

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 309**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 8/00** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2006 E 06101197 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 1688129**

54 Título: **Formulación terapéutica nueva**

30 Prioridad:

**02.02.2005 SE 5002423**

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

**26.10.2015**

73 Titular/es:

**OMEGA PHARMA INNOVATION &  
DEVELOPMENT NV (100.0%)**

**Venecoweg 26  
9810 Nazareth, BE**

72 Inventor/es:

**LODÉN, MARIE;  
ÅKERSTRÖM, ULF y  
SCHWAN, EMIL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 549 309 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Formulación terapéutica nueva

**Antecedentes de la invención**

5 Existen varios ejemplos de productos farmacéuticos que se sabe que se degradan o alteran por los radicales libres. Los inductores bien conocidos de radicales libres en la piel son la irradiación UV y la luz visible, es decir, la luz solar puede descomponer las sustancias activas y los excipientes de los productos farmacéuticos. La fotodescomposición se puede dar en la superficie de la piel en las preparaciones tópicas, pero también más profundamente dentro de la piel o de manera intracelular tras la penetración de la luz en los tejidos viables. La fotodescomposición disminuye el efecto del fármaco, que se puede estabilizar mediante el uso de diferentes aditivos y vehículos. Los ejemplos de sustancias que requieren la estabilización son: pomada de Calcitriol, aprobada para el tratamiento de la psoriasis; 10 Tretinon y peróxido de benzoilo, aprobados para el acné vulgar; Amlodipina y Nifedipina, fármacos usados para la hipertensión y la angina de pecho; Doxorrubicina, aprobada para el tratamiento de una diversidad de cánceres; Antimicóticos tales como terbinafina, aftifina, sulbentina y cloxiquina; Antibióticos tales como ofloxacina, anfotericina B, natamicina y nistatina; Minoxidil, que se usa para la estimulación del crecimiento del cabello; y el fármaco antiinflamatorio cetoprofeno. 15

El cetoprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) comercializado en todo el mundo en una diversidad de formas, que incluyen los comprimidos y las formulaciones tópicas (parches, cremas, pomadas y geles) para el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas localizadas. Se usa la administración tópica para mejorar el perfil de tolerabilidad de los NSAIDs, con respecto a los efectos adversos gástricos y renales. Sin embargo, el cetoprofeno es fotolábil, y se ha implicado a menudo en reacciones de fotosensibilidad, que incluyen los efectos adversos tanto fototóxicos como fotoalérgicos. Se pueden formar especies reactivas de oxígeno y productos de descomposición tóxicos por esta conversión. Un fotoproducto importante del cetoprofeno es 3-etilbenzofenona, que es capaz de mediar en la fotoperoxidación del ácido linoleico. La protección del cetoprofeno de la luz solar en las formulaciones tópicas proporciona un riesgo reducido de reacciones de fotosensibilidad. Las formulaciones en gel 20 que contienen cetoprofeno están disponibles sin prescripción, y se demuestra que son útiles para el tratamiento del dolor y las afecciones inflamatorias. Sin embargo, se han recopilado muchos informes sobre dermatitis por fotocontacto atribuibles a cetoprofeno. 25

La fotoestabilidad de una sustancia fotosensible farmacológicamente activa/cetoprofeno en una formulación tópica se puede incrementar mediante la adición de filtros ultravioletas, tales como agentes absorbentes de luz ultravioleta o agentes de dispersión ultravioleta. El dióxido de titanio se usa habitualmente en envases para protegerlos de la transmisión de la luz, y como pigmento blanco en comprimidos y en cosméticos coloreados. La sustancia dispersa y absorbe la radiación ultravioleta (UV), y esta atenuación eficaz de la luz ha conducido a su uso generalizado como filtro físico UV en los protectores solares. 30

Existen numerosas referencias a la tecnología relacionada con la prevención de la degradación indeseada de los compuestos fotosensibles. El documento FR 2 804 024 se refiere a una composición farmacéutica que contiene un agente antiinflamatorio no esteroideo en combinación con una composición que filtra la luz ultravioleta, tal como un derivado de benzofenona. Sin embargo, los filtros químicos, que incluyen los filtros de benzofenona, se degradarán tras la exposición a la luz solar, lo que potencialmente puede generar compuestos reactivos que reaccionan con cetoprofeno. Además, los filtros químicos UV pueden producir ellos mismos reacciones adversas en la piel debido a su fotosensibilidad. También puede ser una desventaja que los filtros no mantengan su nivel protector. El documento US 4.927.464 se refiere a un material particulado que comprende dióxido de titanio sin calcinar, cuyas partículas tienen forma acicular y tienen un revestimiento que comprende un óxido u óxido hidratado de aluminio y un óxido u óxido hidratado de silicio en una proporción en peso de  $Al_2O_3:SiO_2$  de al menos 1,5 y no mayor de 4,5. El documento US 5.068.056 describe una dispersión acuosa de dióxido de titanio de un tamaño de partículas finas aciculares, agua, y un agente dispersante que consiste en polímeros o copolímeros de ácido acrílico. Las partículas de dióxido de titanio, revestidas como se describió en el documento US 4.927.464, están presentes en una cantidad que hace que la dispersión sea sustancialmente transparente a la luz visible. 35 40 45

Existen varias patentes que describen composiciones de protectores solares cosméticos que contienen partículas de dióxido de titanio, por ejemplo el documento EP 0 559 319 B1 se refiere a una emulsión aceite en agua que comprende del 0,5 al 30 % de un óxido metálico, cuya emulsión contiene un 10-60 % de una fase de aceite y al menos un 40 % de una fase acuosa. El documento JP 9169658 describe una composición farmacéutica para la aplicación externa en la piel, que comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo y dióxido de titanio sin referirse a ningún beneficio particular del dióxido de titanio aparte de su efecto de protector solar convencional con un eritema reducido inducido por UV. El documento WO 92/05769 se refiere a la utilidad del enantiómero específico S(+) cetoprofeno en las formulaciones tópicas de protectores solares. Por lo tanto, existe la necesidad de una composición tópica versátil para compuestos fotosensibles basada en dióxido de titanio, que se formula para una administración máxima de fármaco mediante una selección provechosa de los constituyentes que contribuyen a tal efecto. 50 55

