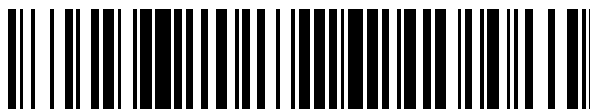


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 483**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2010 E 10837172 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2512446**

54 Título: **Composición de hidrogel transdérmico de dexibuprofeno**

30 Prioridad:

16.12.2009 IN CH31212009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2015

73 Titular/es:

SHASUN PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
3rd&4th Floor 'Batra Centre' 28 Sardar Patel Road
Guindy
Chennai 600 032, IN

72 Inventor/es:

BERGMAN, JEFFREY STUART;
DEVARAJAN, SAMPATHKUMAR;
RAMALINGAM, SELVAKUMAR y
PALANISAMY, ANANDSENTHIL VEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 541 483 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de hidrogel transdérmico de dexibuprofeno

CAMPO TÉCNICO DEL INVENTO:

El presente invento se refiere a una típica composición farmacéutica que contiene dexibuprofeno [(S)-ácido 2-(4-isobutil-fenil) propiónico] y al procedimiento para prepararla

ANTECEDENTES DEL INVENTO:

El ibuprofeno (ácido 2-(4-isobutil-fenil) propiónico) tiene un centro quiral, por lo tanto existen dos enantiómeros, el S (+)-ibuprofeno (= dexibuprofeno) y el R (-)-ibuprofeno, también conocidos como (S+)-ibuprofeno y (R-)-ibuprofeno. La forma racémica, que se compone de cantidades iguales de S(+)-ibuprofeno y de R(-)-ibuprofeno, se usa exclusivamente en los preparados comerciales actualmente disponibles, y se usan asimismo las sales solubles en agua del ibuprofeno, tales como las de lisinato, arginato, sodio, potasio, etc. El ibuprofeno racémico tiene un punto de fusión relativamente alto (de aproximadamente 78°C.), mientras que ambos estereoisómeros del ibuprofeno, es decir el S (+)-ibuprofeno y el R (-)-ibuprofeno, funden a 52°C hasta 54°C. Todas las diferentes formas del ibuprofeno son malamente solubles en agua. Notablemente, parece ser que la forma S (+) es la responsable de la actividad anti-inflamatoria y no lo es la forma R (-) (S. Adams y colaboradores, Curr. Med. Res. Opin., 3, 552 (1975); S. Adams y colaboradores, J. Pharm. Pharmacol., 28, 256-257 (1976)).

La patente de los EE.UU. US nº 5093133 describe unas formulaciones de geles hidroalcohólicos del (S)-ibuprofeno como un vehículo eficaz para el suministro percutáneo del (S+)-ibuprofeno a través de la piel. En esta patente, el gel hidroalcohólico de (S+)-ibuprofeno se prepara usando de 40 a 60 % de un alcohol; 0-20 % de un disolvente no volátil; de 2,0 a 5,0 % de agentes gelificante; suficiente cantidad de una base para ajustar el pH a un valor comprendido entre 3,5 y 6,0; y agua.

La patente de los EE.UU. US nº 5767161 describe una composición farmacéutica en la forma de una crema, una espuma o un bastoncillo que contiene 2,5-10 % en peso de (S)-ácido 2-(4-isobutil-fenil)propiónico, 20-30 % en peso de etanol y 5-50% de propilen glicol, siendo de 0,6-1 a 4:1 la relación del etanol al propilen glicol. Esta patente informa también acerca de un aumento en la permeación cutánea del ingrediente activo con respecto a la que se obtiene mediante unas conocidas composiciones farmacéuticas tópicas que contienen una cantidad equivalente o más alta de ibuprofeno.

El documento US 5894019 describe una composición de gel lipídico hidratado líquido que es aplicable por vía tópica. Además, la composición está esencialmente exenta de agentes emulsionantes y de sustancias activas superficialmente. El Ejemplo 8 describe una composición de dexibuprofeno que comprende aceite de ricino y un gel de hidroxietilcelulosa.

