

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 323**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2012** **PCT/US2012/036366**
87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012** **WO12151427**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012** **E 12779275 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 2704703**

54 Título: **Composiciones transdérmicas de ibuprofeno y sus métodos de uso**

30 Prioridad:

03.05.2011 US 201161482058 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2020

73 Titular/es:

APONIA LABORATORIES, INC. (100.0%)
67 Orchard Place
Greenwich, CT 06830, US

72 Inventor/es:

CHEN, HAIGANG;
WINCKLE, GARETH y
RILEY, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 749 323 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 transdérmicas de ibuprofeno y sus métodos de uso.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al ibuprofeno o sus sales, particularmente al enantiómero S del ibuprofeno, en composiciones para administración transdérmica. La presente invención se refiere particularmente a formulaciones de gel de ibuprofeno.

10

Introducción

15

El ibuprofeno (ácido 2- (4-isobutilfenil)propiónico) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) común para el tratamiento del dolor, la inflamación, la artritis, el espasmo muscular y los síntomas asociados en seres humanos y animales. El ibuprofeno es una mezcla racémica de enantiómeros "S" y "R".

20

El ibuprofeno se administra con mayor frecuencia por vía oral. La administración tópica del ibuprofeno ofrecería un suministro de fármacos local y mejorado a los tejidos afectados. Sin embargo, el ibuprofeno administrado por vía tópica penetraría la piel lentamente y en pequeñas cantidades. Superar la pobre penetración del ibuprofeno a través de la piel de seres humanos y animales es un desafío importante para el suministro transdérmico del ibuprofeno. Existe la necesidad de proporcionar composiciones que sean más eficaces para el suministro transdérmico de ibuprofeno.

25

El documento US 2008/317684 describe una composición tópica para suministrar un nivel terapéutico de un NSAID. El documento WO 95/23596 describe una formulación farmacéutica tópica sin adhesivo que comprende un NSAID. El documento WO 03/028742 describe un método para tratar el dolor subdérmico de tejidos blandos. El documento US 2009/143762 describe un método de administración transdérmica de un agente farmacéuticamente activo. El documento US 5 767 161 describe una composición farmacéutica que contiene ácido (S)-2-(4-isobutilfenil) propinónico. El documento WO 2011/112875 describe formulaciones espumables que contienen DMSO. El documento WO 2011/063531 describe una formulación tópica que comprende ibuprofeno. El documento WO 2011/070318 describe una formulación tópica de NSAID. Perioli L y otros "Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen", Journal of Controlled Release, vol. 99, núm. 1, páginas 73-82 describen un parche mucoadhesivo para la administración de ibuprofeno. El documento US 5 093 133 describe un gel hidroalcohólico que contiene ibuprofeno. El documento US 2010/273746 describe una composición farmacéutica que contiene tolperisona. El documento US 5 654 337 describe una composición para suministrar agentes farmacéuticamente activos a través de la piel. El documento US 2010/055161 describe dispositivos para el cuidado de la piel. El documento US 2007/134308 describe un gel alcohólico tópico que contiene ibuprofeno. Paudel K S y otros, "Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery", Therapeutic Delivery, vol. 1, núm. 1, 1 de julio de 2010, páginas 109-131 describen varios sistemas de suministro transdérmico.

30

Breve descripción de la figura

40

La Figura 1 es un gráfico que ilustra los resultados de un estudio de permeación comparativo de 24 horas in vitro del ibuprofeno a través de la piel humana que compara la permeación de diferentes formulaciones de gel de ibuprofeno de la invención, y una formulación comparativa.

45

Breve descripción de la invención

La invención proporciona una composición para la administración transdérmica del ibuprofeno, la composición comprende:

50

ibuprofeno en una cantidad de 5 % en peso de la composición;
un agente gelificante, en donde el agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en polímeros carboxivinílicos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa;
un alcohol de alquilo inferior;
agua;
un solvente no volátil, en donde el solvente no volátil se selecciona de propilenglicol, hexilenglicol y alcohol bencílico;
en donde la composición tiene un pH aparente de 4,0 a 7,0; y
en donde la composición comprende además un potenciador de la penetración cutánea seleccionado de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y oleato de etilo.

55

60

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquiera de las referencias en la descripción con respecto a los métodos de tratamiento se refiere a las composiciones de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Descripción detallada de la invención

65

Como se usa en la presente descripción, los términos "formulación" y "composición" son intercambiables.

Como se usa en la presente descripción, los términos "administración tópica" o "administración transdérmica" significan contacto directo, deposición o extensión sobre el tejido dérmico, especialmente la piel externa (epidermis) o la membrana.

5 Como se usa en la presente descripción, todos los porcentajes son en peso de la composición total, a menos que se especifique de otra manera.

10 En ciertas modalidades, las composiciones de la invención son geles semisólidos que pueden extenderse. El término "gel" como se usa en la presente descripción se refiere a una mezcla heterogénea que contiene un agente gelificante, en donde al menos un componente se disuelve en una fase líquida.

15 El ibuprofeno útil de acuerdo con la invención incluye las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de ibuprofeno, que incluyen la mezcla racémica que comprende los enantiómeros S y R de ibuprofeno y el S-ibuprofeno sustancialmente puro. "S-ibuprofeno sustancialmente puro" significa al menos 90 % en peso de S-ibuprofeno y 10 % o menos en peso del enantiómero R de ibuprofeno, al menos 95 % en peso de S-ibuprofeno y 5 % o menos en peso del enantiómero R de ibuprofeno, o al menos 98 % en peso de S-ibuprofeno y 2 % o menos en peso del enantiómero R de ibuprofeno.

Las composiciones de la invención incluyen ibuprofeno en una cantidad de 5 % en peso de la composición.

20 El ibuprofeno tiene poca solubilidad en agua debido a su naturaleza relativamente lipofílica. En vista de esto, es importante tener en cuenta que la mezcla de ingredientes en una composición de ibuprofeno debe ser capaz de disolver al menos 5 % en peso de ibuprofeno a temperatura ambiente. En una modalidad, la solubilidad del ibuprofeno en la mezcla de ingredientes de una composición a temperatura ambiente es superior a 10 % en peso de ibuprofeno de la composición. En ciertas modalidades, la solubilidad del ibuprofeno en la mezcla de ingredientes de una composición a temperatura ambiente es superior a 20 % en peso. La mezcla de ingredientes de una composición puede incluir un vehículo y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. En ciertas modalidades, el vehículo comprende un solvente no volátil y un alcohol de alquilo inferior. En ciertas modalidades adicionales, el vehículo comprende uno o más de alcohol(es) de alquilo inferior.

30 Los alcoholes de alquilo inferior pueden ser, por ejemplo, etanol, n-propanol, alcohol isopropílico y sus mezclas. Las composiciones pueden incluir un alcohol de alquilo inferior, tal como alcohol isopropílico. Además, las composiciones pueden comprender etanol. En una modalidad, una composición incluye más de un alcohol de alquilo inferior, tal como una mezcla de etanol y alcohol isopropílico, por ejemplo. Puede añadirse una cantidad suficiente de alcohol de alquilo inferior, de manera que las cantidades pueden variar. Típicamente, un alcohol de alquilo inferior puede estar presente en una composición en una cantidad de entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 70 % en peso de la composición. En ciertas modalidades, un alcohol de alquilo inferior puede estar presente en una composición en una cantidad de entre aproximadamente 35 % y aproximadamente 40 %, entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 60 % o entre 60 % y 70 % en peso de la composición.

40 Las composiciones incluyen un solvente no volátil seleccionado de propilenglicol, hexilenglicol y alcohol bencílico. El solvente no volátil puede estar presente en una composición en una cantidad de entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 60 % en peso de la composición, por ejemplo. En ciertas modalidades, un solvente no volátil puede estar presente en una composición en una cantidad de entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 55 %, entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 50 % o entre 42 % y 48 % en peso de la composición.

45 Puede incluirse en una composición un antioxidante o un agente quelante conocido en la técnica, en particular, cuando DMSO está presente en la composición.

50 Se describe en la presente descripción una composición que incluye un solvente no volátil o un alcohol de alquilo inferior o más, tal como una mezcla de DMSO y alcohol isopropílico. En otra modalidad, una composición puede incluir una mezcla de DMSO, alcohol isopropílico y etanol.

55 Las composiciones incluyen agua. Típicamente, el porcentaje en peso de agua es menor que el porcentaje en peso de un alcohol de alquilo inferior en una composición. Las composiciones incluyen agua en una cantidad entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 30 % en peso de la composición. En ciertas modalidades, una composición puede incluir agua en una cantidad entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 1 %, entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 %, entre aproximadamente 8 % y aproximadamente 12 %, entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 30 % o entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % en peso de la composición.

60 Las composiciones tienen un pH* aparente en el intervalo de 4,0-7,0.

65 Las composiciones incluyen un agente gelificante seleccionado del grupo que consiste en polímeros carboxivinílicos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxicelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC) e hidroxipropilcelulosa (HPC). Un agente gelificante ilustrativo es la hidroxipropilcelulosa (hidroxipropilcelulosa KLUCEL® fabricada por Hercules, Wilmington, Delaware). El agente gelificante puede comprender un polímero de ácido poliacrílico (PAA), tal como los polímeros Carbopol que son

polímeros de ácido acrílico reticulados con éteres de polialqueno o divinilglicol. Un ejemplo no limitante de un polímero de poliacrilato reticulado es el polímero Carbopol® 980 fabricado por Noveon, Inc.

5 Un agente gelificante puede estar presente en una composición en una cantidad, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 10 % en peso de la composición. En ciertas modalidades, una composición puede incluir un agente gelificante en una cantidad de entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 1,5 % y aproximadamente 3 % o entre aproximadamente 3,5 % y aproximadamente 4,5 % en peso de la composición.