**Descripción de la invención**

5 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración transcutánea de fármacos para compuestos fotosensibles que maximiza o mejora los niveles intradérmicos del compuesto terapéuticamente activo intacto. Otro objetivo de la invención es proporcionar un agente absorbente de la luz UV de dióxido de titanio que incluye un sistema de administración transcutánea de fármacos que se adapta para maximizar la eficacia del dióxido de titanio para llevar a cabo su efecto fotoestabilizante.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración transcutánea de fármacos para compuestos fotosensibles que comprende un agente absorbente de UV y un antioxidante que minimiza cualquier interacción entre sus constituyentes que conduzca a pérdidas del compuesto terapéuticamente activo.

10 Otro objetivo de la invención es un sistema de administración transcutánea de fármacos para compuestos fotosensibles en el que se pueden emplear constituyentes cosméticamente aceptables sin perder eficacia para alcanzar los niveles terapéuticamente eficaces del compuesto activo tras la administración de dicho sistema.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de administración transcutánea de fármacos para compuestos fotosensibles que es aplicable con una mayor variedad de tales compuestos.

15 Los objetivos adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente memoria descriptiva y de sus reivindicaciones adjuntas.

20 En sus términos más generales, la presente invención se refiere a un sistema de administración transcutánea de fármacos, que comprende un agente terapéuticamente activo fotosensible administrable de manera transcutánea con una absorbancia por debajo de alrededor de 250 nm, un agente gelificante, un disolvente capaz de evaporarse tras la administración tópica y capaz de contribuir al transporte transcutáneo del agente activo, y un dióxido de titanio particulado cosméticamente aceptable. El sistema puede comprender además constituyentes o aditivos complementarios de naturaleza convencional, por ejemplo para incrementar la conformidad.

25 La expresión "administrable de manera transcutánea" significa que el agente se puede aplicar de manera tópica en la superficie de la piel en un excipiente y localizarse en la capa córnea antes de alcanzar el sitio de actividad. La expresión "agente fotosensible" significará en el presente contexto que, tras la exposición a la luz, un agente se descompone y pierde al menos parcialmente su actividad original. La expresión "agente gelificante" significará en el presente contexto un agente que se hincha tras el contacto con una disolución hidrófila, tal como una disolución acuosa, y retiene la forma del gel.

30 El sistema de administración inventado ahora se adapta para cumplir con el hecho de que para ciertos agentes activos tras la penetración en la piel, las capas superiores de la capa córnea proporcionan una protección limitada o nula hacia la fotodescomposición en las capas inferiores de la capa córnea. Este fenómeno se puede explicar porque el tejido no filtra las longitudes de onda responsables de la descomposición del agente específico. Por lo tanto, existe la necesidad de un sistema de administración que minimice la pérdida del compuesto activo en la superficie de la piel y durante el paso a la región superior de la capa córnea. Por lo tanto, el sistema de administración inventado ahora se constituye de manera provechosa para cumplir tales necesidades admitiendo una transferencia rápida protectora del compuesto activo en las regiones superiores de la capa córnea.

35 El óxido de titanio usado en el sistema de administración comprende preferiblemente partículas revestidas superficialmente. La capa de revestimiento comprende preferiblemente óxido de aluminio y/o óxido de silicio; en general, es una capa estable de aluminio y sílice. Las cantidades adecuadas de dióxido de titanio varían del 1 al 10% (p/p), preferiblemente del 2 al 8% (p/p), y más preferiblemente alrededor del 4% (p/p).

40 El agente gelificante del sistema de administración se selecciona para evitar una interacción con las partículas de dióxido de titanio que perjudique o comprometa su capacidad de protección. Además, el sistema de administración debe ser estable de manera apropiada y adecuado para la aplicación en la piel. La elección del agente gelificante, por lo tanto, tiene una gran influencia en las propiedades del producto final. Para un sistema preferido según la presente invención, que comprende un gel de cetoprofeno de agua/alcohol, es concebible una diversidad de agentes gelificantes. Sin embargo, cuando el gel comprende óxido de titanio en dispersión, el agente gelificante debe ser compatible con los espesantes de dióxido de titanio, así como cualquier agente dispersante presente en el sistema. De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que son adecuados los agentes gelificantes no iónicos, especialmente las celulosas modificadas. Tales agentes se seleccionan preferiblemente de un grupo de agentes gelificantes de celulosa con diferentes propiedades reológicas, que comprenden hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil etilcelulosa e hidroximetil celulosa. La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), tal como Metocel, es un derivado de celulosa especialmente preferido debido a sus excelentes propiedades cosméticas.

45 El sistema de administración también puede incluir, cuando se considere necesario, un antioxidante o mezclas de antioxidantes que tengan características tales que no interfieran con sus otros componentes y el ingrediente activo. El antioxidante se selecciona de manera adecuada de un grupo que consiste en vitamina E o sus derivados, vitamina C o sus derivados, BHT (hidroxitolueno butilado), BHA (hidroxianisol butilado) o ubiquinona o sus derivados. Se ha descubierto que un antioxidante especialmente adecuado es el acetato de vitamina E.

Los disolventes hidrófilos adecuados son agua, una mezcla de agua y alcohol o poliol, o un alcohol o poliol, o sus mezclas. Los alcoholes adecuados son etanol, propanol, butanol y alcohol isopropílico, mientras los polioles adecuados se hallan entre propileno glicol, butileno glicol o glicerol. Según un aspecto importante, el disolvente hidrófilo es volátil para conseguir una disolución sobresaturada de agente activo para provocar un paso rápido.

