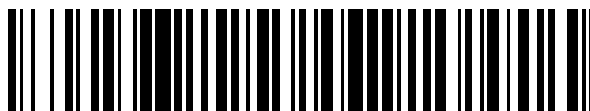


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 198**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2015 PCT/US2015/058927**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16077111**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2015 E 15859189 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3218060**

54 Título: **Composiciones analgésicas pulverizables**

30 Prioridad:

10.11.2014 US 201462077581 P

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

04.05.2020

73 Titular/es:

**ACHELIOS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
4364 S. Alston Avenue, Suite 300
Durham, North Carolina 27713, US**

72 Inventor/es:

**BUYUKTIMKIN, SERVET;
BUYUKTIMKIN, NADIR y
YEAGER, JAMES L.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 758 198 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 analgésicas pulverizables

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a composiciones analgésicas. Más particularmente, esta invención se refiere a composiciones pulverizables que contienen fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Antecedentes de la invención

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) son medicamentos conocidos con efectos analgésicos y antipiréticos. Los NSAID se utilizan para tratar el dolor y las molestias, como distensión/esguince muscular, fiebre, inflamación, como artritis reumatoide, dolor en las articulaciones y similares.

10 El documento WO 2007/070694 describe una composición pulverizable que comprende un fármaco, por ejemplo, ketoprofeno, y los excipientes: alcohol polivinílico, copolímero de polivinilmetiléter/copolímero anhídrido maleico, glicerol, propilenglicol, etanol y agua.

La presente invención proporciona formas de dosificación tópica de NSAID que se pueden aplicar como una pulverización o como un aerosol.

15 Resumen de la invención

Una preparación analgésica pulverizable contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) como se define en las reivindicaciones, junto con lactato de Laurilo, ácido láctico y monolaurato de glicerilo disuelto en una mezcla de agua y etanol. La solución etanólica acuosa que se obtiene es útil para el alivio prolongado del dolor.

20 Opcionalmente, la solución etanólica acuosa puede contener propilenglicol, un tensioactivo no iónico que tiene un valor de HLB de al menos 12 y un espesante tal como éteres de celulosa, acrilatos de alquilo reticulados y similares.

Los NSAID son los derivados de ácido propiónico seleccionados entre ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como los derivados de ácido acético seleccionados entre diclofenaco, indometacina, etodolaco y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción breve de las figuras

25 En las figuras,

La Figura 1 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ketoprofeno, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico disponible comercialmente que contiene ketoprofeno (Profenid® Sanofi-Aventis; 2.5% de ketoprofeno);

30 La Figura 2 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el naproxeno, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico disponible comercialmente que contiene naproxeno (Naprosyn®, Syntex, ácido libre de naproxeno al 10%);

La Figura 3 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ibuprofeno, aplicado como una composición pulverizada, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico disponible comercialmente que contiene ibuprofeno (Ibuleve®, DDD Ltd., 5% de ibuprofeno);

35 La Figura 4 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el diclofenaco, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, aplicadas como composiciones para pulverización, y la comparación con un gel de diclofenaco sódico disponible comercialmente (Swiss Relief™, Mika Pharma GmbH, Fug, Suiza, 4% de diclofenaco sódico);

40 La Figura 5 es una gráfica de barras que muestra el efecto del propilenglicol sobre la permeabilidad de la piel por composiciones en aerosol que contienen ibuprofeno, y la comparación con un gel tópico que contiene ibuprofeno disponible comercialmente (Ibuleve®, DDD Ltd., 5% de ibuprofeno);

45 La Figura 6 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ketoprofeno con Brij 58 como potenciador de la permeabilidad, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ketoprofeno disponible comercialmente (Profenid®, Sanofi-Aventis; 2.5% de ketoprofeno);

La Figura 7 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ketoprofeno con Laurato de propilenglicol como potenciador de la permeabilidad, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ketoprofeno disponible comercialmente (Profenid®, Sanofi-Aventis; 2.5% de ketoprofeno);

