

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 201**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2006 E 06736159 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1858503**

54 Título: **Composiciones de geles tópicos**

30 Prioridad:

03.03.2005 US 658084 P
13.05.2005 US 681102 P
14.06.2005 US 690201 P
24.02.2006 US 361384

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.01.2014

73 Titular/es:

GREEN, MONIQUE RENATA (100.0%)
632 N. 24th Street
East St. Louis, IL 62205, US

72 Inventor/es:

SPANN-WADE, MONIQUE y
WARD, ANTHONY J.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 437 201 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

Composiciones de geles tópicos

Remisión a solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de Estados Unidos Nº 60/658.084, presentada el 3 de marzo de 2005; la solicitud de patente provisional de Estados Unidos Nº 60/681.102, presentada el 13 de mayo de 2005; y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos Nº 60/690.201, presentada el 14 de junio de 2005.

Campo técnico

10 La invención se refiere a composiciones que se pueden utilizar para el tratamiento del dolor como resultado de la estimulación local de nociceptores de la piel, los huesos, las articulaciones, y los músculos y en trastornos cutáneos en los que la inflamación es un componente de la patogénesis. Un ejemplo de dicho trastorno inflamatorio de la piel es la pseudofoliculitis de la barba.

Campo de la invención

15 La patogénesis de una amplia variedad de trastornos cutáneos implica un proceso inflamatorio. Con frecuencia, dichos trastornos suponen que las células inflamatorias (por ejemplo, neutrófilos polimorfonucleares y linfocitos) se infiltran en la piel sin una etiología infecciosa manifiesta o conocida. Los síntomas de las afecciones inflamatorias de la piel por lo general incluyen eritema (enrojecimiento), edema (hinchazón), dolor, prurito, incremento de la temperatura superficial y pérdida de su función.

20 Aunque se han desarrollado una amplia variedad de tratamientos para las afecciones inflamatorias de la piel, ninguno es completamente eficaz o está exento de efectos secundarios adversos. Los tratamientos para diferentes afecciones inflamatorias de la piel por lo general incluyen tratamientos con esteroides tópicos u orales (por ejemplo, para diversos tipos de eccema, acné, y eritema multiforme); luz ultravioleta (por ejemplo, para eccema numular y micosis fungoide); antibióticos, y otros tratamientos antiinflamatorios.

25 Los corticoesteroides tienen la mayor importancia para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel. Los corticoides suaves a medianamente potentes (por ejemplo, derivados no fluorados de la hidrocortisona) se emplean principalmente para el tratamiento de trastornos inflamatorios, alérgicos y pruríticos de la piel. Aunque el tratamiento a corto plazo (unos pocos días o semanas) con esteroides orales es relativamente seguro, el tratamiento a largo plazo (más de 3 meses) puede provocar efectos secundarios no deseables que incluyen el síndrome de Cushing, adelgazamiento de la piel, y una mayor susceptibilidad a infecciones. Además, las mejoras se pueden demorar, tal como con los diversos tratamientos para el acné, que duran varios meses.

30

También hay una variedad de agentes utilizados habitualmente en la práctica médica que son no narcóticos y no esteroideos, pero que sin embargo se pueden utilizar para combatir tanto la inflamación como el dolor. Estos son los salicilatos y también agentes que con frecuencia se denominan fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

35 Ahora hay disponible una variedad de fármacos más modernos. A pesar de que las estructuras químicas de estos agentes más modernos varían mucho, una característica estructural común de muchos de estos compuestos es la presencia de un grupo ácido carboxílico (COOH). Por ejemplo, un grupo de AINE consiste en derivados del ácido propiónico (los denominados "profenos", por ejemplo, ibuprofeno), y otro grupo de AINE consiste en derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina).

40 Los AINE pueden provocar úlceras gástricas y sangrado con su utilización oral a largo plazo. Un objetivo de la administración tópica de AINE es suministrar niveles terapéuticamente eficaces del fármaco en la diana local (por ejemplo, nociceptores y células inflamatorias de la piel) al tiempo que se evita el paso por el estómago y se evita la administración sistémica.

45 Desafortunadamente, los AINE con frecuencia no son bien absorbidos cuando se administran por vía tópica. Aquellas formulaciones tópicas que proporcionan cierta absorción a través de la piel pueden producir una administración sistémica sustancial y con frecuencia no consiguen proporcionar niveles terapéuticos sobre la piel.

Además, la inflamación y el dolor agudos con frecuencia se tratan mediante la administración por vía tópica de un contrairritante. En este aspecto, un agente ampliamente utilizado es el salicilato de metilo, que con frecuencia se aplica a la piel en forma de crema o pomada y que provoca un efecto calmante ligeramente analgésico. No obstante, el salicilato de metilo adolece de la desventaja de que presenta un olor, que en ciertas circunstancias, y para ciertos individuos, puede ser considerado desagradable.

50

La patente de Estados Unidos 4.185.100, titulada "Topical Anti-Inflammatory Drug Therapy", describe un procedimiento de tratamiento tópico de una afección inflamatoria de la piel que comprende la aplicación en la zona afectada de un agente antiinflamatorio no esteroideo y simultáneamente un corticoesteroide antiinflamatorio activo por vía tópica. Estos agentes se aplican en un vehículo tópico dermatológicamente aceptable seleccionado del grupo

constituido por cremas, geles, pomadas, polvos, aerosoles y soluciones adecuadas para la administración por vía tópica.

5 Kyuki y col., "Anti-Inflammatory Effect of Diclofenac-Sodium Ointment (Cream) in Topical Application," Japan J. Pharmacol. 33, 121-132 (1983), describe el efecto antiinflamatorio de un diclofenac sódico. Las pomadas se prepararon con tres tipos de bases: bases lipófilas, en emulsión (crema) y gel y sus efectos antiinflamatorios se compararon. De acuerdo con lo informado por Kyuki y col., la base en crema tiene el efecto más potente.

10 La solicitud de patente EP publicada EP 0151953, titulada "Topical Drug Release System," describe en las páginas 10-11 un sistema de gel de ibuprofeno CARBOPOL[®] que contiene ibuprofeno, propilenglicol, agua, CARBOPOL[®] 940 (polímero del ácido poliacrílico) y diisopropanolamina, como ejemplo ilustrativo de una composición farmacéutica para la absorción percutánea mediante aplicación tópica preparada en dos fases líquidas que contienen fármacos, que se deben mezclar juntas *in situ* justo antes de su utilización para formar un gel supersaturado que contiene los fármacos. La solicitud EPO desvela un sistema de gel no alcohólico para la administración de ibuprofeno por vía tópica.

15 La patente de Estados Unidos 5.093.133, titulada "Method for Percutaneous Delivery of Ibuprofen Using Hydroalcoholic Gel", describe un gel hidroalcohólico que comprende ibuprofeno, una hidroxipropil celulosa o un polímero del ácido poliacrílico, siendo el propilenglicol un principio opcional, pero preferido. La patente además enseña la conveniencia de añadir un agente alcalinizante a la formulación para incrementar la absorción percutánea, la conveniencia de agua, y la utilización del enantiómero S.

20 La patente de Estados Unidos 4.533.546, titulada "Anti-Inflammatory Analgesic Gelled Ointments", de Kishi y col., desvela geles hidroalcohólicos que contienen AINE (por ejemplo, ibuprofeno) que tienen un pH en el intervalo de 7,0 a 9,0. La pomada en gel comprende un compuesto antiinflamatorio del ácido fenilacético, un polímero de carboxivinilo, una amina orgánica soluble en agua (por ejemplo, trietanolamina), y agua en la que la cantidad de amina orgánica es tal que la pomada en gel tiene un pH en el intervalo de 7,0 a 9,0, y preferentemente de 7,3 a 7,8.

25 Los geles tópicos que contienen ibuprofeno se han descrito en la patente de Estados Unidos 6.277.362, Ita, concedida el 21 de agosto de 2001, para el tratamiento de pseudofoliculitis de la barba (PFB). La pseudofoliculitis de la barba un trastorno cutáneo que afecta principalmente a sujetos de pelos rizados que se afeitan. Un cabello rizado tiende a crecer curvándose hacia atrás en dirección a la piel. Durante el transcurso de un solo día de crecimiento, la punta del tallo del cabello se puede volver hacia la piel, presionándola. Puesto que la hojilla deja un borde cortado y afilado en la punta del cabello, el cabello puede penetrar la piel y continuar creciendo hacia el interior.

30 La epidermis (es decir, la capa más externa de la piel) contiene queratinocitos. En respuesta a la penetración (por ejemplo, debida a un cabello), los queratinocitos y otras células residentes de origen no hematopoyético producen diversas citocinas que estimulan la migración de linfocitos T y la expresión de moléculas de adhesión. Como consecuencia, las células inflamatorias (por ejemplo, neutrófilos polimorfonucleares y linfocitos) se infiltran en la piel (procedentes de la dermis), produciendo una protuberancia inflamada en la zona.

35 La PFB generalizada normalmente se caracteriza por protuberancias irritantes, picor, y decoloración de las zonas afectadas. La PFB se convierte en parte de un ciclo acelerado. Las protuberancias están presentes la próxima vez que tenga lugar el afeitado, produciendo el corte de las zonas elevadas y una mayor irritación. Además, las complicaciones de la PFB incluyen celulitis, furunculosis, y cicatrices hipertróficas o queloides. También se puede dar una infección bacteriana secundaria a la PFB.

40 La técnica anterior conocida por los inventores que se refiere al tema de la PFB incluye las siguientes referencias: patente de Estados Unidos 3.981.681, concedida a Mario de la Guayuda, el 21 de septiembre de 1976; patente de Estados Unidos 4.228.163, concedida a William E. Bliss, el 14 de octubre de 1980; patente de Estados Unidos 4.525.344, concedida a Ronald J. Tutsky, el 25 de junio de 1985; patente de Estados Unidos 4.775.530, concedida a Nicholas V. Perricone, el 4 de octubre 1988; y patente de Estados Unidos 5.034.221, concedida a Steven E. Rosen y col., el 23 de julio de 1991.

45 Por lo general, las formulaciones tópicas y en particular las formulaciones en gel se espesan utilizando espesantes poliméricos muy conocidos, tales como los materiales CARBOPOL[®] que son polímeros o copolímeros de ácidos poliacrílicos. La utilización convencional de dichos polímeros como espesantes en formulaciones tópicas requiere que los polímeros se neutralicen con el fin de conseguir el comportamiento espesante adecuado. Así, por ejemplo, Fresno, y col., Eur. J. Pharm. Biopharm.: 54:329-335 (2002), afirma lo siguiente: "Al igual que en el caso de otras resinas CARBOPOL[™], la neutralización de dispersiones Ultrez[™] 10 es esencial para desarrollar las propiedades reológicas y, en consecuencia, las propiedades mecánicas del polímero...". Las formulaciones tópicas que requieren el uso de espesantes poliméricos neutralizados se describen también en la patente de Estados Unidos 5.976.566, Samour, y col., concedida el 2 de noviembre de 1999, y Akbari, y col., Actas del Congreso Mundial de la FIP, Niza, Francia (2002). La patente de Estados Unidos 5.914.322 A desvela formulaciones de AINE que comprenden ácido hialurónico. El documento EP 0 439 344 A2 describe ibuprofeno que contiene geles hidroalcohólicos que comprenden ibuprofeno. No se mencionan agentes queratolíticos. El documento de Estados Unidos 5.976.566 A desvela geles alcohólicos tópicos y geles alcohólicos acuosos que comprenden ibuprofeno u otros AINE y

potenciadores para la penetración en la piel. El documento WO 87/02891 desvela el producto de reacción de un AINE y salicilato de metilo, en concreto un éster de AINE-salicilato de metilo, para administración por vía tópica. A.K. Bansal y col., Indian Journal of Experimental Biology (marzo de 2001), vol. 39, Nº 3, pp 280-283, desvela fármacos de alquiléster para mejorar el administración tópica de ibuprofeno.

- 5 Lo que se necesita en la técnica es una formulación tópica que proporcione la administración de concentraciones eficaces de un fármaco activo para tratar una afección inflamatoria de la piel con propiedades reológicas favorables, una administración sistémica mínima, y una administración dérmica y epidérmica rápidas.

Sumario de la invención

- 10 Se han descubierto nuevas composiciones que, cuando se aplican por vía tópica, proporcionan niveles terapéuticos de un AINE a un individuo con un trastorno inflamatorio local.

De forma sorprendente se ha descubierto que las composiciones de la presente invención tienen una o más propiedades farmacodinámicas ventajosas y proporcionan niveles terapéuticos de AINE para un espectro diverso de trastornos inflamatorios locales. Además, los niveles terapéuticos de AINE se consiguen con una administración sistémica mínima.

- 15 En el presente documento se describe una composición que comprende un profármaco de AINE, un disolvente, y un agente espesante en la que el profármaco de AINE es un alquil éster no sustituido de un AINE de tipo ácido fenilacético y en la que el agente espesante opcionalmente es un agente espesante polimérico.

- 20 También se desvela una composición que comprende un AINE, un disolvente, y al menos un excipiente seleccionado entre espesantes, humectantes, queratolíticos, aceites, emolientes, tensioactivos, conservantes, colorantes, bloqueantes de la luz UV, antioxidantes y perfumes.

- 25 Además se describe un procedimiento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel que comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de un profármaco de AINE, en el que el profármaco de AINE es un alquil éster no sustituido de un AINE de tipo ácido fenilacético y en el que el sujeto es un ser humano, ganado de granja (por ejemplo, ganado vacuno y lechero, ovejas, aves de corral, y cerdos, etc.), o un animal de compañía (perros, gatos, caballos, etc.).

- 30 Una composición de gel alcohólico descrita en el presente documento puede comprender: uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente, uno o más AINE en una cantidad total del 0,001% aproximadamente al 25% aproximadamente, un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, y están presentes uno o más agentes queratolíticos en una concentración total de agente queratolítico del 0,015% aproximadamente al 25% aproximadamente, y en la que el AINE está sustancialmente disuelto en uno o más disolventes alcohólicos.

- 35 Una composición descrita en el presente documento comprende: uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 50% aproximadamente al 70% aproximadamente, uno o más AINE en una cantidad total del 5% aproximadamente y no superior al 25% aproximadamente, y un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 2% aproximadamente, y agua en una cantidad del 0 al 20% aproximadamente.

- 40 La composición de acuerdo con la invención comprende: uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente, uno o más AINE seleccionados entre una sal de ibuprofeno, un ácido libre de ibuprofeno y sus ésteres en una cantidad total del 0,001% aproximadamente al 25% aproximadamente, uno o más agentes queratolíticos que incluyen ácidos α - y β -hidroxílicos y ácidos β -cetocarboxílicos en un total del 0,015% aproximadamente al 25% aproximadamente, y un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, teniendo la composición una viscosidad de 2000 mPa.s aproximadamente a 200.000 mPa.s aproximadamente sin la adición de un agente alcalinizante.

- 45 En una realización, la composición de gel alcohólico comprende al menos un disolvente alcohólico presente en una cantidad total entre el 30% aproximadamente y el 90% aproximadamente, al menos un AINE que tiene un grupo ácido carboxílico, y al menos un espesante polimérico seleccionado del grupo constituido por espesantes de ácido poliacrílico y espesantes de alquilhidroxixelulosa presentes en una cantidad total de espesante del 0,1% aproximadamente al 5% aproximadamente, en la que tras el almacenamiento de la composición, la formación de éster entre el al menos un disolvente alcohólico y el grupo ácido carboxílico es inferior al 0,03% al día aproximadamente.

- 50 En otra realización también se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno inflamatorio local que comprende la aplicación sobre la piel de un sujeto que lo necesite de cualquier composición de la presente invención aceptable por vía tópica.

En otra realización también se proporcionan sistemas de administración (incluyendo dispositivos de almacenamiento) útiles para la administración de cualquiera de las composiciones de la presente invención.

Opcionalmente el trastorno inflamatorio de la piel es pseudofoliculitis de la barba.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los efectos de estabilización de la viscosidad del ácido salicílico con el almacenamiento.

La Figura 2 muestra los efectos de estabilización del pH del ácido salicílico con el almacenamiento.

- 5 La Figura 3 muestra los efectos de estabilización del ácido salicílico con el almacenamiento en forma de representación del pH frente a la viscosidad.

La Figura 4 muestra representaciones del log₁₀P frente a la variación de la viscosidad tras la adición de diversos fármacos activos.

La Figura 5 muestra la absorción percutánea de las presentes composiciones.

- 10 La Figura 6 muestra el cromatograma UV (220 nm) de HPLC después de la inyección de la Fórmula 1a almacenada 3 meses a ~25 °C.

La Figura 7a muestra el espectro de masas ESI positivo para el pico de ibuprofeno.

La Figura 7b muestra el espectro UV para el ibuprofeno.

La Figura 8a muestra el espectro de masas ESI positivo obtenido del profármaco.

- 15 La Figura 8b muestra el espectro UV obtenido del profármaco

La Figura 9 muestra la generación del profármaco con el tiempo de almacenamiento y el efecto positivo del ácido salicílico.

La Figura 10 muestra la generación del profármaco con el tiempo de almacenamiento y el efecto negativo de la adición del agente alcalinizante.

- 20 La Figura 11 muestra la generación del profármaco con el tiempo de almacenamiento y el efecto negativo de la adición del agente alcalinizante - estudio más largo.

La Figura 12 muestra la generación del profármaco con el tiempo de almacenamiento y el efecto de la adición del agente alcalinizante y la concentración de AINE.

- 25 La Figura 13 muestra el efecto del agente queratolítico, el ácido salicílico, sobre la formación del profármaco tras el almacenamiento de la composición 1a.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en este documento, se aplican las siguientes definiciones:

Definiciones

- 30 "%", en referencia a una concentración de un componente de una composición, significa la relación ponderal de un componente con respecto al peso total expresada como porcentaje, a menos que se indique lo contrario.

"Disolvente" significa un disolvente o sistema disolvente en el que se puede solubilizar una parte sustancial de un medicamento activo por vía tópica en las composiciones de la presente invención.

- 35 "Agente alcalinizante" significa un agente conocido en la técnica porque se añade de manera ventajosa a una composición con el fin de incrementar el pH de la composición. Ejemplos no limitantes de dichos agentes alcalinizantes incluyen hidróxido de amonio, sales de metales alcalinotérreos tales como óxido de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de aluminio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, y similares. Otros ejemplos incluyen sales orgánicas básicas tales como alcanolaminas, tales como metanolamina, etanolamina, propanolamina, butanolamina, dimetanolamina, dietanolamina, dipropanolamina, dibutanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, trimetanolamina, tripropanolamina, diisopropanolamina, tributanolamina, aminometilpropanol, N-metilglucamina, tetrahidroxipropil etilendiamina, y similares; alquilaminas tales como metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, dietilamina, dipropilamina, isopropilamina, y similares.

"Trastorno" significa cualquier patología anormal. Un trastorno puede ser hereditario, contagioso, adquirido, inducido (por ejemplo, dermatitis de contacto o inflamación después de incisión quirúrgica), crónico o agudo.

- 45 "Excipientes" significa cualquier material que se combina con un medicamento con el fin de producir una forma farmacéutica del fármaco. Ejemplos no limitantes de excipientes incluyen, por ejemplo, espesantes, humectantes,

queratolíticos, aceites, emolientes, tensioactivos, conservantes, colorantes, bloqueantes de la luz UV, antioxidantes, perfumes, aceites minerales, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.

5 "Agente espesante" significa cualquier agente útil como adyuvante para espesar o dotar de estructura a formulaciones tópicas. Estos agentes imparten estabilidad física y aumento de la viscosidad. Son ejemplos no limitantes de agentes espesantes gomas y polisacáridos naturales, espesantes minerales, aceites, y espesantes poliméricos sintéticos. Adicionalmente, un agente espesante se refiere a uno o más agentes que, en combinación, dan lugar a una viscosidad adecuada para aplicaciones dermatológicas.

10 "Medicamento activo por vía tópica" significa un compuesto farmacéutico o botánico que se puede aplicar a la piel en una composición útil con una actividad que tiene eficacia terapéutica contra una diana local. Los fármacos activos por vía tópica incluyen todos los polimorfos de fármacos, sus hábitos cristalinos, sus profármacos e isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautómeros), enantiómeros, sales, solvatos y sus complejos y los solvatos y complejos de sus sales.

"Dianas locales" significa, a modo de ejemplo, la piel, las articulaciones, los músculos y los ligamentos.

15 "Trastorno inflamatorio local" significa un trastorno en el que un proceso inflamatorio es un componente de un trastorno de una diana local.

20 "Profármaco" significa un derivado químico farmacológicamente inactivo o menos activo de un medicamento activo por vía tópica que se puede convertir en la forma más activa ("fármaco original") mediante una hidrólisis enzimática o química *in vivo*. El profármaco consiste en el fármaco original unido covalentemente a otro compuesto (el "pro-resto"). Como se usa en el presente documento, profármaco no incluye un derivado de AINE formado por esterificación a una función ácido carboxílico de AINE con un radical aciloxialquilo. "Éster de profármaco" se refiere a un profármaco en el que el pro-resto se encuentra unido al fármaco original mediante un enlace éster.

"Cantidad segura y eficaz" significa una cantidad de la composición que es suficiente para proporcionar un tratamiento adecuado de la afección a tratar, pero no es tan elevada como para provocar efectos secundarios no deseables en el usuario.

25 "Sustancialmente libres de agente alcalinizante" significa que la composición no comprende ningún agente alcalinizante distinto de un agente alcalinizante que esté presente como contaminante de otro componente utilizado en la preparación de una composición de este tipo.

30 "Tratamiento" significa tratamiento curativo, paliativo y/o profiláctico. "Tratamiento" no pretende indicar un efecto cuantitativo, sino más bien que se ha producido un efecto beneficioso clínicamente observable. Por ejemplo, el tratamiento profiláctico incluye una situación en la que se administra una composición de la presente invención a un sujeto antes de que los síntomas sean observables y, posteriormente, se presentan los síntomas pero en un grado menor que si no se hubiese producido la administración.