- 5 El sistema de administración es especialmente útil para incorporar y administrar fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) fotolábiles, pero será igualmente útil para otras numerosas sustancias susceptibles a la fotodescomposición por la exposición a la luz solar. Las cantidades adecuadas de agentes activos varían del 0,5 al 2,5% (p/p). En especial, los agentes que obtienen una protección limitada contra la fotodescomposición por el efecto de filtro de las capas superiores de la capa córnea durante el paso de la piel se beneficiarán del sistema inventivo.
- 10 Un agente activo especialmente preferido es cetoprofeno.

- Según una realización especialmente preferida, el sistema de administración de fármacos es una preparación de gel que comprende el agente terapéuticamente activo en una mezcla de agua-alcohol volátil que proporciona estabilidad al agente activo a la vez que es cosméticamente aceptable. Preferiblemente, el dióxido de titanio es de una marca cosméticamente aceptable que está revestido con una capa de alúmina y sílice, tal como Tioveil, AQ-N, y Uniquema.
- 15 El disolvente es capaz de evaporarse tras la administración tópica, y de ese modo contribuye al transporte transcutáneo del agente activo formando una disolución sobresaturada del agente activo. Para este fin, el sistema puede comprender en general un 30 % de etanol (p/p).

- En un ejemplo especialmente preferido, el sistema de administración de fármacos comprende un 2,5 % (p/p) de cetoprofeno, 4 % (p/p) de dióxido de titanio revestido (Tioveil, AQ-N, Uniquema), HPMC como agente gelificante, 20 30% (p/p) de etanol y acetato de vitamina E como antioxidante.

- La presente invención se refiere además a un método para preparar sistemas para la administración transcutánea de un agente terapéuticamente activo fotosensible, que se han descrito anteriormente. El método comprende las etapas de: (a) disolver el agente activo en un alcohol opcionalmente con agua añadida; (b) añadir un agente gelificante a la disolución de (a) y dejar que el agente gelificante se hinche; (c) mezclar el gel formado en la etapa (b) con una dispersión de dióxido de titanio y agua, para formar un sistema de producto homogéneo adecuado. El agente gelificante, en general un agente de naturaleza polimérica, puede estar en forma de polvo o pre-humectado, o pre-hinchado en un disolvente. El método de preparación indicado permite el uso de muchos tipos y niveles de agentes gelificantes, así como diferentes cantidades de disolventes para el hinchamiento. Como se mencionó previamente, el agente gelificante debe ser compatible con la dispersión de dióxido de titanio, así como añadirse de la manera correcta. En general, de acuerdo con la presente invención, esto se lleva a cabo hinchando el agente gelificante y creando el gel antes de añadir la dispersión, a la vez que se tiene en cuenta la fuerza de mezcla usada para mezclar uniformemente la dispersión en el gel, y se controlan los niveles de dispersión de dióxido de titanio y alcohol durante el método de preparación. Siguiendo el método inventivo, la dispersión de dióxido de titanio se puede dispersar de manera correcta y óptima sin la introducción de grumos o granos, lo que puede hacer que el producto sea inútil.
- 25
- 30

### 35 **Parte detallada y ejemplificante de la invención**

La Figura 1 muestra la estructura química de cetoprofeno (A) y su espectro de absorbancia durante el análisis químico. (B). Se ha informado que 3-etilbenzofenona es el fotoproducto principal en medio acuoso neutro.

- La Figura 2 muestra la cantidad restante de cetoprofeno en el gel transparente de carbómero sin dióxido de titanio (transparente) y en el gel de hipromelosa que contiene un 4 % de dióxido de titanio cristalino fino ( $\text{TiO}_2$  cristalino), 40 % de dióxido de titanio de grado farmacéutico ( $\text{TiO}_2$  farm.) y 4% de dióxido de titanio revestido ( $\text{TiO}_2$  revestido) después de 3 min de irradiación ( $11,7 \text{ J/cm}^2$  de UVA y  $5,4 \text{ mJ/cm}^2$  de UVB). N=5. Valor medio  $\pm$  D.E.

La Figura 3 muestra la cantidad de cetoprofeno restante con una concentración creciente de dióxido de titanio revestido en el gel de hipromelosa y a dosis crecientes de radiación UV. La concentración inicial de cetoprofeno fue del 2,5 %. La irradiación durante 1 min corresponde a  $3,9 \text{ J/cm}^2$  de UVA y  $1,8 \text{ mJ/cm}^2$  de UVB. N=5  $\pm$  D.E.

- 45 La Figura 4 muestra la cantidad de cetoprofeno restante (concentración inicial del 2,5 %) después de un tiempo creciente de irradiación de un gel de carbómero sin dióxido de titanio y un gel de hipromelosa que contenía un 4 % de dióxido de titanio revestido. La irradiación durante 1 min corresponde a  $3,9 \text{ J/cm}^2$  de UVA y  $1,8 \text{ mJ/cm}^2$  de UVB. N=5  $\pm$  D.E.

- La Figura 5 muestra la cantidad de cetoprofeno a diferentes profundidades de la capa córnea en áreas no irradiadas (A) y en áreas expuestas a UV (B). Las cajas grises corresponden al gel fotoestabilizado y las cajas blancas al gel transparente. El número de las tiras de cinta indica los diferentes compartimentos de la capa córnea. Los valores de P indican las diferencias estadísticas entre las dos formulaciones. N=15.
- 50

- La Figura 6 muestra la cantidad de cetoprofeno a diferentes profundidades de la capa córnea en áreas expuestas a UV en porcentaje de la cantidad en la piel no expuesta (es decir, la Figura 4B en comparación con la 4A). Las cajas grises corresponden al gel fotoestabilizado y las cajas blancas al gel transparente. El número de las tiras de cinta indica los diferentes compartimentos de la capa córnea. Los valores de P indican las diferencias estadísticas entre las dos formulaciones. N=15.
- 55

## Ejemplo de preparación

Para obtener un gel homogéneo adecuado que incluye cetoprofeno y dióxido de titanio, se empleó la siguiente producción para producir 200 kg de producto.