El documento de solicitud de patente internacional WO 95/11017 describe una composición tópica de ibuprofeno, flurbiprofeno y/o una o más sal(es) farmacéuticamente aceptables de éstos para el tratamiento (incluyendo el tratamiento cosmético) del prurito (picazón) en animales, inclusive seres humanos. Las composiciones pueden comprender también un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, un agente espesante, un agente ajustador del pH, un agente conservante y un agente humectante. Además, el mencionado documento WO '017 describe la composición de dexibuprofeno, que comprende un polietilen glicol 300, el 2-fenoxi-etanol (Phenoxetol Nipa), un polímero cruzado carbovinílico (Carbopol 980NF), unos gránulos (pellets) de hidróxido de sodio BP (agente ajustador del pH) y agua purificada BP (diluyente).

El documento de patente alemana DE19945522 se refiere a un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno con unos agentes gelificantes, unos agentes antioxidantes y unos PEG. Los geles se obtienen simplemente emulsionando al lípido.

La patente de los EE.UU. US nº 6368618 describe una nueva formulación tópica líquida en dos fases para el suministro de S(+)-ibuprofeno, que está caracterizada por una absorción transdérmica y una eficacia aumentadas. En esta patente, un sistema de dos fases se compone de unas fases acuosa y oleosa, la fase oleosa contiene una concentración relativamente alta del S (+)-ibuprofeno haciéndolo directamente disponible para el reparto dentro del estrato córneo sin el proceso de difusión limitador de la velocidad que procede de la fase oleosa inerte que se realiza en una crema convencional.

La patente los EE.UU. US nº 5696165 describe unas composiciones farmacéuticas destinadas a una administración por vía oral, rectal o tópica, que contienen la sal de sodio del (S)-ibuprofeno como un ingrediente activo. Esta patente informa de que el S(-) 2-(4-isobutil-fenil)propionato de sodio presenta ventajas con respecto al S(+) 2-(4-isobutil-fenil)propionato de sodio para preparar unas composiciones farmacéuticas que contienen agua, y una ventaja adicional de la formulación reside en el hecho de que el S(-) 2-(4-isobutil-fenil)propionato de sodio se

resistirá a una esterificación con unos excipientes que contienen un grupo hidroxilo, por ejemplo unos alcoholes mono-, di-, tri- o polihídricos.

5 Tal como se divulga en las técnicas anteriores, el dexibuprofeno es formulado en forma de unas formulaciones tópicas o bien usando una alta cantidad de un alcohol o usando un sistema de dos fases para aumentar la absorción transdérmica y la eficacia.

Por lo tanto, existe una necesidad constante de formular una formulación tópica de dexibuprofeno, que se pueda preparar por medio de un sencillo procedimiento de producción y debería proporcionar también una efectiva permeación transdérmica.

OBJETIVOS DEL INVENTO:

10 Uno de los objetivos del presente invento es preparar un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno, tal como se definirá en la reivindicación 1.

SUMARIO DEL INVENTO:

15 El presente invento se refiere a una composición farmacéutica destinada al uso por vía tópica, que contiene dexibuprofeno, más particularmente a un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno como se definirá en las reivindicaciones anejas, y a un procedimiento para la preparación del mismo. Dicho hidrogel transdérmico estable de dexibuprofeno se preparaba usando un sencillo procedimiento de producción, y las pruebas experimentales mostraron que el agente modificador del pH, el agente antioxidante y el disolvente miscible con agua son los excipientes esenciales para obtener un hidrogel transdérmico estable de dexibuprofeno de acuerdo con las reivindicaciones anejas. El hidrogel de dexibuprofeno que se había preparado usando el Carbopol como un polímero gelificante, producía un gel opaco, mientras que el hidrogel que se había preparado usando una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) como un polímero gelificante producía un gel transparente. No se observaron cambios significativos con respecto a la descripción física, al pH, al sistema de ensayo y particularmente a los valores relacionados de las sustancias, cuando los hidrogeles fueron sometidos a un estudio de estabilidad en unas condiciones aceleradas (40°C / HR (humedad relativa) 75 %) durante 3 meses dentro de unos tubos laminados.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO:

El presente invento se refiere a una composición farmacéutica destinada al uso por vía tópica, que contiene dexibuprofeno, más particularmente a un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno como se definirá en las reivindicaciones anejas y al procedimiento de prepararlo.