Composición "aceptable por vía tópica" y "dermatológicamente aceptable" significa que, cuando se aplica sobre la piel, no se produce ninguna irritación significativa de la piel en condiciones de uso normales con pacientes tópicos.

35 "Viscosidad" significa la fluidez del líquido tal y como se mide con un viscosímetro Brookfield DV-III Ultra Programmable Rheometer, con un eje #LV4, a 10 rpm.

40 Las composiciones de acuerdo con la presente invención tienen una o más características superiores deseadas en una formulación tópica, en concreto (1) la estabilidad del pH; (2) la estabilidad de la viscosidad; (3) una administración sistémica mínima; (4) una administración rápida de niveles terapéuticos de un fármaco activo por vía tópica sobre la piel; (5) una administración de niveles elevados de fármaco activo por vía tópica sobre la piel; (6) una administración de niveles terapéuticos mantenidos de un fármaco activo por vía tópica durante un período de tiempo prolongado; (7) propiedades reológicas que incrementan la exposición de la piel al fármaco activo por vía tópica (8).

Composiciones de profármaco

45 Los profármacos de AINE se pueden formular en composiciones de manera que se produzca una administración superior del fármaco en dianas locales al tiempo que la administración sistémica sigue siendo mínima. Sin querer estar limitados por la teoría, se cree que la naturaleza hidrófoba de los profármacos AINE permite una administración dérmica superior. Dicha administración va seguida por la liberación del pro-resto mediante enzimas presentes en la piel (por ejemplo, esterases), convirtiendo el profármaco en un fármaco original menos hidrófobo. Este fármaco menos hidrófobo tiene una menor capacidad para difundirse más hacia las regiones más vascularizadas.

50 Un profármaco de un fármaco activo por vía tópica presenta una actividad nula o reducida, pero cuando se administra por vía tópica, el fármaco se convierte en un fármaco que tiene la actividad deseada (el fármaco original). Los ejemplos de profármacos incluyen profármacos AINE, por ejemplo, profármacos AINE de tipo ácido fenilacético. Otros AINE y clases de AINE de ejemplo se describen en otra parte del presente documento. Los expertos en la

materia reconocerán fácilmente una función sobre el fármaco activo por vía tópica que sea útil para su derivación para añadir el pro-resto al AINE mediante un enlace que se pueda procesar en tejidos locales para formar el fármaco original.

5 La selección del pro-resto permite la modulación del momento dipolar, la carga, la velocidad de difusión, y la tasa de escisión hidrolítica para formar el fármaco "original".

10 Los profármacos se pueden formar a partir de un fármaco original, por ejemplo, añadiendo un pro-resto mediante la esterificación de una función ácido carboxílico (por ejemplo, AINE derivados de ácido arilcarboxílico). El hidrógeno del grupo hidroxilo del ácido carboxílico se sustituye, por ejemplo, por alquilo o arilo o carbonilo. Un alquilo puede estar sustituido o no sustituido, por ejemplo, tales como alcoxilalquilo, alcocarbonilalquilo, alcocarbonilaminoalquilo, aminoalquilo, o alquilcarbonilaminoalquilo.

Otros ejemplos de pro-restos son metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, *terc*-butilo, butilo, pentilo, metoxi, *terc*-butoxi, metoxietilo, etoximetilo, metoximetilo, fenilo, carboxietilo, metoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, *terc*-butoxicarbonilaminometilo, metoxicarbonilo, aminometilo, y metilcarbonilo-aminometilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 También se puede producir un profármaco para formar un éster amida o un tioéster.

Un profármaco se puede conformar en un AINE, por ejemplo, mediante la adición de un pro-resto del AINE con la formación de éter en una función hidroxilo en la que el hidrógeno de la función hidroxilo se sustituye por un alcanoiloxialquilo.

20 Un pro-resto también puede estar unido a un AINE mediante la formación de carbonatos, carbamatos, y amidas unidos covalentemente a través del carbono del carbonilo.

25 En el presente documento se describen métodos de preparación de profármacos. Se describen métodos adicionales en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.073.641, la patente de Estados Unidos 5.998.465, la patente de Estados Unidos 5.811.438, la patente de Estados Unidos 6.730.696, la patente de Estados Unidos 6.620.813, la patente de Estados Unidos 6.143.734, la patente de Estados Unidos 5.750.564, la patente de Estados Unidos 5.484.833, la patente de Estados Unidos 5.315.027, la patente de Estados Unidos 4.990.658, la patente de Estados Unidos 4.851.426, la patente de Estados Unidos 4.049.700, y la patente de Estados Unidos 3.228.831.

Los fármacos activos por vía tópica, opcionalmente son poco solubles, prácticamente insolubles en agua, o insolubles en agua.

Opcionalmente, los fármacos activos por vía tópica contienen una función ácido carboxílico y/o una función hidroxilo.

30 Opcionalmente, los fármacos activos por vía tópica contienen una función ácido carboxílico y/o una función hidroxilo y son insolubles en agua o prácticamente insolubles en agua.

Propiedades superiores

35 Ahora es posible preparar composiciones con diferentes propiedades farmacodinámicas mediante la selección del AINE, el pro-resto, y el disolvente. Las composiciones además proporcionan una o más características superiores de la formulación tópica cuando se comparan con el AINE original correspondiente (por ejemplo, el cetoprofeno es el AINE original correspondiente del éster isobutílico del cetoprofeno): (1) unos niveles más elevados de fármaco en la piel o tejido más profundo (por ejemplo, articulaciones o músculos); (2) un nivel más sostenido de un AINE en la piel o tejido más profundo (por ejemplo, articulaciones o músculos), y/o (3) una administración más rápida de un NSAID en la piel o tejido más profundo (por ejemplo, articulaciones o músculos).

40 Además, los ésteres profármaco de AINE se pueden aplicar por vía tópica en una variedad de composiciones. Las composiciones que comprenden dichos profármacos por lo general se pueden preparar para que contengan cantidades superiores de dicho profármaco cuando se comparan con el AINE original correspondiente.

Las composiciones que comprenden los profármacos de AINE son útiles en particular para afecciones en las que es deseable producir rápidamente niveles de un AINE en un sitio diana.

45 Las composiciones que comprenden los profármacos de AINE son útiles en particular para afecciones en las que es deseable conseguir su penetración.

50 Las composiciones que comprenden dichos profármacos pueden tener un contenido reducido en alcohol a una concentración de fármaco determinada cuando se compara con el AINE correspondiente. Dichas composiciones con un contenido reducido en alcohol son útiles para trastornos inflamatorios locales cuando el alcohol es poco deseable (por ejemplo, afecciones en las que están contraindicados los agentes desecantes). Dichas afecciones poco deseables incluyen afecciones en las que no es deseable secar o desecar aún más la piel. Los ejemplos de dichos trastornos útiles en particular para el tratamiento con composiciones con un contenido reducido en alcohol de ésteres profármaco de AINE son la psoriasis y la dermatitis.

Las composiciones de profármacos de AINE pueden ser geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas, microemulsiones y/o liposomas. Los vehículos opcionales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración.

Las composiciones de profármacos de AINE se pueden preparar disolviendo todo o sustancialmente todo el contenido de un profármaco de AINE en un disolvente. Son ejemplos no limitantes de disolventes o sistemas disolventes útiles alcoholes, organogeles, agentes complejantes, ciclodextrinas, liposomas, microsomas, fosfolípidos/copolímeros, y emulsiones de aceite en agua. Las composiciones de profármacos AINE también se pueden preparar sin ninguna adición significativa de disolvente.

Los disolventes tienen un efecto sorprendente sobre la administración del fármaco. Sin estar limitados por la teoría, los inventores creen que los AINE son absorbidos por la piel mediante dos mecanismos diferentes: la difusión desde el disolvente y el transporte simultáneo con el disolvente. Ambos mecanismos compiten con la evaporación del disolvente, especialmente en el caso de disolventes volátiles. No obstante, en las composiciones con un elevado contenido en AINE (por ejemplo, 5% o superior aproximadamente), la absorción del AINE mediante los dos mecanismos se puede acelerar sustancialmente. Se cree que esto produce una administración del fármaco más rápida, unos niveles elevados del fármaco en los sitios diana, y una penetración más profunda. No obstante, la naturaleza más hidrófila de la dermis puede producir una administración sistémica sorprendentemente mínima de los AINE en composiciones que contienen un disolvente alcohólico.

Debido a que los profármacos de AINE por lo general tienen una mayor solubilidad en alcohol cuando se comparan con los AINE correspondientes, es posible preparar una composición dermatológicamente aceptable con un contenido reducido de un disolvente alcohólico (u otro disolvente orgánico).

Formulaciones

En este documento se describe una composición que comprende un profármaco de AINE, un disolvente, y un agente espesante en la que el profármaco de AINE es un alquil éster no sustituido de un AINE de tipo ácido fenilacético y en la que el agente espesante opcionalmente es un agente espesante polimérico (dichos agentes se describen en otras partes del presente documento). Opcionalmente, el agente espesante está presente en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente.

En el presente documento también se describe una composición que comprende un profármaco de AINE, un disolvente, y un agente espesante en la que el profármaco de AINE es un alquil éster no sustituido de un AINE distinto del naproxeno y en la que el agente espesante opcionalmente es un agente espesante polimérico (dichos agentes se describen en otras partes del presente documento).

Además, se describe una composición que comprende un profármaco de AINE, un disolvente, y un agente espesante en la que el profármaco de AINE es del tipo de AINE seleccionado del grupo constituido por AINE de tipo fenilacético, AINE de tipo mefanámico, AINE de tipo oxicam, y AINE de tipo indometacina, y en la que el profármaco de AINE es un alquil éster no sustituido.

También se describe una composición que comprende un alquil éster de C₁-C₃ carbonos no sustituido de un profármaco de AINE, un disolvente, y un agente espesante.

Se describe una composición que comprende un éster profármaco de AINE, un disolvente, y un agente espesante, en la que el profármaco de AINE es un profármaco de ibuprofeno, y en la que el pro-resto es una unión éster (es decir, enlace éster) al AINE y en la que el pro-resto es un amidilo, un tio, y/o un alquilo no sustituido.

En la presente invención, el agente espesante es un agente espesante polimérico (dichos agentes se describen en otras partes del presente documento). Opcionalmente, el agente espesante está presente en una cantidad del 0,5% al 5%.

Además, se describe una composición que comprende un AINE, un profármaco de AINE, un disolvente, y al menos un excipiente tal como un espesante, un humectante, un queratolítico, un aceite, un emoliente, un tensioactivo, un conservante, un colorante, un bloqueante de la luz UV, un antioxidante, o un perfume. Opcionalmente, el profármaco de AINE se puede metabolizar formando el AINE (por ejemplo, co-formulación de flurbiprofeno y éster etílico de flurbiprofeno).

Las composiciones que comprenden un AINE y un profármaco de AINE sorprendentemente tienen efectos beneficiosos sobre trastornos inflamatorios locales. Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que el profármaco de AINE produce una difusión más rápida y una mayor localización que el AINE original correspondiente. El profármaco, después de administrarse sobre el tejido diana, se convierte en el AINE original. Se cree que la conversión al 100% en el AINE original no es instantánea tras su absorción en la piel. Se cree que el profármaco de AINE no es tan activo como el fármaco original en el sitio de acción. El AINE en la composición por lo general proporciona una administración del fármaco más lenta como consecuencia de la menor hidrofobicidad del AINE,

pero proporciona una mayor actividad una vez que se encuentra en su ubicación local. Independientemente del mecanismo, la combinación de profármaco de AINE/AINE produce composiciones no sólo con una administración rápida y sostenida, sino con una mayor concentración local del fármaco activo en los tejidos diana.

5 La co-formulación de un AINE y un profármaco de AINE se puede preparar mediante una etapa de combinación de un AINE, un profármaco de AINE, un disolvente, y opcionalmente uno o más excipientes para formar una composición dermatológicamente aceptable.

Opcionalmente, el disolvente en una composición de profármaco de AINE puede ser un disolvente alcohólico o un disolvente no alcohólico.

10 En el presente documento se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno inflamatorio epidérmico que comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de un profármaco de ibuprofeno, en el que el trastorno inflamatorio epidérmico se selecciona del grupo constituido por psoriasis, foliculitis, PFB, y/o dermatitis. La dermatitis puede ser, por ejemplo, dermatitis de contacto, dermatitis ocupacional adquirida, y similares.

15 Las composiciones del profármaco de AINE anteriormente mencionadas pueden ser geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas, microemulsiones y/o liposomas. Los vehículos opcionales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración.

20 Se ha descubierto que las composiciones del profármaco de AINE pueden ser una composición de organogel y son particularmente útiles para la administración tópica de profármacos de AINE. Uno de esos tipos de organogeles útiles en el presente documento es un organogel de lecitina obtenido al añadir pequeñas cantidades de agua a una solución de lecitina en disolventes orgánicos. Por lo general, los organogeles de lecitina se preparan a temperatura ambiente, por ejemplo, disolviendo lecitina en un disolvente orgánico y añadiendo agua suficiente mientras se agita para obtener el gel con una viscosidad deseada. Antes de la adición de la lecitina, en el disolvente orgánico se pueden disolver uno o más profármacos de AINE.

25 Los disolventes orgánicos útiles incluyen hidrocarburos, éteres, aminas, y ésteres. Opcionalmente, el disolvente orgánico es un éster de ácido graso tal como palmitato de isopropilo o miristato de isopropilo.

30 Opcionalmente, el organogel es un organogel plurónico. Opcionalmente, el tensioactivo plurónico es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. El compuesto plurónico se puede añadir a la solución acuosa (que opcionalmente puede tener un fármaco disuelto en ella) antes de su adición a la solución de disolvente orgánico/lecitina. A modo de ejemplo, los compuestos plurónicos normalmente se incorporan a los organogeles para estabilizar la matriz del gel en la que el componente lecitina no es de alta pureza.

Además, en organogeles, el disolvente orgánico se puede reducir o sustituir con un éster del profármaco de AINE. Esto permite que las composiciones se puedan preparar a una concentración total de AINE más elevada. Dichas composiciones también son útiles para solubilizar un fármaco adicional con una mala solubilidad en agua.

35 Los profármacos de AINE se pueden formular en una composición libre de alcohol del tipo fosfolípidos/copolímero de polioxialquileno-polioxipropileno. Además, la concentración de fosfolípido se puede reducir o sustituir por el profármaco de AINE. Esto proporciona una composición con una concentración útil de profármaco de AINE, una viscosidad útil, al tiempo que no deposita cantidades sustanciales de principios inertes sobre la piel. Por otra parte, para algunos trastornos inflamatorios locales, los fosfolípidos depositados sobre la piel pueden tener un efecto calmante o incluso terapéutico (por ejemplo, quemaduras por exposición a la luz UV).

40 Las emulsiones de aceite en agua (o/w) son composiciones útiles para profármacos de AINE. Dichas composiciones están compuestas de una fase oleosa, una fase acuosa, y un emulsionante. La fase oleosa es un disolvente útil para el profármaco de AINE así como para otros fármacos y/o excipientes hidrófobos. La fase acuosa puede solubilizar de manera ventajosa fármacos y/o excipientes hidrófilos. Opcionalmente, el disolvente del profármaco de AINE se reduce o se sustituye por el profármaco de AINE si es un profármaco de AINE líquido. A modo de ejemplo, los emulsionantes típicos son tensioactivos aniónicos o no iónicos tales como trioleato de polioxietileno 20 sorbitán (polisorbato 85), monolaurato de sorbitán, estearato de sodio de polioxietileno 4 lauril éter, y similares. Las emulsiones de aceite en agua son especialmente beneficiosas para profármacos de AINE debido a que un experto en la materia es capaz de ajustar la relación de aceite/agua para proporcionar una solubilización del fármaco suficiente y, al mismo tiempo, la administración óptima del fármaco (es decir, el movimiento del fármaco desde la formulación hacia la piel).

Procedimientos de tratamiento

55 En el presente documento se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno inflamatorio local que comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de un alquil éster de AINE, siendo el AINE distinto del naproxeno, y siendo el sujeto un mamífero distinto de un roedor.

También se describe un procedimiento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio local que comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de un alquil éster de AINE, siendo el AINE distinto del naproxeno, y siendo el sujeto un ser humano, un animal de granja, o un animal de compañía.

5 El procedimiento de tratamiento de un trastorno epidérmico inflamatorio descrito en el presente documento comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de un profármaco de AINE, siendo dicho profármaco un alquil éster de AINE de tipo ácido fenilacético.

10 También se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno epidérmico inflamatorio que comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de un profármaco de AINE, siendo dicho profármaco un alquil éster de AINE de tipo ácido fenilacético y siendo el sujeto un ser humano, un animal de granja, o un animal de compañía.

También se describe un procedimiento de tratamiento de un trastorno epidérmico inflamatorio que comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de un profármaco de AINE, siendo el profármaco de AINE un alquil éster de 1-3 carbonos de AINE y siendo el sujeto un ser humano, un animal de granja, o un animal de compañía.

15 Opcionalmente, el trastorno inflamatorio local es un trastorno cutáneo y opcionalmente, un trastorno cutáneo epidérmico. Opcionalmente, el trastorno inflamatorio local es psoriasis, foliculitis, PFB, y/o dermatitis.

Geles alcohólicos

En la presente invención también se describen composiciones de geles alcohólicos útiles para la administración de un fármaco activo por vía tópica. Opcionalmente, el fármaco activo por vía tópica es un AINE.

20 Dicha composición puede comprender:

- (1) uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente,
- (2) uno o más fármacos activos por vía tópica en una cantidad total del 0,001% aproximadamente al 25% aproximadamente, y
- (3) un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, en la que el fármaco activo por vía tópica está sustancialmente disuelto en uno o más disolventes alcohólicos.

30 En las presentes composiciones están presentes uno o más agentes queratolíticos que incluyen ácidos α - y β -hidroxicarboxílicos y ácidos β -cetocarboxílicos a una concentración total de agente queratolítico del 0,015% aproximadamente al 25% aproximadamente, o del 0,05% aproximadamente al 10% aproximadamente, o del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, o del 0,05% aproximadamente al 2% aproximadamente. Los agentes queratolíticos útiles en las composiciones de geles alcohólicos de la presente invención se describen con profundidad a continuación en el presente documento.

35 Tal y como se observará con facilidad en los ejemplos del presente documento, de forma sorprendente se ha descubierto que dicho agente queratolítico se puede utilizar en la presente invención a una concentración eficaz para estabilizar la composición con respecto al pH y la viscosidad. Uno de dichos agentes queratolíticos estabilizantes es el ácido salicílico, y una cantidad de ejemplo para estabilizar la viscosidad y/o el pH es del 0,05% aproximadamente al 25% aproximadamente, o del 0,05% aproximadamente al 10% aproximadamente, o del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, o del 0,05% aproximadamente al 2% aproximadamente.

Opcionalmente, el agente queratolítico está presente en una cantidad que estabiliza el pH.

Opcionalmente, el agente queratolítico está presente en una cantidad que estabiliza la viscosidad.

40 Opcionalmente, además de los ácidos α - y β -hidroxicarboxílicos y ácidos β -cetocarboxílicos, se selecciona un agente queratolítico adicional del grupo constituido por sus sales, amidas o ésteres.

Opcionalmente, el agente queratolítico es un salicilato.

45 En una realización, el espesante polimérico es un espesante poliacrílico. Ahora se ha descubierto de forma sorprendente que los geles alcohólicos de la presente invención que comprenden un espesante poliacrílico proporcionan un pH y una viscosidad terapéuticamente beneficiosos, con unos requerimientos reducidos para el agente alcalinizante añadido o que no requieren ninguna etapa de neutralización en el proceso de preparación de la composición. Esto es contrario a las enseñanzas convencionales en la técnica de espesantes poliméricos del ácido poliacrílico. Por ejemplo, véase el boletín técnico de Noveon que indica "un intervalo de pH objetivo entre 3,7-7,7" y "La clave para formular un gel hidroalcohólico con polímeros de CARBOPOL[®] es seleccionar el agente de neutralización correcto. Debido a que la solubilidad de la sal de CARBOPOL[®] varía con niveles crecientes de alcohol, es necesario utilizar agentes de neutralización específicos para mezclas hidroalcohólicas específicas." (Véase Noveon TDS 255, Revisado 12/99).

50 Como se pondrá de manifiesto en los ejemplos del presente documento, en esta invención se proporcionan

composiciones con valores de pH y viscosidad terapéuticamente beneficiosos, al tiempo que tienen un contenido reducido o nulo en agente alcalinizante mediante la selección del disolvente alcohólico y su concentración, fármaco activo y su concentración, espesante poliacrílico y su concentración, y concentración de agua. Sin estar limitados por la teoría, los inventores tienen evidencias que respaldan su teoría de que nuevas interacciones entre un ácido carboxílico del fármaco activo, la carga de un espesante polimérico (por ejemplo, acetato), y las concentraciones del disolvente alcohólico y agua dan por resultado la obtención de propiedades reológicas adecuadas para su administración tópica.

Las composiciones de la presente invención por lo general son ácidas y tienen un pH entre 3,0 aproximadamente y 6,5 aproximadamente, opcionalmente entre 4,0 aproximadamente y 5,5 aproximadamente, u opcionalmente entre 4,3 aproximadamente y 5,0 aproximadamente.

Una composición descrita en el presente documento comprende:

- (1) uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente,
- (2) uno o más fármacos activos por vía tópica en una cantidad total del 0,001% aproximadamente al 25% aproximadamente, y
- (3) un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, estando el fármaco activo por vía tópica sustancialmente disuelto en uno o más disolventes alcohólicos, teniendo la composición una viscosidad de 2000 mPa.s aproximadamente a 50.000 mPa.s aproximadamente sin la adición de un agente de alcalinización.

En una composición descrita comprende:

- (1) uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 50% aproximadamente al 70% aproximadamente,
- (2) un AINE en una cantidad total del 5% aproximadamente hasta no superior al 25% aproximadamente, y
- (3) un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 2% aproximadamente, teniendo la composición una viscosidad de 2000 mPa.s aproximadamente a 50.000 mPa.s aproximadamente sin la adición de un agente de alcalinización.