5 Se añadieron 0,6 kg de hidróxido sódico en 90 kg de agua en un recipiente. Se agitó durante aproximadamente 5 minutos hasta su disolución completa. Se añadieron 60 kg de etanol, 0,05 kg de mentol y 5 kg de cetoprofeno en otro recipiente. Se agitó durante aproximadamente 5 minutos hasta su disolución completa. Se añadieron 4 kg de hipromelosa a la disolución etanólica, agitando y mezclando durante aproximadamente 5 minutos hasta que se obtuvo un producto completamente dispersado. La disolución acuosa básica se añadió durante aproximadamente 5 minutos a la disolución etanólica durante la agitación y la mezcla. La disolución resultante se agitó y se mezcló durante aproximadamente 10 minutos hasta que el gel no contuvo grumos y fue completamente homogéneo. En un recipiente diferente se añadieron 20 kg de dispersión de dióxido de titanio a 20 kg de agua, y se agitó durante aproximadamente 5 minutos hasta que la dispersión fue homogénea. La dispersión de dióxido de titanio diluida se transfirió con cuidado durante aproximadamente 10 minutos al gel de agua/etanol previamente preparado. El gel final se agitó hasta la homogeneidad para asegurar especialmente que todas las partes del gel comprendieran la dispersión de dióxido de titanio.

## Condiciones experimentales

20 Se estudió cetoprofeno (2,5 %) en geles acuosos (pH 6-7) que contenían alrededor del 30 % p/p de etanol y diferentes concentraciones de dióxido de titanio. Un gel transparente sin dióxido de titanio contuvo carbómero como espesante (Orudis®, Aventis Pharma), mientras los que contuvieron dióxido de titanio fueron blancos y usaron hipromelosa como espesante debido a su compatibilidad con las micropartículas.

25 Se estudiaron tres calidades diferentes de dióxido de titanio. Una calidad cristalina extremadamente fina con un área superficial  $\geq 300 \text{ m}^2/\text{g}$  (Hombikat, Sigma-Aldrich), una de grado farmacéutico con un área superficial de 9-11  $\text{m}^2/\text{g}$  (óxido de titanio (IV), extra-puro, Ph. Eur., BP, USP, Sigma-Aldrich), y una calidad desarrollada para usarla en protectores solares que está revestida superficialmente con una capa estable de alúmina y sílice para reducir el riesgo de actividades foto-catalíticas (Tioveil AQ-N, Uniquema).

30 La irradiación se llevó a cabo con una lámpara SUPUVASUN 3000 (Mutzhas, Alemania). La lámpara emite 65  $\text{mW}/\text{cm}^2$  en el intervalo UVA y 0,03  $\text{mW}/\text{cm}^2$  en el intervalo UVB a una distancia de 50 cm, es decir, aproximadamente 10 veces más UVA y 1/10 de UVB en comparación con la luz solar natural en la superficie terrestre. La irradiación durante 3 minutos proporcionará una dosis UVA de 11,7  $\text{J}/\text{cm}^2$  y una dosis UVB de 5,4  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ . También se colocaron muestras bajo la luz solar directa entre las 12:00 del mediodía y las 2:00 p.m. en junio en Uppsala, Suecia (latitud 59°N).

Experimentos *in vitro*.

35 Los geles se dispensaron sobre vidrio esmerilado mediante el uso de una pipeta de desplazamiento positivo y se extendieron de manera uniforme con la punta del dedo. La dosis aplicada ( $3 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ) es similar a la dosis usada para los estudios de fotoestabilidad *in vitro* de protectores solares ( $1-2 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ), véase Stokes R et al., 1999, Int J Cosm Sci 21:341-351 y Berset G et al., 1996, Int J Cosm Sci 18:167-177. Después del secado, se irradiaron y se analizó el cetoprofeno.

Experimentos *in vivo*.

40 Quince personas sanas de raza blanca (5 hombres, 10 mujeres, edad 21-53 años; media  $28,1 \pm 8,3$  años) sin signos de enfermedades de la piel, quemaduras solares, tatuajes o cicatrices en el área tratada dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio se llevó a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Uppsala.

45 Se aplicaron dos geles a la cara anterior de cada antebrazo mediante el uso de una pipeta de desplazamiento positivo y se extendieron de manera uniforme con la punta del dedo; el gel transparente sin dióxido de titanio y el gel blanco con dióxido de titanio (4 %). La tasa de aplicación ( $2 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ) refleja la dosis aplicada a la piel normal de voluntarios sanos ( $1,7 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ), véase Ivens UI et al.: 2001, Br J Dermatol 145:264-267. Los geles se aleatorizaron en la parte superior o inferior del antebrazo, y cada área tratada fue de 1,8x2,5 cm. Después de una exposición de 3 horas a las formulaciones, uno de los brazos (aleatorizados) se irradió durante 3 min. Las capas superiores de la capa córnea se extrajeron después mediante la retirada sucesiva de la piel con cinta. La cinta adhesiva se aplicó a cada área con una presión uniforme y se retiró 30 veces. Se consideró que las tiras 1-3 representaron el fármaco sin absorber de la superficie de la piel. Las tiras 1-3, tiras 4-7, tiras 8-18 y tiras 19-30 se recogieron en cuatro viales diferentes.

## Análisis químico.

55 Se extrajo el cetoprofeno de las muestras con metanol y se inyectó en una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de fase inversa según un método previamente descrito (M Lodén et al Int J Pharm, 2004, 284:23-30).