10 Las composiciones de la invención pueden incluir un glicol, particularmente, un alquilglicol inferior. Los ejemplos no limitantes de alquilglicoles inferiores (es decir, alquilglicoles C₂ a C₄) incluyen etilenglicol, propilenglicol (1,2-propanodiol), 1,3-butilenglicol, glicerol o sus mezclas. Un ejemplo no limitante de un alquilglicol inferior es el propilenglicol. El alquilglicol inferior puede poseer propiedades humectantes y puede impartir un efecto hidratante a la piel después de la aplicación. Un alquilglicol inferior puede servir además como vehículo o solvente en la composición. Un alquilglicol inferior puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 40 % en peso de la composición. En ciertas modalidades, un alquilglicol inferior puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 25 %, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % o entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 25 % en peso de la composición.

20 La composición incluye un potenciador de la penetración cutánea (potenciador de la penetración) seleccionado de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo y oleato de etilo. Un potenciador de la penetración cutánea se refiere a un agente que mejora la tasa de transporte del ibuprofeno a través de la superficie cutánea. Un potenciador de la penetración cutánea puede estar presente en cualquier cantidad, tal como una cantidad de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 50 % en peso de la composición. En ciertas modalidades, un potenciador de la penetración cutánea puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 25 %, entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 10 % o entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 5 % en peso de la composición.

30 Las composiciones pueden incluir además un hidratante. Los ejemplos no limitantes de hidratantes / emolientes incluyen, pero sin limitarse a, miristato de isopropilo, lactato de miristilo, lactato de laurilo, glicerina, lanolina, palmitato de isopropilo, laureato de hexilo, alcohol isoestearílico, dodecanol de octilo, decanol hexílico, alcohol oleílico, oleato de decilo, triglicéridos de cadena media, ácido linoleico y sus mezclas.

35 Las composiciones de la invención pueden incluir además una base orgánica. Puede utilizarse una base orgánica como agente de apareamiento iónico en una composición anhidra. Sin estar limitado por la teoría, se plantea como hipótesis que la inclusión de una base orgánica da como resultado la formación de un complejo entre la base y el grupo de ácido carboxílico del ibuprofeno y limita el potencial de ionización del ibuprofeno. Una base orgánica puede ser una amina primaria, una amina secundaria o una amina terciaria. Los ejemplos no limitantes de bases orgánicas incluyen trietanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina y óxido de trometamina y lauramina. En una modalidad, la base orgánica es trietanolamina.

40 La cantidad de base presente en una composición puede variar. Típicamente, una base puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 10 %, o entre aproximadamente 3 % y 8 % en peso de la composición.

45 Las composiciones que contienen DMSO pueden tener una viscosidad de entre aproximadamente 40 000 mPas (cps) y aproximadamente 400 000 mPas (cps), o entre aproximadamente 100 000 mPas (cps) y aproximadamente 300 000 mPas (cps), o entre aproximadamente 150 000 mPas (cps) y aproximadamente 250 000 mPas (cps). Las composiciones a base de alcohol de la invención pueden tener una viscosidad de entre aproximadamente 5000 mPas (cps) y aproximadamente 100 000 mPas (cps), entre aproximadamente 10 000 mPas (cps) y aproximadamente 50 000 mPas (cps), o entre aproximadamente 15 000 mPas (cps) y aproximadamente 35 000 mPas (cps). La baja viscosidad de las composiciones a base de alcohol (por ejemplo, por debajo de aproximadamente 100 000 mPas (cps)) puede facilitar la capacidad de las composiciones de extenderse. La baja viscosidad también puede dar como resultado una difusión más rápida del ibuprofeno dentro de la composición y una liberación más rápida de la formulación.

55 En la presente descripción se describen además los métodos para producir las composiciones de ibuprofeno. En ciertas modalidades, un método incluye mezclar ibuprofeno, DMSO y un agente gelificante para producir un gel. Un método puede incluir además añadir un alcohol de alquilo inferior y/o un potenciador de la penetración cutánea al gel.

60 En ciertas modalidades, un método comprende mezclar ibuprofeno, un alcohol de alquilo inferior y un alquilglicol inferior para producir un gel. Un método puede incluir además añadir un potenciador de la penetración cutánea al gel. En una modalidad, un método incluye añadir agua al gel, y el pH del gel está entre aproximadamente pH 4,0 y aproximadamente pH 5,0.

65 En ciertas modalidades, un método comprende mezclar ibuprofeno, un alcohol inferior, un solvente no volátil y añadir el agente gelificante como dispersión en agua caliente, por ejemplo, entre 50 °C y 70 °C, entre 55 °C y 65 °C o aproximadamente a 60 °C.

En otro aspecto, la invención proporciona la composición de la invención para su uso en la reducción del dolor o la inflamación, en donde la composición se administra a una superficie dérmica de un sujeto que necesita la reducción del dolor o la inflamación. La superficie dérmica puede ser, por ejemplo, el cuello, la espalda, un brazo, una mano, un pie, una pierna o una articulación. La superficie dérmica puede estar asociada además con diversas afecciones, por ejemplo, laceraciones, cortes, hematomas o picaduras de insectos. La composición puede aplicarse según sea necesario sobre una superficie dérmica del sujeto en una cantidad suficiente para que el ibuprofeno logre una concentración terapéuticamente eficaz para mejorar el dolor o la inflamación. La composición puede usarse para el tratamiento del dolor, inflamación, artritis, espasmo muscular y síntomas asociados en seres humanos y animales.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera, ya que estos ejemplos y otros de sus equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes usados en la solicitud son porcentajes en peso por peso (p/p) a menos que se indique de otra manera.

Todos los ingredientes se obtuvieron de vendedores comerciales. Por ejemplo, el S-(+)-ibuprofeno se obtuvo de Shasun; el (R/S)-ibuprofeno y el propilenglicol NF se obtuvieron de Fisher Scientific (Spectrum); el alcohol isopropílico NF se obtuvo de Fisher Scientific (Mallinckrodt); el miristato de isopropilo NF y la trietanolamina NF se obtuvieron de Fisher Scientific; la hidroxipropilcelulosa NF (Grado HXF) se obtuvo de Dow Pharmaceuticals (Ashland); la hidroxipropilcelulosa NF (Grado H) se obtuvo de Nisso (Nippon Soda Co. Ltd.).

Ejemplo de referencia 1

Preparación de las Formulaciones de Referencia 1-17

Formulación de Referencia 1:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

Componentes	% p/p
(R/S)-Ibuprofeno	10
Propilenglicol	20
Miristato de isopropilo	5
Hidroxipropilcelulosa	2
Alcohol isopropílico	63

Formulación de Referencia 2:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

Componentes	% p/p
(R/S)-Ibuprofeno	10
Propilenglicol	20
Transcutol P	25
Miristato de isopropilo	5
Hidroxipropilcelulosa	2
Agua	10
Alcohol isopropílico	28

Formulación de Referencia 3:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

Componentes	% p/p
(R/S)-Ibuprofeno	10
Propilenglicol	10
Transcutol P	10

	Componentes	% p/p
5	Miristato de isopropilo	5
	Tween 20	2
	Hidroxipropilcelulosa	2
	Alcohol bencílico	5
	Agua	10
10	Alcohol isopropílico	46

Formulación de Referencia 4:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

	Componentes	% p/p
15	(R/S)-Ibuprofeno	10
	Propilenglicol	20
20	Miristato de isopropilo	5
	Hidroxipropilcelulosa	2
	Trietanolamina	5
25	Alcohol isopropílico	58

Formulación de Referencia 5:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

	Componentes	% p/p
30	(R/S)-Ibuprofeno	10,0
	Ácido oleico	2,5
35	Hidroxipropilcelulosa	4,0
	Dimetil sulfóxido	45,0
	Alcohol isopropílico	38,5

Formulación de Referencia 6:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

	Componentes	% p/p
40	(R/S)-Ibuprofeno	10
45	Propilenglicol	20
	Miristato de isopropilo	5
	Hidroxipropilcelulosa	2
50	Etanol	63

Formulación de Referencia 7:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

	Componentes	% p/p
55	S-Ibuprofeno	10
	Propilenglicol	20
60	Miristato de isopropilo	5
	Hidroxipropilcelulosa	2
	Alcohol isopropílico	63

Formulación de Referencia 8:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

		Componentes	% p/p
		S-Ibuprofeno	10,0
5		Ácido oleico	2,5
		Hidroxipropilcelulosa	4,0
		Dimetil sulfóxido	45,0
		Alcohol isopropílico	38,5
10	Formulación de Referencia 9:		
	Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.		
		Componentes	% p/p
15		Ibuprofeno	10
		Propilenglicol	10
		Miristato de isopropilo	5
20		Hidroxipropilcelulosa	2
		Etanol (95 %)	73
	Formulación de Referencia 10:		
25	Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.		
		Componentes	% p/p
		Ibuprofeno	10
30		Propilenglicol	10
		Transcutol P	25
		Miristato de isopropilo	5
		Hidroxipropilcelulosa	2
35		Etanol (95 %)	48
	Formulación de Referencia 11:		
40	Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.		
		Componentes	% p/p
		Ibuprofeno	10
		Propilenglicol	10
45		Miristato de isopropilo	5
		Ácido oleico	2
		Hidroxipropilcelulosa	2
50		Etanol (95 %)	71
	Formulación de Referencia 12:		
	Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.		
55		Componentes	% p/p
		Ibuprofeno	10
		Propilenglicol	10
60		Glicerina	3
		Tween 20	2
		Hidroxipropilcelulosa	2
		Agua	10
65		Etanol (95 %)	63

Formulación de Referencia 13:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

5	Componentes	% p/p
	Ibuprofeno	10
	Propilenglicol	10
	Alcohol isopropílico	18
10	Miristato de isopropilo	5
	Hidroxipropilcelulosa	2
	Etanol (95 %)	55

15 Formulación de Referencia 14:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

20	Componentes	% p/p
	Ibuprofeno	10
	Propilenglicol	10
	Alcohol isopropílico	18
25	Miristato de isopropilo	5
	Hidroxipropilcelulosa	2
	Agua	10
	Etanol (95 %)	45

30 Formulación de Referencia 15:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

35	Componentes	% p/p
	Ibuprofeno	10,0
	Propilenglicol	10,0
	Miristato de isopropilo	5,0
40	Hidroxipropilcelulosa	1,2
	Carbopol 980	1,2
	Etanol (95 %)	72,6

45 Formulación de Referencia 16:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

50	Componentes	% p/p
	Ibuprofeno	15
	Propilenglicol	10
	Glicerina	3
55	Tween 20	2
	Hidroxipropilcelulosa	2
	Agua	10
	Etanol (95 %)	58

60 Formulación de Referencia 17:

Se preparó una formulación mediante la mezcla de los siguientes componentes.