En otra composición descrita en el presente documento comprende:

- (1) uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente,
- (2) uno o más fármacos activos por vía tópica en una cantidad total del 0,001% aproximadamente al 25% aproximadamente, y
- (3) un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, estando el fármaco activo por vía tópica sustancialmente disuelto en uno o más disolventes alcohólicos, teniendo la composición una viscosidad de 2000 mPa.s aproximadamente a 50.000 mPa.s aproximadamente, y no conteniendo las composiciones agente alcalinizante en una cantidad superior a la necesaria para incrementar el pH de la composición en 2 unidades de pH aproximadamente, u opcionalmente no más de 1 unidad de pH aproximadamente, o 0,5 unidades de pH aproximadamente.

En una realización, una composición comprende un agente alcalinizante a una concentración inferior al 0,5%. En una realización, no se añade agente alcalinizante.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden estar sustancialmente libres de agente alcalinizante. El fármaco es opcionalmente un AINE y opcionalmente un AINE de tipo fenilacético.

Sorprendentemente se ha descubierto que al incrementar la concentración de agua en la composición de la presente invención (en presencia de un fármaco activo) se provoca un descenso acusado de la viscosidad. Esto contrasta con las formulaciones sin el fármaco activo en las que el incremento de agua provoca un incremento de la viscosidad.

Por ejemplo, como se puede observar en uno o más ejemplos del presente documento, una composición que comprende un fármaco activo útil en la presente invención, el 25% de agua aproximadamente, el 50% de isopropanol, y un espesante polimérico tiene una viscosidad poco adecuada para la administración terapéutica eficaz de un fármaco activo. Esto contrasta con composiciones similares que comprenden un fármaco activo útil en la presente invención, menos del 24% de agua y más del 40% de etanol que tienen una viscosidad adecuada.

También se ha descubierto que se puede conseguir una eficacia terapéutica superior cuando las composiciones de gel comprenden menos del 24% de agua aproximadamente y el 40% aproximadamente de un disolvente alcohólico o superior (por ejemplo, del 40% aproximadamente al 80% aproximadamente). Dichas composiciones, aplicadas una o dos veces al día a pacientes con PFB se muestran eficaces. Esto es particularmente notable debido a que los sujetos a estudio incluían personas que tenían síntomas crónicos que no respondían a otros tratamientos.

En una composición descrita en el presente documento comprende:

- (1) uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente,
- (2) uno o más AINE en una cantidad total de AINE del 0,001% aproximadamente hasta no superior al 25%

aproximadamente, y

(3) un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente,

(4) agua en una cantidad entre el 0 y el 30% aproximadamente.

Opcionalmente, el agua está en una cantidad entre el 0% aproximadamente y el 20% aproximadamente.

5 En otra composición descrita en el presente documento comprende:

(1) uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente,

(2) uno o más AINE en una cantidad total de AINE del 1% aproximadamente hasta no superior al 25% aproximadamente, y

(3) un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente,

10 (4) agua en una cantidad entre el 0% y el 20% aproximadamente.

En una composición descrita en el presente documento comprende: un éster profármaco de AINE de tipo fenilacético, un disolvente, y un agente espesante en el que el pro-resto es un amidilo, un tio, o alquilo no sustituido.

15 En otra composición descrita en el presente documento comprende un profármaco de AINE, un disolvente, y al menos un excipiente que es un espesante, un humectante, un queratolítico, un aceite, un emoliente, un tensioactivo, un conservante, un colorante, un bloqueante de la luz UV, un antioxidante, o un perfume, en la que el profármaco de AINE es un alquil éster no sustituido de un AINE distinto al naproxeno.

Opcionalmente, las composiciones anteriormente mencionadas contienen un humectante.

20 Una composición de gel alcohólico puede comprender uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente, un AINE en una cantidad total del 0,001% aproximadamente al 25% aproximadamente, y un espesante poliacrílico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, en la que están presentes uno o más agentes queratolíticos en una concentración total de agente queratolítico del 0,015% aproximadamente al 25% aproximadamente, y en la que el AINE está sustancialmente disuelto en uno o más disolventes alcohólicos.

25 En una composición descrita en el presente documento comprende una composición de gel alcohólico que comprende al menos un disolvente alcohólico presente en una cantidad total entre el 30% aproximadamente y el 90% aproximadamente, al menos un AINE que tiene un grupo ácido carboxílico, y al menos un espesante polimérico seleccionado del grupo constituido por espesantes del ácido poliacrílico y espesantes de alquilhidroxixelulosa presentes en una cantidad total de espesante del 0,1% aproximadamente al 5% aproximadamente, en la que tras el almacenamiento de la composición la formación de ésteres entre el al menos un disolvente alcohólico y el grupo

30 ácido carboxílico es inferior al 0,03% aproximadamente al día. Opcionalmente el pH de la composición es superior a 5,0. Opcionalmente, la composición además comprende un agente queratolítico (por ejemplo, un salicilato) en una cantidad que inhibe la formación de ésteres (es decir, la formación de profármaco). Opcionalmente, el disolvente alcohólico es un alcohol ramificado o un alcohol con cuatro o más carbonos.

35 Una composición de gel alcohólico descrita en el presente documento comprende al menos un disolvente alcohólico presente en una cantidad total entre el 30% aproximadamente y el 90% aproximadamente, al menos un AINE que tiene un grupo ácido carboxílico, y al menos un espesante polimérico seleccionado del grupo constituido por espesantes del ácido poliacrílico y espesantes de alquilhidroxixelulosa presentes en una cantidad total de espesante del 0,1% aproximadamente al 5% aproximadamente, en el que tras el almacenamiento de la composición, la formación de ésteres entre el al menos un disolvente alcohólico y el grupo ácido carboxílico es superior al 0,03%

40 aproximadamente al día. Opcionalmente el pH de la composición es superior a 5,0. Opcionalmente, el disolvente alcohólico es una cadena lineal de tres o menos carbonos.

45 Como resultará fácilmente evidente de los ejemplos del presente documento, cuando el fármaco activo tiene un grupo ácido carboxílico y cuando el disolvente alcohólico es un alcohol lineal C₁-C₃ (por ejemplo, metanol, etanol, o propanol), el disolvente alcohólico y el grupo ácido carboxílico reaccionan a gran velocidad tras el almacenamiento de la composición formando un éster.

Cuando el fármaco activo tiene un ácido carboxílico y cuando el disolvente alcohólico es un alcohol ramificado o un alcohol con cuatro o más carbonos, la velocidad de formación del éster entre el disolvente alcohólico y el grupo ácido carboxílico tras su almacenamiento está inhibida en comparación con un alcohol C₁-C₃ de cadena lineal.

50 El agente queratolítico como se ha definido anteriormente opcionalmente se puede utilizar en la presente invención a una concentración eficaz para incrementar la velocidad de esterificación del fármaco activo. Un agente queratolítico para este propósito es el ácido salicílico a una concentración del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, o del 0,05% aproximadamente al 2,5% aproximadamente, o del 0,1% aproximadamente al 1,5 aproximadamente o del 0,1% aproximadamente al 1% aproximadamente.

55 Además, cuando el fármaco activo tiene un grupo ácido carboxílico, el incremento del pH de la composición reduce la velocidad de formación de un éster entre el disolvente alcohólico y el grupo ácido carboxílico tras su

almacenamiento. La reducción del pH incrementa la velocidad de esterificación. Un pH que estimula la velocidad de esterificación es de 3,5 aproximadamente a 5,0 aproximadamente. Un pH que inhibe la velocidad de esterificación es por encima de 5 aproximadamente o 6 aproximadamente o 7 aproximadamente.

5 Además como también será fácilmente evidente de los ejemplos del presente documento, la reducción de la concentración de agua produce un incremento en la formación del profármaco tras el almacenamiento de una composición de gel de la presente invención cuando el fármaco activo tiene un grupo ácido carboxílico y el disolvente alcohólico es un alcohol C₁-C₃ de cadena lineal. Una concentración de agua que estimula la velocidad de esterificación está por debajo del 24% aproximadamente, o por debajo del 20% aproximadamente, o por debajo del 17% aproximadamente. Una concentración de agua que inhibe la velocidad de esterificación está en el 24% aproximadamente o superior, o superior al 30% aproximadamente, o superior al 40% aproximadamente.

10 Como también será fácilmente evidente de los ejemplos del presente documento, ahora se pueden preparar las composiciones para que comprendan un disolvente alcohólico aceptable por vía tópica, un fármaco activo por vía tópica que tenga un grupo ácido carboxílico, un profármaco con la estructura química equivalente a la formada mediante la esterificación del fármaco activo con el disolvente alcohólico, y un espesante polimérico, en las que el fármaco y el profármaco estén a concentraciones tales que tras su almacenamiento durante seis meses a temperatura ambiente cada una de dichas concentraciones se mantiene en el 80% aproximadamente o 90% aproximadamente.

Las composiciones de geles alcohólicos desveladas en el presente documento más arriba opcionalmente comprenden además uno, dos, tres, o cuatro de los siguientes:

- 20 Glicerina (del 0,1% aproximadamente al 15%)
 Pantenol (del 0,1% aproximadamente al 15%)
 Polisorbato (del 0,1% aproximadamente al 15%)
 Humectante (del 0,1% aproximadamente al 20% aproximadamente)

Propiedades superiores

25 Sin querer estar limitados por la teoría, los inventores creen que las presentes composiciones proporcionan un tratamiento particularmente eficaz para trastornos inflamatorios locales debido a las acciones simultáneas de un fármaco activo por vía tópica, un espesante polimérico, un disolvente alcohólico, un agente queratolítico como se ha definido anteriormente y, opcionalmente, agua.

30 El fármaco activo se solubiliza en el disolvente alcohólico y es capaz de difundir parcialmente a través de la epidermis hidrófoba. Las evidencias de la difusión se demuestran no sólo mediante los ensayos de difusión desvelados en el presente documento, sino por una ausencia visual del fármaco sobre la superficie de la piel después de que el gel haya penetrado en la piel y/o se haya secado (es decir, ausencia de "ceniza"). Además, en algunas realizaciones de la presente invención se utiliza un profármaco con mayor hidrofobicidad (con respecto a su metabolito activo). Los inventores han descubierto que dicha mayor hidrofobicidad permite incrementar la administración directa del fármaco a través de la apertura del folículo hacia una diana terapéutica específica (es decir, el revestimiento epidérmico del poro folicular). En algunos trastornos inflamatorios de la piel tales como la PFB, este es un sitio habitual de lesiones.

35 Las propiedades como gel de la composición permiten la administración de un mayor volumen de composición (es decir, aplicado con mayor densidad), especialmente cuando se compara con formulaciones líquidas. Esto proporciona dosis superiores del fármaco activo por vía tópica.

Cada componente de la composición retrasa la evaporación del alcohol, permitiendo un período prolongado para que el AINE se pueda absorber en la piel después de su aplicación. Esto es una mejora sobre formulaciones que se evaporan rápidamente dejando mayores cantidades de AINE seco sobre la superficie de la piel.

45 Una composición descrita en el presente documento contiene una concentración relativamente elevada de al menos un AINE ("composiciones con un elevado contenido en AINE"). Por ejemplo, una composición puede comprender del 1% aproximadamente al 20% aproximadamente, tal como el 2% aproximadamente o el 5% aproximadamente, o el 10% aproximadamente, o el 15% aproximadamente.

50 Una composición con un elevado contenido en AINE, cuando el AINE es prácticamente insoluble o muy poco soluble en agua, contiene una concentración elevada de alcohol, por ejemplo, del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente o, por ejemplo, más del 20% aproximadamente, o más del 40% aproximadamente, o más del 60% aproximadamente.

A modo de ejemplo, una concentración del 15% de un AINE de tipo derivado del ácido propiónico se puede formular en una composición alcohólica al 60%.

55 Los inventores han descubierto que las composiciones que comprenden una concentración del 5% aproximadamente al 20% aproximadamente de un AINE de tipo derivado del ácido propiónico y alcohol a una

concentración del 20% aproximadamente al 60% aproximadamente tienen un perfil farmacodinámico sorprendentemente útil.

5 El agente queratolítico retira las células muertas de la epidermis incluidas las regiones en torno a los folículos pilosos, las glándulas sebáceas, y las glándulas sudoríparas, mejorando aún más la difusión del fármaco activo transportado en el disolvente alcohólico.

El humectante opcional arrastra agua hacia la epidermis, los folículos, y las glándulas y provoca que se abran. Esta acción simultánea facilita la difusión del fármaco activo hacia las dianas terapéuticas en la piel.

10 La acción de un agente queratolítico y/o un humectante en la composición de la presente invención es especialmente beneficiosa en la PFB, en la que el folículo piloso es el lugar de la lesión cutánea y, por tanto, una diana terapéutica.

Métodos de tratamiento

15 Las composiciones de geles alcohólicos anteriormente mencionadas son útiles para el tratamiento de sujetos afectados por un trastorno inflamatorio local mediante aplicación tópica. Un trastorno inflamatorio local puede ser, por ejemplo, un trastorno cutáneo. Otros ejemplos de trastornos que se pueden tratar convenientemente con las composiciones de la presente invención se exponen en el presente documento a continuación.

Un sujeto con PFB se puede tratar mediante la aplicación tópica de un gel alcohólico que comprende un AINE, un disolvente alcohólico, y un espesante polimérico.

20 A continuación se describe un procedimiento de tratamiento de un sujeto que comprende la administración por vía tópica a un sujeto que lo necesite de una composición que comprende un éster profármaco de AINE de tipo fenilacético, un disolvente, y un agente espesante en el que el pro-resto es un amidilo, un tio, o un alquilo no sustituido y en el que el sujeto tiene una afección seleccionada entre psoriasis, foliculitis, eccema y dermatitis.

Fármacos activos por vía tópica

25 En el presente documento se describen, entre otros, uno o más fármacos activos por vía tópica. Los ejemplos de fármacos activos por vía tópica incluyen antiinflamatorios (AINE) y salicilatos. A pesar de que algunos expertos pueden clasificar los salicilatos como AINE, tal y como se utiliza en el presente documento, el término AINE no incluye los salicilatos. Por consiguiente, como se utiliza en el presente documento, salicilatos significa un ácido salicílico o un derivado del ácido salicílico no AINE, tal como salicilato de metilo, salicilato de sodio, salicilato de trifluoroetilo, diflunisal, etc.

30 Los fármacos activos por vía tópica también se pueden seleccionar entre analgésicos, agentes antibacterianos, agentes anti-arrugas, antihistamínicos, agentes antifúngicos, anestésicos, corticoesteroides, glucocorticoides, antivíricos (por ejemplo, anti-herpéticos), y compuestos antialérgicos. En la descripción del presente documento, la frase "el fármaco activo" y similares se utilizan para referirse a la frase más pesada "el uno o más fármacos activos".

El uno o más fármacos activos utilizados en la presente invención se seleccionan entre una sal de ibuprofeno, ácido libre de ibuprofeno, y sus ésteres.

35 En una realización, el éster se forma mediante la reacción de un fármaco activo de la presente invención y el disolvente alcohólico.

40 En una realización, el fármaco activo está presente en las composiciones de la presente invención en una cantidad total de fármaco activo del 0,001% aproximadamente al 20% aproximadamente de la composición total, opcionalmente del 0,5% al 20% aproximadamente, o del 5% aproximadamente al 20% aproximadamente, o del 10% aproximadamente al 20% aproximadamente.

Opcionalmente, el fármaco activo está sustancialmente disuelto en el disolvente alcohólico, a modo de ejemplo, disuelto en un 90% aproximadamente.

Disolvente alcohólico

45 Las composiciones de geles alcohólicos de la presente invención comprenden, entre otros, uno o más disolventes alcohólicos.

50 Los disolventes alcohólicos de la presente invención se seleccionan entre alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos aceptables por vía tópica. Los disolventes alcohólicos de la presente invención pueden estar presentes en una cantidad total de alcohol del 30% aproximadamente al 80% aproximadamente, opcionalmente del 40% aproximadamente al 70% aproximadamente, u opcionalmente del 50% aproximadamente al 65% aproximadamente.

Dichos disolventes alcohólicos son muy conocidos en la técnica. Pueden ser de cadena lineal o ramificada y pueden

contener desde uno hasta 14 átomos de carbono aproximadamente. Pueden ser alquilalcoholes sustituidos o no sustituidos. Estos incluyen, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, alcohol miristoílico, propilenglicol, glicerina y derivados de alquil glicerol.

- 5 Opcionalmente, el disolvente alcohólico es etanol, alcohol isopropílico, propilenglicol, glicerina, alcohol miristoílico, y sus mezclas. Opcionalmente, el disolvente alcohólico es etanol. La presente invención comprende, entre otros, uno o más espesantes poliméricos. En la descripción del presente documento, la expresión "el espesante polimérico" y similares se utilizan para referirse a la expresión menos manejable "el uno o más espesantes poliméricos".

Espesantes poliméricos

- 10 En una realización de la presente invención, el espesante polimérico comprende un homo- o copolímero que tiene grupos laterales disociables sobre el polímero, tales como grupos ácido acético.

- 15 Opcionalmente, el polímero es un polímero (o copolímero) de ácidos poliacrílicos, tales como aquellos vendidos bajo la marca Carbopol® (Noveon); copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero), como los disponibles como Lutrol®, y similares. Las resinas de tipo CARBOPOL®, tales como Carbopol® y PEMULEN® (Noveon), son polímeros del ácido acrílico, reticulados con éteres de polialqueno o divinilglicol. Los polímeros de tipo CARBOPOL® son polvos floculados con un tamaño medio de partícula de 0,2 micrómetros de diámetro aproximadamente. Son ejemplos no limitantes de polímeros Carbopol® Carbopol® Ultrez™ 10, Carbopol® Ultrez™ 20, CARBOPOL® ETD™ 2020 y Carbopol® ETD™ 2001.

- 20 Otras clases de polímeros útiles de acuerdo con la presente invención son el carboxivinilo, poliacrilamidas, polisacáridos, gomas naturales (por ejemplo, goma de xantano), polivinilsulfonatos, polialquilsulfonas y polivinilalcoholes, o sus mezclas.

Otras clases de polímeros útiles de acuerdo con la presente invención son materiales de alquilhidroxixelulosa, tales como Klucel®, disponible en el mercado en Hercules (Wilmington, DE).

Ejemplos no limitantes de alquilhidroxixelulas útiles en la presente invención incluyen carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa de sodio.

- 25 Ejemplos no limitantes de gomas útiles en la presente invención incluyen goma de xantano, carragenano sódico, alginato sódico, hidroxipropil guar, goma arábica (acacia), y goma de tragacanto.

El espesante polimérico puede estar presente en la composición de la presente invención en una cantidad total de espesante del 0,1% aproximadamente al 5% aproximadamente de las composiciones totales, opcionalmente del 0,5% al 5% aproximadamente, o del 1,5% aproximadamente al 3% aproximadamente del componente espesante.

- 30 Agentes queratolíticos

- La composición de la presente invención incluye uno o más agentes queratolíticos. Los agentes queratolíticos utilizados de acuerdo con la invención se seleccionan entre ácidos α - y β hidroxicarboxílicos y ácidos β -cetocarboxílicos y, además de estos, se pueden seleccionar entre sus sales, amidas o ésteres. Más en particular, son ejemplos no limitantes de α -hidroxiácidos el ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido mandélico y, en general, los ácidos de frutas. Son ejemplos no limitantes de β -hidroxiácidos el ácido salicílico.

El agente queratolítico utilizado además de los ácidos descritos anteriormente también se puede seleccionar entre retinoides (ácido retinoico o retinol) y sus derivados, peróxido de benzoilo, urea, ácido bórico, alantoína (por ejemplo glioxildiureida o 5-ureidohidantoína) sulfurada, resorcinol, y hexaclorofeno.

- 40 Humectantes

- Opcionalmente, las composiciones de la presente invención comprenden al menos un humectante. Los humectantes útiles de acuerdo con la presente invención son compuestos higroscópicos que promueven la retención de agua. Son ejemplos no limitantes de dichos compuestos los alcoholes polihidroxílicos (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, polipropilenglicol, manitol y sorbitol, y similares) y polioles, tales como los polietilenglicoles, fructosa, glucosa, ácido láctico, 1,3-butilenglicol, gluten de trigo; *Macrocystis pyrifera*; *Ceratonia silaqual*; hespridin metil chalocona; dipéptido-2; tetrapéptido-3 de palmitoilo; pentapéptidos de palmitoilo y pantenoles.

Opcionalmente, en la composición se pueden incluir uno o más humectantes en una cantidad total de humectante del 0,1% aproximadamente al 20% aproximadamente, o del 0,5% aproximadamente al 10% aproximadamente, o del 1% aproximadamente al 5% aproximadamente.

- 50 Viscosidad y pH

Los valores de viscosidad que son útiles y deseables de acuerdo con la presente invención varían en función de la indicación a tratar. Por ejemplo, allí donde son deseables unos amplios niveles de cobertura (es decir, grandes

zonas de la piel) o menores niveles de aplicación del fármaco, es ventajosa una composición menos viscosa. Las composiciones menos viscosas son de 2.000 mPa.s aproximadamente a 50.000 mPa.s aproximadamente, o de 2.000 mPa.s aproximadamente a 25.000 mPa.s aproximadamente, o de 2.000 mPa.s aproximadamente a 10.000 mPa.s aproximadamente, o de 5.000 mPa.s aproximadamente a 15.000 mPa.s aproximadamente. Dichas composiciones menos viscosas facilitan el reparto de la composición aplicada.

5 Cuando se desean niveles de cobertura más restringidos o mayores niveles de aplicación del fármaco, es ventajosa una composición más viscosa. Las composiciones más viscosas son de 20.000 mPa.s aproximadamente a 200.000 mPa.s aproximadamente o de 50.000 mPa.s aproximadamente a 100.000 mPa.s aproximadamente. El experto en la materia será capaz de incrementar fácilmente la viscosidad de las presentes composiciones, por ejemplo, incrementando la concentración del espesante polimérico.