El cromatógrafo se equipó con una columna C18 (15 cm x 3 mm, partículas de 4 µm) con un detector UV ajustado a 259 nm, en el que la molécula tuvo su máximo de extinción, Figura 1b. La fase móvil fue isocrática, de acetonitrilo - fosfato potásico 0,01 M de pH ajustado a 2,9 con ácido fosfórico (40:60 v/v) con un caudal de 0,5 ml/min. Se calcularon las áreas de los picos de los productos de descomposición, pero no se determinó su identidad.

5 Cálculos y estadísticas.

Cada barra representa el valor medio ± desviación estándar (D.E.) de los datos *in vitro*, mientras los datos *in vivo* se presentan mediante el uso de gráficos de cajas. La caja se define por los cuartiles superior e inferior y con la mediana marcada mediante una subdivisión de la caja. Los bigotes tienen una longitud máxima en el ámbito del intervalo intercuartil, y se muestran los valores atípicos (Minitab Statistical Software, Minitab Inc., PA, EE.UU.). Se usó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon no paramétrica con datos emparejados al comparar los resultados, y se adoptó  $p < 0,05$  como el nivel de significación.

Resultados

15 El cetoprofeno es fotolábil, y se degradó sustancialmente *in vitro* tras 3 min de irradiación UV (Fig. 2) en el simulador solar (11,7 J/cm<sup>2</sup> de UVA y 5,4 mJ/cm<sup>2</sup> de UVB). La adición de un 4 % de dióxido de titanio al gel influyó en la descomposición de cetoprofeno (Fig. 2). El dióxido de titanio cristalino extremadamente fino casi no proporcionó protección, mientras los otros grados de calidad mejoraron de manera significativa la estabilidad, y los efectos más pronunciados se observaron con las micropartículas revestidas superficialmente (Fig. 2).

20 La protección mediante el dióxido de titanio revestido superficialmente fue dependiente de la concentración de las micropartículas, y un 2 %, 4 % y 8 % incrementó la cantidad de cetoprofeno restante en consecuencia (Fig. 3). También se descubrió que la descomposición estuvo relacionada con la duración de la irradiación UV, con una descomposición mayor con una dosis UV creciente (Fig. 3 y Fig. 4). Tras la exposición a la luz solar habitual durante 2 hr, el gel transparente contuvo aproximadamente la misma cantidad de cetoprofeno que tras la irradiación durante 10 min en el simulador solar (es decir, aproximadamente un 2 % de la cantidad aplicada), mientras el gel que contuvo un 4 % de dióxido de titanio revestido contuvo aproximadamente un 30 % de la cantidad aplicada tras la exposición a la luz solar y un 15 % tras la exposición de 10 minutos a irradiación UV en el simulador solar. Tabla 1.

El cetoprofeno se absorbió en la piel desde los geles durante el periodo de tratamiento de 3 h (Fig. 5A). Se hallaron niveles superiores de cetoprofeno en la superficie (tiras 1-3) y en las tiras 4-7 tras el tratamiento con el gel que contenía dióxido de titanio que tras el tratamiento con el gel transparente, mientras en las capas más profundas de la capa córnea se hallaron contenidos similares de cetoprofeno (Fig. 5A).

30 Tras la irradiación de la piel, la cantidad de cetoprofeno disminuyó hasta alrededor de la mitad de la del área correspondiente no irradiada, lo que también demuestra la fotolabilidad de la sustancia (*cf.* Figs. 5A y 5B). El dióxido de titanio protegió al cetoprofeno, y se hallaron niveles un 30-120 % superiores en la superficie y en las partes más profundas de la capa córnea que en las áreas tratadas con el gel transparente (Fig. 5B). Sin embargo, debido a que se hallaron niveles superiores de cetoprofeno antes de la irradiación, se muestran los porcentajes restantes tras la irradiación con respecto a las cantidades no irradiadas en la Fig. 6. Los resultados demuestran que también tras este ajuste el dióxido de titanio revestido superficialmente del gel protegió al cetoprofeno e incrementó su fotoestabilidad (Fig. 6).

40 Los productos de descomposición no se identificaron ni cuantificaron. El pico de absorción UV más grande eluyó inmediatamente tras el cetoprofeno en los cromatogramas, y estuvo por debajo del 10% del pico de cetoprofeno. Su % de área fue significativamente inferior en la piel tratada con el gel de dióxido de titanio que en la piel tratada con el gel transparente en todos los compartimentos analizados de la capa córnea (datos no mostrados).

45 También se observa que los geles basados en HPMC confieren una estabilidad y conformidad superiores al producto en comparación con los geles basados en carbómero. Los geles de carbómero se volvieron inaceptablemente granulados y espesos, y se formaron aglomerados. Estos hallazgos fueron inesperados, debido a que las partículas de dióxido de titanio se dispersaron en un poliacrilato, y se previó la compatibilidad con los derivados de poliacrilato.

Tabla 1. La influencia de la concentración de dióxido de titanio revestido sobre la cantidad restante de cetoprofeno tras la exposición a la luz solar habitual entre 12 a.m. y 2 p.m. durante un día de verano en Suecia. La concentración inicial de cetoprofeno en el gel fue del 2,5 %. N=3 ± D.E.