- La Figura 8 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ketoprofeno con propilenglicol caprilato como potenciador de la permeabilidad, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ketoprofeno disponible comercialmente (Profenid®, Sanofi-Aventis; 2.5% de ketoprofeno);
- 5 La Figura 9 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ketoprofeno con monolaurato de sorbitán como potenciador de la permeabilidad, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ketoprofeno disponible comercialmente (Profenid®, Sanofi-Aventis; 2.5% de ketoprofeno);
- La Figura 10 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ketoprofeno con diversos derivados de Brij como potenciador de la permeabilidad, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ketoprofeno disponible en comercialmente (Profenid®, Sanofi-Aventis; 2.5% de ketoprofeno);
- 10 La Figura 11 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ketoprofeno, aplicado como una composición pulverizada después de 3 meses de almacenamiento a 25°C y 40°C, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ketoprofeno disponible comercialmente (Profenid®, Sanofi-Aventis; 2.5% de ketoprofeno);
- 15 La Figura 12 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el naproxeno utilizando sal de sodio al 5% de Naproxeno y Brij 58, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene naproxeno disponible comercialmente (Naprosyn®, Syntex, 10% de naproxeno de ácido libre);
- 20 La Figura 13 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el naproxeno utilizando Naproxeno sódico al 2.5% y Brij 58, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene naproxeno disponible comercialmente (Naprosyn®, Syntex, 10% de naproxeno de ácido libre);
- 25 La Figura 14 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ibuprofeno con y sin miristato de isopropilo (IPM), aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ibuprofeno disponible comercialmente (Ibuleve®, DDD Ltd., 5% de ibuprofeno);
- La Figura 15 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el ibuprofeno con miristato de isopropilo (IPM) y Brij 58, aplicado como composiciones pulverizadas, a intervalos de tiempo seleccionados después de la aplicación, y la comparación con un gel tópico que contiene ibuprofeno disponible comercialmente (Ibuleve®, DDD Ltd., 5% de ibuprofeno);
- 30 La Figura 16 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el diclofenaco, y las sales farmacéuticamente aceptables, del mismo aplicadas como composiciones de crema, y la comparación con un gel de diclofenaco sódico disponible comercialmente (Voltaren®, Novartis Pharma Productions GmbH, Wehr, Alemania, 1% de diclofenaco sódico);
- 35 La Figura 17 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el diclofenaco, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, aplicadas como composiciones en aerosol, y la comparación con un gel de diclofenaco sódico disponible comercialmente (Swiss Relief™, Mika Pharma GmbH, Fug, Suiza, 4% de diclofenaco sódico);
- 40 La Figura 18 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por el diclofenaco sódico con Brij 58, y diferentes niveles de propilenglicol y ácido láctico, aplicados como composiciones en aerosol, y la comparación con un gel de diclofenaco sódico disponible comercialmente (Voltaren®, Novartis Pharma Productions GmbH, Wehr, Alemania, 1% de diclofenaco sódico);
- 45 La Figura 19 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por la dietilamina de diclofenaco con Brij 58, y diferentes niveles de propilenglicol y ácido láctico, aplicados como composiciones para pulverización, y la comparación con un gel de diclofenaco sódico disponible comercialmente (Voltaren®, Novartis Pharma Productions GmbH, Wehr, Alemania, 1% de diclofenaco sódico); y
- 50 La Figura 20 es una gráfica de barras que muestra la permeabilidad de la piel por composiciones de ketoprofeno que contienen diferentes niveles de espesantes de propilenglicol e hidroxipropilcelulosa.

Descripción de las realizaciones preferidas

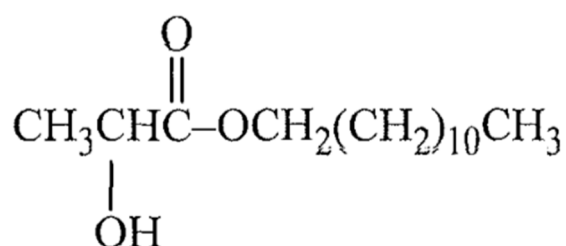
Las presentes composiciones tópicas son soluciones etanólicas acuosas, transparentes, pulverizables que contienen disuelto, en ellas, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) en el que el fármaco es un derivado de ácido propiónico seleccionado del grupo que consiste en ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno y sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos, o un derivado de ácido acético seleccionado del grupo que consiste en diclofenaco, indometacina, etodolaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Las sales ilustrativas de NSAID adecuadas para la utilización como ingredientes activos en las composiciones pulverizadas son sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de ácido acético mencionados anteriormente, por ejemplo, sales de indometacina tales como indometacina sódica, indometacina meglumina y similares, sales de diclofenaco tal como diclofenaco sódico, diclofenaco dietilamina, diclofenaco epolamina y similares, así como sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de ácido propiónico mencionados anteriormente, por ejemplo, sales de ibuprofeno como ibuprofeno lisina, ibuprofeno metilglucamina y similares, sales de naproxeno como naproxeno piperazina, naproxeno sódico y similares.

10 Las soluciones etanólicas acuosas contienen preferiblemente a el NSAID en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento del peso, preferiblemente aproximadamente 5 por ciento del peso, basado en el peso total de la solución.