10 También se ha descubierto que dichas composiciones son relativamente resistentes a cambios en la viscosidad tras la adición del agente alcalinizante; por ejemplo, un cambio en la viscosidad inferior al 50% aproximadamente por unidad de pH que la composición que se alcaliniza, o inferior al 25% aproximadamente, o inferior al 15% aproximadamente.

15 Componentes opcionales

Las composiciones de la presente invención también pueden contener componentes opcionales que por lo general se utilizan en formulaciones tópicas farmacéuticas y/o cosméticas. Estos materiales, tales como disolventes, aceites, emolientes, tensioactivos, conservantes, colorantes, bloqueantes de la luz UV, y perfumes son muy conocidos en la técnica y se utilizan en las presentes composiciones a sus niveles convencionales establecidos en la técnica para sus efectos establecidos en la técnica.

Opcionalmente, en otras realizaciones, es ventajoso añadir antioxidantes a las composiciones de la invención. Los antioxidantes se seleccionan de forma ventajosa del grupo constituido por aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados; imidazoles, (por ejemplo, ácido urocánico) y sus derivados; péptidos, tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo, anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo, α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo, ácido dihidrolipoico); aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, gamma-linoleilo, colesterilo y glicerilo) y sus sales; tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de diestearilo, ácido tioldipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) y compuestos de sulfoximina (por ejemplo, butionina sulfoximinas, homocisteína sulfoximina, butionina sulfonas, penta-, hexa-, heptationina sulfoximina) en dosis muy bajas toleradas (por ejemplo, de pmol a $\mu\text{mol/kg}$), y también agentes quelantes (metálicos) (por ejemplo, ácidos α -hidroxi grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados; ácidos grasos insaturados y sus derivados (por ejemplo, ácido gamma-linolénico, ácido linoleico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, la vitamina C y sus derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbil-Mg, acetato de ascorbilo), tocoferoles y sus derivados (por ejemplo, acetato de vitamina E), la vitamina A y sus derivados (palmitato de vitamina A), y benzoato de coniferilo de resina de benzoína, ácido rutínico y sus derivados; α -glucosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguaiácico, ácido nordihidroguaiarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y sus derivados; manosa y sus derivados; cinc y sus derivados (por ejemplo, ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (por ejemplo, selenometionina), estilbenos y sus derivados; (por ejemplo, óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno); y los derivados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de dichos principios activos que son adecuados de acuerdo con la invención.

45 La cantidad de antioxidantes (uno o más compuestos) en las composiciones está en una cantidad entre el 0,001% aproximadamente y el 30% aproximadamente, o entre el 0,05% aproximadamente y el 20% aproximadamente, o entre el 1% aproximadamente y el 10% aproximadamente.

Si como antioxidante o antioxidantes se utilizan la vitamina E y/o sus derivados, sus respectivas concentraciones se seleccionan de forma ventajosa en el intervalo del 0,001% aproximadamente al 10% aproximadamente.

50 Si como antioxidante o antioxidantes se utilizan la vitamina A o derivados de la vitamina A, o carotenos o sus derivados, sus respectivas concentraciones se seleccionan de forma ventajosa en el intervalo del 0,001% aproximadamente al 10% aproximadamente.

Las composiciones también pueden contener aceites, por lo general a niveles entre el 0% aproximadamente y el 5% aproximadamente de la composición. Los aceites pueden estar presentes por sus efectos emolientes o se pueden utilizar como parte de una composición de emulsión de aceite/agua. Los aceites que se pueden utilizar en la presente invención por lo general son parcialmente o poco solubles en alcoholes C₈ o superiores. Los ejemplos de dichos aceites incluyen aceites minerales, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de girasol, aceite de silicona, aceite de oliva, dimeticona, ciclometicona, triglicéridos. La dimeticona es particularmente preferida.

5 En las composiciones de la presente invención se pueden incluir emolientes, por lo general a niveles entre el 0% aproximadamente y el 5% aproximadamente, con el fin de potenciar tanto las propiedades de formulación de las composiciones (por ejemplo, la capacidad para aplicar la composición suavemente sobre la piel), como para proporcionar una sensación deseable sobre la piel. Los ejemplos de dichos emolientes incluyen materiales de silicona, tales como dimeticonas (tanto cíclicas como lineales), derivados de pantetina (tales como pantenol, ácido pantoténico, panteteína, y pantetina), y alantoína.

10 Las composiciones de la presente invención también pueden contener tensioactivos que por lo general actúan mejorando las propiedades de formulación de las composiciones. Normalmente, los tensioactivos se incluyen a una concentración entre el 0% aproximadamente y el 5% aproximadamente de la composición. Los tensioactivos no iónicos por lo general son los utilizados en la presente invención, siendo preferidos los ésteres de sorbitol de ácidos grasos y alquil polietoxilatos (por ejemplo, (EO)₄₋₅₀ C₈-C₁₈). Ejemplos de tensioactivos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen polisorbato 20 y polisorbato 80, encontrándose ambos disponibles en el mercado.

15 Opcionalmente, realizaciones de la presente invención además comprenden un agente para la absorción de la luz UV tal como compuestos aromáticos singulares (monoméricos) y/o pigmentos reflectantes tales como metoxicinamato de octilo (PARSOL[®] MCX), benzofenona-3 (oxibenzona) y octil dimetil PABA.

20 La composición de la invención además puede comprender potenciadores de la penetración para mejorar la administración transepidérmica o percutánea del fármaco. Potenciadores de la penetración adecuados para la presente invención incluyen terpenos, alcoholes de terpeno, aceites esenciales, tensioactivos, y similares. Algunos ejemplos de este tipo incluyen d-limoneno, terpinen-4-ol, mentona, 1,8-cineol, 1-pineno, α -terpineol, carveol, carvona, pulegona, eucaliptol, aceite de menta, ésteres de sorbitán, polisorbatos, lauril sulfato de sodio, y similares.

Composiciones con otros disolventes

25 En el presente documento también se describen composiciones libres de alcohol o con un contenido reducido en alcohol útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel. La composición puede comprender un AINE poco soluble en agua o prácticamente insoluble en agua formulado en ausencia de alcohol. Una de esas composiciones es un organogel, por ejemplo, un organogel de lecitina obtenido al añadir pequeñas cantidades de agua a una solución de lecitina en disolventes orgánicos. En el disolvente orgánico se pueden disolver uno o más AINE.

30 Los disolventes orgánicos útiles en el presente documento incluyen, como ejemplos no limitantes, hidrocarburos, éteres, aminas, y ésteres. Opcionalmente, el disolvente orgánico es un éster de ácido graso tal como palmitato de isopropilo o miristato de isopropilo. Opcionalmente, el organogel de la presente invención es un organogel plurónico. Además, se ha descubierto que los AINE de la presente invención se pueden formular en una composición libre de alcohol en una composición de fosfolípidos/copolímero de polioxietileno-polioxipropileno. Esto proporciona una composición con una concentración útil de un AINE, una viscosidad útil, y que sin embargo no deposita cantidades sustanciales de principios inertes sobre la piel. Por otra parte, en algunos de los trastornos inflamatorios locales, los fosfolípidos depositados sobre la piel pueden tener un efecto calmante o incluso terapéutico (por ejemplo, quemaduras por exposición a rayos UV).

40 Las emulsiones de aceite en agua (o/w) son composiciones útiles para los AINE. La fase oleosa es un disolvente útil para el AINE así como para otros fármacos y/o excipientes hidrófobos. La fase oleosa puede solubilizar de manera ventajosa fármacos y/o excipientes hidrófilos. La fase acuosa puede solubilizar de manera ventajosa fármacos y/o excipientes hidrófilos. Las emulsiones de aceite en agua son especialmente beneficiosas para los AINE puesto que el experto en la materia será capaz de ajustar la relación de aceite/agua para proporcionar una solubilización suficiente del fármaco y, al mismo tiempo, la administración óptima del fármaco (es decir, el movimiento del fármaco desde la formulación hacia la piel).

Formulaciones para PFB

45 Se describe un procedimiento para el tratamiento de la PFB que comprende la aplicación sobre la piel de un sujeto que lo necesite, de una composición que comprende uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 10% aproximadamente al 90% aproximadamente, uno o más AINE en una cantidad total del 0,001% aproximadamente al 25% aproximadamente, y un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente.

50 Se describe otro procedimiento de tratamiento de la PFB que comprende la aplicación sobre la piel de un sujeto que lo necesite, de una composición que comprende uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 30% aproximadamente al 70% aproximadamente, uno o más AINE en una cantidad total del 1% aproximadamente hasta menos del 25% aproximadamente, y un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente.

55 Se describe otro procedimiento de tratamiento de la PFB que comprende la aplicación sobre la piel de un sujeto que lo necesite, de una composición que comprende uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 30% aproximadamente al 70% aproximadamente, uno o más AINE en una cantidad total del 5% aproximadamente hasta

menos del 25% aproximadamente, un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% aproximadamente al 5% aproximadamente, y están presentes uno o más agentes queratolíticos en una concentración total de agente queratolítico del 0,015% aproximadamente al 25% aproximadamente, y en el que el AINE se disuelve sustancialmente en uno o más disolventes alcohólicos.

- 5 Se describe otro procedimiento de tratamiento de la PFB que comprende la aplicación sobre la piel de un sujeto que lo necesite de una composición que comprende un profármaco de AINE. Dicha composición se puede preparar combinando el profármaco de AINE con un excipiente dermatológicamente aceptable.

Trastornos inflamatorios locales

- 10 La presente invención es útil para el tratamiento de un sujeto con un trastorno inflamatorio local tal como la piel, las articulaciones, los músculos, y los ligamentos.

15 Los ejemplos de trastornos inflamatorios de la piel que se pueden tratar de forma eficaz son trastornos de la epidermis y la dermis. Ejemplos no limitantes de dichos trastornos incluyen eczema y afecciones relacionadas; picaduras de insectos; eritrodermia; micosis fungoide y afecciones relacionadas; pioderma gangrenoso, eritema multiforme, rosácea, onicomycosis; acné, forúnculos, y afecciones relacionadas; daño por la luz UV; psoriasis; foliculitis y afecciones relacionadas tales como uñas que se encarnan en los dedos; acné queiloideo y forúnculos.

Son ejemplos no limitantes de eccema útiles para el tratamiento eccema atópico, acrodermatitis continua, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, eczema dishidrótico o pomfólix, líquen simple crónico, eczema numular, dermatitis seborreica y eczema de estasis.

- 20 Son ejemplos no limitantes de foliculitis útiles para el tratamiento la foliculitis por pseudomonas (foliculitis de la tina), foliculitis de la barba, tinea barbae, pseudofoliculitis de la barba, foliculitis por pityrosporum y foliculitis herpética.

25 Como se utiliza en el presente documento, pseudofoliculitis de la barba incluye pseudofoliculitis de zonas distintas de la barba (barbae). Por consiguiente, PFB significa una afección de la piel (o zonas de la piel) en la que la inflamación es el resultado de un traumatismo físico causado, al menos en parte, por el crecimiento del cabello. Por consiguiente, la PFB puede afectar a hombres con el pelo rizado que se afeitan la cara; mujeres con hirsutismo que se afeitan o se depilan con cera la cara; sujetos con pelo rizado o de puntas afiladas que se afeitan las piernas, las axilas, y las denominadas zonas del biquini (es decir, región púbica, parte superior de los muslos, etc.); así como individuos que desarrollan una inflamación cutánea inducida por el cabello incluso en ausencia de afeitado (por ejemplo, pelos que crecen hacia dentro).

- 30 Los sujetos con PFB también se pueden tratar con la composición de la presente invención junto con otros tratamientos o actividades tales como el afeitado, tratamiento láser, tratamiento con cera para eliminar el cabello), o tratamiento depilatorio.

35 La presente composición es útil para el tratamiento de un sujeto con dolor local, por ejemplo, dolor que resulta de la estimulación de los nociceptores de la piel, huesos, articulaciones, y músculos. La persona experta en la materia reconocerá fácilmente que muchos o la mayoría de los trastornos inflamatorios locales anteriormente mencionados además comprenden un componente de dolor que resulta de la estimulación de los nociceptores de la piel. Son ejemplos no limitantes de dicho dolor que resulta de la estimulación de los nociceptores en huesos, articulaciones, y músculos tratados de forma conveniente con la composición de la presente invención la artritis, daño muscular, cirugía de los huesos, de las articulaciones y de los músculos, fibromialgia, neuropatía, y calambres musculares. La composición de la presente invención también puede reducir la respuesta inflamatoria asociada con la artritis.

Sistemas de administración y recipientes de almacenamiento

También se describe un sistema de administración (incluyendo un dispositivo de almacenamiento) útil para la administración de cualquiera de las composiciones de la presente invención.

45 El sistema de administración útil para las composiciones de la presente invención incluye un dispensador de bomba, frasco, botella de pulverización, toallitas, hojillas de afeitar adaptadas para la administración de gel, bolsa, tubo, aplicadores de bola, dispensadores exprimibles, contenedores de aerosoles, artículos flexibles destinados para su utilización sobre la piel (impregnando dicha composición en una matriz fibrosa o no fibrosa, parche dérmico, cinta adhesiva, etc.).

50 Los propulsores adecuados para las composiciones en un contenedor de aerosol son los propulsores habituales licuados fácilmente volátiles bien conocidos, por ejemplo, hidrocarburos (propano, butano, isobutano) o aire comprimido.

Ejemplos

La composición dermatológicamente aceptable de la presente invención se prepara de forma convencional como se ejemplifica en el presente documento.

5 La composición de la presente invención es útil para la administración tópica de fármacos activos por vía tópica sobre la piel de un paciente humano o animal que necesite dicho tratamiento. Específicamente, se aplica una cantidad segura y eficaz de la composición sobre la piel en el lugar donde es necesario el tratamiento. La composición se puede utilizar para proporcionar un efecto analgésico o antiinflamatorio al paciente al aplicar una cantidad segura y eficaz (por ejemplo, entre 0,002 aproximadamente y 0,01 g/cm² aproximadamente) de una composición en la que el compuesto farmacéutico activo es un material antiinflamatorio no esteroideo, tal como ibuprofeno.

Los siguientes ejemplos están destinados a ejemplificar las composiciones de la presente invención, así como su fabricación y utilización. No se pretende que los ejemplos sean una limitación del alcance de la presente invención.

10 **Ejemplo 1 (de referencia)**

Se preparó una composición que tiene los siguientes componentes y propiedades utilizando técnicas convencionales:

Componente	Cantidad
CARBOMER [®] Ultrez [™] 10	2,5%
Etanol	55-65%
Ibuprofeno	5-18%

El pH del gel final está entre 3,5 y 4,8. La viscosidad del gel está entre 1200 mPa.s y 75.000 mPa.s.

La composición se preparó de la siguiente manera:

- 15 a) todos los principios solubles en alcoholes se disuelven en el etanol;
 b) se añaden componentes líquidos opcionales;
 c) en un recipiente aparte, opcionalmente se añade agua y componentes solubles en agua y se agita hasta que se disuelvan;
 d) se combina el agua/componentes solubles en agua opcionales con la solución alcohólica;
 20 e) se añade lentamente el CARBOMER[®] con agitación y se deja que el CARBOMER[®] se hidrate durante 18 horas.

Cuando esta composición se aplica a lesiones de PFB, en una cantidad de 0,005 g/cm² aproximadamente, se observa el tratamiento eficaz de la PFB a lo largo de un período de varios días.

Ejemplo 2 (de referencia)

25 Otro ejemplo de formulación es una composición que comprende:

- a) del 1 aproximadamente al 40% aproximadamente de alcohol isopropílico
 b) del 20 aproximadamente al 50% aproximadamente de etanol
 c) del 0,01 al 0,05% aproximadamente de aceite de cártamo
 d) del 5 al 10% aproximadamente de agente anestésico
 30 e) del 1 al 1,5% de agente espesante tal como KLUCEL[®]
 f) cantidad suficiente de agua hasta el 100%

Ejemplo 3 (de referencia)

Otro ejemplo de formulación es una composición que comprende:

- 35 a) del 49 al 73% aproximadamente de etanol
 b) del 1 al 4% aproximadamente de glicerina
 c) del 1 al 3% aproximadamente de polisorbato 80
 d) del 1 al 10% aproximadamente de paracetamol
 e) del 0,01 al 0,1% aproximadamente de alcohol oleílico
 40 f) del 2 al 4% de CARBOPOL[®] 981
 g) cantidad suficiente de agua hasta el 100%

Ejemplo 4

Las composiciones se prepararon como se muestra en la Tabla 1, con o sin el fármaco activo ibuprofeno ("IBU"). Se utilizaron cuatro espesantes poliméricos diferentes, en concreto ULTREZ[™] 10, ULTREZ[™] 20, 980 (Noveon), y 981 (Noveon). Como se muestra en la Tabla 2, las composiciones con el 15% de ibuprofeno muestran una viscosidad sustancialmente menor que la composición similar sin fármaco activo. Este fue el hallazgo similar para las composiciones preparadas con cada uno de los espesantes poliméricos poliacrílicos. Llegamos a la conclusión de que los geles hidroalcohólicos de la presente invención, cuando contienen una cantidad sustancial de un principio

activo (por ejemplo, el 5-20%) y un espesante poliacrílico, tienen una viscosidad superior para su aplicación dermatológica sin necesidad de añadir agente alcalinizante (neutralización).

Tabla 1a. Composiciones

	Composición 1a (+ IBU)	Composición 1b (- IBU)
Componente	% en p/p	% en p/p
Ibuprofeno	15	0
Etanol	57,33	57,33
Glicerina	3	3
D-Pantenol	0,15	0,15
Polisorbato 20	2	2
Propilenglicol	2	2
Ácido salicílico	0,15	0,15
Espesante polimérico	2,5	2,5
Agua	17,87	32,87

Tabla 2. Viscosidad

Agente espesante	Viscosidad (mPa.s)	
	Sin IBU	15% de IBU
ULTREZ™ 10	37500	11300
ULTREZ™ 20	42300	20000
980™ (Noveon)	31900	10700
981™ (Noveon)	23800	11590

5 **Ejemplo 5**

Se prepararon composiciones como se muestra en la Tabla 3. Como se muestra en la Tabla 4, las composiciones que comprenden el 15% de ibuprofeno y el 2,5% de espesante polimérico muestran una viscosidad sustancialmente menor que la composición similar sin fármaco activo y comparable a la composición sin fármaco activo y el 1,5% de espesante polimérico.

10

Tabla 3. Composiciones

	Composición 3a	Composición 3b	Composición 3c
Componente	% en p/p	% en p/p	% en p/p
Ibuprofeno	0	0	15
Etanol	60,35	71,85	57,33
Glicerina	3	3,57	3
D-Pantenol	0,15	0,18	0,15
Polisorbato 20	2	2,38	2
Propilenglicol	2	2,38	2
Ácido salicílico	0,15	0,18	0,15
ULTREZ™ 10	2,5	1,78	2,5
Agua	29,85	17,68	17,87

Tabla 4: Viscosidad

Composición	% de Ibuprofeno	ULTREZ™ 10%	Viscosidad media (mPa.s)
3a	0	2,5	22900
3b	0	1,78	7600
3c	15	2,5	7600

Ejemplo 6

5 Las composiciones se prepararon de acuerdo con la Tabla 5 y se midió la viscosidad. Como se muestra en la Tabla 6, la disminución de las cantidades de agua produjo un aumento de la viscosidad. De forma inesperada, una disminución adicional en agua del 25% al 18%, cuando se combina con la adición del 15% de ibuprofeno (ácido libre), dio lugar a una viscosidad deseable de 11.300 mPa.s. Por lo tanto, se puede preparar una composición dermatológica de acuerdo con la presente invención con un bajo contenido de agua (por ejemplo, del 5% aproximadamente al 20% aproximadamente) y sin ningún agente alcalinizante adicional.

Tabla 5. Composiciones

	Composición 5a	Composición 5b	Composición 5c	Composición 5d
Ingrediente	% en p/p	% en p/p	% en p/p	% en p/p
EtOH	57,33	63,71	59,11	57,33
Principio activo	15,00	0,00	0,00	0,00
Glicerina	3,00	3,32	3,10	3,00
D-pantenol	0,15	0,17	0,15	0,15
Ácido salicílico	0,15	0,17	0,15	0,15
Polisorbato 20	2,00	2,22	2,06	2,00
Propilenglicol	2,00	2,22	2,06	2,00
Total de Agua	17,87	25,41	30,79	32,87
ULTREZ™ 10	2,50	2,78	2,58	2,50
Agua/EtOH	31,2	40,0	52,1	57,3

Tabla 6. Viscosidad

Composición	% de fármaco activo (ibuprofeno)	% de agua	pH	Viscosidad media (mPa.s)
5a	15	18	3,68	11300
5b	0	25	3,83	43800
5c	0	31	3,60	37900
5d	0	33	3,39	37500

10 **Ejemplo 7**

Se examinó el efecto sobre la viscosidad de diferentes concentraciones de agua y pH en las presentes composiciones. Las composiciones se prepararon de acuerdo con la Tabla 7.

Tabla 7. Composiciones

Ingrediente	7a	7b	7c	7d
EtOH	57,33	57,33	50,75	50,35
Principio activo	15,00	15,00	15,00	15,00
Glicerina	3,00	3,00	3,00	3,00
D-pantenol	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido salicílico	0,15	0,15	0,15	0,15
Tween 20	2,00	2,00	2,00	2,00
Propilenglicol	2,00	2,00	2,00	2,00
Agua	17,87	17,87	24,45	24,85
ULTREZ™ 10	2,50	2,50	2,50	2,50
Agua/alcohol	31,2	31,2	48,2	49,4
pH	3,68	5	5	5
Agente alcalinizante añadido	ninguno	diisopropilamina	dietilamina	diisopropilamina
Viscosidad (mPa.s)	11600	12700	7500	4000

5 Como se puede observar fácilmente en la Tabla 7, en una composición sustancialmente similar a la Composición 1a, pero con el 18% de agua y el 57% de etanol, ajustando el pH mediante la adición de diisopropilamina produce un modesto incremento de la viscosidad. Sin embargo, en una composición sustancialmente similar a la Composición 1a, pero con el 24% de agua y el ~50% de etanol, ajustando el pH a 5,5 mediante la adición de diisopropilamina dio lugar de forma inesperada a una disminución sustancial en la viscosidad cuando se compara con una composición similar ajustada a pH 5,0 con dietilamina. Por lo tanto, en las composiciones de la presente invención, la disminución de la relación de agua a etanol (por ejemplo, inferior al 50%) estabiliza de forma inesperada la viscosidad (es decir, reduce el efecto del pH sobre la viscosidad).