30 Unos preparados tópicos de NSAIDs se usan corrientemente para tratar el dolor y la inflamación que se asocian con las articulaciones y los músculos. Los NSAIDs tópicos tienen tres ventajas principales con respecto al tratamiento por vía oral del dolor y la inflamación que se asocian con las articulaciones y los músculos:

i) se suministran unas cantidades más altas de NSAIDs al sitio deseado;

ii) solamente se absorbe por vía sistémica 1-3 % de los NSAIDs, reduciendo la posibilidad de un trastorno gastrointestinal o de úlceras; y

35 iii) los bajos niveles en sangre reducen la incidencia de interacciones con otros fármacos.

Unos preparados tópicos de ibuprofeno están disponibles para el tratamiento del dolor y la inflamación que se asocian con las articulaciones y los músculos. El ibuprofeno (ácido 2-(4-isobutil-fenil) propiónico) tiene un centro quiral, por lo tanto hay dos enantiómeros, el S(+)-ibuprofeno (dexibuprofeno) y el R (-)-ibuprofeno, también conocidos como (S)-ibuprofeno y (R)-ibuprofeno. Notablemente, parece ser que la forma S (+) es la responsable de la actividad anti-inflamatoria y no lo es la forma R (-) (S. Adams y colaboradores, Curr. Med. Res. Opin. 3, 552 (1975); S. Adams y colaboradores, J. Pharm. Pharmacol., 28, 256-257 (1976)).

Las populares preparados tópicos de NSAIDs incluyen una crema, un ungüento y un gel, actualmente, los hidrogeles tópicos están ganando popularidad a causa de su efecto refrigerante y su naturaleza no grasienta.

45 En las técnicas anteriores, el dexibuprofeno se formula a la forma de formulaciones tópicas de geles o bien usando una alta cantidad de un alcohol o también usando un sistema de dos fases para aumentar la absorción transdérmica y la eficacia.

El presente invento se refiere a una composición farmacéutica destinada al uso por vía tópica, que contiene dexibuprofeno, más particularmente a un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno tal como se definirá en las reivindicaciones anejas y a un procedimiento para prepararlo.

Un procedimiento de preparar un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno comprende las siguientes etapas:

- 5 etapa (i) dispersar el o los polímeros gelificantes en agua purificada y permitir que se empape(n) durante una noche,
- etapa (ii) disolver el o los agentes conservantes en agua purificada y luego dispersar el dexibuprofeno en ella,
- etapa (iii) disolver el mentol en la trietanolamina,
- 10 etapa (iv) mezclar el producto de la etapa (iii) con el de la etapa (ii) mediando agitación continua,
- etapa (v) mezclar el propilen glicol y el PEG 400; añadir esta mezcla al Transcutol-P, seguido por la adición de un aceite de lavanda y mezclarlos bien,
- etapa (vi) añadir el producto de la etapa (v) al producto de la etapa (iv) y mezclar bien, y
- 15 etapa (vii) finalmente, añadir el producto de la etapa (vi) al producto de la etapa (i) mediando agitación constante para obtener un gel homogéneo.

De acuerdo con el presente invento un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno tal como se definirá en las reivindicaciones anejas, puede ser de naturaleza transparente, traslúcida u opaca.

- 20 El objeto del presente invento de acuerdo con la reivindicación 1 puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable(s) que se selecciona(n) entre el conjunto que consiste en un agente modificador de la esparcibilidad, un agente calmante, un agente conservante, un agente tensioactivo, un agente quelante, un agente antiespumante y un agente aromatizante, etc.