También presente en las soluciones es lactato de laurilo (C₁₅H₃₀O₃), el éster de lauril alcohol y ácido láctico que tiene la fórmula



15 Preferiblemente, el lactato de laurilo está presente en la solución en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento del peso, más preferiblemente aproximadamente 3 por ciento del peso, basado en el peso total de la solución.

20 La solución etanólica acuosa también contiene ácido láctico (C₃H₆O₃; ácido 2-hidroxiopropanoico), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 por ciento del peso, más preferiblemente aproximadamente 1.5 por ciento del peso, basado en el peso total de la solución; monolaurato de glicerilo (C₁₅H₃₀O₄; ácido dodecanoico éster 2,3-dihidroxipropílico), preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 por ciento del peso, más preferiblemente aproximadamente 3 por ciento del peso, basado en el peso total de la solución. Opcionalmente, puede estar presente el propilenglicol (C₃H₈O₂; propano-1,2-diol),
25 preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 por ciento del peso, más preferiblemente aproximadamente 10 por ciento del peso, basado en el peso total de la solución.

El remanente de la solución está constituido por agua y etanol, preferiblemente está presente en una relación en peso respectiva de aproximadamente 0.3:1 a aproximadamente 2.6:1, más preferiblemente en una relación en peso respectiva de aproximadamente 1:1.

30 La solución etanólica acuosa también puede contener, como ingrediente opcional, un tensioactivo no iónico que tiene un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de al menos 12. Los tensioactivos no iónicos preferidos son los alcoholes alcoxilados. Particularmente preferido es el éter de polietilenglicol de alcohol cetílico representado por la fórmula CH₃(CH₂)₁₄CH₂(OCH₂CH₂)_nOH, donde n tiene un promedio de 10 y tiene un valor de HLB de aproximadamente 15.7.

35 Las soluciones etanólicas acuosas claras mencionadas anteriormente se preparan combinando primero el NSAID con lactato de laurilo, ácido láctico y monolaurato de glicerilo y posteriormente disolviendo la mezcla obtenida por adición gradual, a temperatura ambiente, de propilenglicol seguido por la adición de alícuotas alternadas de agua y etanol. El tensioactivo no iónico, si se desea, se añade a la mezcla antes de la adición de agua y etanol.

40 Los estudios de permeabilidad de la piel de las composiciones ilustrativas que incorporan a la invención se realizaron utilizando trozos de piel dermatomizada del cadáver de una mujer humana (46 años) de la espalda (Science Care, Aurora, CO; 250 micrómetros de grosor) células Franz (3.65 ml de volumen, 0.55 cm² de área de superficie) a 35°C utilizando bloques de calentamiento/agitación. El compartimento receptor contenía solución salina con azida de sodio (pH 7.4). Se realizaron dos o tres réplicas (25 µl y 25 mg de control) para cada solución. El volumen de muestreo fue de 300 µl. El tampón fresco fue reemplazado después de cada extracción de muestra. El muestreo se realizó a las 2, 4, 6 y 24 horas. Las muestras se analizaron utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

45 Los controles respectivos fueron geles que contenían NSAID: gel de Profenid® (2,5% de ketoprofeno; Sanofi Aventis, Francia), gel de Ibuleve® (5% de ibuprofeno; DDD Ltd., Reino Unido), gel de Naprosyn® (10% de naproxeno de ácido libre; Syntex, Turquía), Swiss Relief™ gel en pulverización (4% de diclofenaco sódico) Mika Pharma GmbH, Suiza) y gel de Voltaren® (1% de diclofenaco sódico) Novartis Pharma Productions GmbH, Wehr, Alemania.

ES 2 758 198 T3

Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de ketoprofeno se presentan a continuación en las Tablas 1 y 2, y en la Figura 1.

Tabla 1

Composición pulverizada de Ketoprofeno				
Ingredientes	Composición, % del peso			
	KeS47	KeS73	KeS74	KeS75
Ketoprofeno	5	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5
Ceteth-20 ¹		3		
Imwitor 412 ²			3	
Capmul PG-8 ³				3
Monolaurato de glicerilo	3	3	3	3
Etanol	37.5	27.25	39.5	34.5
Agua	40	47.25	35	40
Total	100	100	100	100

¹ CH₃(CH₂)₁₄CH₂(OCH₂CH₂)_nOH, n tiene un valor promedio de 20; HLB 15.7; también Brij 58