Ejemplo 8

10 El efecto de dos disolventes alcohólicos diferentes sobre la viscosidad se sometió a ensayo en presencia y ausencia del ibuprofeno activo. Las composiciones se prepararon de acuerdo con la Tabla 8. Como se muestra en la Tabla 9, la viscosidad en las composiciones es mayor con el disolvente etanol que con el disolvente isopropanol. Por otra parte, la adición del 15% de principio activo produce una marcada disminución de la viscosidad.

Tabla 8. Composiciones

	Composición 8a	Composición 8b	Composición 8c	Composición 8d
Ingrediente	57% de EtOH, ULTREZ™ 10	60% de IPA, ULTREZ™ 10	57% de EtOH, ULTREZ™ 20	60% de IPA, ULTREZ™ 20
EtOH	57,33	0,00	57,33	0,00
Alcohol isopropílico	0,00	60,00	0,00	60,35
Principio activo	0,00	0,00	15,00	15,00
Glicerina	3,00	3,00	3,00	3,00
D-pantenol	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido salicílico	0,15	0,15	0,15	0,15
Tween® 20	2,00	2,00	2,00	2,00
Propilenglicol	2,00	2,00	2,00	2,00
Agua	17,87	15,20	17,87	14,85
ULTREZ™	2,50	2,50	2,50	2,50

15 Tabla 9. Viscosidad

Composición	% de fármaco activo (ibuprofeno)	Viscosidad media (mPa.s)
8a	0	37500
8b	0	27000
8c	15	11600
8d	15	3200

Ejemplo 9

Se sometió a ensayo el efecto de la variación del disolvente y los espesantes poliméricos sobre la viscosidad en composiciones preparadas de acuerdo con la Tabla 10.

Tabla 10. Composiciones

Ingrediente	10a	10b	10c	10d
EtOH	57,33	0,00	57,33	0,00
Alcohol isopropílico	0,00	60,00	0,00	60,35
Principio activo	15,00	15,00	15,00	15,00
Glicerina	3,00	3,00	3,00	3,00
D-pantenol	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido salicílico	0,15	0,15	0,15	0,15
TWEEN™ 20	2,00	2,00	2,00	2,00

(continuación)

Ingrediente	10a	10b	10c	10d
Propilenglicol	2,00	2,00	2,00	2,00
Agua	17,87	15,20	17,87	14,85
ULTREZ™ 10	2,50	2,50	0	0
ULTREZ™ 20	0	0	2,50	2,50

Tabla 11. Viscosidad

Contenido de Alcohol, CARBOPOL™	Viscosidad media (mPa.s)
57% de EtOH, Ultrez™ 10	11600
60% de IPA, Ultrez™ 10	3200
57% de EtOH, Ultrez™ 20	20000
57% de IPA, Ultrez™ 20	16200

Ejemplo 10

5 Se sometió a ensayo el efecto de la variación del disolvente y la adición de agente alcalinizante sobre la viscosidad en composiciones preparadas de acuerdo con la Tabla 12. Las composiciones de geles hidroalcohólicos que comprenden ácido salicílico y etanol alcanzan una viscosidad más alta que una composición similar que comprende ácido salicílico y alcohol isopropílico. Por otra parte, la composición de etanol/ácido salicílico muestra unos cambios insignificantes en la viscosidad después de la adición de agente alcalinizante. Cuando el pH se ajusta 1 unidad para la composición de isopropanol, se produce una reducción sorprendente en la viscosidad.

10

Tabla 12. Composiciones y viscosidad

Ingrediente	12a	12b	12c	12d
EtOH	57,33	0,00	57,33	0,00
Alcohol isopropílico	0,00	60,00	0,00	60,35
Principio activo	15,00	15,00	15,00	15,00
Glicerina	3,00	3,00	3,00	3,00
D-pantenol	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido salicílico	0,15	0,15	0,15	0,15
TWEEN™ 20	2,00	2,00	2,00	2,00
Propilenglicol	2,00	2,00	2,00	2,00
Agua	17,87	15,20	17,87	14,85
ULTREZ™ 10	2,50	2,50	2,50	2,50
pH	3,68	4,07	5,0	5,0
Viscosidad	11600	3200	11700	2700

Ejemplo 11

15 Se sometió a ensayo el efecto de la variación de las concentraciones de disolvente y el pH sobre la viscosidad en composiciones preparadas de acuerdo con la Tabla 13. Llegamos a la conclusión de que los geles hidroalcohólicos de la presente invención, cuando contienen una cantidad sustancial de un principio activo (por ejemplo, el 5-20%), una cantidad de isopropanol suficiente para disolver el principio activo dermatológico, y un espesante poliacrílico, tienen una viscosidad útil para su aplicación dermatológica sin necesidad de añadir agente alcalinizante (neutralización). Dichas composiciones, cuando el contenido de agua es superior al 50% aproximadamente, se pueden ajustar a pH 5,0 y mantener una viscosidad superior para composiciones dermatológicas.

Tabla 13. Composiciones

Ingrediente	13a	13b	13c
pH	pH 4,07	pH 5,0	pH 5,0
Alcohol isopropílico	60,00	60,00	50,35
Ibuprofeno	15,00	15,00	15,00
Glicerina	3,00	3,00	3,00
D-pantenol	0,15	0,15	0,15
Ácido salicílico	0,15	0,15	0,15
Tween 20	2,00	2,00	2,00
Propilenglicol	2,00	2,00	2,00
Agua	15,20	15,20	24,85
Ultrez™ 10	2,50	2,50	2,50
Viscosidad (mPa.s)	3159	2699	120

Ejemplo 12

5 Se preparó la Composición 1a con o sin ácido salicílico (AS) al 0,15% (con la diferencia que se completa con la adición de agua) y se sometió a ensayo para ver la estabilidad del pH y la viscosidad con el tiempo de almacenamiento. La composición que contiene ácido salicílico mostraba una mejor estabilidad de la viscosidad dentro del 15% de los valores iniciales (Figura 1) y el pH (Figura 2).

10 La fase inicial (hasta 4 semanas) muestra aproximadamente un 10% más de variaciones de pH cuando hay ácido salicílico presente. A partir del día 28 hasta el 78, aunque los medios para las composiciones con y sin ácido salicílico eran similares (3,96 frente a 3,90, respectivamente), las desviaciones estándar para la composición que contiene ácido salicílico fue la mitad que la de las composiciones en ausencia de ácido salicílico (0,08 frente a 0,16, respectivamente).

La Figura 3 muestra una gráfica de pH frente a la viscosidad para cada una de las muestras de las Figuras 1 y 2. Esta figura muestra claramente que en las composiciones con ácido salicílico, la viscosidad es más estable en función del pH. Por lo tanto, el 0,15% es una concentración de ácido salicílico que estabiliza la viscosidad y el pH.

Ejemplo 13

15 Se examinó el efecto de diversos fármacos activos sobre la viscosidad de composiciones de la presente invención. Las composiciones se prepararon de acuerdo con la Tabla 14 y se cuantificó la viscosidad.

Tabla 14. Viscosidad

Fármaco activo	Viscosidad media en mPa.s	Delta Viscosidad	Delta Viscosidad normalizada a % de fármaco activo	
Placebo	42300	0	0	
10% de Ibuprofeno	32500	-9844	-984	
10% de Paracetamol	53000	10656	1066	de referencia
10% de Cetoprofeno	52000	9656	966	de referencia
10% de Aspirina	40000	-2344	-234	de referencia
10% de Ácido flufenámico	31400	-10944	-1094	de referencia
2,5% de Sulindac	40600	-1744	-174	de referencia
2,5% de Fenilbutazona	40300	-2044	-818	de referencia
2,5% de Furosemida	38100	-4244	-1698	de referencia
3% de Naproxeno	38500	-3844	-1538	de referencia
2,5% de Fenacetina	41000	-1344	-448	de referencia

La Tabla 14 también muestra que la adición de un fármaco AINE activo a una composición de la presente invención puede causar un efecto positivo o negativo sobre la viscosidad. La adición de ibuprofeno tuvo un efecto de disminución de la viscosidad más marcado.

5 La Figura 4 muestra el cambio normalizado en la viscosidad represento frente al valor log10 P. Estos datos indican que existe una relación lineal entre el cambio de la viscosidad y log10 P con un grupo de fármacos activos con un grupo ácido similar.

Ejemplo 14

10 Se estudió la absorción y penetración del fármaco activo ibuprofeno por vía tópica en composiciones tópicas utilizando piel humana extirpada en procedimientos quirúrgicos electivos descritos en el Informe del Taller sobre los Principios y Prácticas de Estudios de Penetración Percutánea *In Vitro*: Importancia de la Biodisponibilidad y Bioequivalencia (Pharm. Res. 4:265, 87) de la FDA y la AAPS.

15 Todas las composiciones se enriquecieron con niveles traza (~1,0 µCi/3,2 mg de composición dosificada por celda de difusión) de [³H]-ibuprofeno. Se aplicó una sola dosis finita clínicamente relevante (~5 mg composición/cm¹) a piel abdominal humana dermatomizada en una cirugía electiva. La absorción percutánea se evaluó usando esta piel montada en celdas de difusión de flujo continuo Bronaugh mantenidas a una temperatura constante de 32 °C con la utilización de baños de agua en recirculación. Estas celdas tenían una abertura con un área nominal de 0,64 cm². Bajo la dermis se bombeó de forma continua fluido del receptor fresco, PBS que contiene el 0,1% de azida sódica y el 1,5% de Oleyl 20, a una velocidad de flujo de 1 ml/h y se recogió en intervalos de 6 horas. Después de 24 horas de exposición de la piel a la composición, la composición que permanecía sobre la superficie de la piel se retiró frotando con dos esponjas de algodón secas. Para retirar cualquier composición residual restante sobre la superficie de la piel, las capas superiores del estrato córneo se retiraron de la epidermis con una única tira de cinta de celofán. A continuación la epidermis restante se separó físicamente de la dermis y se procesó para su análisis por separado. Se determinó la cantidad de radiactividad en las muestras de las esponjas, tira de cinta, epidermis, dermis, y fluido del receptor utilizando técnicas de recuento por centelleo en líquidos.

25 Se prepararon composiciones similares a la Composición 1a con modificaciones como las que se muestran en la Tabla 15; los demás geles eran preparaciones comerciales adquiridas.

Tabla 15. Composiciones

	15 ^a	15b	15c	15d
IBU	15	10	15	15
EtOH	60,2	60,2	60,2	60,2
D-pantenol	0,15	0,15	-	0,15
Pantenina			0,15	
EDTA	0,05	0,05	-	0,05
Ácido salicílico	0,15	0,15	0,15	0,15
ULTREZ™ 10	2,5	2,5	2,5	-
KLUCEL®				2,5

Tabla 16: Resultados

		Única tira de cinta	Receptor
10%, gel de Boot	Media	3,87	3,90
	DE	2,88	2,25
	% de CV	74,22	57,62
5%, gel de Ibuleve	Media	18,42	11,53
	DE	2,36	4,62
	% de CV	12,80	40,06
10%, gel de Ibuleve	Media	20,71	8,15
	DE	2,62	3,80
	% de CV	12,64	46,65

(continuación)

		Única tira de cinta	Receptor
15a	Media	13,38	5,98
	DE	11,12	2,82
	% de CV	83,09	47,22
15b	Media	17,57	13,30
	DE	9,15	1,99
	% de CV	52,06	14,99
115c	Media	8,77	5,89
	DE	7,22	1,69
	% de CV	82,36	28,70
15d	Media	67,40	6,59
	DE	6,90	3,04
	% de CV	10,23	46,15

Como se muestra en la Tabla 16 y la Figura 5, las composiciones 16a-d tienen una absorción percutánea deseable. Cabe señalar que la absorción percutánea demostrada en este ensayo *ex vivo* es sólo uno de los factores que contribuyen a la administración del fármaco terapéuticamente eficaz a las zonas de destino.

5 Ejemplo 15

Se ha descubierto que, en una realización, las composiciones de la presente invención, durante su almacenamiento, producen la generación de una forma de éster del principio activo. Dicha formación de ésteres es el resultado de la reacción de un grupo ácido carboxílico del fármaco activo con el disolvente alcohólico formando un enlace éster.

10 Se realizó un análisis por HPLC sobre la composición 1a almacenada durante 3 meses a 25 °C. En el perfil cromatográfico se detectó un nuevo pico, es decir, un éster diferente del pico de ibuprofeno. El pico mostraba una posición de dilución considerablemente más retrasada que el ibuprofeno y una respuesta UV a 220 nm.

A continuación, el pico se caracterizó en términos de posición de retención, espectro UV y respuesta en espectroscopia de masas. Además, los aislados del pico se recogieron del sistema cromatográfico empleado para la espectroscopia de masas-cromatografía líquida.

15 A continuación, dos gramos de composición 1a se diluyeron en veinticinco mililitros de agua:acetonitrilo (50:50). La solución se centrifugó y se recogió el sobrenadante para su análisis.

La cromatografía se llevó a cabo de la siguiente manera:

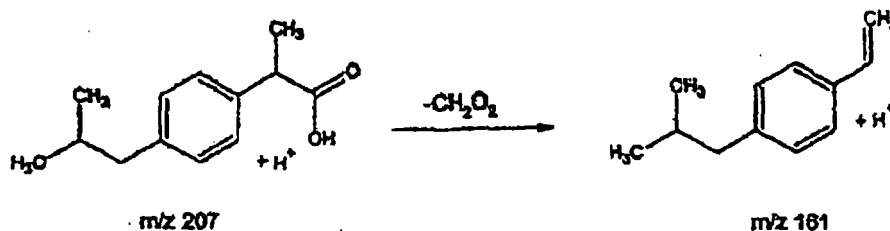
	Bombas:	Hewlett Packard Model 1100 Binary Systems
	Disolvente A:	Agua
20	Disolvente B:	Acetonitrilo
	Gradiente:	Inicio al 40% de B Se incrementa al 60% de B en 20 minutos Se incrementa al 90% de B en 40 minutos
	Caudal:	1,0 ml/min
25	Fase estacionaria	ZORBAX® CS (4,6 x 150 mm)
	Temperatura de la columna:	25 °C
	Volumen de inyección	25 l

30 La detección secuencial se realizó mediante absorbancia UV utilizando un detector de matriz de diodos HP seguido por EM-ES utilizando un espectrómetro de masas Sciex QSTAR®/Pulsar cuadrupole-TOF funcionando en cualquiera de los modos de iones positivos y negativos.

La Figura 6 ilustra el cromatograma UV (220 nm) después de la inyección de la Composición 1a almacenada durante 3 meses a 25 °C utilizando las condiciones cromatográficas descritas anteriormente. El ibuprofeno presentaba un pico a 14 minutos aproximadamente y el éster mostraba un pico a 32 minutos aproximadamente.

35 La Figura 7a muestra el espectro de masas ESI positivo para el pico de ibuprofeno. El ion pseudomolecular de $(M + H)^+$ esperado se observa a m/z 207,13 que corresponde a iones pseudomoleculares de $(M + NH_4)^+$ y $(M + Na)^+$ a m/z 224,15 y 229,10, respectivamente. Los iones agrupados en dímeros se pueden asignar a señales a m/z 430,27 y m/z 435,22. También aparece un posible fragmento iónico notable a m/z 161,12 consistente con la descarboxilación

como se ilustra a continuación:



La Figura 7b muestra el espectro UV para el ibuprofeno que demuestra máximos a 220 nm y 265 nm aproximadamente.

- 5 La Figura 8a muestra el espectro de masas ESI positivo obtenido del éster. Se observa un posible $(M + H)^+$ a m/z 235,15 y, como en los datos del ibuprofeno, correspondiente a iones pseudomoleculares de $(M + NH_4)^+$ y $(M + Na)^+$ que se pueden asignar a m/z 254,13 y m/z 257,13, respectivamente. Cabe destacar la señal a m/z 161,12 coherente con el mismo fragmento iónico descrito para el ibuprofeno.

- 10 La Figura 8b muestra el espectro UV obtenido del éster y es muy similar al obtenido para el ibuprofeno con máximos a 220 nm y 265 nm aproximadamente.

Los datos obtenidos en este estudio indican que el éster tiene (1) una masa neutra de 234,15 Da; (2) un espectro UV muy similar al del ibuprofeno; (3) un comportamiento de retención que sugiere que sea considerablemente más hidrófobo que el ibuprofeno; (4) ninguna respuesta significativa en el EM de iones negativos, y (5) un espectro de EM de iones positivos que indica un fragmento compartido con el ibuprofeno.

- 15 Estos datos respaldan que la identidad del éster es propionato de etilisobutilfenilo.

Ejemplo 16

- 20 Se examinó el efecto del agente alcalinizante ("neutralización") en la generación de éster en la composición 1a. Como se muestra en Figura 10, la generación del profármaco es lineal durante al menos los primeros 26 días. En la composición sin agente alcalinizante, esa tasa fue del 0,05% por día aproximadamente en comparación con una tasa más baja del 0,025% por día aproximadamente en las muestras neutralizadas.

Ejemplo 17

Se examinó el efecto del agente alcalinizante ("neutralización") en la generación del éster en la composición 1a en un experimento a más largo plazo. La Figura 11 muestra que la generación de éster en ausencia de agente alcalinizante está en estado estacionario durante al menos 100 días.

Ejemplo 18

- 25 Se examinó el efecto de la concentración inicial de fármaco activo y la utilización de diversos agentes alcalinizantes sobre la generación del éster (o estabilización del fármaco). Las composiciones se prepararon de acuerdo con la Tabla 7. Como se puede observar en la Figura 12, el agente alcalinizante reduce sustancialmente la tasa de formación del éster. Por otra parte, la disminución de la concentración de fármaco activo en composiciones neutralizadas reduce sustancialmente su tasa de formación. La extrapolación lineal de los datos indica que a una concentración inicial del 14,8% de ibuprofeno en composiciones neutralizadas se evitaría la formación del éster.

Ejemplo 19

- 35 Se examinó el efecto de diferentes concentraciones de agua y pH en las presentes composiciones sobre la tasa de formación del éster. Como se puede observar fácilmente en la Tabla 17, en una composición sustancialmente similar a la composición 1a pero con el 18% de agua y el 57% de etanol, el incremento del pH mediante la adición de diisopropilamina produce una marcada reducción en la tasa de formación del éster.

- 40 Cuando en una composición sustancialmente similar a la composición 1a se prepara para que contenga el 24% de agua y el ~50% de etanol, se produce una mayor reducción en la tasa de formación del éster. De forma sorprendente, el ajuste del pH 5,5 mediante la adición de diisopropilamina produce un incremento sustancial en la tasa de formación del éster cuando se compara con una composición similar ajustada a pH 5,0 con dietilamina.

Tabla 17

% de agua	% de etanol	pH	Agente alcalinizante añadido	% de profármaco/día
18	57	3,68	ninguno	0,0516
18	57	5,0	diisopropilamina	0,0262
24	51	5,0	dietilamina	0,0078
24	50	5,5	diisopropilamina	0,0200

Ejemplo 19

5 Se prepararon composiciones similares a la composición 1a y se sometieron a ensayo para la formación del éster en presencia o ausencia de ácido salicílico. Como se muestra en la Figura 13, el ácido salicílico incrementa la tasa de formación del éster.

Ejemplo 21

Se prepararon composiciones que contienen concentraciones estabilizadas de fármaco activo por vía tópica de acuerdo con la Tabla 18.

10 Estas composiciones se prepararon de acuerdo con la ecuación de equilibrio del proceso de esterificación, en concreto:



La constante de equilibrio, K, que describe el estado de equilibrio es

$$K = \frac{[\text{éster}][\text{agua}]}{[\text{ácido}][\text{alcohol}]}$$

en la que [] representa "concentración".

15 Estas composiciones se almacenaron a temperatura ambiente durante seis meses y se determinaron las concentraciones del fármaco activo y del éster. En todos los casos, las concentraciones iniciales y las concentraciones finales están dentro del 10% de las concentraciones iniciales.

20 También se prepararon composiciones frescas de acuerdo con la Tabla 18 y se almacenaron a 40 °C durante 30 días y se determinaron las concentraciones del fármaco activo y del éster. En todos los casos, las concentraciones iniciales y las concentraciones finales están dentro del 10% de las concentraciones iniciales.

Tabla 18

	Alcohol (%)	Agua (%)	Temperatura	pH	Fármaco activo (%)	Profármaco (%)
18a	60 etanol	15	25	4,0 ningún agente alcalinizante adicional	12 ibuprofeno	3 éster etílico de ibuprofeno
18b	50 etanol	24	25	4,0 ningún agente alcalinizante adicional	13,5 ibuprofeno	1,5 éster etílico de ibuprofeno
18c	70 etanol	5	25	4,0 ningún agente alcalinizante adicional	6 ibuprofeno	9 éster etílico de ibuprofeno
18d	80 etanol	5	25	4,0 ningún agente alcalinizante adicional	4,5 ibuprofeno	10,5 éster etílico de ibuprofeno
18e	60 etanol	15	40	4,0 ningún agente alcalinizante adicional	3 ibuprofeno	12 éster etílico de ibuprofeno
18f	50 etanol	24	40	4,0 ningún agente alcalinizante adicional	9 ibuprofeno	6 éster etílico de ibuprofeno

(continuación)

	Alcohol (%)	Agua (%)	Temperatura	pH	Fármaco activo (%)	Profármaco (%)
18g	60 etanol	15	25	5,0 diisopropanol añadido	13,2 ibuprofeno	1,8 éster etílico de ibuprofeno

Ejemplo 22 (de referencia)

Se examinó la eficacia en PFB mediante un ensayo clínico cruzado, doble ciego y controlado con placebo de 10 semanas. El investigador realiza una valoración cuantitativa de las lesiones de PFB al inicio y cada semana posteriormente. Se contaron y registraron las pápulas, pústulas, y pelos que crecen hacia dentro como se define a continuación.