Concentración de dióxido de titanio (%)	Concentración restante de cetoprofeno (%)
0	0,05 ± 0,02
2	0,24 ± 0,03
4	0,71 ± 0,12

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de administración transcutánea de fármacos que comprende:
  - a. 0,5 al 5 % (p/p) de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) fotosensible administrable de manera transcutánea;
  - 5 b. un agente gelificante no iónico seleccionado del grupo de agentes gelificantes de celulosa;
  - c. un disolvente hidrófilo;
  - d. un dióxido de titanio particulado cosméticamente aceptable.
2. Un sistema según la reivindicación 1, en el que dicho agente gelificante de celulosa es una hidroxipropil metilcelulosa (HPMC).
- 10 3. Un sistema según la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante.
  4. Un sistema según la reivindicación 3, en el que el antioxidante se selecciona de un grupo que consiste en vitamina E o sus derivados, vitamina C o sus derivados, BHT (hidroxitolueno butilado), BHA (hidroxianisol butilado) o ubiquinona o sus derivados.
  5. Un sistema según la reivindicación 1, en el que el óxido de titanio particulado comprende partículas revestidas.
- 15 6. Un sistema según la reivindicación 5, en el que el revestimiento comprende óxido de aluminio y/u óxido de silicio.
  7. Un sistema según la reivindicación 1, en el que el disolvente hidrófilo es agua y/o un alcohol o poliol, en el que el alcohol o poliol se selecciona de un grupo que consiste en etanol, propanol, butanol y alcohol isopropílico, propilen glicol, butilen glicol o glicerol.
- 20 8. Un sistema según la reivindicación 7, en el que el disolvente es capaz de evaporarse tras la administración tópica, y es capaz de contribuir al transporte transcutáneo del agente activo formando localmente una disolución sobresaturada de agente activo.
  9. Un sistema según la reivindicación 1, en el que el NSAID es cetoprofeno.
  10. Un sistema según la reivindicación 9, que comprende un 2,5 % (p/p) de cetoprofeno.
- 25 11. Un sistema según la reivindicación 7, que comprende un 30% (p/p) de etanol.
  12. Un sistema según la reivindicación 1, que comprende un 1 al 10 % (p/p) de dióxido de titanio.
  13. Un sistema según cualquier reivindicación previa que comprende un 2,5 % (p/p) de cetoprofeno, 4 % (p/p) de dióxido de titanio revestido, 2 % (p/p) de HPMC, 30% (p/p) de etanol y vitamina E.
- 30 14. Un método para preparar un sistema para la administración transcutánea de un agente terapéuticamente activo fotosensible según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende las etapas de: (a) disolver el agente activo en un alcohol opcionalmente con agua añadida; (b) añadir un agente gelificante a la disolución de (a) y dejar que el agente gelificante se hinche; (c) mezclar el gel formado en la etapa (b) con una dispersión de dióxido de titanio y agua, para formar un sistema de producto homogéneo adecuado.
  - 35 15. Un método según la reivindicación 14, en el que el agente gelificante es un derivado de celulosa no iónico seleccionado de hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, e hidroxietil etilcelulosa e hidroximetil celulosa.
  16. Un método según la reivindicación 14, en el que el alcohol es etanol.
  17. Un método según la reivindicación 14, en el que el agente activo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo soluble en alcohol.
  18. Un método según la reivindicación 17, en el que el agente activo es cetoprofeno.