² Laurato de propilenglicol, HLB 4-5

³ Monocaprilato de propilenglicol, HLB 5-6

5

Tabla 2

Datos de permeabilidad										
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, µg/cm ²									
	KeS47	±SD	KeS73	±SD	KeS74	±SD	KeS75	±SD	Profenid 2.5%±SD	
2	92.35	14.49	112.54	49.36	88.47	16.40	88.95	49.36	2.93	5.93
4	189.43	40.72	252.20	54.87	166.05	52.11	188.46	65.71	15.74	21.11
6	253.32	53.34	363.38	54.64	222.65	77.00	267.87	66.92	32.57	33.53

Los datos anteriores muestran que las composiciones pulverizadas proporcionaron una mejor permeabilidad de la piel para el ketoprofeno que una composición en gel que contiene ketoprofeno, y que la permeabilidad de la piel podría mejorarse aún más con un alcohol alcoxilado que tiene un valor de HLB de 15.7.

10 Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de naproxeno se presentan a continuación en las Tablas 3 y 4 a continuación, y en la Figura 2.

Tabla 3

Composición pulverizada de Naproxeno				
Ingredientes	Composición, % del peso			
	NapS05	NapS05a	NapS20	Naprosyn®

Naproxeno				10
Naproxeno sódico	5	4.7	5	
Propilenglicol	10	9.5	10	
Lactato de laurilo	3	2.8	3	
Miristato de isopropilo			3	
Ácido láctico	1.5	1.4	1.5	
Ceteth-20 ¹		2.8	3	
Monolaurato de glicerilo	3	2.8	3	
Etanol	55.5	42.7	41.5	
Agua	22	33.2	30	
Total	100	100	100	

Tabla 4

Datos de permeabilidad de Naproxeno								
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, µg/cm ²							
	NapS05	±SD	NapS05a	±SD	NapS20	±SD	Naprosyn®	±SD
2	78.92	37.94	68.91	0.54	64.42	1.20	1.65	0.28
4	206.15	65.01	187.63	11.82	187.47	15.16	9.67	1.17
6	293.37	81.72	277.23	23.83	292.88	38.90	20.38	2.42

5 Los datos anteriores muestran que las composiciones pulverizadas que contienen naproxeno proporcionaron una mejor permeabilidad de la piel para el naproxeno que el gel Naprosyn® al 10% de naproxeno. La incorporación de niveles más altos de agua no redujo la permeabilidad del naproxeno.

10 Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de ibuprofeno se presentan a continuación en las Tablas 5 y 6, y en la Figura 3. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas de ketoprofeno y naproxeno, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era de un hombre humano de 72 años.

Tabla 5

Composición pulverizada de Ibuprofeno		
Ingredientes	Composición, % del peso	
	Ibu17	Ibuleve®
Ibuprofeno	5	5
Lactato de laurilo	3	
Ácido láctico	1.5	
Monolaurato de glicerilo	3	
Etanol	47.5	
Agua	40	
Total	100	

Tabla 6

Datos de permeabilidad de Ibuprofeno				
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$			
	Ibu17	$\pm\text{SD}$	Ibuleve®	$\pm\text{SD}$
2	17.59	0.96	4.12	1.22
4	45.81	0.75	16.31	0.45
6	68.39	0.16	31.47	0.32

Los datos anteriores muestran que una composición pulverizada que contiene ibuprofeno proporcionó una mejor permeabilidad de la piel para el ibuprofeno que el gel de ibuprofeno Ibuleve®.

- 5 Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de diclofenaco se presentan a continuación en las Tablas 7 y 8, y en la Figura 4. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas de ketoprofeno y naproxeno, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era la de un hombre humano de 79 años.

Tabla 7

Composición pulverizada de Diclofenaco			
Ingredientes	Composición, % del peso		
	DcS02	DcS03	Swiss Relief™
Diclofenaco sódico			4 ⁴
Diclofenaco dietilamina		1	
Propilenglicol	10	10	
Lactato de laurilo	3	3	
Ácido láctico	1.5	1.5	
Monolaurato de glicerilo	3	3	
Etanol	48.5	48.5	
Agua	33	33	
Total	100	100	

⁴ El gel en pulverización Swiss Relief™ contiene el 4% del peso del diclofenaco sódico junto con los ingredientes inactivos alcohol isopropílico, lecitina de frijol de soja, etanol, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado, edetato de sodio, propilenglicol, aceite de menta, palmitato de ascorbilo, ácido clorhídrico (10% p/p), hidróxido de sodio (10% p/p), agua purificada.