- 25 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) gelificante(s) se puede(n) seleccionar entre el conjunto que se compone de un Carbómero, una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), una hidroxietil celulosa (HEC), un Poloxámero, una hidroxipropil celulosa (HPC), una metilcelulosa (MC), un colágeno, una gelatina, un agar, un ácido alginico y sus sales de sodio, alginato de sodio, unos carragenanos y sus sales de sodio o potasio, un tragacanto, una pectina, una goma guar, una goma de xantano, una goma de gelano, una poli(acrilamida), un poli(alcohol vinílico), un poli(etileno) y sus copolímeros.

De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) modificador(es) del pH se puede(n) seleccionar entre el conjunto que se compone de hidróxido de sodio, ácido cítrico, citrato de sodio, trietanol y dietanolamina.

- 30 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) calmante(s) se puede seleccionar entre el conjunto que se compone de mentol, timol y alcanfor.

- 35 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) conservante(s) se puede(n) seleccionar entre el conjunto que se compone de sales de sodio de metil parabeno, propil parabeno, ácido salicílico y sus sales, hidrocloruro de clorhexidina, fenoxietanol, benzoato de sodio, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de etilo, para-hidroxibenzoato de propilo y para-hidroxibenzoato de butilo.

- 40 De acuerdo con el presente invento, los por lo menos un(os) agente(s) antioxidante(s) soluble(s) en aceite y/o soluble(s) en agua se puede(n) seleccionar entre el conjunto que se compone de hidroxitolueno butilado (BHT), palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), fenil- α -naftilamina, hidroquinona, galato de propilo, ácido nordihidroguayarético, ácido ascórbico, benzoato de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, tiosulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido isoascórbico, tioglicerol, tiosorbitol, tiourea, ácido tioglicólico, hidrocloruro de cisteína 1,4-diazabicyclo-(2,2,2)-octano.

- 45 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) tensioactivo(s) se puede(n) seleccionar entre el conjunto que se compone de unos alquil sulfatos de sodio, el lauril sulfato de sodio, el miristil sulfato de sodio, unos N-acil sarcosinatos de sodio, el N-lauroil sarcosinato de sodio, el N-miristoil sarcosinato de sodio, el dodecylbencenosulfonato de sodio, el sulfato de monoglicérido de ácidos grasos de coco hidrogenados de sodio, el lauril sulfoacetato de sodio, unos N-acil glutamatos, el N-palmitoil glutamato, una sal de sodio de N-metil-acil-taurina, una sal de sodio de N-metil-acil-alanina, el α -olefina sulfonato de sodio, el dioctil-sulfosuccinato de sodio, unos

5 N-alkil-amino-glicerol, el N-lauril-diaminoetil-glicerol, el N-miristil-diaminoetil-glicerol, una N-alkil-N-carboximetil-amonio betaína, una 2-alkil-1-hidroxiethyl-imidazolina betaína de sodio; un poli(oxietileno)-alkil éter, un poli(oxietileno)-alkil éter, un poli(oxietileno)-alcohol lanolínico, un poli(oxietileno)gliceril mono éster de ácido alifático, un poli(oxietileno)-éster de sorbitol de ácido alifático, un poli(oxietileno) éster de ácido alifático, unos ésteres de glicerol de ácidos alifáticos de orden más alto, unos ésteres de sorbitán de ácidos alifáticos, un agente tensioactivo de tipo plurónico, unos poli(oxietileno)-ésteres de sorbitán de ácidos alifáticos, un poli(oxietileno)-monooleato de sorbitán y un poli(oxietileno)-monolaurato de sorbitán.

10 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) modificador(es) de la esparcibilidad se puede(n) seleccionar entre el conjunto que se compone de un poli(etileno)glicol, propileno glicol, glicerol y una parafina líquida ligera.