65

	Componentes	% p/p
5	Ibuprofeno	20
	Propilenglicol	10
	Transcutol P	25
	Miristato de isopropilo	5
	Hidroxipropilcelulosa	2
10	Etanol (95 %)	38

Formulación comparativa:

15 Gel de máxima fuerza Ibuleve que contiene 10 % p/p de ibuprofeno y otros ingredientes que incluyen alcohol metilado industrial, carbómeros, dietilamina y agua purificada. Ibuleve es fabricado por DDD Limited, Watford, Herts, WD18 7JJ, Reino Unido.

Ejemplo de referencia 2

20 Estudio de penetración cutánea in vitro

25 Se añadieron cantidades de trazadores de (¹⁴C)-R/S-Ibuprofeno o (¹⁴C)-S-Ibuprofeno radiomarcados (American Radiolabeled Chemicals, St Louis, MO) a aproximadamente 0,50 µCi/dosis a las Formulaciones de Referencia 1-8. Una sola dosis clínicamente relevante (5 mg/cm²) se aplicó a la piel humana dermatomizada obtenida de un solo donante después de una cirugía electiva.

30 La absorción percutánea se evaluó mediante el montaje del tejido dermatomizado en celdas de difusión de flujo continuo de Bronaugh (0,9 cm de diámetro o 0,64 cm² de área) a 32 °C. Se realizaron seis réplicas para cada formulación. El fluido receptor fresco, PBS que contenía azida sódica al 0,1 % p/v y Oleth-20 al 1,5 % (p/v), pH 7,4, se bombeó continuamente debajo de la piel a una tasa de flujo nominal de 1,0 ml/hora y se recolectó en intervalos de 6 horas. Después de 24 horas de exposición, la formulación residual que quedaba en la superficie cutánea se eliminó mediante remoción de cintas repetida (3 tiras/célula). Posteriormente, la epidermis se separó físicamente de la dermis mediante exfoliación suave. Las tiras de cinta, las muestras de epidermis y dermis se digirieron con el uso de Solune 350 (Perkin Elmer, Chicago, IL). La cantidad de radiactividad en las tiras de cinta, la epidermis, la dermis y las muestras de fluido receptor se determinó con el uso del centelleador Ultima Gold XR y un contador de centelleo líquido Tricarb 2900TR (Perkin Elmer, Chicago, IL). Además se realizó el balance de masas.

40 La Figura 1 adjunta es un gráfico que compara las cantidades acumulativas (% de la dosis aplicada) de ibuprofeno difundido a través de la piel humana durante un período de 24 horas. Los resultados muestran que las Formulaciones de Referencia 1, 2 y 5-8 han aumentado la absorción transdérmica de ibuprofeno en comparación con la formulación comparativa. Por ejemplo, las Formulaciones de Referencia 5 y 7 proporcionan una permeación cutánea superior del ibuprofeno lo que aumenta la permeación cutánea del ibuprofeno en al menos un 100 % después de 24 horas. Las Formulaciones de Referencia 6 y 8 aumentaron la penetración cutánea del ibuprofeno en aproximadamente 70 % después de 24 horas. Las Formulaciones de Referencia 1 y 2 aumentaron la penetración cutánea del ibuprofeno entre aproximadamente 20 % a 50 % después de 24 horas. Las Formulaciones de Referencia 3 y 4 exhiben cantidades de permeación de ibuprofeno acumulativas similares a las de la formulación comparativa.

Ejemplo de referencia 3

50 Estudio de estabilidad de las formulaciones de gel

55 Las Formulaciones de Referencia 1-8 se analizaron para determinar la estabilidad del componente de ibuprofeno a tres temperaturas diferentes. Cada muestra de las formulaciones (16 g) se envasó en un frasco de vidrio para centelleo y se colocó a 5 °C, 25 °C y 40 °C y en ciclos repetidos de "congelación y descongelación" (tres ciclos). Los ciclos repetidos de "congelación y descongelación" consistieron en almacenamiento durante 3 o 4 días a -20 °C, seguido de almacenamiento durante 3 o 4 días calendario a temperatura ambiente controlada de 25 °C. Las muestras se analizaron por HPLC de fase inversa con detección UV (220 nm) después de 30 días. El porcentaje de la concentración de ibuprofeno en cada punto de tiempo se determinó para las formulaciones de muestra. Los resultados se resumen en la Tabla 1 y la Tabla 2.

60 Estudio de la apariencia y viscosidad de las formulaciones de gel

65 La apariencia física de las formulaciones se determinó mediante inspección visual. La viscosidad se midió con el uso de un viscosímetro Brookfield para cada formulación en las condiciones de almacenamiento descritas anteriormente. Los parámetros de viscosidad se especificaron de la siguiente manera: (i) cámara 13R, husillo 29, tamaño de muestra de 13 g con un período de equilibrio de dos minutos antes de la medición, o (ii) cámara 6R, husillo 14, tamaño de muestra de 2,5 g con un período de equilibrio de dos minutos antes de la medición. Los resultados se resumen en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Estabilidad, apariencia y viscosidad de las Formulaciones de Referencia de gel que contienen 10 % de (R/S)-ibuprofeno a los 30 días (1 cps = 1 mPas).

Formulación de Referencia	Condición de almacenamiento	Apariencia	Viscosidad (cps)	(R/S)-ibuprofeno (% LC)
1	T=0	Gel suave ligeramente turbio	28 700	102,7
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	32 500	106,6
	5 °C	Se ajusta	28 550	102,8
	25 °C	Se ajusta	31 500	101,4
	40 °C	Se ajusta	30 550	100,3
2	T=0	Gel suave ligeramente turbio	30 850	101,4
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	30 600	99,7
	5 °C	Se ajusta	32 850	102,3
	25 °C	Se ajusta	33 400	100,1
	40 °C	Se ajusta	31 500	100,4
3	T=0	Gel suave ligeramente turbio	27 650	101,8
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	28 800	101,9
	5 °C	Se ajusta	28 000	100,7
	25 °C	Se ajusta	27 550	100,7
	40 °C	Se ajusta	26 250	99,9
4	T=0	Gel suave ligeramente turbio	29 800	102,2
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	33 350	99,8
	5 °C	Se ajusta	31 700	100,9
	25 °C	Se ajusta	32 950	100,3
	40 °C	Se ajusta	30 650	98,4
5	T=0	Gel viscoso suave ligeramente amarillento	182 000	101,1
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	208 000	100,2
	5 °C	Se ajusta	219 000	100,3
	25 °C	Se ajusta	224 000	99,9
	40 °C	Se ajusta	208 000	101,3
6	T=0	Gel suave ligeramente turbio	25 150	101,9
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	22 700	101,5
	5 °C	Se ajusta	21 850	99,8
	25 °C	Se ajusta	23 450	101,4
	40 °C	Se ajusta	24 150	97,1

Tabla 2: Estabilidad, apariencia y viscosidad de las Formulaciones de Referencia de gel que contienen 10 % de (S)-ibuprofeno a los 30 días (1 cps = 1 mPas).

Formulación de Referencia	Condición de almacenamiento	Apariencia	Viscosidad (cps)	(S)-Ibuprofeno (% LC)
7	T=0	Gel suave ligeramente turbio	28 700	101,2
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	32 600	101,1
	5 °C	Se ajusta	30 750	100,3
	25 °C	Se ajusta	31 250	99,7
	40 °C	Se ajusta	31 500	99,9
8	T=0	Gel viscoso suave ligeramente amarillento	174 000	100,5
	Congelar/Descongelar	Se ajusta	182 000	100,7
	5 °C	Se ajusta	218 000	101,2
	25 °C	Se ajusta	195 000	100,2
	40 °C	Se ajusta	181 000	100,4

A partir de los resultados presentados anteriormente, todas las formulaciones exhibieron características aceptables de estabilidad física y química después de 30 días de almacenamiento a 5 °C, 25 °C y 40 °C, y después de ciclos repetidos de "congelación y descongelación" (tres ciclos).

Las características de estabilidad y las físicas (aparición y viscosidad) de la Formulación de Referencia 1 se estudiaron adicionalmente después de 2 meses de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. Los parámetros de viscosidad fueron: cámara 13R, husillo 29, velocidad 20 rpm, tamaño de muestra de 13 g con un período de equilibrio de dos minutos antes de la medición. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Estabilidad, apariencia y viscosidad de las Formulaciones de Referencia 1 de gel que contienen 10 % de (R/S)-ibuprofeno en 1 y 2 meses (1 cps = 1 mPas).

Condición de almacenamiento	Tiempo (mes)	Apariencia	Viscosidad (cps)	(R/S)-Ibuprofeno (% LC)	Análisis químico	
					Impureza 1 (% en Área)	Impureza 2 (% en Área)
N/A	T=0	Gel suave ligeramente turbio	28 700	102,7	No detectado	No detectado
Congelar/Descongelar	N/A	Se ajusta	32 500	106,6	No detectado	No detectado
5 °C	1	Se ajusta	28 550	102,8	No detectado	No detectado
	2	Se ajusta	32 250	101,2	No detectado	No detectado
25 °C	1	Se ajusta	31 500	101,4	No detectado	No detectado
	2	Se ajusta	30 900	101,3	No detectado	No detectado
40 °C	1	Se ajusta	30 550	100,3	0,70 (RRT = 1,07)	0,12 (RRT = 1,09)
	2	Se ajusta	31 800	96,5	0,70 (RRT = 1,07)	0,12 (RRT = 1,09)

A partir de los resultados presentados anteriormente, la Formulación de Referencia 1 exhibió características aceptables de estabilidad física y química después de 1 y 2 meses de almacenamiento a 5 °C, 25 °C y 40 °C, y después de ciclos repetidos de "congelación y descongelación" (tres ciclos).