Los objetivos principales de este estudio son:

- Determinar la eficacia de diversas composiciones de AINE aplicadas a diversos intervalos que oscilan desde cada dos días a dos veces al día durante cinco semanas en la reducción de los signos y síntomas de la PFB; y
- Determinar la seguridad y la tolerabilidad de las diversas composiciones de AINE.

Se contaron y registraron las pápulas, pústulas, y pelos que crecen hacia dentro.

Pápula: Una pequeña elevación sólida inferior a 1,0 cm de diámetro.

Pústula: Una pequeña elevación circunscrita de la piel que contiene exudados de color blanco amarillento.

Pelos que crecen hacia dentro: Un pelo que ha salido de la piel, se ha curvado sobre sí mismo y ha vuelto a entrar en la piel, o un pelo que ha atravesado el folículo y crece debajo o dentro de la piel.

Las lesiones se contaron sobre el cuello, la parte inferior de las mejillas izquierda y derecha, y la línea de la mandíbula (zona de la barba). El mismo profesional cualificado completa la valoración en cada visita. Cada valoración se realiza de forma independiente a las valoraciones previas. Los sujetos tienen un total de al menos 10 (para moderada) a 2 (para leve) pápulas, pústulas, o pelos foliculares que crecen hacia dentro en la visita inicial para ser admitidos en el estudio.

Las lesiones inflamatorias y/o noduloquísticas, el eritema, y la hiperpigmentación se evaluaron de acuerdo con la siguiente escala de seis puntos de Likert (categórica):

0 Ninguna: No hay evidencias de enfermedad activa.

1 Mínimas: Lesiones no inflamatorias raras presentes (las lesiones se deben solucionar y pueden estar hiperpigmentadas, aunque no son de color rosa/rojo). Elevación apenas perceptible (discernible sólo por el tacto).

2 Leves: Lesiones no inflamatorias predominantes, con pocas pápulas/pústulas inflamatorias. De color rojo claro. Elevación visible pero leve. No hay lesiones noduloquísticas.

3 Moderadas: Hay presentes algunas lesiones no inflamatorias con múltiples lesiones inflamatorias evidentes. Enrojecimiento y elevación de la lesión definidos. Puede o puede no haber una pequeña lesión noduloquística.

4 Graves: Predominan las lesiones altamente inflamatorias. Intenso color rojo profundo. Marcada inflamación dérmica y duración en zonas extensas. Puede o puede no haber unas pocas lesiones noduloquísticas.

5 Muy grave: Muchas lesiones noduloquísticas. Los resultados se registran en el documento de origen y en el CRF apropiado. El mismo profesional calificado completa la valoración en cada visita. Cada valoración se debe llevar a cabo de forma independiente a las valoraciones previas. Los sujetos deben tener una calificación de al menos moderada (3) en la visita inicial para ser admitidos en el estudio.

Se les pide a todos los sujetos que evalúen los síntomas específicos de la PFB de picor, dolor y molestias durante el afeitado, así como las condiciones generales de su PFB en el momento inicial, y posteriormente cada semana ("Valoración de los síntomas por parte del sujeto").

Los sujetos completan la siguiente escala de cinco puntos de Likert (categórica) para cada síntoma y para las condiciones generales:

0 Ninguno: síntomas/condiciones generales de la PFB ausentes.

1 Leves: síntomas/condiciones generales de la PFB presentes pero no particularmente molestos.

2 Moderados: síntomas/condiciones generales de la PFB presentes y molestos, pero no interfieren con las actividades diarias.

3 Graves: síntomas/condiciones generales de la PFB presentes y molestos e interfieren con algunas actividades diarias.

4 Muy graves: síntomas/condiciones generales de la PFB presentes y molestos, e impiden muchas de las actividades diarias normales.

Cada valoración se debe realizar de forma independiente a las valoraciones previas.

5 Valoración global de las mejoras. Se pidió a los sujetos que compararán las condiciones generales de su PFB en las visitas de las semanas 2, 4 y 6 con las condiciones generales antes del tratamiento utilizando la siguiente escala de cinco puntos de Likert (categórica):

- 2 Condiciones generales y comodidad durante el afeitado mucho mejor que antes del tratamiento.
- 1 Condiciones generales y comodidad durante el afeitado ligeramente mejor que antes del tratamiento.
- 0 Condiciones generales y comodidad durante el afeitado sin variaciones, igual que antes del tratamiento.
- 10 -1 Condiciones generales y comodidad durante el afeitado ligeramente peor que antes del tratamiento.
- 2 Condiciones generales y comodidad durante el afeitado mucho peor que antes del tratamiento.

Cada valoración se debe realizar de forma independiente a las valoraciones previas.

15 Después de completarlos, los estudios se evaluaron e indican que los geles alcohólicos que contienen un AINE de tipo ácido fenilacético son eficaces para reducir la gravedad de la PFB en PFB leve, moderada, y grave. Por otra parte, los organogeles que contienen concentraciones elevadas de AINE de tipo ácido fenilacético son eficaces en el tratamiento de la PFB con un régimen de aplicación "cada dos días". Los sujetos de prueba con acné o dermatitis (por ejemplo dermatitis de contacto) también informan de eficacia terapéutica frente a estas indicaciones.

20 Ciertos sujetos se tratan con geles alcohólicos que contienen profármaco de AINE al 5% (por ejemplo, éster etílico de un AINE de tipo ácido fenilacético) e informan de una eficacia superior que sujetos tratados con una composición equivalente que contiene el fármaco original del AINE (en lugar del profármaco).

Ciertos sujetos se tratan con organogeles que contienen el 10% de AINE de tipo ácido fenilacético e informan de una eficacia similar a sujetos tratados con una composición alcohólica (AINE al 10% de tipo ácido fenilacético) pero informan de que los organogeles tienen un menor efecto desecante y provocan menos escozor por cortes con las hojillas.

25 Ciertos sujetos, en el transcurso normal de su enfermedad, experimentan de forma rutinaria una inflamación más severa en torno a los vellos encarnados, lesiones noduloquísticas, eritema, e hiperpigmentación. Dichos sujetos informan de mejoras respecto a esas patologías.

Ejemplo 23

30 Se sintetizaron ésteres etílicos y ésteres isopropílicos radiactivos (¹⁴C) y no radiactivos de ibuprofeno y de cetoprofeno. Los ésteres se formaron entre el grupo hidroxilo del ácido carboxílico utilizando la síntesis de alquil éster de AINE.

35 En atmósfera de N₂, se calentó a reflujo una solución de ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico (9,6 g; 465 mmol) y ácido p-toluensulfónico (1,52 g, 7,9 mmol) en tolueno (100 ml) y etanol (75 ml) usando un aparato Dean-Stark durante cuatro horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se recogió en etanol (100 ml). La solución se extrajo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml) y agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando 10,4 gramos en forma de un aceite transparente. Del mismo modo, el éster etílico de ibuprofeno radiomarcado se sintetiza como anteriormente, sólo el material de partida ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico, está marcado con ¹⁴C.

40 Los otros alquil ésteres de AINE se prepararon de manera similar. Cada uno se formuló por separado al 15% de profármaco en el 60% de alcohol correspondiente al pro-resto (es decir, el reactivo), el 1% de ULTREZ™ 10, y el 24% de agua. También se prepara una composición comparadora con cetoprofeno. Se preparó un placebo sin compuesto activo.

Las composiciones de profármacos se sometieron a ensayo sobre sujetos con PFB de acuerdo con el Ejemplo 22 incluyendo el análisis farmacocinético.

45 Además, se aplicaron 0,2 g de las composiciones marcadas con ¹⁴C por cm² de piel de cerdos enanos, y se tomaron biopsias por punción de la piel de múltiples sitios a intervalos desde 30 segundos a 24 horas después de su aplicación. En los intervalos también se tomaron muestras de suero. Los resultados se muestran en la Tabla 19.

Material de partida	Reactante	Producto	Niveles sistémicos (1 = altos, 5 = bajos)	Tasa de difusión (1 = alta, 5 = baja)	Eficacia (1 = alta, 5 = baja)	
Ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico	etanol	éster etílico de ibuprofeno	4	2	2	
Ácido 2-(3-benzoilfenil)propanoico	isopropanol	éster isopropílico de ibuprofeno	5	1	1	de referencia
Ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico	etanol	éster etílico de cetoprofeno	3	3	3	
Ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propanoico	isopropanol	éster isopropílico de cetoprofeno	3	3	3	
		cetoprofeno	2	5	5	
		placebo				de referencia

Ejemplo 24 (de referencia)

Se formularon composiciones de profármaco de AINE de aceite en agua como se ilustra en la Tabla 20.

Tabla 20

	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
<u>Fase acuosa:</u>			
Agua	10%-45%	25%-35%	20%
Alcohol	10%-30%	0%-10%	0%-10%
Agente activo soluble en agua	Sí	Sí	Sí
Espesante	<10%	<10%	<10%
<u>Fase de aceite:</u>			
Vaselina	30%-90%	0%-30%	0%
Profármaco de AINE (por ejemplo, éster etílico de ibuprofeno)	10%-90%	45%-90%	50%
Ácido graso	30%-90%	0%-30%	0%
Tensioactivo	<15%	<15%	<15%
Ibuprofeno	-	Sí	Sí
Ácido salicílico	Sí	-	Sí
	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>
<u>Fase acuosa:</u>			
Agua	45%-70%	30%-70%	53%
Alcohol	0%-10%	5%-15%	5%
Agente activo soluble en agua	Sí	Sí	0%
Espesante	<10%	<10%	<5%

(continuación)

Fase de aceite:			
Vaselina	10%-35%	15%-35%	0%
Éster del profármaco de AINE (por ejemplo, éster etílico de ibuprofeno)	10%-40%	25%-50%	30%
Ácido graso	10%-35%	15%-35%	0%
Tensioactivo	<15%	<10%	<5%
AINE	Sí	Sí	5%
Ácido salicílico	Sí	Sí	2%

Ejemplo 25 (de referencia)

5 Las composiciones se formulan de acuerdo con la Tabla 20. Cada AINE o profármaco de AINE se formula de cuatro formas diferentes: en forma de organogel ("A"), en forma de aceite en agua ("B"), en forma de gel alcohólico ("C"), y en forma de composición de fosfolípidos/copolímero de polioxietileno-polioxipropileno. Las composiciones se formulan de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención y teniendo en consideración las propiedades físico-químicas de cada fármaco. Cada una de las composiciones se prepara a tres pH: 4,0, 5,0, y 6,0.

10 Las concentraciones de los fármacos son del 15% (si es soluble) o a una concentración de saturación determinada empíricamente. La absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco se determina en modelos animales *ex vivo* e *in vivo*.

La eficacia se mide en el modelo de dermatitis de contacto en cobayas sin pelo (por ejemplo, J. Dermatol. 1992 Mar; 19 (3):140-5), psoriasis en modelo de ratón que sobreexpresa anfirregulina, dermatitis atópica en modelo de ratón transgénico para interleucina-4 epidérmica (Journal of Investigative Dermatology Volume 117 Issue 4, página 977, octubre de 2001), y otros modelos.

15 Todos los datos se analizaron mediante análisis no paramétrico de la varianza. Los modelos se generan para ayudar en la selección y optimización del AINE (y/o profármaco de AINE) y en la formulación para diversos trastornos inflamatorios de la piel.

AINE	Éster/éter del profármaco	Formulación
bufexamac	metilo	A, B, C, D
diclofenac	etilo	A, B, C, D
etofenamato	isopropilo	A, B, C, D
felbinac	n-butilo	A, B, C, D
entiazac	palmitilo	A, B, C, D
fepradinol	4-(nitrooxi)butilo	A, B, C, D
flufenámico	dimetilformamidilo	A, B, C, D
lunoxaprofeno	xietilo alcohólico	A, B, C, D
flubiprofeno	isopropiloxi	A, B, C, D
ibuprofeno	laurilo	A, B, C, D
indometacina	isopropilo	A, B, C, D
sonixina	isopropiloxi	A, B, C, D
cetoprofeno	laurilo	A, B, C, D
cetorolac	N-etiloxi N-propil-N-etilamino	A, B, C, D
niflúmic	xifenilurea p-alcohólica	A, B, C, D
oxifenbutazona	polietilenglicilo	A, B, C, D
picetoprofeno	polietilenilo	A, B, C, D
piroxicam	propilenglicoximercaptoetilo	A, B, C, D
suxibuzona	N-etiloxi, N-propilo, N-etilo, aminoetilo	A, B, C, D
ufenamato	etilo	A, B, C, D

(Continuación)

AINE	Éster/éter del profármaco	Formulación
bufexamac	---	A, B, C, D
diclofenac	---	A, B, C, D
etofenamato	---	A, B, C, D
felbinac	---	A, B, C, D
entiazac	---	A, B, C, D
fepradinol	---	A, B, C, D
flufenámico	---	A, B, C, D
lunoxaprofeno	---	A, B, C, D
flubiprofeno	---	A, B, C, D
ibuprofeno	---	A, B, C, D
indometacina	---	A, B, C, D
sonixina	---	A, B, C, D
cetoprofeno	---	A, B, C, D
cetorolac	---	A, B, C, D
niflúmico	---	A, B, C, D
oxifenbutazona	---	A, B, C, D
picetoprofeno	---	A, B, C, D
piroxicam	---	A, B, C, D
pranoprofeno	---	A, B, C, D
suxibuzona	---	A, B, C, D
ufenamato	---	A, B, C, D

REIVINDICACIONES

1. Una composición de gel alcohólico dermatológicamente aceptable que comprende
- (a) al menos un disolvente alcohólico en una cantidad total de disolvente del 10% al 90%,
 - (b) uno o más AINE seleccionados entre una sal de ibuprofeno, ácido libre de ibuprofeno y sus ésteres en una cantidad total del 0,001% al 25%,
 - (c) un espesante polimérico en una cantidad del 0,05% al 5%,
 - (d) agua en una cantidad del 0 al 20%, y
 - (e) uno o más agentes queratolíticos que incluyen, en una cantidad total del 0,015% al 25%, uno o más agentes queratolíticos seleccionados entre ácidos α - y β -hidroxílicos y ácidos β -cetocarboxílicos, siendo la viscosidad de la composición de 2.000 mPa.s a 200.000 mPa.s.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente queratolítico incluye ácido salicílico.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que el AINE está sustancialmente disuelto en al menos un disolvente alcohólico y no conteniendo la composición agente alcalinizante en una cantidad superior a la necesaria para incrementar el pH de la composición en 2 unidades de pH aproximadamente y además teniendo la composición una viscosidad de 2.000 a 50.000 mPa.s.
4. La composición de la reivindicación 1 o 2 en la que el pH está entre 3,0 y 6,5.
5. La composición de la reivindicación 1 que adicionalmente comprende del 0% a menos del 24% de agua y uno o más disolventes alcohólicos en una cantidad del 40% al 80%.