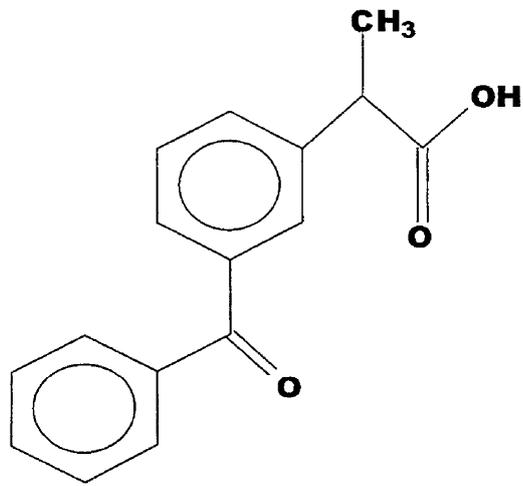


Fig. 1A

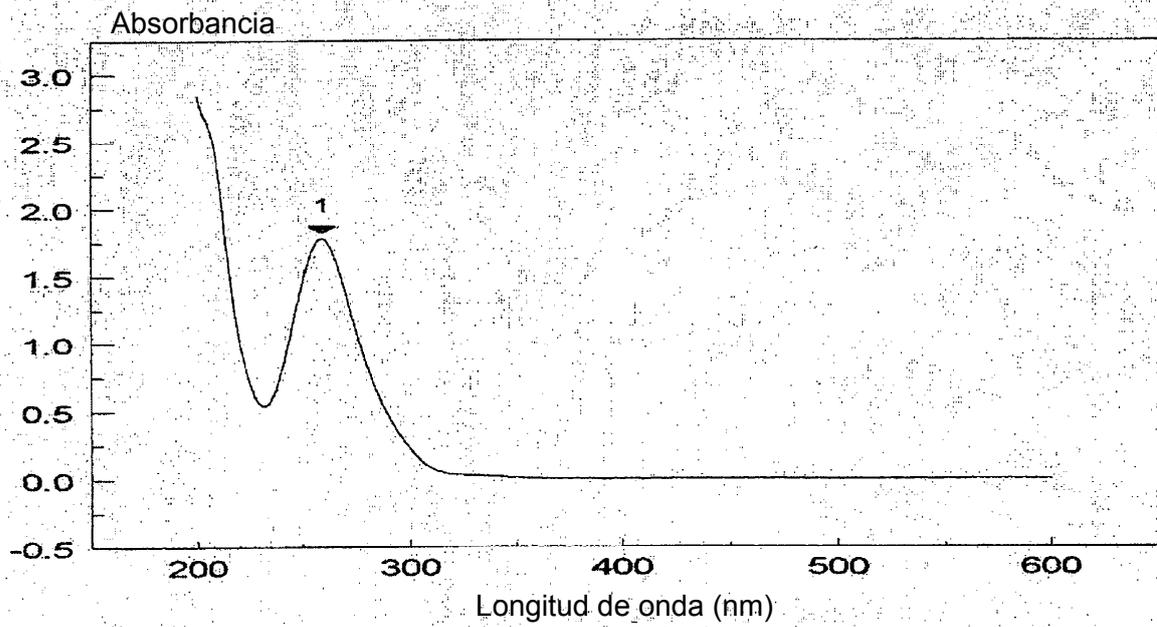
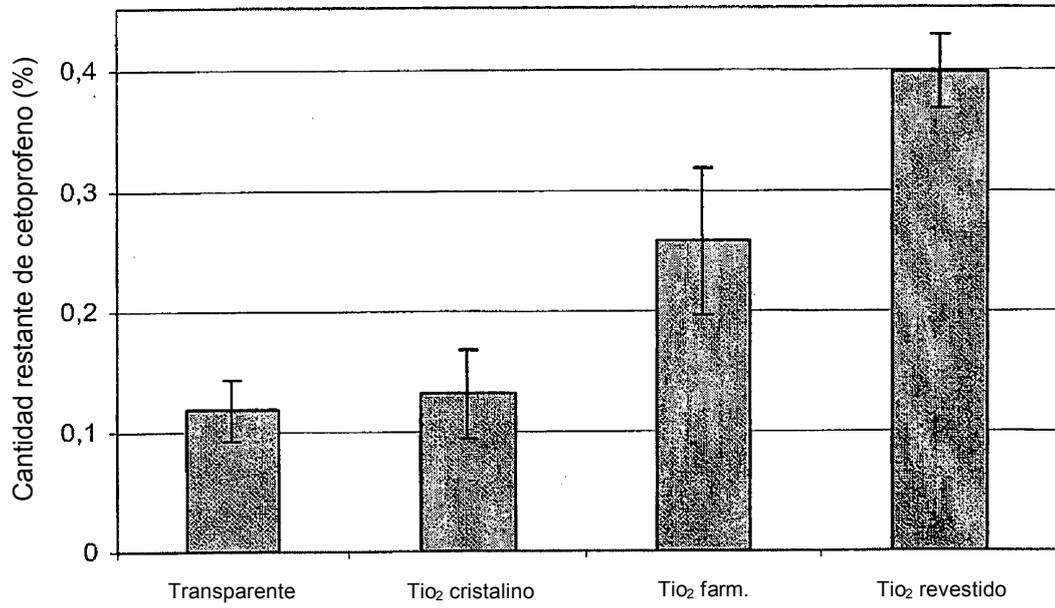
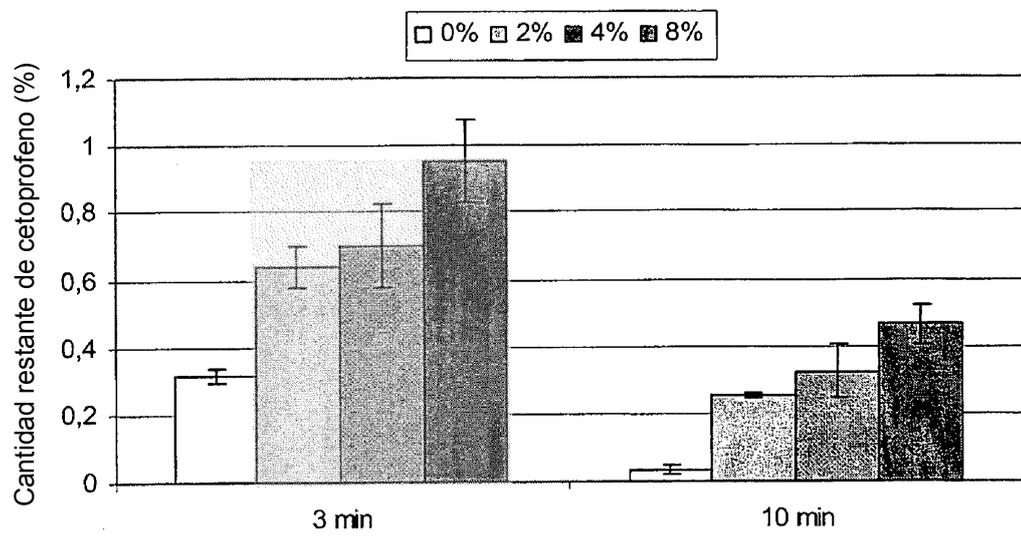