Ejemplo 4

Solubilidad del Ibuprofeno en solventes y mezclas de solventes

- 5 El exceso de ibuprofeno se equilibró durante la noche (>16 horas) a temperatura ambiente en varios solventes y mezclas de solventes. La solubilidad del ibuprofeno se evaluó visualmente. Los resultados de la solubilidad del ibuprofeno se muestran en las Tablas 3 y 4.

Tabla 4: Solubilidad del S-Ibuprofeno a temperatura ambiente

Solventes	Solubilidad del S-Ibuprofeno (% p/p)
Propilenglicol	> 23
Alcohol bencílico	> 23
Etanol	> 23
Hexilenglicol	> 23
PEG 400	> 23
Alcohol isopropílico	> 23
Transcutol P	> 23
Isosorbida de dimetilo	> 20
Sebacato de dietilo	> 23
Miristato de isopropilo	> 16
Lactato de miristilo	4,7 – 9,1
Alcohol isoestearílico	< 4,8
Ácido isoesteárico	< 4,8
Octildodecanol	< 4,8

Tabla 5: Solubilidad del (R/S) Ibuprofeno y S-ibuprofeno en mezclas de solventes a temperatura ambiente

Solventes (% p/p)	Mezcla de solventes núm.					
	1	2	3	4	5	6
Propilenglicol	10	10	10	10	10	10
Glicerina	3	-	-	-	-	-
Tween 20	2	-	-	-	-	-
Transcutol P	-	25	-	-	-	-
Miristato de isopropilo	-	5	25	15	5	5
Agua	10	-	-	-	10	-
Alcohol isopropílico	-	-	-	18	18	-
Etanol	63	38	43	35	35	73
Solubilidad						
Solubilidad del (R/S) Ibuprofeno (% p/p)	>20	>20	>20	>20	>20	>20
Solubilidad del S-Ibuprofeno (% p/p)	>20	>20	>20	>20	>20	>20

- 60 Los resultados en la Tabla 4 indican que la solubilidad tanto del (R/S) Ibuprofeno como del S-Ibuprofeno son superiores a 20 % p/p a temperatura ambiente en todas las mezclas de solventes analizadas.

Ejemplo 5

- 65 Preparación de las Formulaciones 18-24 (las Formulaciones 18 y 22 son Formulaciones de Referencia)

ES 2 749 323 T3

Formulación 18:			
	<u>Componentes</u>	<u>% p/p</u>	<u>Cantidad</u>
5	(R/S)-Ibuprofeno	5	12,5 g
	Propilenglicol	20	48,3 mL
	Miristato de isopropilo	5	14,7 mL
	Hidroxipropilcelulosa	2	5,0 g
10	Alcohol isopropílico	68	217,7 mL
Formulación 19:			
	<u>Componentes</u>	<u>% p/p</u>	<u>Cantidad</u>
15	(R/S)-Ibuprofeno	5	12,5 g
	Propilenglicol	20	48,3 mL
	Miristato de isopropilo	5	14,7 mL
	Hidroxipropilcelulosa	2	5,0 g
20	Alcohol isopropílico	68	217,7 mL
	Agua	20	50,0 mL
Formulación 20:			
25	<u>Componentes</u>	<u>% p/p</u>	<u>Cantidad</u>
	(R/S)-Ibuprofeno	5	12,5 g
	Propilenglicol	20	48,3 mL
	Miristato de isopropilo	5	14,7 mL
30	Hidroxipropilcelulosa	0.5	1,25 g
	Alcohol isopropílico	49.5	158,5 mL
	Agua	20	50,0 mL
35	Formulación 21:		
	<u>Componentes</u>	<u>% p/p</u>	<u>Cantidad</u>
40	(R/S)-Ibuprofeno	5	12,5 g
	Propilenglicol	20	48,3 mL
	Miristato de isopropilo	5	14,7 mL
	Hidroxipropilcelulosa	1	2,50 g
45	Alcohol isopropílico	49.0	156,9 mL
	Agua	20	50,0 mL
Formulación 22:			
50	<u>Componentes</u>	<u>% p/p</u>	<u>Cantidad</u>
	(R/S)-Ibuprofeno	5	12,5 g
	Propilenglicol	20	48,3 mL
	Miristato de isopropilo	5	14,7 mL
55	Hidroxipropilcelulosa	2	5,0 g
	Trietanolamina	5	11,2 mL
	Alcohol isopropílico	45.5	145,7 mL
60	Agua	17.5	43,8 mL

Formulación de Referencia 23:

	<u>Componentes</u>	<u>% p/p</u>	<u>Cantidad</u>
5	(R/S)-Ibuprofeno	10	25 g
	Propilenglicol	20	48,3 mL
	Miristato de isopropilo	5	14,7 mL
10	Hidroxipropilcelulosa	2	5,0 g
	Alcohol isopropílico	45,5	145,7 mL
	Agua	17,5	43,8 mL

	<u>Componentes</u>	<u>% p/p</u>	<u>Cantidad</u>
15	S-Ibuprofeno	5	12,5 g
20	Propilenglicol	20	48,3 mL
	Miristato de isopropilo	5	14,7 mL
	Hidroxipropilcelulosa	2	5,0 g
25	Alcohol isopropílico	48	153,7 mL
	Agua	20	50,0 mL

Las Formulaciones 18-24 se prepararon de acuerdo con uno de los tres procesos de elaboración I, II y III, como se describe a continuación.

Proceso de elaboración I: El ibuprofeno se disolvió en alcohol isopropílico seguido de la adición de los ingredientes líquidos restantes. La solución se mezcló mediante agitación con el uso de una barra de agitación magnética. La solución se mantuvo a temperatura ambiente (por ejemplo, ~22 °C), y después se añadió hidroxipropilcelulosa con agitación con el uso de un agitador de paletas aéreo.

Proceso de elaboración II: Este proceso se llevó a cabo como se describe en el Proceso I, excepto que la temperatura de la mezcla se mantuvo a 60 °C durante todo el proceso.

Proceso de elaboración III: El ibuprofeno se disolvió en los solventes orgánicos a 60 °C. La hidroxipropilcelulosa se dispersó en agua a 60 °C y se agitó con un agitador magnético durante aproximadamente 10 minutos para producir una dispersión fina libre de partículas grandes. La dispersión de hidroxipropilcelulosa se añadió después lentamente a la solución de ibuprofeno con agitación con el uso de un agitador de paletas aéreo. La formulación resultante se agitó después durante aproximadamente 10-15 minutos a 1000 - 1500 rpm hasta que la hidroxipropilcelulosa se disolvió por completo.

El Proceso de elaboración II se usó para preparar el Lote 2 de la Formulación de Referencia 18 y el Lote 1 de la Formulación 21.

El Proceso de elaboración I se usó para preparar el Lote 1 de la Formulación de Referencia 18. La adición de hidroxipropilcelulosa a la solución de ibuprofeno a temperatura ambiente (~ 22 °C) dio como resultado una disolución incompleta de hidroxipropilcelulosa. Se observó una cantidad significativa de partículas de hidroxipropilcelulosa parcialmente solvatadas no disueltas, incluso después de agitar la mezcla durante 30 minutos a 2000 rpm. La disolución completa de la hidroxipropilcelulosa en la formulación a temperatura ambiente se logró mediante almacenamiento durante 1 hora en el refrigerador (~5 °C), y posteriormente 5 horas a temperatura ambiente (~22 °C) seguido de agitación manual a temperatura ambiente durante 30 min.

El Proceso de elaboración II se usó para preparar el Lote 2 de la Formulación de Referencia 18. Se mejoró la tasa y grado de la disolución de la hidroxipropilcelulosa pero permanecieron incompletos al añadir hidroxipropilcelulosa a temperatura elevada (por ejemplo, 60 °C). La disolución completa de la hidroxipropilcelulosa en la formulación se logró más fácilmente de acuerdo con el proceso de elaboración I mediante agitación manual a medida que la formulación se enfriaba a temperatura ambiente.

Se realizaron varios intentos para preparar la Formulación de Referencia 18 primero mediante dispersión de la hidroxipropilcelulosa en alcohol isopropílico a 60 °C. Sin embargo, debido a la rápida gelificación de las mezclas resultantes, tales intentos no fueron exitosos.

El Proceso de elaboración II se usó además para preparar el Lote 1 de la Formulación de Referencia 21.

El proceso de elaboración III se usó para preparar formulaciones que contenían 20 % de agua, por ejemplo, las Formulaciones 19, 20, 22, 23, 24 y el lote 2 de la Formulación 21.

Las Formulaciones 22 y 23 son Formulaciones de Referencia.

Ejemplo 6

Inspección Visual

Los resultados de la inspección visual de las Formulaciones preparadas en el Ejemplo 5 se proporcionan en la Tabla 6.