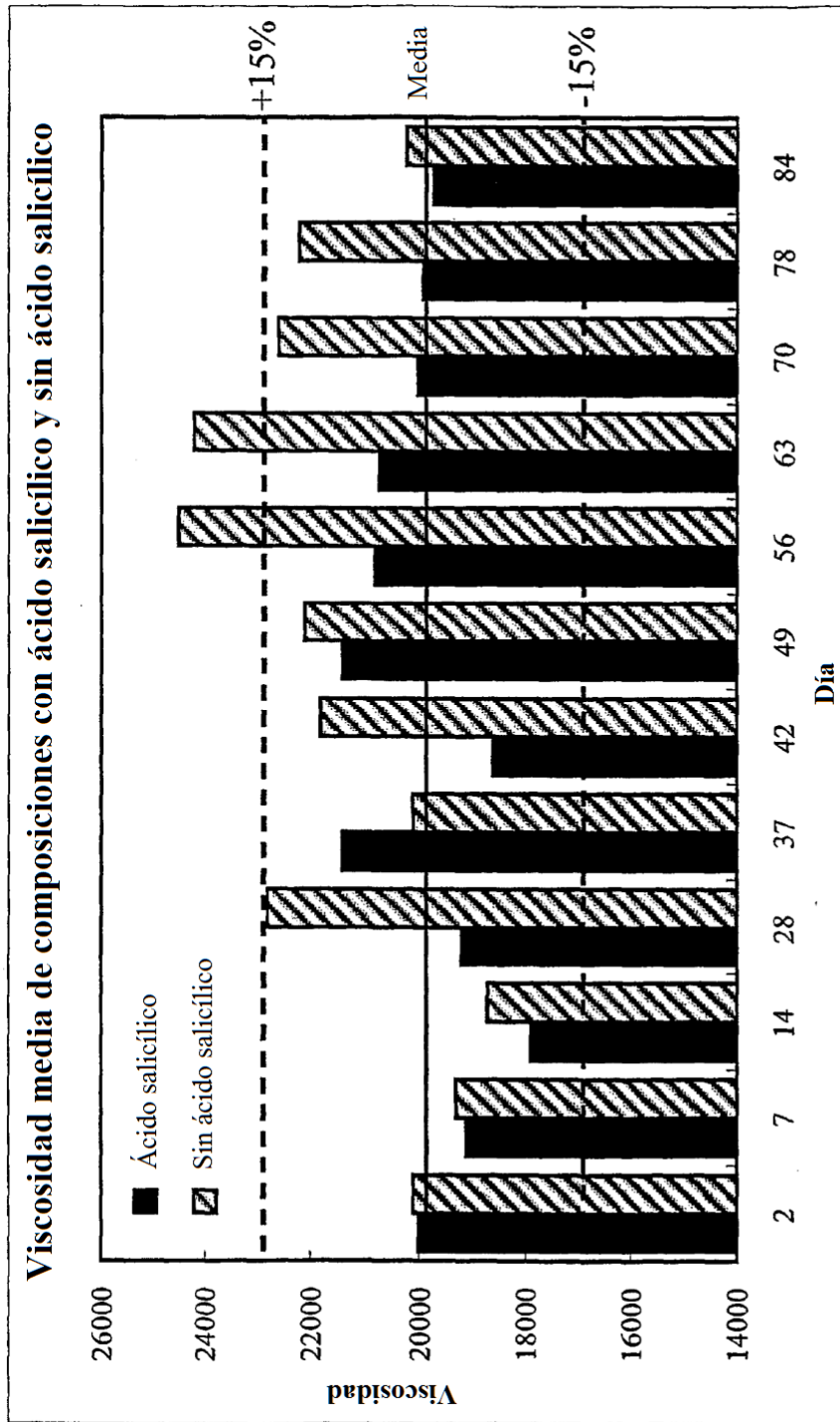


Figura I

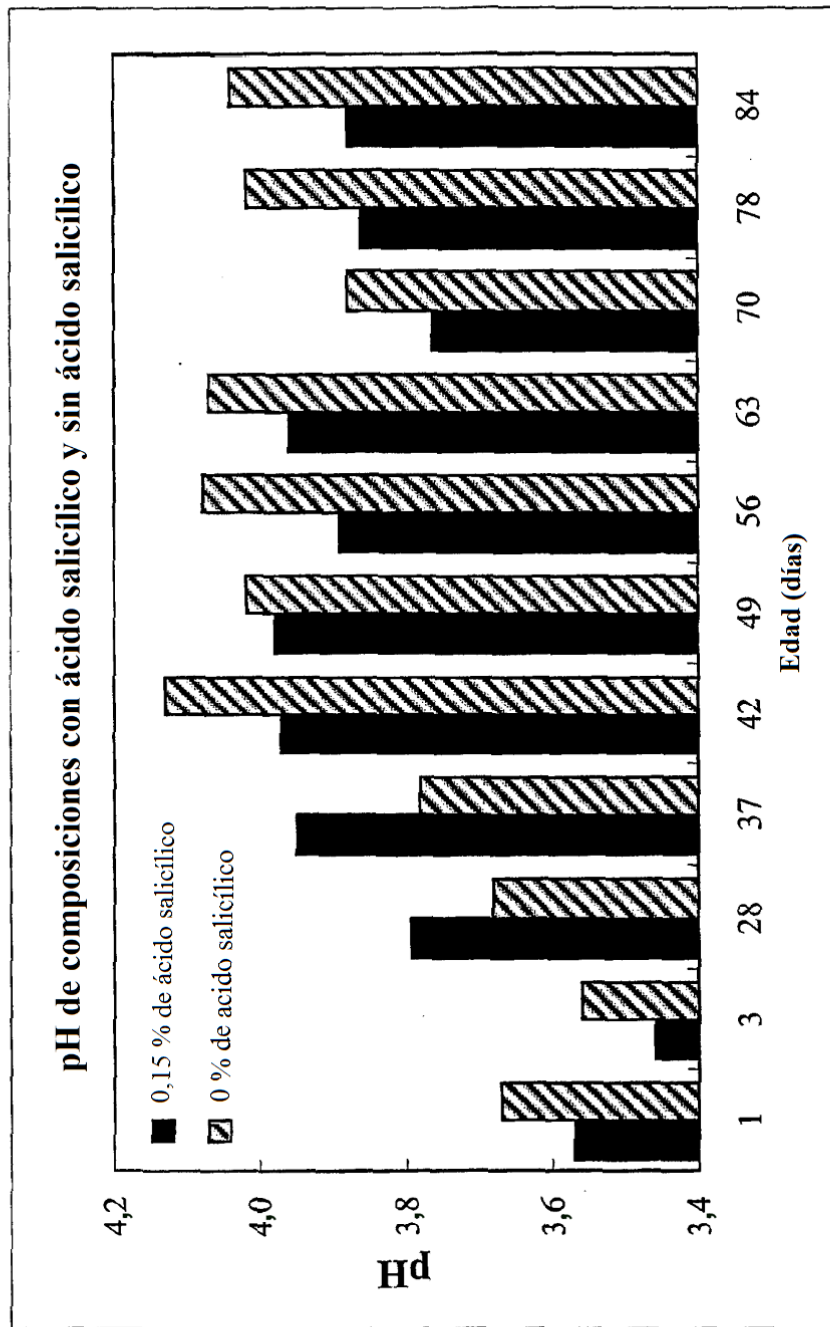


Figura 2

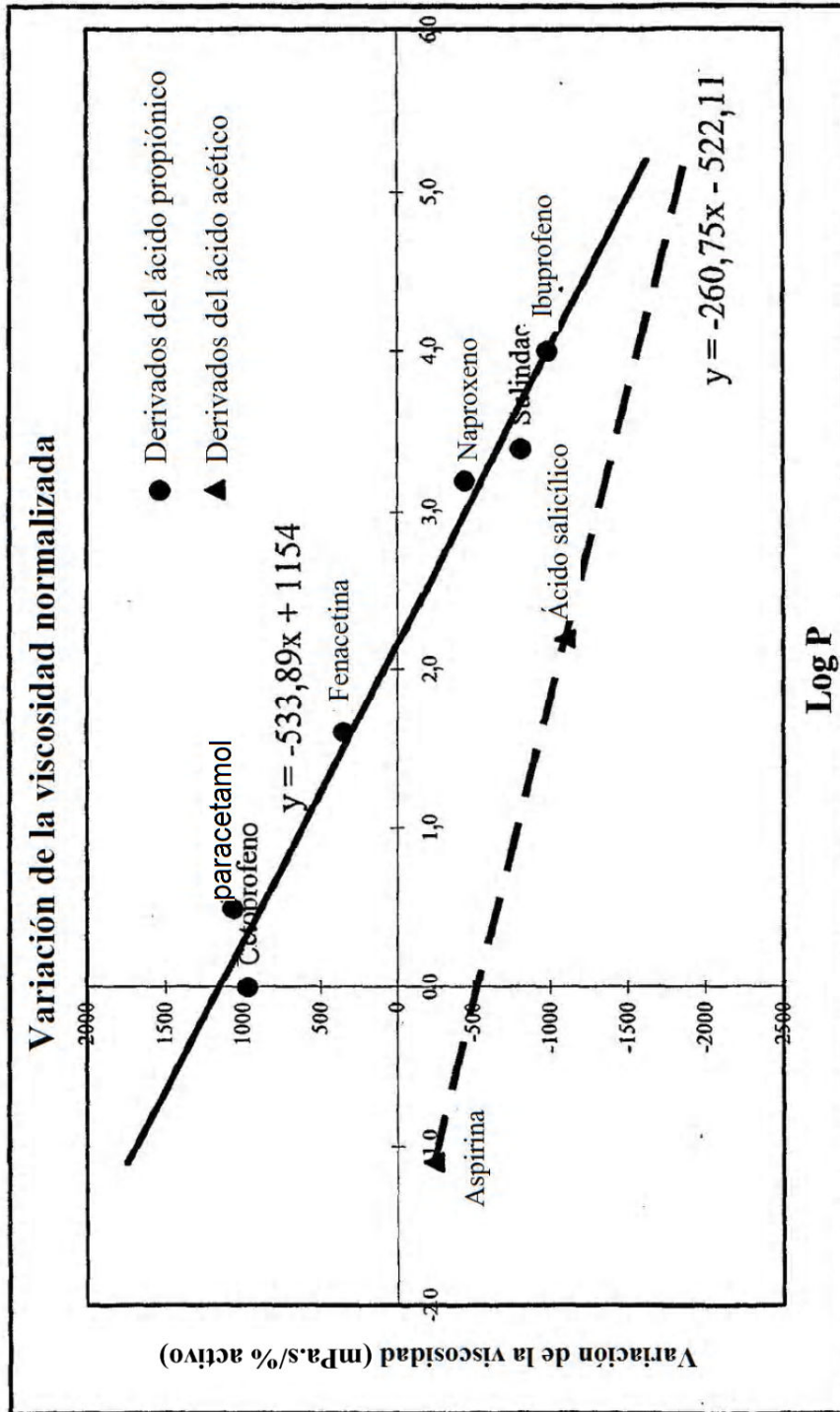


Figura 4

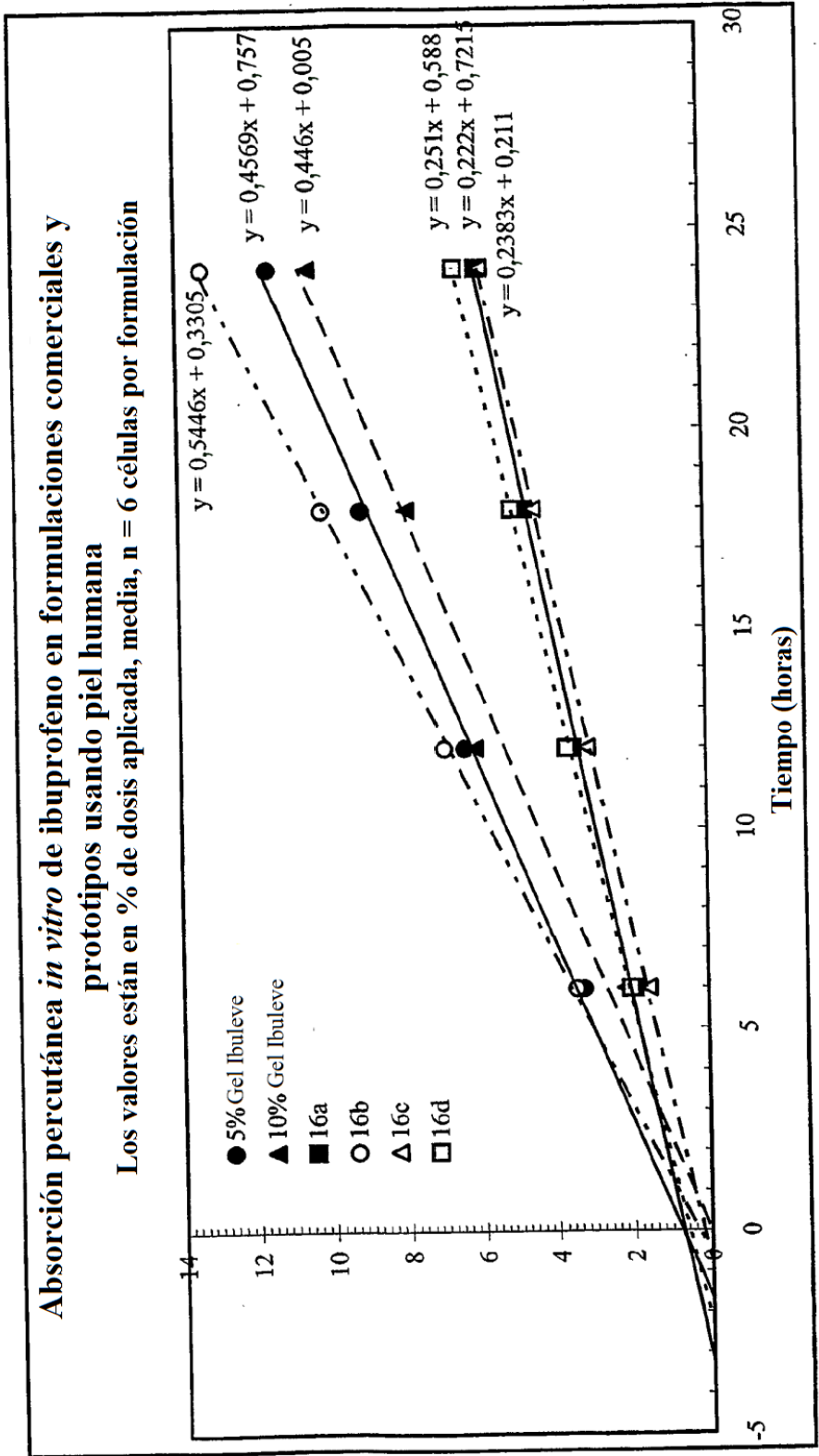


Figura 5

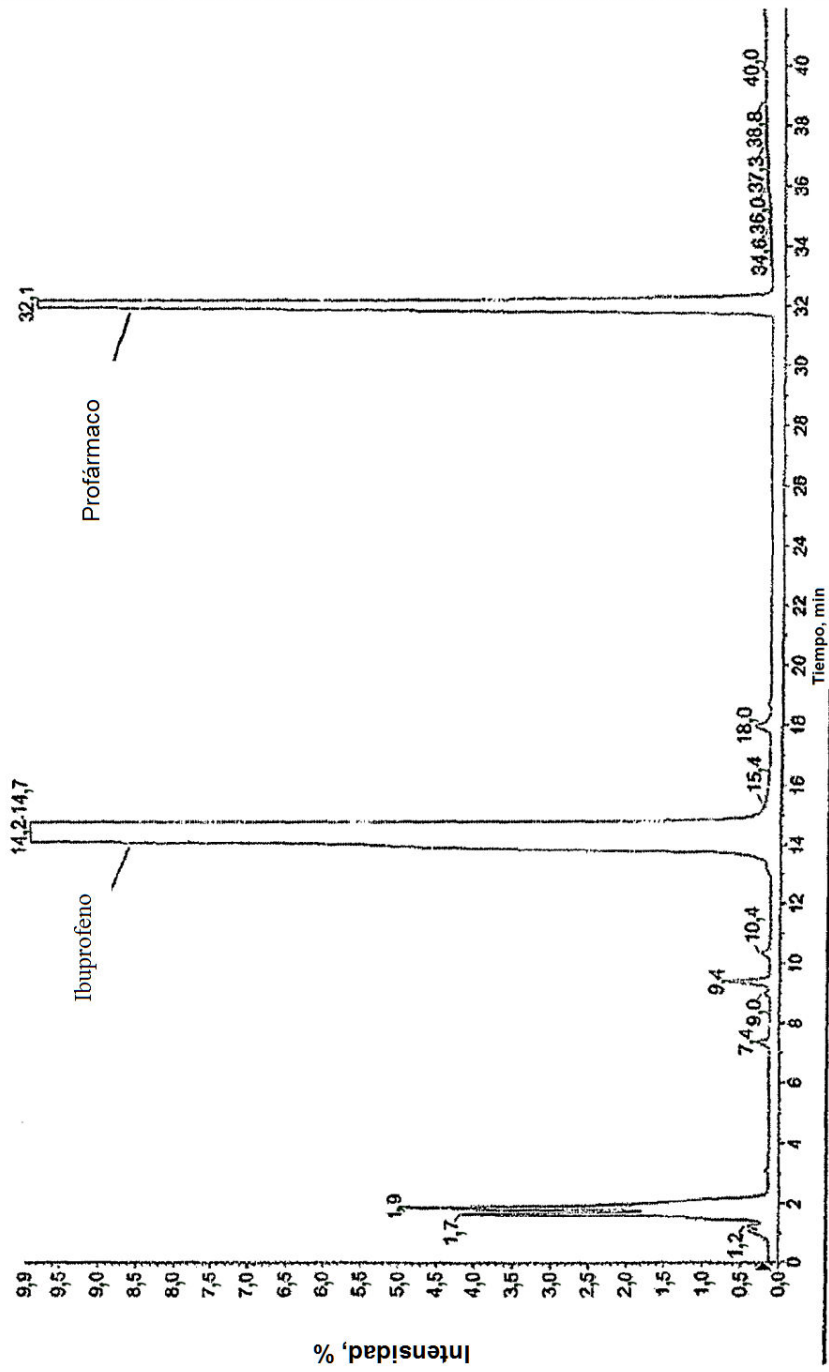


Figura 6

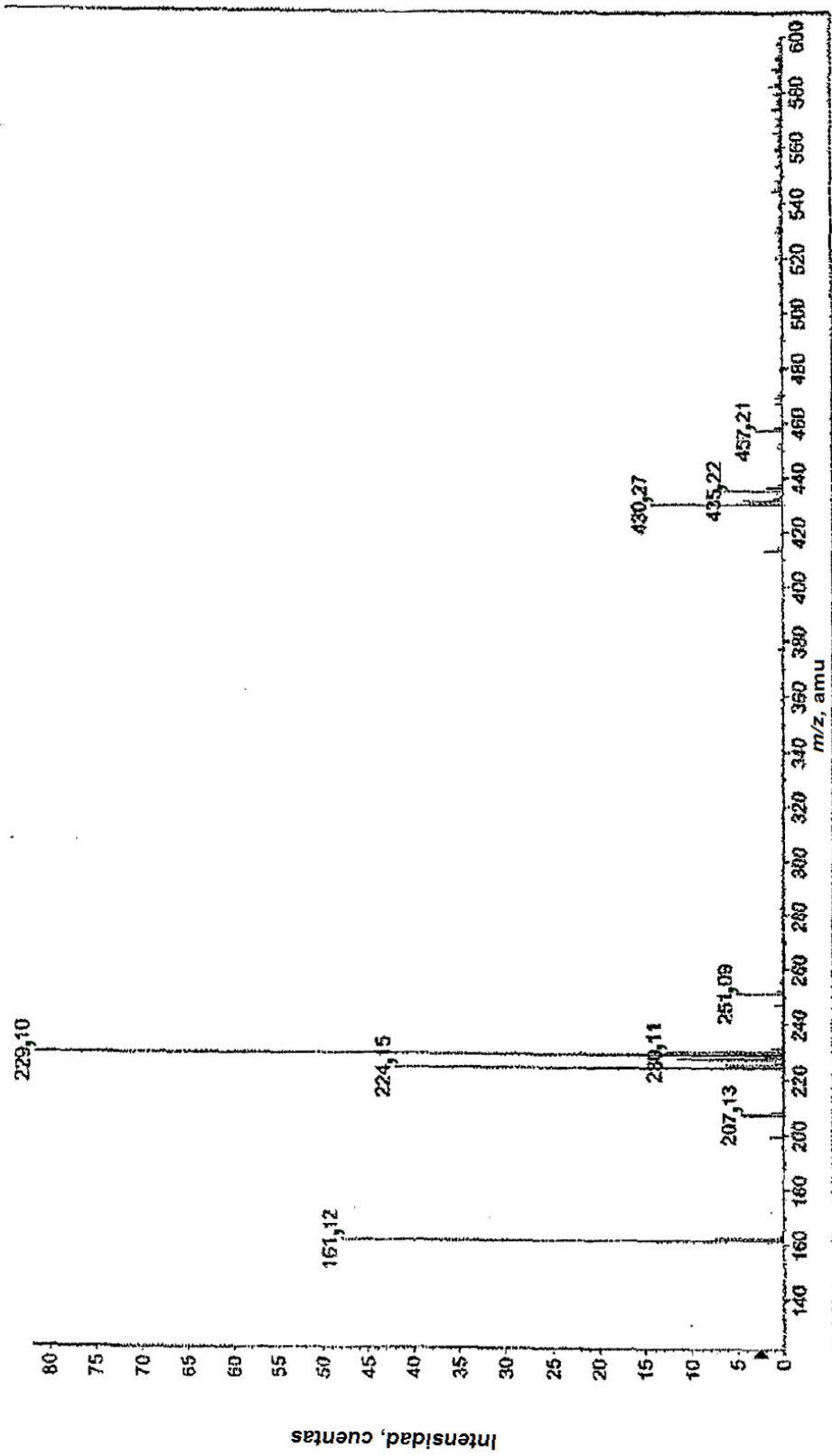


Figura 7a

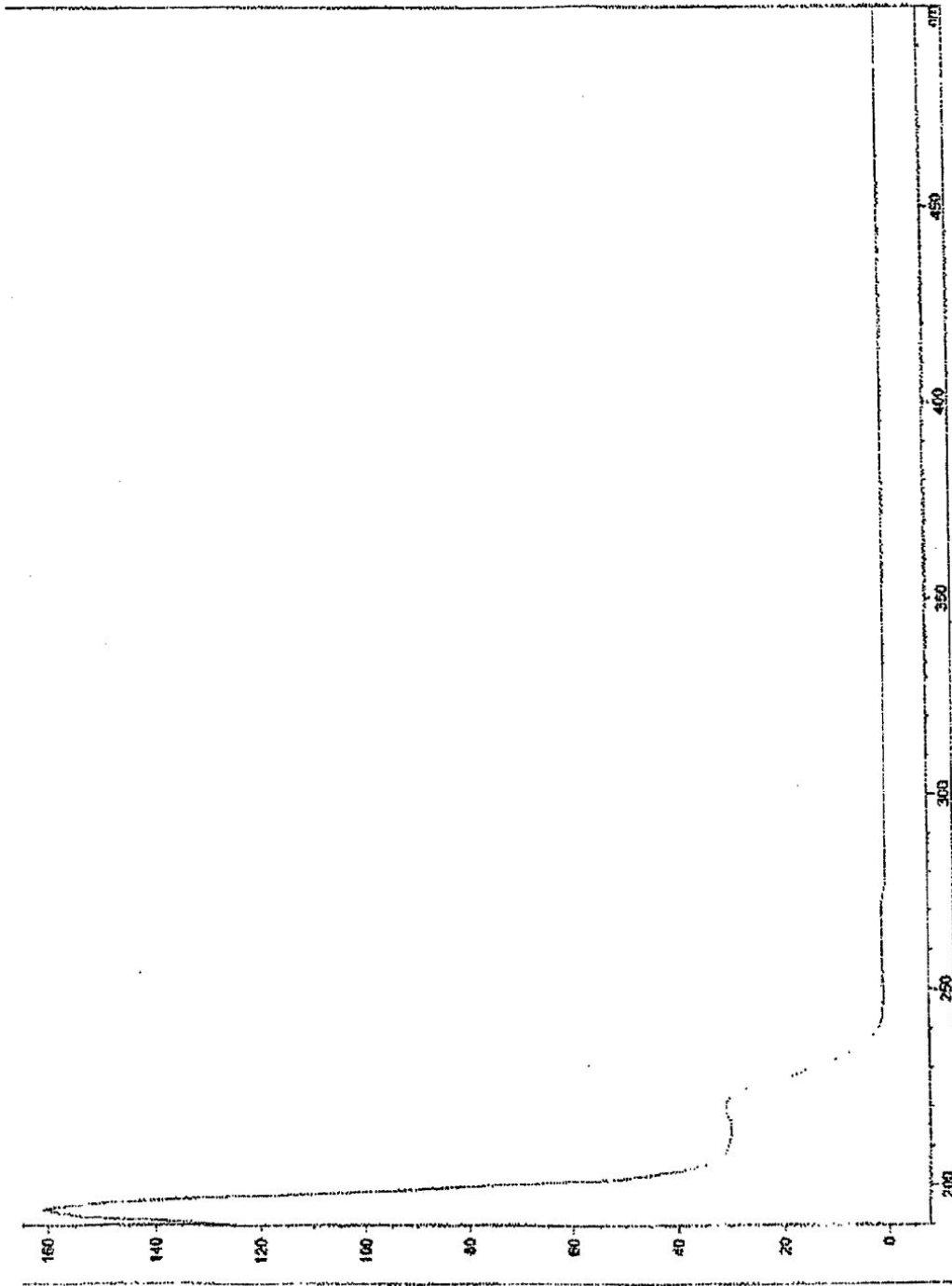


Figura 7b