De acuerdo con el presente invento, los uno o más disolvente(s) miscible(s) con agua se selecciona(n) entre el conjunto que se compone de un poli(etileno glicol), propileno glicol y glicerol.

El disolvente miscible con agua (es decir un disolvente concomitante) está presente con el fin de ayudar a disolver el agente activo y otros excipientes esenciales.

15 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) intensificador(es) de la permeación se selecciona(n) entre el conjunto que se compone de ácido caprílico, unos polioxilglicéridos, unos triglicéridos, ácido láurico, ácido oleico y el éter monoetílico de di(etileno glicol) (Transcutol-P).

De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) quelante(s) se selecciona(n) entre el conjunto que se compone de ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), EDTA sódico, EDTA disódico, ácido cítrico y ácido tartárico.

20 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) antiespumantes se selecciona(n) entre el conjunto que se compone de simeticona, dimeticona y otros compuestos similares.

25 De acuerdo con el presente invento, los uno o más agente(s) aromatizantes se seleccionan entre el conjunto que se compone de aceite de lavanda, aceite de rosa, mentol, anetol, carvona, eugenol, limoneno, ocimeno, alcohol n-decílico, citronelol, α -terpineol, salicilato de metilo, acetato de metilo, acetato de citronelilo, cineol, linalool, etil linalool, vainillina, timol, aceite de menta verde, aceite de hierbabuena, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de salvia, aceite de romero, aceite de canela, aceite de pimienta de Jamaica, aceite de hojas de canela, aceite de pirola, aceite de clavo de especia y aceite de eucalipto.

EJEMPLOS:

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos pero no limitan de ninguna de las maneras el alcance del invento.

30 Ejemplo-1 (Tabla-1) Un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno de acuerdo con las reivindicaciones anejas, que se prepara usando un Carbopol como polímero gelificante:

Nº de serie	Ingredientes	% en peso
1.	Dexibuprofeno	10,00
2.	Carbopol 971P	2,50
3.	Transcutol-P	3,30
4.	Trietanolamina	7,20
5.	Propileno glicol	1,00
6.	Poli(etileno glicol) 400	1,00
7.	Mentol	0,05
8.	Metabisulfito de sodio	0,20
9.	Benzoato de sodio	0,20
10.	Aceite de lavanda	0,05
11.	Agua purificada	c.s. para dar 100
	Total	100,00

Procedimiento de producción del Ejemplo 1

- 35
1. Dispersar el Carbopol 971P en agua purificada mediando agitación durante 15 minutos y permitir que se empape durante una noche.
 2. Disolver el metabisulfito de sodio y el benzoato de sodio en agua purificada y luego dispersar el dexibuprofeno en ella.
 3. Disolver el metanol en la trietanolamina.

4. Añadir el producto de la etapa 3 al producto de la etapa 2 con agitación constante para obtener una solución transparente.
5. Mezclar el propilen glicol y el PEG 400, y añadir esta mezcla al Transcutol-P seguido por el aceite de lavanda, y mezclar bien.
6. Añadir el producto de la etapa 5 al producto de la etapa 4 y mezclar bien.
7. Finalmente, añadir el producto de la etapa 6 al producto de la etapa 1 con agitación constante para obtener un gel homogéneo.

Ejemplo-2 (Tabla-2) Un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno de acuerdo con las reivindicaciones anejas, que se prepara usando una HPMC como el polímero gelificante:

Nº de serie	Ingredientes	% en peso
1.	Dexibuprofeno	10,0
2.	HPMC K4M	2,5
3.	HPMC E5	0,3
4.	Lutrol F68	5,0
5.	Transcutol-P	3,3
6.	Propilen glicol	1,0
7.	Poli(etilen glicol) 400	3,0
8.	Mentol	0,1
9.	Metabisulfito de sodio	0,2
10.	Benzoato de sodio	0,2
11.	Trietanolamina	7,2
12.	Simeticona	0,00016
13.	Aceite de lavanda	0,1
14.	Agua purificada	c.s. para dar 100
	Total	100,0