Tabla 6. Apariencia visual y valores aparentes de pH* de los Lotes de ibuprofeno tópico

Geles, inicialmente y después de 24 horas a temperatura ambiente (las Formulaciones 18, 22 y 23 son Formulaciones de Referencia; los lotes con un pH* aparente fuera del intervalo de 4,0 a 7,0 se describen además para fines de referencia)										
Formulación	18		9		20	21		22	23	24
Lote	1	2	1	2	1	1	2	1	1	1
Proceso de elaboración	I	II	III	III	III	II	III	III	III	III
API										
R,S-Ibuprofeno USP (%)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0	-
S-Ibuprofeno (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,0
Excipientes										
Propilenglicol NF (%)	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Miristato de isopropilo NF (%)	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Trietanolamina NF (%)	-	-	-	-	-	-	-	5,0	-	
Agentes espesantes										
Hidroxipropilcelulosa (Klucel HXF) (%)	2,0	2,0	2,0	-	0,5	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0
Hidroxipropilcelulosa (Nisso H) (%)	-	-	-	2,0	-	-	-	-	-	-
Solventes										
Agua (%)	-	-	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	17,5	17,5	20,0
Alcohol isopropílico NF (%)	68,0	68,0	48,0	48,0	49,5	49,0	49,0	45,5	45,5	48,0
pH aparente *	4,3-4,4 ^x	4,4-4,5 ^x	4,10	3,95	3,77	3,59	3,87	8,04	4,13	4,15
Observación Inicialmente										
Transparencia	H	H	H	CI	CI	SH	CI	SH	SH	SH
Partículas	++	+	-	-	+	+	-	-	-	-
Ojos de pescado	++	+	-	-	+	+	-	-	-	-
Grosor	SS	SS	SS	HVL	VL	VVL	VVL	SS	SS	SS
Después de 24 horas										
Transparencia	H		H	CI	SH	SH	CI	SH	SH	SH
Partículas	-		-	-	+	+/-	-	-	-	-
Ojos de pescado	+/-		-	-	+	+/-	-	-	-	-

(continuación)

Después de 24 horas										
Transparencia	H		H	CI	SH	SH	CI	SH	SH	SH
Partículas	-		-	-	+	+/-	-	-	-	-
Ojos de pescado	+/-		-	-	+	+/-	-	-	-	-
Grosor	SS		SS	HVL	VL	HVL	HVL	SS	SS	SS
Debido a la naturaleza completamente no acuosa de estas formulaciones, el valor del pH fluctuó dentro de un intervalo. Transparencia: CI=transparente, SH=ligeramente turbia, H=brumosa, VH=muy turbia; Cd=nublado Grosor: VL=líquido viscoso, HVL=líquido altamente viscoso, SS=semisólido										

Todas las formulaciones preparadas mediante el proceso de elaboración III estaban libres de partículas visibles, y parecían estar brumosas o ligeramente turbias al finalizar la preparación de la formulación y después de 24 horas de reposo a temperatura ambiente. La formulación 21 preparada mediante el proceso de elaboración III (Lote 2) estaba libre de partículas visibles y era transparente. Sin embargo, la Formulación 21 preparada mediante el proceso de elaboración I (Lote 1) estaba ligeramente brumosa y contenía algunas partículas translúcidas ("ojos de pescado"). Sin embargo, los ojos de pescado en la Formulación 21 Lote 1 desaparecieron después de permanecer en reposo durante aproximadamente 72 horas a temperatura ambiente.

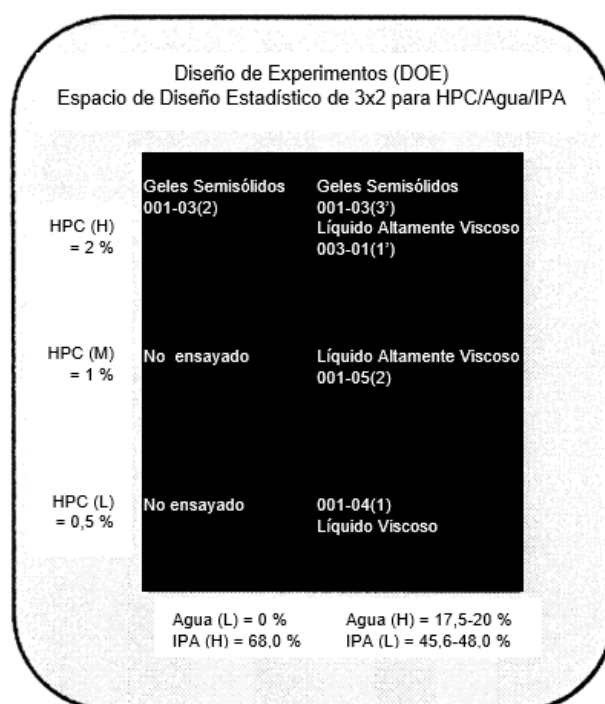
Ejemplo 7

Los efectos de las concentraciones de agua, concentración de ibuprofeno (5 % o 10 %), estereoquímica del ibuprofeno (forma S frente a la R,S), HPC (0,5 %, 1,0 % o 2,0 %), IPA (45,5 %-68,0 %) y la concentración de TEA (0 % o 5 %) se describen más abajo.

Efectos de las concentraciones de hidroxipropilcelulosa y agua (las composiciones libres de agua son Composiciones de Referencia)

Se realizó un diseño estadístico parcial 3x2 de experimentos (DOE) para determinar los efectos de la concentración de hidroxipropilcelulosa y la concentración de agua en la apariencia visual y el grosor de las formulaciones preparadas en el Ejemplo 5 (Ver Diagrama 1). Se exploraron en el diseño dos niveles de concentración de agua (bajo, L = 0 %, alto, H = 20 %) y tres niveles de concentración de hidroxipropilcelulosa (HPC) (bajo, L = 0,5 %, medio, M = 1,0 %, alto, H = 2,0 %).

Diagrama 1. Espacio de Diseño que Muestra la Relación entre las Concentraciones de Agua e Hidroxipropilcelulosa (HPC), y el Estado Físico de las Formulaciones (Líquido Viscoso, Líquido Muy Viscoso o Semisólido).



Las formulaciones se clasificaron cualitativamente como un "líquido viscoso" (VL, de flujo libre), un "líquido altamente viscoso" (HVL, de flujo lento) o un "semisólido" (SS, sin flujo), de acuerdo con los principios en el árbol de decisiones de fármacos tópicos publicado por la FDA en 2005, L. Buhse y otros Topical Drug Classification, Int. J. Pharm.295, 101-112 (2005).

El diagrama 1 muestra que todas las formulaciones que contienen 2 % de HPC (Klucel Grade HXF) con 0 % o aproximadamente 20 % de agua fueron semisólidas a temperatura ambiente. Las formulaciones que contenían 0,5 % o 1 % de HPC con aproximadamente 20 % de agua eran líquidos viscosos o altamente viscosos, respectivamente. Aunque las viscosidades de las formulaciones no se midieron cuantitativamente, las formulaciones libres de agua parecían más tiesas en consistencia y requerían más fuerza para extenderlas sobre una superficie plana que las que contenían 20 % de agua. Además de controlar el grosor de la formulación, la concentración de HPC afectó además la apariencia visual, y el grado de turbidez aumentó al aumentar la concentración de HPC.

El reemplazo de HPC (Klucel Grade HXF, MW: 1,15 MDa) con una HPC de peso molecular ligeramente inferior (Nisso Grade H, MW: 910 mD), produjo un líquido altamente viscoso (cf. un gel semisólido), lo que demuestra que tanto el peso molecular como la concentración de HPC son variables importantes para determinar la forma del gel (líquido frente a semisólido).

Efectos de la trietanolamina

Los efectos de la trietanolamina se estudiaron mediante la comparación de la apariencia visual de la Formulación de Referencia 22 y la Formulación 19. La Formulación de Referencia 22 contiene 5 % de trietanolamina y es la composición más cercana a la Formulación 19 que contiene las mismas concentraciones de R, S-ibuprofeno (5 %), miristato de isopropilo (5 %), hidroxipropilcelulosa (2 %) y concentraciones ligeramente más bajas de alcohol isopropílico (45,5 % frente a 48,0 %) y agua (17,5 % frente a 20,0 %). La Formulación de Referencia 22 y la Formulación 19 fueron visualmente indistinguibles donde ambas fueron geles semisólidos que podían extenderse fácilmente a través de una superficie plana. La Formulación de Referencia 22 que contiene 5 % de trietanolamina fue algo menos turbia que la Formulación 19. Estos resultados indicaron que la inclusión de trietanolamina al 5 % tiene muy poco efecto sobre la apariencia visual y el grosor de los geles de ibuprofeno preparados.

Efectos de la concentración de ibuprofeno

La Formulación de Referencia 23 contiene 10 % de (R,S)-ibuprofeno y es la composición más cercana a la Formulación 19, que contiene 5 % de R,S-ibuprofeno, las mismas concentraciones de IPM (5 %), HPC (2 %) y concentraciones ligeramente más bajas de IPA (45,5 % frente a 48,0 %) y agua (17,5 % frente a 20,0 %). Tanto la Formulación de Referencia 23 y la Formulación 19 fueron geles semisólidos que podían extenderse fácilmente a través de una superficie plana. Estos resultados indican que la concentración de ibuprofeno en el intervalo de 5-10 % tiene muy poco efecto sobre la apariencia visual o el grosor de los geles de ibuprofeno preparados en este estudio.

Efectos de la estereoquímica del ibuprofeno

Las formulaciones 19 y 24 fueron idénticas en la composición de excipientes y diferían solo en la estereoquímica de la sustancia farmacológica. Las formulaciones 19 y 24 contienen 5 % de (R, S) y 5 % de (S)-ibuprofeno, respectivamente. Los resultados (Tabla 2) indican que la estereoquímica del ibuprofeno (R,S frente a S) tiene muy poco efecto sobre la apariencia visual o el grosor de los geles de ibuprofeno preparados en este estudio.

Efectos de los valores de pH* aparentes

Con la excepción de la Formulación de Referencia 22, con un pH* aparente de 8, los valores de las formulaciones oscilaron entre 3,59 (Formulación 21: este lote se describe con fines de referencia) y 4,50 (Formulación de referencia 18), consistente con la presencia de 5-10 % de ibuprofeno, que es un ácido débil. El mayor valor de pH* aparente de la Formulación de Referencia 22 puede atribuirse a la presencia de trietanolamina al 5 %, que es además una base débil. Los lotes con un pH* aparente fuera del intervalo de 4,0 a 7,0 se describen con fines de referencia.