10

Tabla 8

Datos de permeabilidad de Ibuprofeno						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$					
	DcS-02	$\pm\text{SD}$	DcS-03	$\pm\text{SD}$	Swiss Relief™ gel en pulverización	$\pm\text{SD}$
2	14.16	3.67	9.71	1.25	4.64	3.11
4	21.51	6.42	17.30	0.93	11.08	1.33
6	27.31	8.43	23.39	1.76	16.62	1.70

Los datos anteriores muestran que una composición pulverizada que contiene diclofenaco proporcionó una mejor permeabilidad de la piel para el diclofenaco que una composición en gel en pulverización que tiene una concentración relativamente mayor de diclofenaco.

- 15 Se investigó el efecto del propilenglicol en una composición pulverizada de ibuprofeno utilizando piel de cadáver de un hombre humano de 72 años. Los resultados experimentales se presentan a continuación en las Tablas 9 y 10, y en la Figura 5.

Tabla 9

Composición pulverizada de Ibuprofeno			
Ingredientes	Composición, % del peso		
	Ibu17	Ibu24	Ibuleve®
Ibuprofeno	5	5	5
Propilenglicol		10	
Lactato de laurilo	3	3	
Ácido láctico	1.5	1.5	
Monolaurato de glicerilo	3	3	
Etanol	47.5	37.5	
Agua	40	40	
Total	100	100	

Tabla 10

Datos de permeabilidad de Ibuprofeno						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, µg/cm ²					
	Ibu17	±SD	Ibu24	±SD	Ibuleve®	±SD
2	20.22	5.59	19.36	12.52	7.17	12.42
4	69.45	5.95	71.08	27.82	8.65	1.80
6	127.06	2.01	138.70	35.68	20.97	8.20

- 5 Los datos anteriores muestran que el propilenglicol en la composición pulverizada mejora la penetración en la piel del ibuprofeno.

Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de ketoprofeno y un tensioactivo no iónico, polioxietileno (20) cetiléter (Brij 58), como potenciador de la permeabilidad, se presentan a continuación en las Tablas 11 y 12, y en la Figura 6.

10

Tabla 11

Composición pulverizada de Ketoprofeno y un tensioactivo no iónico					
Las composiciones KeS61 y KeS67 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.					
Ingredientes	Composición, % del peso				
	KeS47	KeS61	KeS67	KeS73	KeS73a
Ketoprofeno	5	5	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	0	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Brij 58 ¹		3	3	3	3
Monolaurato de glicerilo	3	0	3	3	3
Etanol	37.5	37.5	37.5	27.25	25.25
Agua	40	40	40	47.25	49.25
Total	100	100	100	100	100

Tabla 12

ES 2 758 198 T3

Datos de permeabilidad										
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$									
	KeS47	$\pm\text{SD}$	KeS61	$\pm\text{SD}$	KeS67	$\pm\text{SD}$	KeS73	$\pm\text{SD}$	Profenid 2.5% $\pm\text{SD}$	
2	92.35	14.49	84.55	25.06	71.71	49.49	112.54	49.36	15.60	5.93
4	189.43	40.72	186.97	15.02	182.54	64.55	252.20	54.87	70.75	21.11
6	253.32	53.34	267.88	3.95	275.99	47.09	363.38	54.64	134.62	33.53

Los datos anteriores muestran que la adición de Brij 58 ayudó a aumentar los niveles de agua. Todas las formulaciones exhibieron un comportamiento de permeabilidad similar; sin embargo, KeS73 mostró una permeabilidad ligeramente mayor. KeS73a estaba ligeramente turbio.

- 5 Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de ketoprofeno y laurato de propilenglicol como potenciador de la permeabilidad se presentan a continuación en las Tablas 13 y 14, y en la Figura 7.

Tabla 13

Composición pulverizada de Ketoprofeno y Propilenglicol				
Las composiciones KeS62 y KeS68 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.				
Ingredientes	Composición, % del peso			
	KeS47	KeS62	KeS68	KeS74
Ketoprofeno	5	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	0	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5
Laurato de propilenglicol		3	3	3
Monolaurato de glicerilo	3	0	3	3
Etanol	37.5	42.5	42.5	39.5
Agua	40	35	35	35
Total	100	100	100	100

Tabla 14

Datos de permeabilidad						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$					
	KeS47	$\pm\text{SD}$	KeS74	$\pm\text{SD}$	Profenid 2.5%	$\pm\text{SD}$
2	92.35	14.49	88.47	16.40	15.60	5.93
4	189.43	40.72	166.05	52.11	70.75	21.11
6	253.32	53.34	222.65	77.00	134.62	33.53

- 10 Solamente las formulaciones KeS47 y KeS74 dieron soluciones transparentes. Los datos anteriores muestran que las formulaciones KeS47 y KeS74 exhibieron casi el mismo comportamiento de permeabilidad.