10 Procedimiento de producción del Ejemplo 2:

1. Dispersar la HPMC K4M, la HPMC E5 y el Lutrol F68 en agua purificada mediando agitación durante 15 minutos y dejar que se empapen durante una noche.
2. Añadir la simeticona al producto de la etapa 1 y mezclar bien.
3. Disolver el metabisulfito de sodio y el benzoato de sodio en agua y luego dispersar el dexibuprofeno en esto.
4. Disolver el mentol en la trietanolamina.
5. Añadir el producto de la etapa 4 al producto de la etapa 3 con agitación constante para obtener una solución transparente.
6. Mezclar el propilen glicol, el PEG 400 y añadir esta mezcla al Transcutol-P seguido por el aceite de lavanda y mezclar bien.
7. Añadir el producto de la etapa 6 al producto de la etapa 5.
8. Añadir el producto de la etapa 7 al producto de la etapa 2 con agitación constante para obtener un gel homogéneo.

Ejemplo-3 (Tabla-3) Un hidrogel transdérmico de dexibuprofeno de acuerdo con las reivindicaciones anejas que se prepara usando un Carbopol como el polímero gelificante:

Nº de serie	Ingredientes	% en peso
1.	Dexibuprofeno	5,00
2.	Carbopol 971P	2,50
3.	Transcutol-P	3,30
4.	Trietanolamina	7,20
5.	Propilen glicol	1,00
6.	Poli(etilen glicol) 400	1,00
7.	Mentol	0,05
8.	Metabisulfito de sodio	0,20
9.	Benzoato de sodio	0,20
10.	Aceite de lavanda	0,05
11.	Agua purificada	c.s. para dar 100
	Total	100,00

Procedimiento de producción del Ejemplo 3:

1. Dispersar el Carbopol 971P en agua purificada mediando agitación durante 15 minutos y permitir que se empape durante una noche.
2. Disolver el metabisulfito de sodio y el benzoato de sodio en agua purificada y luego dispersar el dexibuprofeno en ella.
3. Disolver el mentol en la trietanolamina.
4. Añadir el producto de la etapa 3 al producto de la etapa 2 con agitación constante para obtener una solución transparente.
5. Mezclar el propilen glicol y el PEG 400, añadir esta mezcla al Transcutol-P seguido por el aceite de lavanda y mezclar bien.
6. Añadir el producto de la etapa 5 al producto de la etapa 4 y mezclar bien.
7. Finalmente, añadir el producto de la etapa 6 al producto de la etapa 1 con agitación constante para obtener un gel homogéneo.

Ejemplo-4 (Tabla-4) Hidrogel transdérmico de dexibuprofeno de acuerdo con las reivindicaciones anejas, que se prepara usando una HPMC como el polímero gelificante:

Nº de serie	Ingredientes	% en peso
1.	Dexibuprofeno	5,0
2.	HPMC K4M	2,5
3.	HPMC E5	0,3
4.	Lutrol F68	5,0
5.	Transcutol-P	3,3
6.	Propilen glicol	1,0
7.	Poli(etilen glicol) 400	3,0
8.	Mentol	0,1
9.	Metabisulfito de sodio	0,2
10.	Benzoato de sodio	0,2
11.	Trietanolamina	7,2
12.	Simeticona	0,00016
13.	Aceite de lavanda	0,1
14.	Agua purificada	c.s. para dar 100
	Total	100,0

Procedimiento de producción del Ejemplo 4:

1. Dispersar la HPMC K4M, la HPMC E5 y el Lutrol F68 en agua purificada mediando agitación durante 15 minutos y permitir que se empapen durante una noche.
2. Añadir la simeticona al producto de la etapa 1 y mezclar bien.
3. Disolver el metabisulfito de sodio y el benzoato de sodio en agua y luego dispersar el dexibuprofeno en esto.
4. Disolver el mentol en la trietanolamina.
5. Añadir el producto de la etapa 4 al producto de la etapa 3 con agitación constante para obtener una solución transparente.
6. Mezclar el propilen glicol y el PEG 400 y añadir esta mezcla al Transcutol-P seguido por el aceite de lavanda y mezclar bien.
7. Añadir el producto de la etapa 6 al producto de la etapa 5.
8. Añadir el producto de la etapa 7 al producto de la etapa 2 con agitación constante para obtener un gel homogéneo.

