,643
4	5,957	1,564	9,283	2,537
6	8,521	2,508	13,291	4,078
8	10,768	2,689	16,790	4,461
24	22,685	2,756	35,305	4,938

TABLA 3

Formulación 2 (invención)				
Horas	Promedio (mg/cm ²)	Desviación estándar	Promedio (%)	Desviación estándar
0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2	3,988	1,737	6,215	2,735
4	6,948	0,671	10,798	0,984
6	10,243	0,890	15,909	1,110
8	14,550	1,919	22,588	2,629
24	32,460	2,230	50,426	2,630

Los datos de las tablas 2 y 3 muestran claramente que la formulación 2 de la presente invención ha demostrado una permeación mejorada, en particular después de 8 y 24 horas de difusión, donde la cantidad de cetoprofeno permeado de la formulación 2 es aproximadamente un 140 % la cantidad de la formulación 1 de referencia.

Se almacenaron dos muestras de 10 ml de las formulaciones farmacéuticas 1 y 2 a 4 °C para promover la precipitación. Se filtró el precipitado resultante y se pesó después de secarse. La formulación farmacéutica 1 dio 134 mg de precipitado, mientras que la formulación farmacéutica 2 sólo dio 94 mg de precipitado con una reducción de aproximadamente un 30 % p/p.

Ejemplo 2

Las formulaciones farmacéuticas 3 a 7 contenían los ingredientes de la siguiente tabla 2.

TABLA 2

Ingrediente	Formulación				
	3	4	5	6	7
Cetoprofeno (g)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Solutol HS 15(g)	10,0	7,5	7,5	15,0	5,0
Propilenglicol (ml)	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6
Alcohol etílico (ml)	-	-	3,1	3,1	3,1
Alcohol isopropílico (ml)	13,3	13,3	13,3	13,3	13,3
NaH ₂ PO ₄ * H ₂ O (g)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Na ₂ HPO ₄ * 12H ₂ O (g)	0,57	0,57	0,57	0,57	0,57
NaOH 10 N (ml)	3,5	3,5	3,9	3,6	3,6
Aceite de menta (ml)	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Agua purificada (ml)	c.s. a 100				
pH final	7,4	7,4	7,4	7,6	7,4

Las formulaciones farmacéuticas 3 a 7 se sometieron a la misma evaluación de permeación cutánea del ejemplo 1 en comparación con la formulación farmacéutica 1. Los resultados mostraron una mejora de la permeación cutánea de las formulaciones farmacéuticas 3 a 7 con respecto a la formulación farmacéutica 1.

Ejemplo 3

Las formulaciones farmacéuticas 8 a 10 contenían los ingredientes de la siguiente tabla 3.

TABLA 3

Ingrediente	Formulación		
	8	9	10
Cetoprofeno (g)	10,0	10,0	10,0
Solutol HS 15 (g)	7,5	7,5	7,5
Propilenglicol (ml)	9,6	19,8	-
Alcohol etílico (ml)	13,0	-	-
Alcohol isopropílico (ml)	-	-	26,0
NaH ₂ PO ₄ * H ₂ O (g)	0,25	0,25	0,25
Na ₂ HPO ₄ * 12H ₂ O (g)	0,57	0,57	0,57
NaOH 10 N (ml)	2,0	3,9	3,9
Aceite de menta (ml)	0,15	0,15	0,15
Agua purificada (ml)	c.s. a 100		
pH final	7,4	7,4	7,4

Las formulaciones farmacéuticas 8 a 10 se sometieron a la misma evaluación de permeación cutánea del ejemplo 1 en comparación con la formulación farmacéutica 1. Los resultados mostraron una mejora de la permeación cutánea de las formulaciones farmacéuticas 8 a 10 con respecto a la formulación farmacéutica 1.