- 15 Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de ketoprofeno y caprilato de propilenglicol como potenciador de la permeabilidad se presentan a continuación en las Tablas 15 y 16, y en la Figura 8. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas de ketoprofeno anteriores, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era la de un hombre humano de 79 años.

Tabla 15

Composición pulverizada de Ketoprofeno y Caprilato de Propilenglicol				
Las composiciones KeS63 y KeS69 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.				
Ingredientes	Composición, % del peso			
	KeS47	KeS63	KeS69	KeS75
Ketoprofeno	5	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	0	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5
Caprilato de Propilenglicol		3	3	3
Monolaurato de glicerilo	3	0	3	3
Etanol	37.5	37.5	37.5	37.5
Agua	40	40	40	40
Total	100	100	100	100

Tabla 16

Datos de permeabilidad										
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$									
	KeS47	$\pm\text{SD}$	KeS63	$\pm\text{SD}$	KeS69	$\pm\text{SD}$	KeS75	$\pm\text{SD}$	Profenid 2.5%	$\pm\text{SD}$
2	77.12	12.81	64.90	9.02	57.22	10.33	58.98	10.81	2.27	0.44
4	140.68	16.03	144.77	13.15	131.23	21.40	128.25	34.31	13.60	2.05
6	183.17	22.46	198.59	10.20	184.99	21.11	172.43	52.30	21.69	4.50

5 Los datos anteriores muestran que todas las formulaciones exhibieron un comportamiento de permeabilidad comparable.

Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de ketoprofeno y monolaurato de sorbitán como potenciador de la permeabilidad se presentan a continuación en las Tablas 17 y 18, y en la Figura 9. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas de ketoprofeno descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era la de un hombre humano de 79 años.

10

Tabla 17

Composición pulverizada de Ketoprofeno y Monolaurato de Sorbitán				
Las composiciones KeS66 y KeS72 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.				
Ingredientes	Composición, % del peso			
	KeS47	KeS66	KeS72	KeS78
Ketoprofeno	5	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	0	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5
Monolaurato de Sorbitán		3	3	3
Monolaurato de glicerilo	3	0	3	3
Etanol	37.5	57.5	57.5	34.5
Agua	40	20	20	40
Total	100	100	100	100

Tabla 18

Datos de permeabilidad						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$					
	KeS47	$\pm\text{SD}$	KeS78	$\pm\text{SD}$	Profenid 2.5%	$\pm\text{SD}$
2	77.12	12.81	45.37	4.10	2.27	0.44
4	140.68	16.03	101.16	16.60	13.60	2.05
6	183.17	22.46	137.44	27.22	21.69	4.50

5 Solamente las formulaciones KeS47 y KeS78 dieron soluciones transparentes. Los datos anteriores muestran que la permeabilidad de KeS78 fue ligeramente inferior a la de KeS47.

Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de ketoprofeno y diversos derivados de Brij como potenciador de la permeabilidad se presentan a continuación en las Tablas 19 y 20, y en la Figura 10. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas de ketoprofeno descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era la de un hombre humano de 79 años.

10

Tabla 19

Composición pulverizada de Ketoprofeno y un tensioactivo no iónico						
Ingredientes	Composición, % del peso					
	KeS73	KeS79	KeS80	KeS81	KeS82	KeS83
Ketoprofeno	5	5	5	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	3	3	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Brij 58 ¹	3					
Brij 30 ⁵		3				
Brij 35 ⁶			3			
Brij 72 ⁷				3		
Brij 98 ⁸					3	
Brij 721 ⁹						3
Monolaurato de glicerilo	3	3	3	3	3	3
Etanol	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25	27.25
Agua	47.25	47.25	47.25	47.25	47.25	47.25
Total	100	100	100	100	100	100

⁵ poli(oxietileno)(4) lauril éter
⁶ poli(oxietileno)(23) lauril éter
⁷ poli(oxietileno)(2) estearil éter
⁸ poli(oxietileno)(20) oleil éter
⁹ poli(oxietileno) 21) estearil éter

Tabla 20

Datos de permeabilidad								
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$							
	KeS73 \pm SD	KeS79 \pm SD	KeS80 \pm SD	KeS81 \pm SD	KeS82 \pm SD	KeS83 \pm SD	Profenid 2.5% \pm SD	
2	58.92 11.11	53.39 10.39	54.79 13.75	61.91 16.23	67.06 20.54	59.12 6.21	7.15	0.42
4	138.70 11.05	125.49 22.77	125.93 21.40	141.07 30.91	139.71 32.62	134.15 17.36	21.66	1.94
6	185.84 18.67	176.90 31.52	171.52 24.45	191.21 38.25	189.49 39.15	178.84 23.19	37.41	3.53

Los datos anteriores muestran que todas las formulaciones que contienen a los tensioactivos no iónicos permitieron un contenido de agua mayor mientras que mostraban un comportamiento similar con respecto a la permeabilidad.