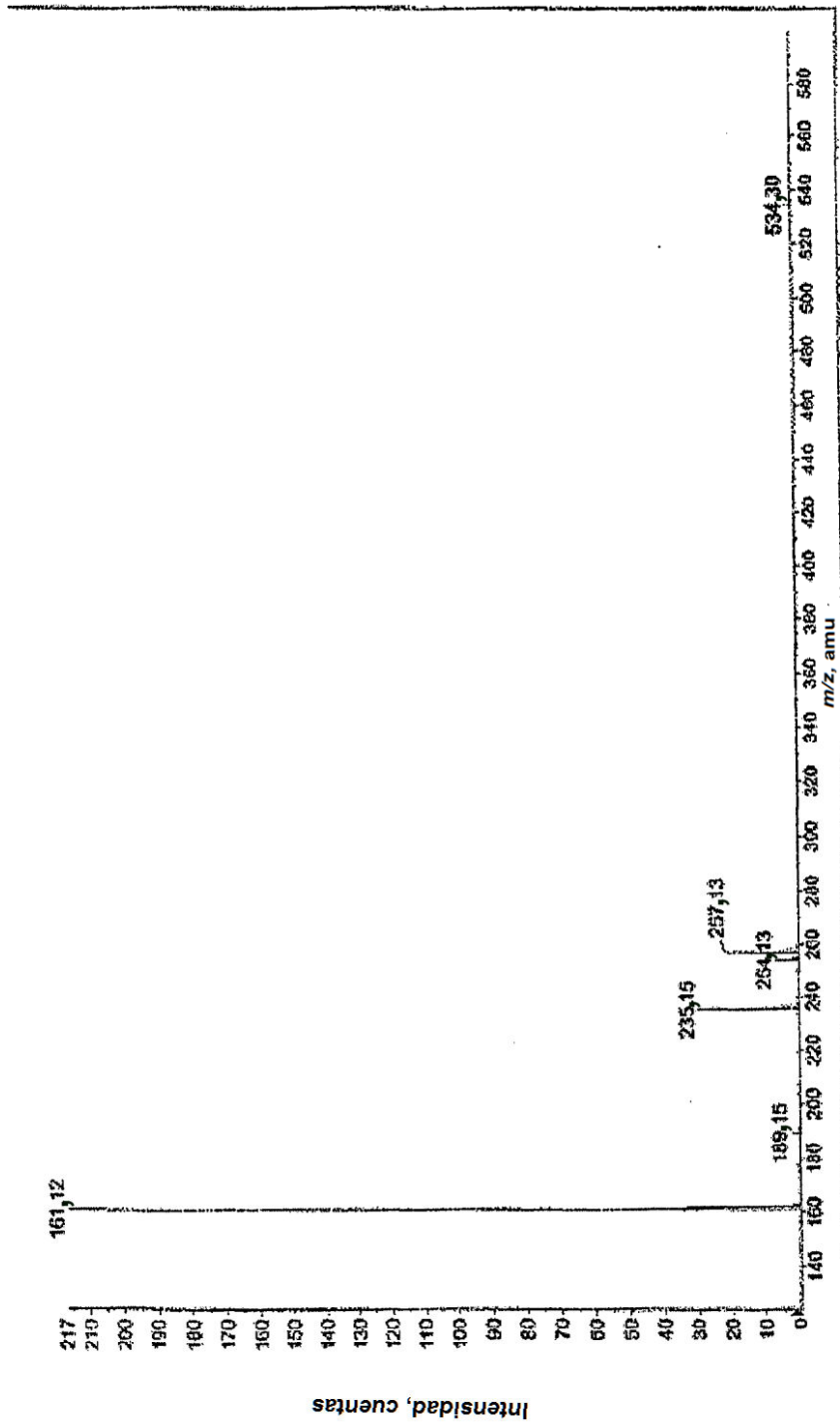


Figura 8a

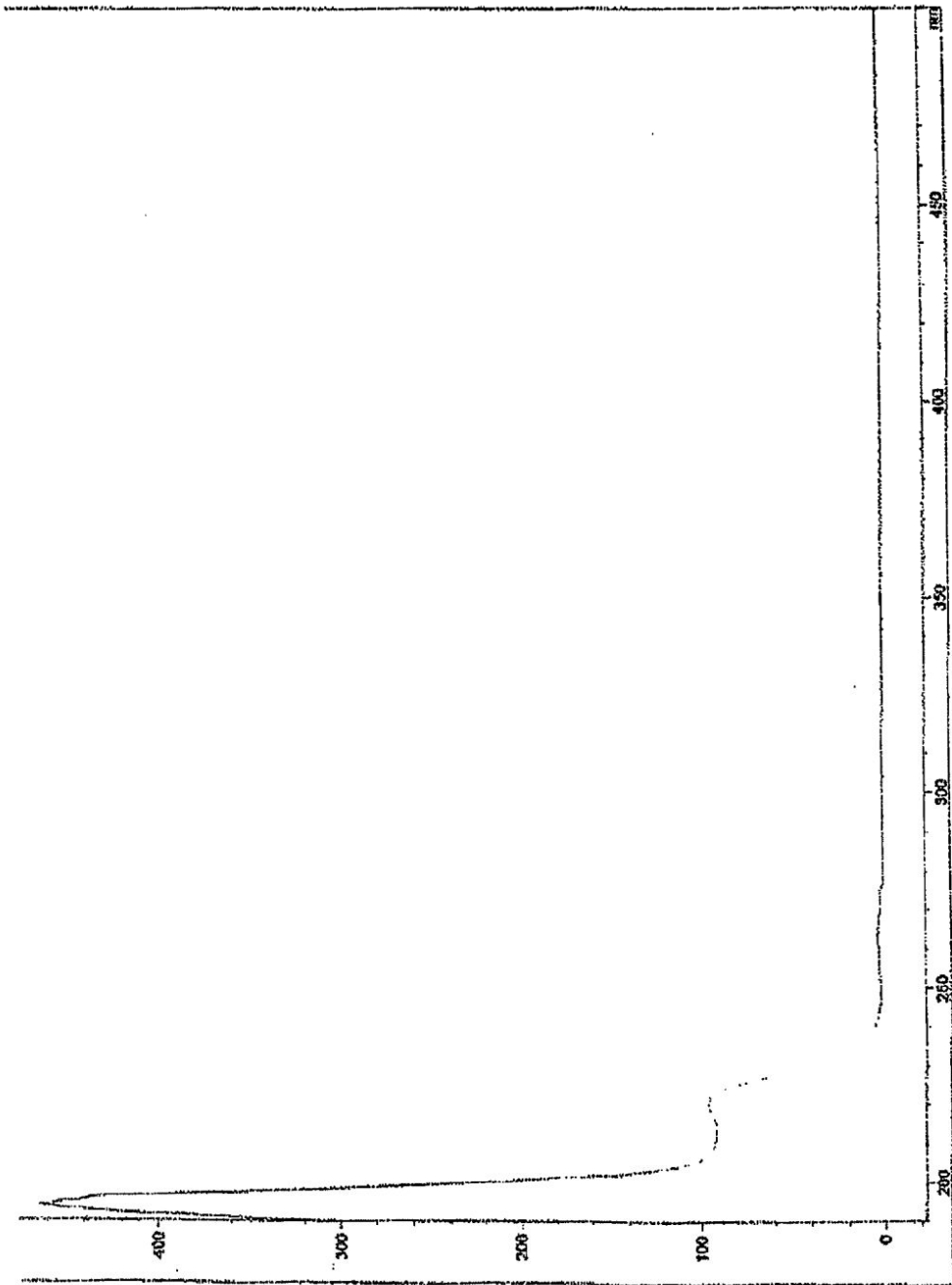


Figura 8b

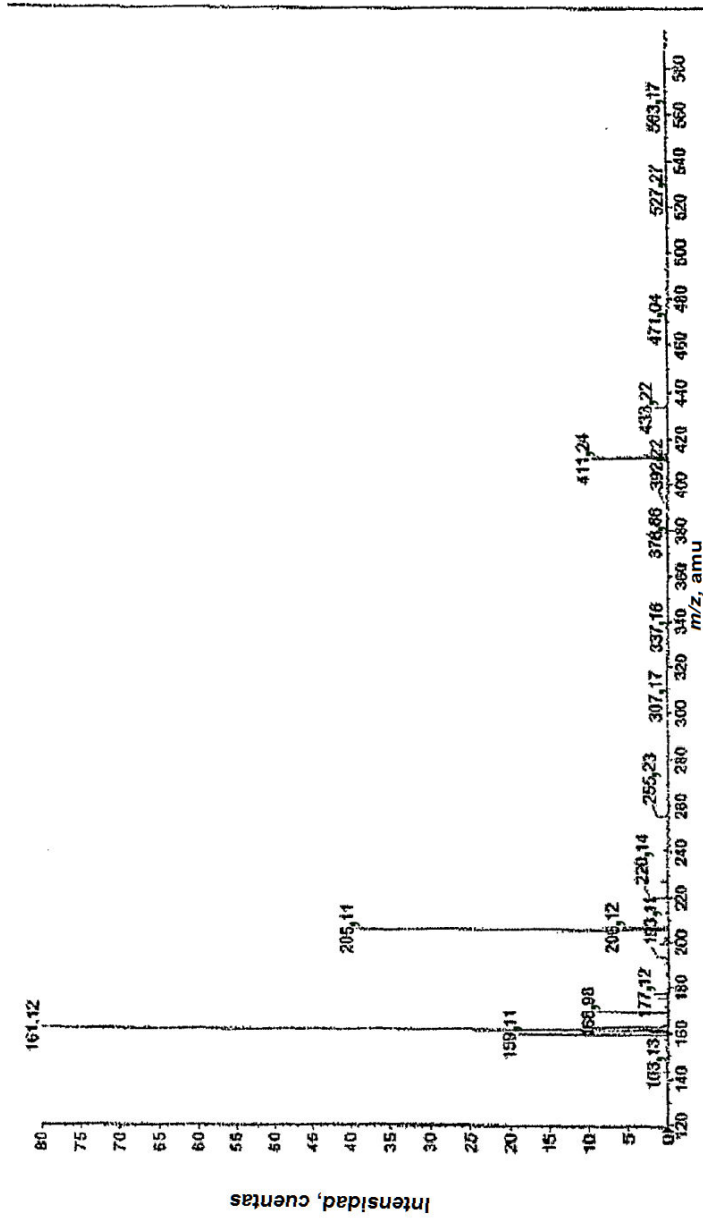


Figura 9

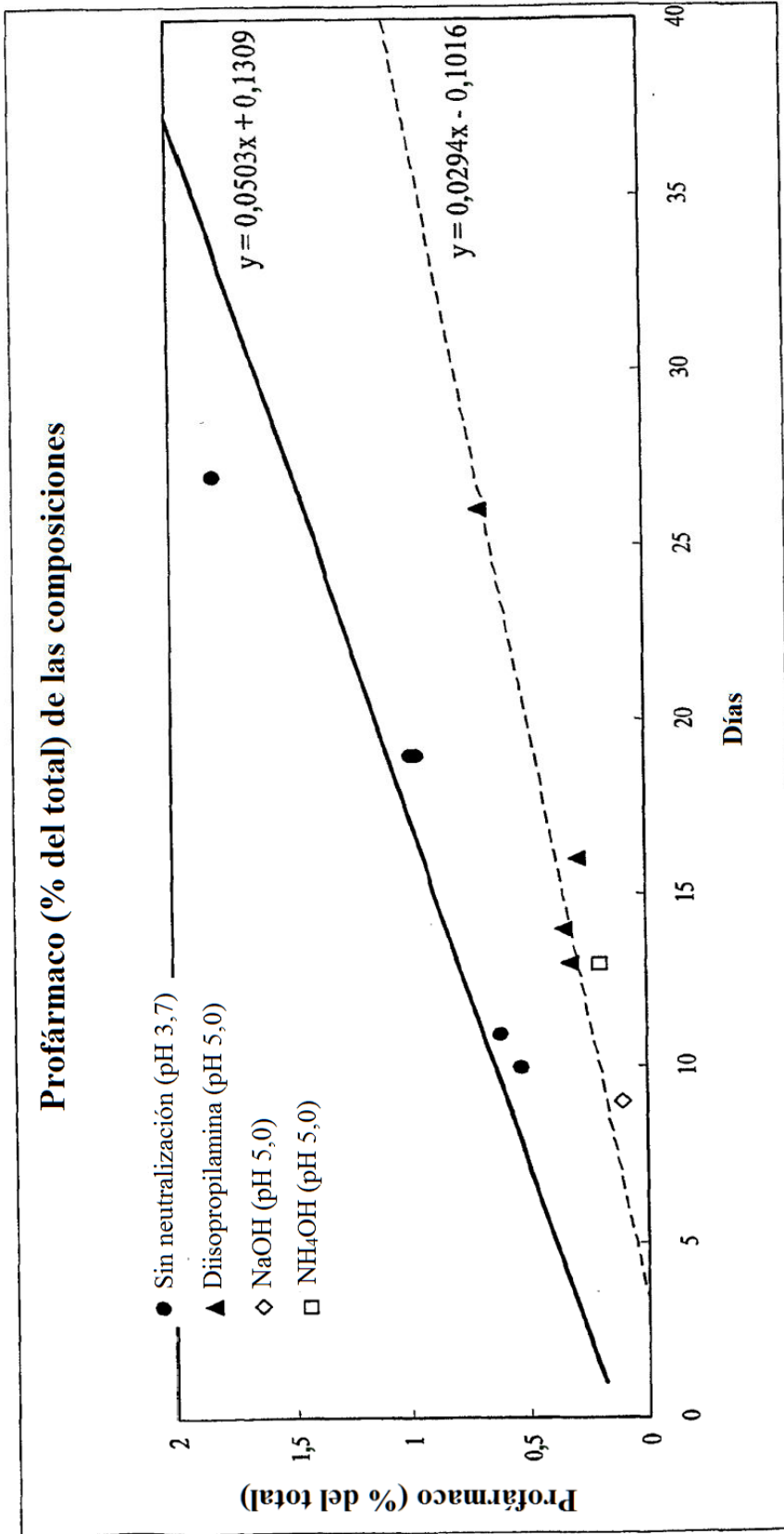


Figura 10

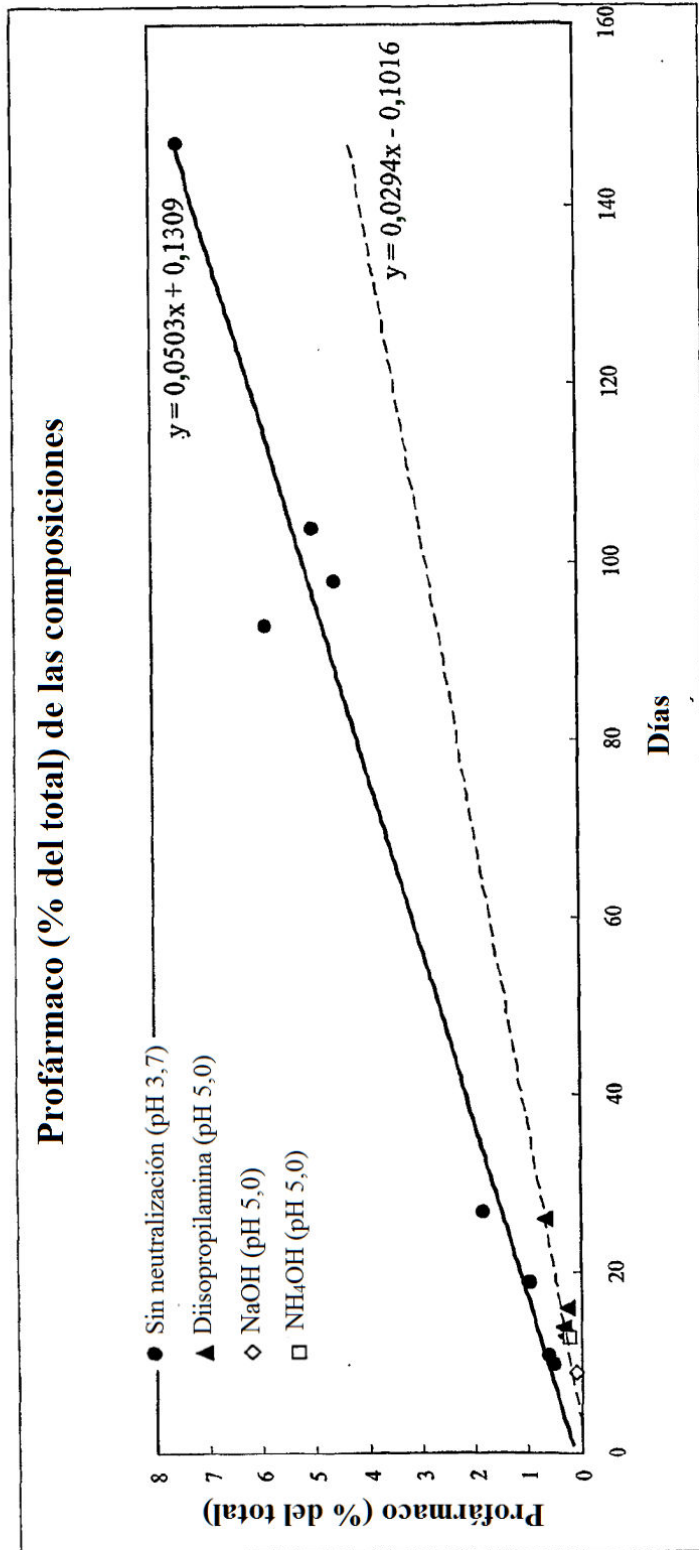


Figura 11

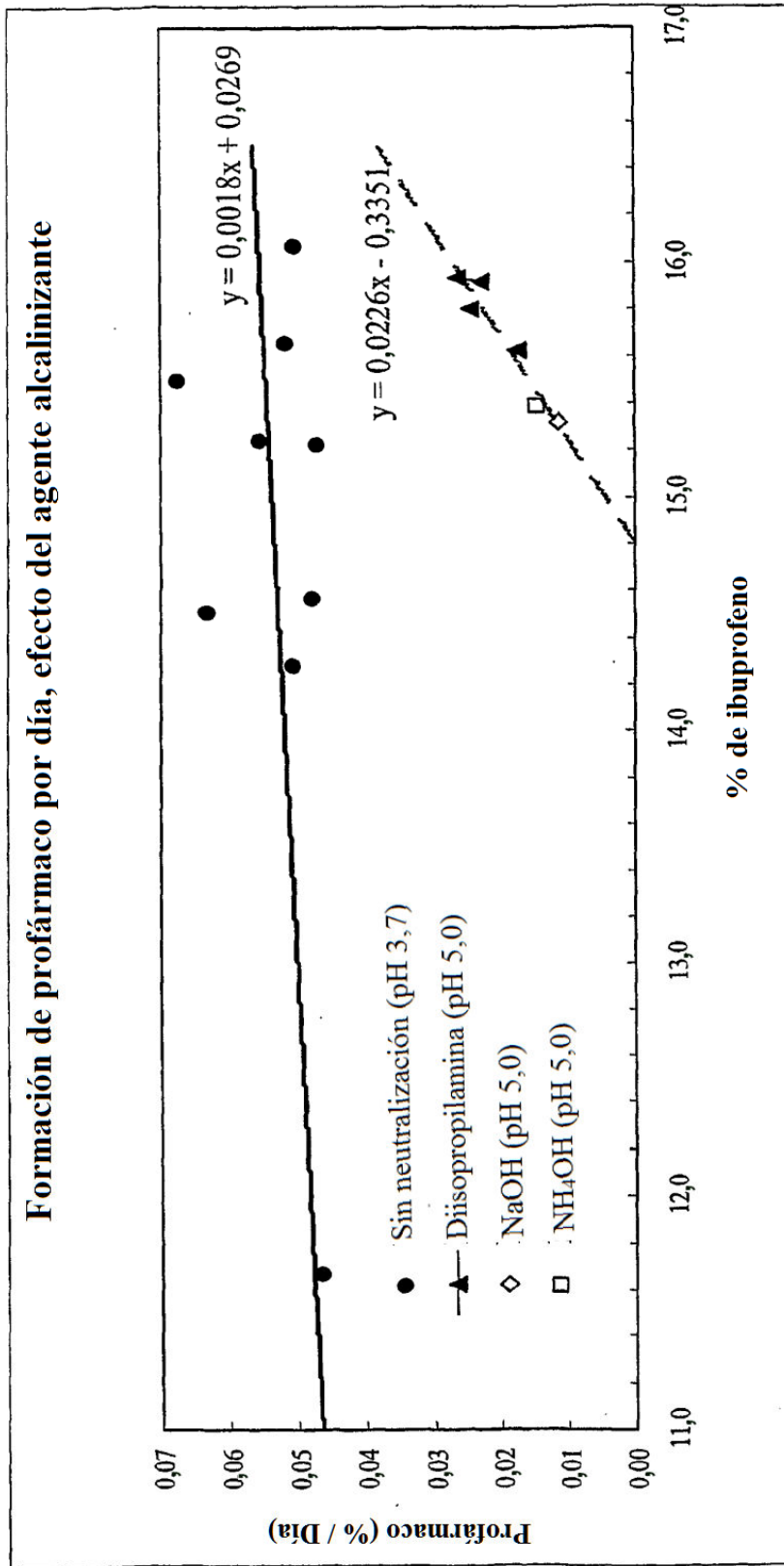


Figura 12

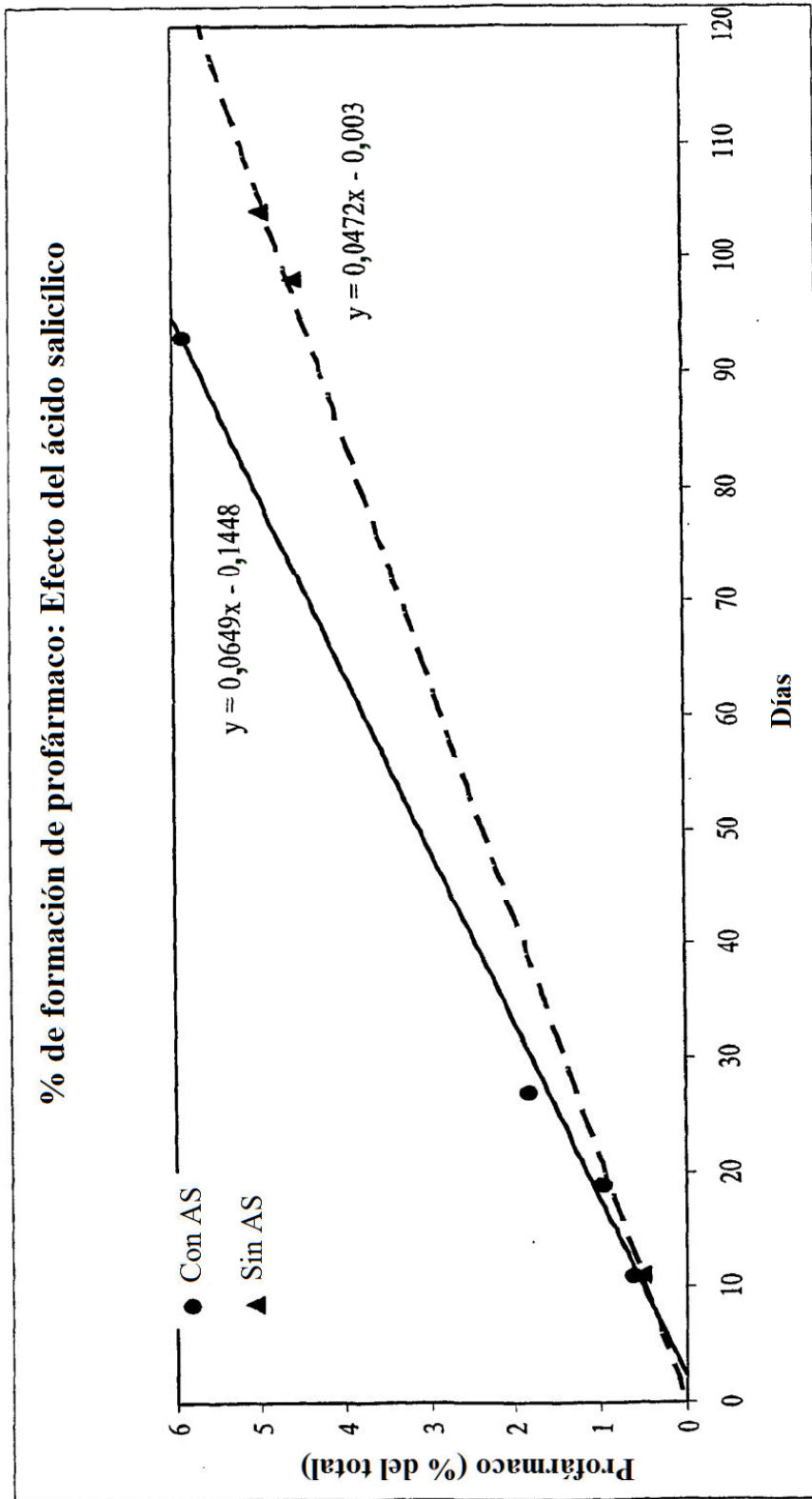


Figura 13