Conclusiones

Para geles tópicos basados en formulaciones que contienen concentraciones fijas de propilenglicol (20,0 %), miristato de isopropilo (5,0 %) y concentraciones variables de hidroxipropilcelulosa (0,5 %, 1,0 %, 2,0 %), alcohol isopropílico (45,5 % - 68,0 %), agua (0 % - 20,0 %), trietanolamina (0, 5,0 %) y R,S-ibuprofeno (5,0 % o 10,0 %) o S-ibuprofeno (5,0 %), pueden extraerse las siguientes conclusiones:

Todas las formulaciones preparadas con hidroxipropilcelulosa al 2,0 % (Klucel HXF) y 5,0 % o 10,0 % de ibuprofeno (S- o R,S-) fueron geles semisólidos a temperatura ambiente.

El reemplazo de Klucel HXF con la misma concentración (2,0 %) del grado de peso molecular más alto (H) de hidroxipropilcelulosa de Nisso produjo un líquido altamente viscoso en lugar de un gel semisólido.

Mientras que todas las formulaciones que contenían Klucel hidroxipropilcelulosa al 2 % (Grado HXF) eran geles semisólidos, aquellas formulaciones que contenían 20,0 % de agua podían extenderse más fácilmente a través de una superficie plana (lo que sugiere una menor viscosidad del gel).

No hubo efectos significativos de la concentración de R, S-ibuprofeno (5,0 % frente a 10,0 %), la forma estereoquímica del ibuprofeno (5.0 % de S- frente a 5,0 % de R,S-) o la adición de 5,0 % de trietanolamina en la apariencia visual o el grosor de los geles. Además, la transparencia de los geles almacenados a temperatura ambiente durante períodos superiores a 24 horas mejoró con el tiempo y las diferencias en la transparencia de las diversas formulaciones se hicieron menos evidentes.

Las formulaciones que contienen 20 % de agua pueden prepararse mediante el uso de un método de dos recipientes (de acuerdo con el proceso de elaboración III), en el que el ibuprofeno se disuelve en los excipientes líquidos en un primer recipiente, y la hidroxipropilcelulosa se dispersa en agua a 60 °C en un segundo recipiente. El contenido del segundo recipiente se añade después al contenido del primer recipiente que contiene la solución de ibuprofeno.

Las formulaciones que no contienen agua añadida pueden prepararse en un solo recipiente mediante disolución primero del ibuprofeno en los solventes y después mediante adición de la hidroxipropilcelulosa directamente a la solución de ibuprofeno. El calentamiento de la mezcla a 60 °C aumentó la tasa y el grado de disolución de la hidroxipropilcelulosa. Sin embargo, la disolución completa de la hidroxipropilcelulosa en los geles de ibuprofeno que no contienen agua añadida preparada a temperatura ambiente requirió almacenamiento a temperatura ambiente durante 48 horas seguido de agitación durante 30 minutos. La disolución completa de la hidroxipropilcelulosa en los geles de ibuprofeno que no contenían agua añadida preparada a 60 °C requirió agitación durante 30 minutos a medida que el gel se enfriaba a temperatura ambiente. Las composiciones con 10 % de ibuprofeno y las composiciones sin agua añadida se describen con fines de referencia.

Ejemplo 8

Determinación de la "elegancia farmacéutica" de las Formulaciones

Varios aspectos físicos y características como la transparencia (Cl), el color (C), las partículas (P), el espesor (T), el olor (O), el residuo (R) y la aceptabilidad (A) se consideran componentes de la elegancia farmacéutica de las formulaciones tópicas, y se evaluaron para diez formulaciones, que incluyen las formulaciones 9, 18, 19 y 21- 24 preparadas en los ejemplos anteriores y tres formulaciones comerciales: Gel de Ibuprofeno Neurofen al 5 %, Gel de Ibuprofeno DOC al 5 % y Gel de Ibuprofeno Boots al 5 %. Las Formulaciones 9, 18, 22 y 23 son Formulaciones de Referencia.

Las apariencias físicas de las muestras de formulaciones se examinaron por los ojos humanos una muestra a la vez, donde cada muestra se colocó en un frasco transparente sobre un fondo blanco basado en las siguientes escalas de calificación:

Transparencia (Cl): Transparente=5; Ligeramente brumoso=4; Brumoso=3; Muy Brumoso=2; Turbio=1
Color (C) Incoloro=5; Amarillo tenue=4; Ligeramente amarillo=3; Amarillo=2; Amarillo intenso=1

Partículas (P) (los frascos se mantuvieron en posición vertical y se giraron 360 grados): sin partículas visibles=5; unos pocos "ojos de pescado" translúcidos (partículas de hidroxipropilcelulosa solvatadas)=4; varios "ojos de pescado" muy notables=3; muchos "ojos de pescado" y algunas partículas blancas (hidroxipropilcelulosa no disuelta)=2; muchos conglomerados grandes translúcidos y partículas blancas=1.

Espesor (T) (los frascos se voltearon lentamente y se observó la velocidad de caída del gel desde el fondo del frasco): semisólido (permanece en su lugar o cae como un conglomerado)=5; líquido altamente viscoso (fluye muy lentamente)=4; líquido viscoso (fluye lentamente)=3; ligeramente viscoso (fluye rápidamente)=2; líquido que fluye libremente (fluye inmediatamente)=1

Olor (O): inodoro=5; olor débil=4; olor muy notable=3; olor fuerte=2; olor fuerte y desagradable=1

Residuo de secado (R): ninguno=5; ligeramente pegajoso=4; pegajoso con un ligero residuo=3; pegajoso con residuo significativo=2; muy pegajoso con residuo fibroso=1

Las puntuaciones de elegancia farmacéutica, que incluyen las puntuaciones no ponderadas (PE) y ponderadas (PE'), se calcularon a partir de las siguientes ecuaciones:

$$PE = (P + Cl + C + T + O + R) \quad (1)$$

$$PE' = PE \times A \quad (2)$$

donde A es un factor de ponderación evaluado sobre la aceptabilidad general de las formulaciones (A=2 aceptable, A=1 marginalmente aceptable, A=0 inaceptable). La calificación de A es una evaluación subjetiva basada en la experiencia previa con geles.

- 5 Los resultados de la inspección visual de las características y apariencias físicas, y la elegancia farmacéutica no ponderada (PE) y ponderada (PE') calculada se proporcionan en la Tabla 6.

10 Tabla 7. Valores Asignados de Apariencias o Características Físicas (Transparencia, Color, Olor, Grosor, Residuo y Aceptabilidad) y Puntuaciones de Elegancia Farmacéutica ponderada (PE') y no ponderada (PE) calculadas de las Formulaciones

Formulaciones	21	8	19	Neurofen	23	24	Boots	22	DOC	18
APE										
R,S-Ibuprofeno US	5,0	-	5,0	5,0	10,0	-	5,0	5,0	5,0	5,0
S-Ibuprofeno	-	10,0	-	-	-	5,0	-	-	-	-
Excipientes										
Propilenglicol NF (%)	20,0	-	20,0	-	20,0	20,0	-	20,0	-	20,0
miristato de isopropilo NF (%)	5,0	-	5,0	-	5,0	5,0	-	5,0	-	5,0
Ácido Oleico NF (%)	-	2,5	-	-	-	-	-	-	-	-
DMSO, USP (%)	-	45,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Dimetilisorbide (%)	-	-	-	-	-	-	Unk ¹	-	-	-
Alcohol bencílico (%)	-	-	-	1,0	-	-	-	-	Unk ¹	-
Trietanolamina NF (%)	-	-	-	-	-	-	-	5,0	-	-
Polímeros										
Poloxámero (%)	-	-	-	Unk ^{1,2}	-	-	Unk ¹	-	-	-
Etilhidroxixelulosa (%)	-	-	-	Unk ^{1,2}	-	-	-	-	Unk ¹	-
Hidroxipropilcelulosa NF (Kucel HXF (%)	1,0	4,0	2,0	Unk ²	2,0	2,0	-	2,0	-	2,0
Agua										
Agua (%)	20,0	-	20,0	Unk ¹	17,5	20,0	Unk ¹	17,5	Unk ¹	-
Alcohol Isopropílico NF (gs) (%)	49,0	38,5	48,0	-	45,5	48,0	Unk ¹	45,5	Unk ¹	68,0

Formulaciones	21	8	19		23	24	22			18
Transparencia (1-5)	3	3	4	5	3	4	5	4	5	3
Color (1-5)	5	4	5	5	4	5	5	5	5	5
Partículas (1-5)	4	4	4	5	3	4	5	4	3	4
Grosor (1-5)	1	5	4	3	4	4	5	4	2	5
Olor (1-5)	2	2	4	4	3	3	2	3	4	3
Residuo (1-5)	4	2	4	5	3	5	4	5	5	5
Aceptabilidad (0, 1, 2)	0	0	2	2	1	2	1	2	1	1
Puntuación no ponderada (PE)	19	20	25	27	20	25	26	25	24	25
Puntuación ponderada (PE')	0	0	50	54	20	50	26	50	24	25

(1) Concentración de excipientes en productos comerciales no disponible

(2) Agente espesante desconocido en Neurofen

Resultados y discusión

Las puntuaciones de elegancia farmacéutica (PE) no ponderadas se calcularon y clasificaron para las formulaciones de la más alta (es decir, la más deseable) a la más baja (es decir, la menos deseable) de la siguiente manera:

Gel de Ibuprofeno Neurofen al 5 % (PE=27)

Gel de Ibuprofeno Boots al 5 % (PE=26)

Formulación de Referencia 18 (PE=25)

Formulación 19 R (PE=25)

Formulación 24 (PE=25)

Formulación de Referencia 22 (PE=25)

DOC Gel de Ibuprofeno al 5 % (PE=24)

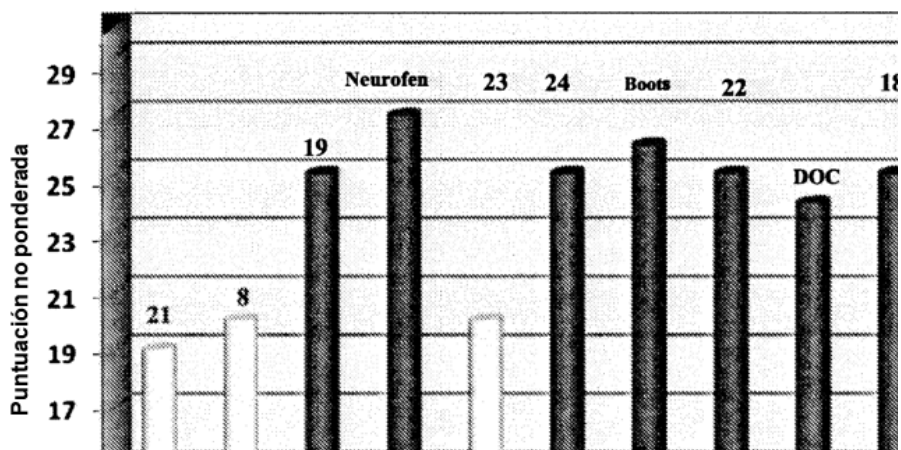
Formulación de Referencia 23 (PE=20)

Formulación de Referencia 8 (PE=20)

Formulación 21 (PE=19)

Las puntuaciones de elegancia farmacéutica no ponderadas se resumen en el Diagrama 2 más abajo.