- 5 Los resultados experimentales que muestran la permeabilidad de una composición pulverizada de ketoprofeno después del almacenamiento durante tres (3) meses a 25°C y 40°C se presentan a continuación en las Tablas 21 y 22, y en la Figura 11. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas de ketoprofeno descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era del muslo de un hombre humano, de 79 años.

10

Tabla 21

Composición pulverizada de Ketoprofeno		
Ingredientes	Composición, % del peso	
	KeS38/25°C	KeS38/40°C
Ketoprofeno	5	5
Lactato de laurilo	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5
Monolaurato de glicerilo	3	3
Etanol	47.5	47.25
Agua	40	40
Total	100	100

Tabla 22

Datos de permeabilidad						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, µg/cm ²					
	KeS38/25°C	±SD	KeS38/40°C	±SD	Profenid 2.5%	±SD
2	85.61	35.14	72.35	7.44	6.97	1.23
4	178.97	66.42	154.72	19.61	25.34	3.96
6	251.24	89.44	220.46	29.64	45.35	6.86

- 15 Los datos anteriores muestran que ambas formulaciones exhibieron un comportamiento de permeabilidad similar después de tres meses de almacenamiento.

Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de naproxeno utilizando Naproxeno sódico al 5% y Brij 58 se presentan a continuación en las Tablas 23 y 24, y en la Figura 12. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era del muslo de un hombre humano, de 79 años.

20

Tabla 23

Composición pulverizada de Naproxeno Sódico al 5% y un tensioactivo no iónico					
Ingredientes	Composición, % del peso				
	NapS05	NapS21a	NapS22a	NapS23a	NapS24
Naproxeno	0	0	0	0	0
Naproxeno Na	5	5	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	3	3	3

(continuación)

Composición pulverizada de Naproxeno Sódico y un tensioactivo no iónico					
Ingredientes	Composición, % del peso				
	NapS05	NapS21a	NapS22a	NapS23a	NapS24
Ácido láctico	1.5	0.5	3	0.5	3
Brij 58 ¹		0	0	3	3
Monolaurato de glicerilo	3	3	3	3	3
Etanol	55.5	34.5	46	30	47
Agua	22	44	30	45.5	26
Total	100	100	100	100	100

Tabla 24

Datos de permeabilidad de Naproxeno								
Ingredientes	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$							
	NapS05	$\pm\text{SD}$	NapS21a	$\pm\text{SD}$	NapS23a	$\pm\text{SD}$	Naprosyn®	$\pm\text{SD}$
2	60.77	16.57	44.92	14.84	22.70	18.23	1.67	2.90
4	139.90	28.22	101.66	22.94	52.91	36.06	2.37	4.10
6	186.06	27.93	147.81	27.39	77.01	48.09	3.61	6.25

- 5 Los datos anteriores muestran que, al disminuir el nivel de agua y de ácido láctico, se prepararon formulaciones con niveles más altos de etanol. La reducción de ácido láctico y la adición de Brij 58 resultó en una disminución en la permeabilidad de la piel. Se observó un precipitado en NapS22a y NapS24.

- 10 Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de naproxeno que utiliza Naproxeno sódico al 2.5% y Brij 58 se presentan a continuación en las Tablas 25 y 26, y en la Figura 13. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era del muslo de un hombre humano de 79 años.

Tabla 25

Composición pulverizada de Naproxeno Sódico al 2.5% y un tensioactivo no iónico							
Ingredientes	Composición, % del peso						
	NapS05	NapS25	NapS25a	NapS26	NapS26a	NapS27	NapS28
Naproxeno	0	0	0	0	0	0	0
Naproxeno sódico	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Propilenglicol	10	10	10	10	10	10	10
Lactato de laurilo	3	3	3	3	3	3	3
Ácido láctico	1.5	0.5	0.5	1.5	1.5	0.5	1.5
Brij 58 ¹		3	3	3	3	0	0
Monolaurato de glicerilo	3	3	3	3	3	3	3
Etanol	55.5	22	32	37	40	36	45
Agua	22	56	46	40	37	45	35
Total	100	100	100	100	100	100	100

Se observó un precipitado en NapS05, NapS25, NapS26 y NapS28.