5

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende (i) cetoprofeno, (ii) al menos un éster de polioxialquileno de un hidroxiácido graso, (iii) al menos un compuesto orgánico sustituido con hidroxilo seleccionado del grupo que consiste en al menos un alcohol, al menos un poliol y mezclas de los mismos, y (iv) agua.
- 5 2. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicho al menos un éster de polioxialquileno de un hidroxiácido graso se obtiene a partir de la esterificación de un hidroxiácido graso que tiene de 8 a 30 átomos de carbono teniendo un polioxialquileno un peso molecular que varía de 200 a 6.000.
3. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque dicho hidroxiácido graso tiene de 14 a 24 átomos de carbono, y dicho polioxialquileno tiene un peso molecular que varía de 400 a 1.500.
- 10 4. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 2 y 3, caracterizada porque dicho hidroxiácido graso es un hidroxiácido graso saturado o insaturado seleccionado del grupo que consiste en ácido hidroxicaprílico, ácido hidroxicáprico, ácido hidroxiláurico, ácido hidroximirístico, ácido hidroxipalmítico, ácido hidroxiesteárico, ácido hidroxiaaraquídico, ácido hidroxibehénico, ácido hidroxilignocérico, ácido hidroximiristoleico, ácido hidroxipalmitoleico, ácido hidroxioleico, ácido hidroxilinoico, ácido hidroxilinoico, ácido hidroxilinoico, ácido hidroxiaaraquidónico, ácido hidroxieicosapentaenoico, ácido hidroxierúico, y ácido hidroxidocosahexaenoico.
- 15 5. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque dicho hidroxiácido graso es un hidroxiácido graso saturado seleccionado del grupo que consiste en ácido hidroxiláurico, ácido hidroximirístico, ácido hidroxipalmítico, ácido hidroxiesteárico, y ácido hidroxiaaraquídico.
- 20 6. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 2 a 5, caracterizada porque dicho polioxialquileno se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol 200 (PEG 200), polietilenglicol 300 (PEG 300), polietilenglicol 400 (PEG 400), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 660 (PEG 660), polietilenglicol 1000 (PEG 1000), polietilenglicol 1500 (PEG 1500), polietilenglicol 3000 (PEG 3000), polietilenglicol 3350 (PEG 3350), polietilenglicol 4000 (PEG 4000), polietilenglicol 6000 (PEG 6000), y mezclas de los mismos.
- 25 7. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizada porque dicho al menos un éster de polioxialquileno de un hidroxiácido graso se selecciona del grupo de Solutol™ HS 15 (hidroxiestearato de polietilenglicol 660), éster poliglicólico de polietilenglicol y ácido 12-hidroxiesteárico, y mezclas de los mismos.
- 30 8. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho al menos un alcohol se selecciona del grupo que comprende etanol, 1-propanol, 2-propanol, y mezcla de los mismos.
9. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho al menos un poliol se selecciona del grupo que comprende glicerol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, y mezclas de los mismos.
- 35 10. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha formulación comprende una cantidad de cetoprofeno que varía de un 2 % a un 15 % (p/v), preferentemente entre un 5 % y un 10 % (p/v), y más preferentemente de aproximadamente un 10 % (p/v).
- 40 11. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha formulación comprende una cantidad de dicho al menos un éster de polioxialquileno de un hidroxiácido graso que varía de un 1 % a un 20 % (p/v), preferentemente de un 2 % a un 15 % (p/v), más preferentemente de un 5 % a un 15 % (p/v), y lo más preferentemente de un aproximadamente 5 % a aproximadamente un 10 % (p/v).
12. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha formulación comprende una cantidad de dicho al menos un alcohol que varía de un 1 % a un 30 % (p/v), preferentemente de un 2 % a un 20 % (p/v).
- 45 13. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha formulación comprende una cantidad de dicho al menos un poliol que varía de un 1 % a un 30 % (p/v), preferentemente de un 2 % a un 20 % (p/v).
- 50 14. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha formulación comprende una mezcla de al menos un alcohol y al menos un poliol, en la que la concentración de dicho al menos un alcohol varía de un 5 % a un 15 % (p/v) y la concentración de dicho al menos un poliol varía de un 5 % a un 15 % (p/v).
15. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicha formulación tiene un valor de pH que varía de 6,5 a 8,5, preferentemente de 7,0 a 8,0.

FIG. 1