Diagrama 2



Se observa que la presencia de etanolamina al 5 % (Formulación de referencia 22) o el reemplazo de R,S-ibuprofeno con el enantiómero S no cambió la puntuación de PE no ponderada (25/30). La puntuación PE más baja de 20/30 para la Formulación de Referencia 23 que contiene 10 % de ibuprofeno (otras formulaciones contienen 5 % de ibuprofeno) se debió a la combinación de una puntuación ligeramente más baja para transparencia (3/5), partículas (3/5), olor (3/5) y residuo (3/5). La puntuación PE más baja (20/30) para la Formulación de Referencia 8 basada en DMSO y ácido oleico se atribuyó principalmente a las puntuaciones bajas de olor (2/5) y residuo (2/5). La puntuación PE más baja (19/30) para la Formulación 21 se debió a las puntuaciones bajas de grosor (1/5) y olor (2/5).

Todas las formulaciones estudiadas se diseñaron para ser geles semisólidos, excepto la Formulación 21, que era un líquido de flujo libre.

Las puntuaciones ponderadas de elegancia farmacéutica (PE') se calcularon y clasificaron para las formulaciones (más alta [más deseable] a más baja [menos deseable]) de la siguiente manera:

Alto (PE'=50-54)

Gel de Ibuprofeno Neurofen al 5 % (A=2, PE'=54)

Formulación 19 (A=2, PE'=50)

Formulación 24 (A=2, PE'=50)

Formulación de Referencia 22 (A=2, PE'=50)

Medio (PE'=20-26)

Gel de Ibuprofeno Boots al 5 % (A=1, PE'=26)

Formulación de Referencia 18 (A=1, PE'=25)

Gel de Ibuprofeno DOC al 5 % (A=1, PE'=24)

Formulación de Referencia 23 (A=1, PE'=20)

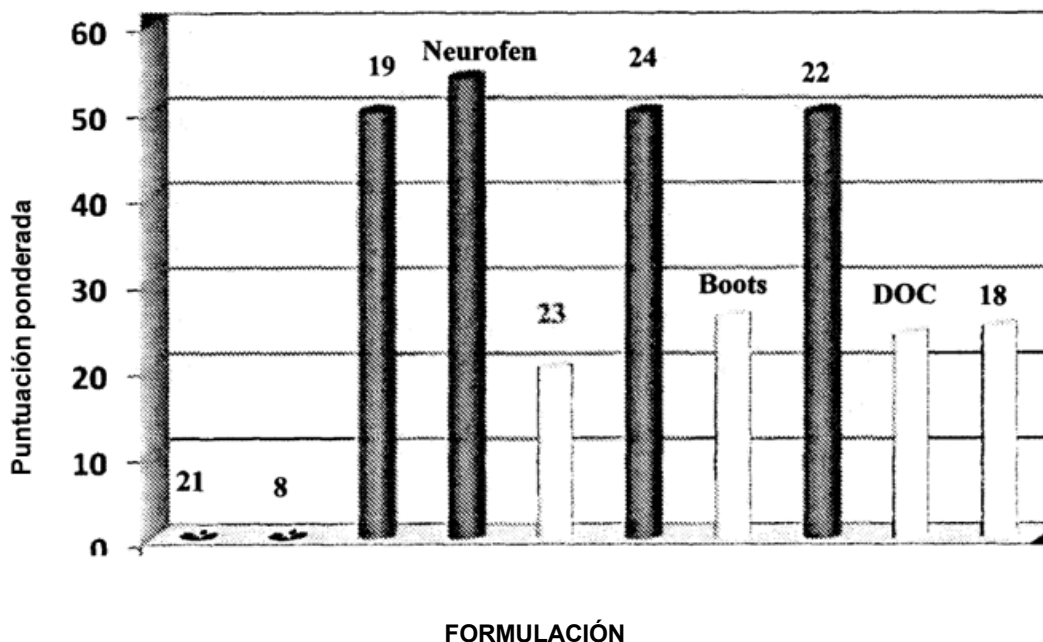
Bajo (PE'=0)

Formulación 21 (PE'= 0)

Formulación de Referencia 8 (PE'=0)

Las puntuaciones de elegancia farmacéutica ponderadas adicionalmente se resumen en el Diagrama 3 más abajo.

Diagrama 3



Las puntuaciones intermedias ponderadas de elegancia farmacéutica asignadas a las dos formulaciones comerciales (Geles de ibuprofeno al 5 %, DOC y Boots) y las de las Formulaciones de Referencia 18 y 23 pueden atribuirse principalmente a los siguientes factores: Gel de Ibuprofeno DOC al 5 %: la presencia de partículas y la naturaleza de flujo rápido; Gel de Ibuprofeno Boots al 5 %: un olor fuerte y una naturaleza ligeramente pegajosa; Formulaciones de referencia 18 y 23: geles espesos y brumosos con/sin un residuo pegajoso.

Las puntuaciones ponderadas bajas de elegancia farmacéutica para la Formulación 21 pueden atribuirse a la forma líquida que fluye libremente. La puntuación baja para la Formulación de Referencia 8 puede atribuirse al alto grosor y

potencialmente más difícil de extender, también era pegajosa y deja fácilmente un residuo significativo después de la aplicación.

Conclusiones

De las seis formulaciones preparadas del estudio, tres de las formulaciones 19, 22 y 24 (la Formulación 22 es una Formulación de Referencia) proporcionaron una excelente elegancia farmacéutica y se compararon muy favorablemente con la formulación comercial (Gel tópico de Ibuprofeno Neurofen al 5 %) (Diagrama 3). Los componentes comunes a las tres formulaciones descritas son ibuprofeno al 5 % (R, S- o S-), hidroxipropilcelulosa al 5 % y 20 % de agua. La inclusión de trietanolamina al 5 % no parece alterar la elegancia farmacéutica y puede proporcionar algunos beneficios adicionales desde una perspectiva de permeabilidad de la piel.

Las Formulaciones de Referencia 18 y 23 que no contienen agua o R,S-ibuprofeno al 10 %, respectivamente, se consideraron aceptables y se compararon favorablemente con las otras dos formulaciones comerciales de Geles de Ibuprofeno DOC y Boots al 5 %.

La elegancia farmacéutica de la Formulación de Referencia 8 que contiene DMSO/ácido oleico fue marginal.

Ejemplo 9

Prueba EpiSkin in vitro de irritación dérmica

El potencial de irritación de la piel de dos concentraciones diferentes de formulaciones de S-ibuprofeno y un placebo (control del vehículo) se evaluaron en una Prueba EpiSkin in vitro de Irritación dérmica (epidermis humana reconstruida). El sistema de prueba SkinEthic EpiSkin® se ha validado por el método de prueba OECD (439) como un modelo in vitro para evaluar el potencial de irritación de la piel. La prueba usa queratinocitos humanos derivados de donantes sanos, cultivados in vitro para reconstruir un modelo funcional de la epidermis humana.

Las formulaciones 25-27 se prepararon de acuerdo con los procesos de elaboración II como se describió en el Ejemplo 5 y los contenidos de las formulaciones se enumeran más abajo.

Formulación de Referencia 25: Componentes % p/p

S-Ibuprofeno	10
Propilenglicol	20
Miristato de isopropilo	5
Hidroxipropilcelulosa	2
Alcohol isopropílico	43
Agua	20

Formulación 26: Componentes % p/p

S-Ibuprofeno	5
Propilenglicol	20
Miristato de isopropilo	5
Hidroxipropilcelulosa	2
Alcohol isopropílico	48
Agua	20

Formulación 27 (placebo): Componentes % p/p

(R/S)-Ibuprofeno	0
Propilenglicol	21
Miristato de isopropilo	5,3
Hidroxipropilcelulosa	2
Alcohol isopropílico	50,8
Agua	21

La formulación 27 se usó como una formulación de vehículo como un control negativo (posibles efectos del vehículo).

Procedimiento experimental

5 Prueba de reducción directa de MTT

10 El punto final del ensayo EpiSkin® para la irritación de la piel es la estimación de la viabilidad celular al analizar la reducción del bromuro de metiltiazoldifenil-tetrazolio (MTT) a su metabolito formazán por la reductasa mitocondrial. Algunos productos químicos poseen una capacidad intrínseca para realizar esta reducción. Esto puede afectar negativamente los resultados del ensayo, ya que el MTT puede convertirse en formazán en ausencia de células metabólicamente viables. Por lo tanto, antes de realizar el ensayo de irritación EpiSkin®, fue necesario determinar si los elementos de prueba son capaces de reducir el MTT a formazán.