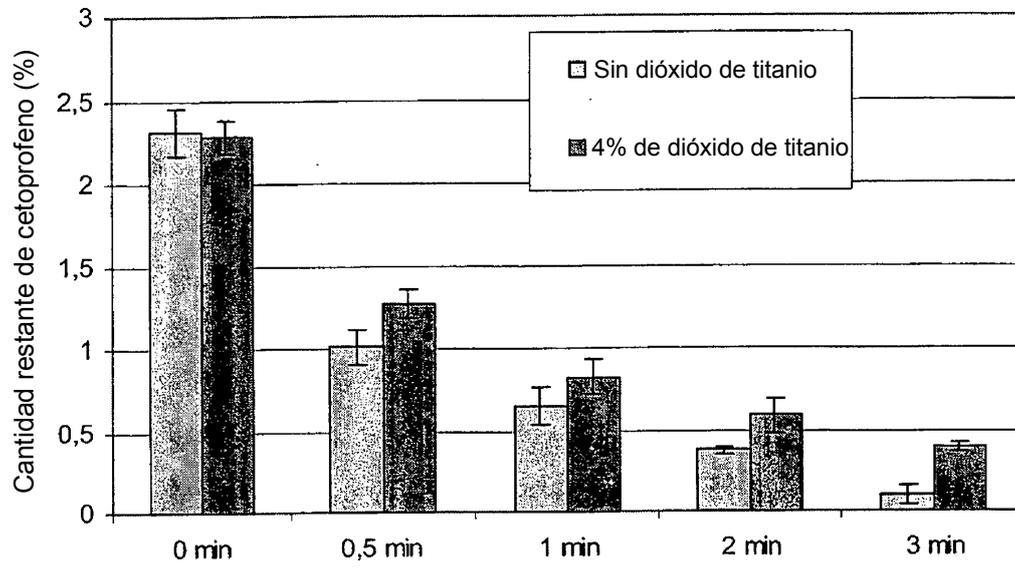
Fig. 1B



**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**

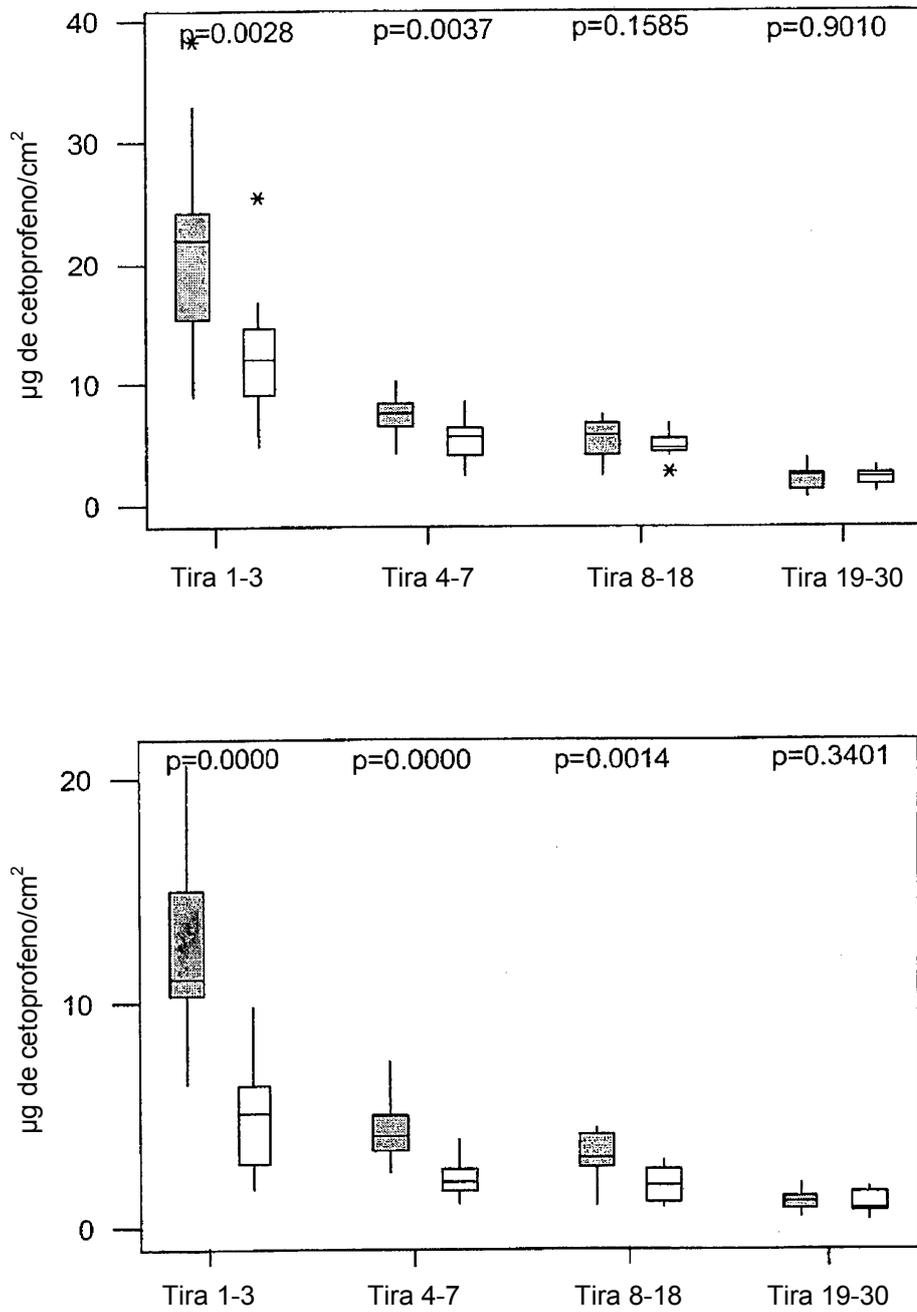
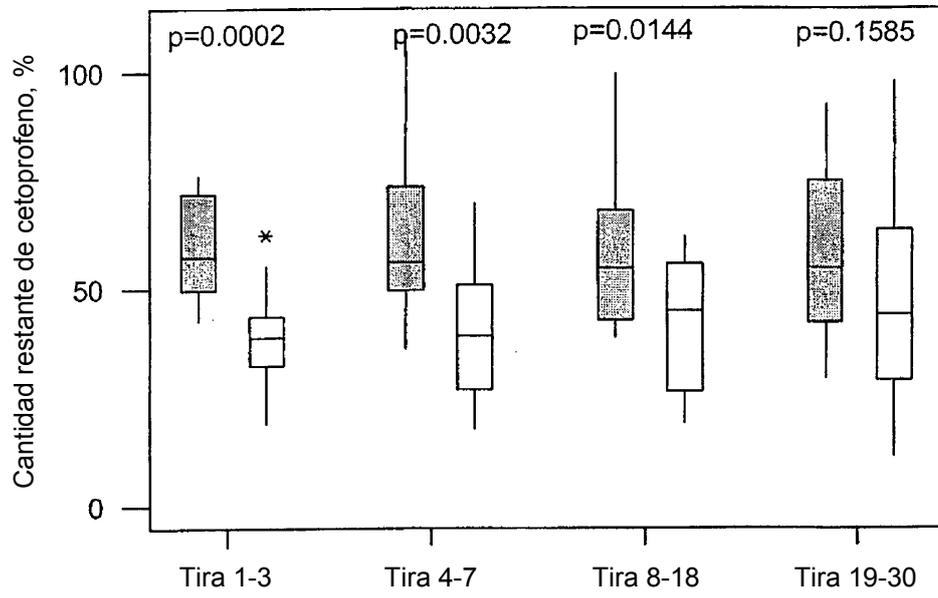


Fig. 5



**Fig. 6**