Las pruebas experimentales mostraron que el agente modificador del pH, el agente antioxidante y el disolvente miscible con agua son unos excipientes esenciales para obtener un hidrogel transdérmico estable de dexibuprofeno como se definirá en las reivindicaciones anejas. Los hidrogeles que se habían preparado de acuerdo con los Ejemplos 1 y 3 usando un Carbopol como el polímero gelificante produjeron un gel opaco, mientras que los hidrogeles que se habían preparado de acuerdo con los Ejemplos 2 y 4 usando una HPMC como el polímero gelificante produjeron un gel transparente. Además, los hidrogeles que se habían preparado de acuerdo con los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 fueron sometidos a un estudio de estabilidad a 40°C / HR 75 % durante 3 meses en unos tubos laminados y no hubo ningún cambio significativo con respecto a la descripción física, al pH, a los valores de los sistemas de ensayo y a las sustancias relacionadas.

Tabla 5: Los datos de estabilidad de unos hidrogeles transdérmicos de dexibuprofeno que se habían preparado de acuerdo con los ejemplos 1, 2, 3 y 4 a 40°C / HR 75 % son los siguientes.

Ensayo	Ejemplo	Momento inicial	1º mes	2º mes	3º mes
Descripción	1	Opaco gel homogéneo	Opaco gel homogéneo	Opaco gel homogéneo	Opaco gel homogéneo
	2	Transparente gel homogéneo	Transparente gel homogéneo	Transparente gel homogéneo	Transparente gel homogéneo
	3	Opaco gel homogéneo	Opaco gel homogéneo	Opaco gel homogéneo	Opaco gel homogéneo
	4	Transparente gel homogéneo	Transparente gel homogéneo	Transparente gel homogéneo	Transparente gel homogéneo
Sistema de ensayo	1	100,85	100,00	100,9	99,30
	2	97,30	97,70	98,80	99,50
	3	100,80	100,10	99,95	99,15
	4	97,30	97,70	97,70	97,85
pH	1	5,82	5,92	5,81	5,87
	2	5,90	5,95	5,97	6,00
	3	5,82	5,98	5,96	6,00
	4	5,90	5,95	6,06	6,10