15 La reducción directa de MTT por el producto de prueba se evaluó mediante adición de las formulaciones y el control (10 µL) a la solución de MTT en solución salina tamponada con fosfato (2 mL, 0,3 mg/mL de MTT). El control positivo fue eugenol. El control negativo fue agua. La formación de formazán de color púrpura se evaluó visualmente después de incubar durante 3 h ± 5 min en una incubadora humidificada a 37 °C y un nivel de CO₂ de 5 %. Se evaluaron tres muestras replicadas para cada formulación. Ninguna de las formulaciones analizadas redujo el MTT a formazán.

20 Ensayo de irritación EpiSkin®

El ensayo se realizó de acuerdo con los estándares de rendimiento especificados por OECD: OECD (2010), In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Núm. 439, OECD, París.

25 Configuración del sistema de prueba

Las unidades EpiSkin® se embarcaron en agar de transporte en placas estériles de 12 unidades individuales. En el momento de la entrega, se evaluó la condición del EpiSkin® mediante verificación de los indicadores de pH y temperatura. Las unidades EpiSkin® se transfirieron a placas de 12 pocillos que contenían medio de mantenimiento EpiSkin® (2 mL). Los tejidos se incubaron después durante 2 a 24 h en una incubadora humidificada a 37 °C y un nivel de CO₂ de 5 % antes de proceder con la exposición a las formulaciones de prueba y sustancias de control. El control negativo fue solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) y el control positivo fue una solución acuosa de dodecil sulfato de sodio (SDS, 5 %, p/v).

35 Las formulaciones se aplicaron a la piel "sin dilución". Se aplicó una alícuota (10 µL) de las formulaciones sin diluir y las sustancias de control a tres tejidos EpiSkin® replicados mediante el uso de una pipeta de desplazamiento positivo. Las formulaciones y controles se extendieron suavemente sobre toda la superficie de la piel expuesta mediante el uso de la punta del aplicador.

40 El EpiSkin® estuvo expuesto a las formulaciones y sustancias de control durante 15 min ± 30 s. Después se enjuagó la superficie EpiSkin® con PBS (aprox. 25 mL) y se devolvió a un pocillo que contenía Medio de mantenimiento nuevo (2 mL). Las unidades EpiSkin® tratadas se incubaron después durante 42 h ± 1 h en una incubadora humidificada a 37 °C y un nivel de CO₂ de 5 %.

45 Ensayo de MTT

Después del período de recuperación, las unidades EpiSkin® se secaron y se transfirieron a pocillos que contenían una solución de MTT en medio de ensayo EpiSkin (2 mL, 0,3 mg/mL). Los tejidos se incubaron durante 3 h ± 5 min en una incubadora humidificada a 37 °C y un nivel de CO₂ de 5 %. Al final de la incubación, las unidades EpiSkin® se secaron sobre papel absorbente y la parte central de la membrana se recolectó con un punzón de biopsia. La capa celular superior de la biopsia se separó de la matriz de colágeno subyacente con el uso de pinzas y ambas piezas se colocaron en tubos de microcentrífuga etiquetados. El formazán se extrajo del EpiSkin® mediante incubación de cada biopsia en isopropanol acidificado (500 µL) durante 68 h en un refrigerador a 4 °C, protegido de la luz. La viabilidad celular de cada tejido se calculó a partir de lecturas de absorción de densidad óptica con referencia a los controles negativos, a los que se les asignó el valor nominal de 100 % de viabilidad.

Cálculo de la viabilidad celular a partir de las lecturas de densidad óptica (OD) del ensayo de MTT

60 Las lecturas de densidad óptica (OD_{550nm}) se transfirieron a Microsoft Excel para permitir que se realicen más cálculos.

Se usaron técnicas estadísticas estándar para calcular la OD_{media del blanco}: la OD promedio de los pocillos del blanco (que contienen isopropanol acidificado). La OD corregida para cada muestra o control se calculó mediante sustracción del valor de OD_{media del blanco} de cada lectura:

$$65 \quad OD_{\text{corregida}} = OD_{\text{en bruto}} - OD_{\text{media del blanco}}$$

El % de viabilidad para cada muestra y control positivo se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ de Viabilidad} = (\text{OD}_{\text{corregida}} / \text{OD}_{\text{media controles negativos}}) \times 100$$

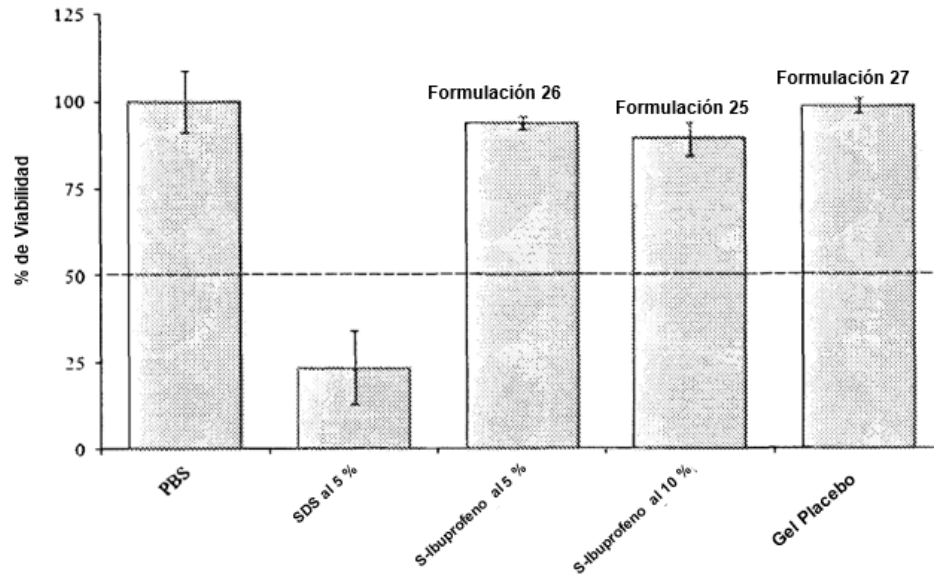
- 5 Se usaron técnicas estadísticas estándar para calcular la viabilidad media (con desviación estándar) para cada formulación de prueba, placebo (vehículo) y control positivo. Se considera que las formulaciones son irritantes para la piel de acuerdo con la categoría 2 de GHS si la viabilidad del tejido después de la exposición y la incubación posterior al tratamiento es menor o igual (S) a 50 %.
- 10 La Tabla 8 muestra los resultados del % de viabilidad para las formulaciones 25-27 (la formulación 25 es una Formulación de Referencia).

Tabla 8. Porcentaje de viabilidad de los cultivos EpiSkin

Tratamiento	ID replicada	Viabilidad Relativa (%)	Viabilidad relativa media por tejido (%)	Viabilidad relativa media por tratamiento (%)	SD (%)
Solución de PBS (control negativo)	Rep 1	104,40	104,25	100,00	10,00
		104,10			
	Rep 2	107,12	107,17		
		107,22			
	Rep 3	88,58	88,58		
		88,58			
Solución acuosa de SDS (5 %, p/v) (control positivo)	Rep 1	19,05	19,00	23,36	11,71
		18,95			
	Rep 2	36,18	36,63		
		37,08			
	Rep 3	13,81	14,46		
		15,12			
Formulación 25 (S-Ibuprofeno 10 %, (p/p))	Rep 1	89,79	90,49	88,95	5,41
		91,20			
	Rep 2	93,32	93,42		
		93,52			
	Rep 3	82,33	82,94		
		83,54			
Formulación 26 (S-Ibuprofeno 5 %, (p/p))	Rep 1	93,72	94,42	93,65	1,75
		95,13			
	Rep 2	90,70	91,65		
		92,61			
	Rep 3	93,52	94,88		
		96,24			
Formulación 27 (Placebo)	Rep 1	98,35	98,05	98,69	2,38
		97,75			
	Rep 2	96,64	96,69		
		96,74			
	Rep 3	101,68	101,33		
		100,97			

Diagrama 4

Diagrama 4 – Viabilidad porcentual de muestras del ensayo MTT EpiSkin® (Media SD, n=6)



REIVINDICACIONES

1. Una composición para la administración transdérmica de ibuprofeno, la composición comprende:
 5 ibuprofeno en una cantidad de 5 % en peso de la composición;
 un agente gelificante, en donde el agente gelificante se selecciona del grupo que consiste en polímeros
 carboxivinílicos, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxixelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa;
 un alcohol de alquilo inferior;
 agua;
 10 un solvente no volátil, en donde el solvente no volátil se selecciona de propilenglicol, hexilenglicol y alcohol
 bencílico;
 en donde la composición tiene un pH aparente de 4,0 a 7,0; y
 en donde la composición comprende además un potenciador de la penetración cutánea seleccionado de miristato
 de isopropilo, palmitato de isopropilo y oleato de etilo.
- 15 2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el ibuprofeno es S(+)-ibuprofeno.
3. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el agente gelificante comprende
 hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 4. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente gelificante está
 presente en una cantidad entre 1 % y 5 % en peso de la composición.
5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el alcohol de alquilo inferior
 se selecciona del grupo que consiste en etanol, propanol, alcohol isopropílico y sus mezclas.
- 25 6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el alcohol de alquilo inferior
 comprende alcohol isopropílico.
7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el alcohol de alquilo inferior
 comprende etanol.
- 30 8. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el alcohol de alquilo inferior
 está presente en una cantidad entre 25 % y 40 % en peso de la composición.
9. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el solvente volátil está
 presente en una cantidad entre 20 % y 60 % en peso de la composición.
- 35 10. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el potenciador de la
 penetración cutánea está presente en una cantidad entre 0,1 % y 5 % en peso de la composición.
- 40 11. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el potenciador de la
 penetración cutánea es miristato de isopropilo.
12. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el pH aparente de la
 composición es de 7,0.
- 45 13. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en la reducción del dolor
 o la inflamación, en donde la composición se administra a una superficie dérmica de un sujeto que necesita la
 reducción del dolor o la inflamación.
- 50

Figura 1. Permeación del Ibuprofeno (Porciento de dosis aplicada)