REIVINDICACIONES

1. Un hidrogel transdérmico que se compone de:

- dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno);
- uno o más agente(s) gelificante(s) se puede(n) seleccionar entre el conjunto que se compone de un Carbómero, una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), una hidroxietil celulosa (HEC), un Poloxámero, una hidroxipropil celulosa (HPC), una metilcelulosa (MC), un colágeno, una gelatina, un agar, un ácido alginico y sus sales de sodio, alginato de sodio, unos carragenanos y sus sales de sodio o potasio, un tragacanto, una pectina, una goma guar, una goma de xantano, una goma de gelano, una poli(acrilamida), un poli(alcohol vinílico), un poli(etileno) y sus copolímeros;
- uno o más agente(s) intensificador(s) de la permeación seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de ácido caprílico, unos polioxilglicéridos, unos triglicéridos, ácido láurico, ácido oleico y el éter monoetilico de di(etilen glicol);
- uno o más agente(s) antioxidante(s) soluble(s) en aceite y/o soluble(s) en agua seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de hidroxitolueno butilado (BHT), palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), fenil- α -naftilamina, hidroquinona, galato de propilo, ácido nordihidroguayarático, ácido ascórbico, benzoato de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, tiosulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, ácido isoascórbico, tioglicerol, tiosorbitol, tiourea, ácido tioglicólico, hidrocloreto de cisteína 1,4-diazabicyclo-(2,2,2)-octano.
- agua
- uno o más disolvente(s) miscible(s) con agua seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de un poli(etilen glicol), propilen glicol y glicerol;
- opcionalmente uno o más agente(s) tensioactivo(s) seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de unos alquil sulfatos de sodio, el lauril sulfato de sodio, el miristil sulfato de sodio, unos N-acil sarcosinatos de sodio, el N-lauroil sarcosinato de sodio, el N-miristoil sarcosinato de sodio, el dodecilbencenosulfonato de sodio, el sulfato de monoglicérido de ácidos grasos de coco hidrogenados de sodio, el lauril sulfoacetato de sodio, unos N-acil glutamatos, el N-palmitoil glutamato, una sal de sodio de N-metil-acil-aurina, una sal de sodio de N-metil-acil-alanina, el α -olefina sulfonato de sodio, el dioctil-sulfosuccinato de sodio, unos N-alkil-amino-glicerol, el N-lauril-diaminoetil-glicerol, el N-miristil-diaminoetil-glicerol, una N-alkil-N-carboximetil-amonio betaina, una 2-alkil-1-hidroxietil-imidazolina betaina de sodio; un poli(oxietilen)-alkil éter, un poli(oxietilen)-alkil alcohol lanolínico, un poli(oxietilen)gliceril mono éster de ácido alifático, un poli(oxietilen)-éster de sorbitol de ácido alifático, un poli(oxietilen) éster de ácido alifático, unos ésteres de glicerol de ácidos alifáticos de orden más alto, unos ésteres de sorbitán de ácidos alifáticos, un agente tensioactivo de tipo plurónico, unos poli(oxietilen)-ésteres de sorbitán de ácidos alifáticos, un poli(oxietilen)-monooleato de sorbitán y un poli(oxietilen)-monolaurato de sorbitán;
- opcionalmente uno o más agente(s) conservante(s) seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de sales de sodio de metil parabeno, propil parabeno, ácido salicílico y sus sales, hidrocloreto de clorhexidina, fenoxietanol, benzoato de sodio, para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de etilo, para-hidroxibenzoato de propilo y para-hidroxibenzoato de butilo;
- opcionalmente uno o más agente(s) aromatizantes seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de aceite de lavanda, aceite de rosa, mentol, anetol, carvona, eugenol, limoneno, ocimeno, alcohol n-decílico, citronelol, α -terpineol, salicilato de metilo, acetato de metilo, acetato de citronelilo, cineol, linalool, etil linalool, vainillina, timol, aceite de menta verde, aceite de hierbabuena, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de salvia, aceite de romero, aceite de canela, aceite de pimienta de Jamaica, aceite de hojas de canela, aceite de pirola, aceite de clavo de especia y aceite de eucalipto;
- opcionalmente uno o más agente(s) antiespumante(s) seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de simeticona y dimeticona;
- opcionalmente uno o más agente(s) quelante(s) seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), EDTA sódico, EDTA disódico, ácido cítrico y ácido tartárico;
- opcionalmente uno o más agente(s) calmante(s) seleccionado(s) entre el conjunto que se compone de mentol, timol, alcanfor; y
- opcionalmente uno o más agente(s) modificadores de la esparcibilidad seleccionados entre el conjunto que se compone de un poli(etilen)glicol, propilen glicol, glicerol y una parafina líquida ligera.

2. Un hidrogel transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende uno o más agentes tensioactivos, agentes antiespumantes, agentes quelantes, agentes conservantes, agentes calmantes y agentes aromatizantes.

3. Un hidrogel transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los uno o más agentes antioxidantes se seleccionan entre el conjunto que se compone de benzoato de sodio, metabisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA).

4. Un hidrogel transdérmico de acuerdo con la reivindicación 1, destinado a su uso en el tratamiento del dolor y la inflamación que se asocian con las articulaciones y los músculos.