Tabla 26

Datos de permeabilidad de Naproxeno										
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$									
	NapS05	$\pm\text{SD}$	NapS25a	$\pm\text{SD}$	NapS26a	$\pm\text{SD}$	NapS27	$\pm\text{SD}$	Naprosyn®	$\pm\text{SD}$
2	60.77	16.57	26.05	7.07	43.55	1.01	34.57	11.52	1.67	2.90
4	139.90	28.22	57.48	16.40	79.99	7.85	83.28	17.65	2.37	4.10
6	186.06	27.93	82.19	21.96	104.69	8.99	119.11	23.73	3.61	6.25

5 Los datos anteriores muestran que la reducción de los niveles de Naproxeno al 2.5% provocó una reducción significativa en la permeabilidad de la piel.

Se investigó el efecto del miristato de isopropilo en una composición pulverizada de ibuprofeno. Los resultados experimentales se presentan a continuación en las Tablas 27 y 28, y en la Figura 14. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era del muslo de un hombre humano de 79 años.

10

Tabla 27

Composiciones pulverizadas de Ibuprofeno con y sin Miristato de isopropilo		
Ingredientes	Composición, % del peso	
	Ibu24	Ibu30
Ibuprofeno	5	5
Propilenglicol	10	10
Miristato de isopropilo	0	3
Lactato de laurilo	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5
Monolaurato de glicerilo	3	3
Etanol	37.5	39.5
Agua	40	35
Total	100	100

Tabla 28

Datos de permeabilidad de Ibuprofeno con y sin Miristato de isopropilo						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$					
	Ibu24	$\pm\text{SD}$	Ibu30	$\pm\text{SD}$	Ibuleve®	$\pm\text{SD}$
2	177.88	34.92	149.67	43.10	53.86	36.32
4	324.99	58.07	271.38	62.99	129.82	74.30
6	415.42	62.34	344.02	61.75	177.62	89.78

15 Los datos anteriores muestran que la adición de miristato de isopropilo en la composición pulverizada no mejoró aún más la permeabilidad del ibuprofeno en la piel.

Se investigó el efecto del miristato de isopropilo y Brij 58 en una composición de pulverización de ibuprofeno. Los resultados experimentales se presentan a continuación en las Tablas 29 y 30, y en la Figura 15. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era de la espalda de un hombre humano de 46 años.

20

Tabla 29

Composiciones pulverizadas de Ibuprofeno con Miristato de isopropilo y Brij 58			
Ingredientes	Composición, % del peso		
	Ibu30	Ibu32	Ibu33
Ibuprofeno	5	5	5
Propilenglicol	10	10	10
Miristato de isopropilo	3	0	3
Lactato de laurilo	3	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5
Brij 58 ¹		3	3
Monolaurato de glicerilo	3	3	3
Etanol	39.5	28	31.5
Agua	35	46.5	40
Total	100	100	100

Tabla 30

Datos de permeabilidad de Ibuprofeno								
Ingredientes	Cantidad acumulada en el receptor, µg/cm ²							
	Ibu30	±SD	Ibu32	±SD	Ibu33	±SD	Ibuleve®	±SD
2	58.28	27.72	47.79	10.56	33.70	17.05	7.06	3.27
4	127.23	21.44	117.41	18.49	93.08	25.68	50.52	17.68
6	193.89	9.97	187.01	36.12	159.15	43.60	106.53	28.78

- 5 Los datos anteriores muestran que la adición de Brij 58 ayudó a aumentar el nivel de agua en la formulación; sin embargo, la adición de miristato de isopropilo y Brij 58 en la composición pulverizada no mejoró aún más la permeación del ibuprofeno en la piel.

10 Se investigaron los efectos de dos tipos de diclofenaco. Los resultados experimentales obtenidos con una composición de crema de diclofenaco (que no está dentro del alcance de las reivindicaciones) utilizando diclofenaco sódico y diclofenaco dietilamina se presentan a continuación en las Tablas 31 y 32, y en la Figura 16. La piel dermatomizada de cadáver era de la espalda de un hombre humano de 79 años.

Tabla 31

Composición en crema de Diclofenaco		
Ingredientes	Composición, % del peso	
	Dc-05	Dc-07
Diclofenaco sódico		
Diclofenaco dietilamina		1
Carbopol 980 NF ¹⁰	0.5	0.5
Ultrez 101 ¹	1	1
Agua desionizada	63.95	63.95
EDTA disódico	0.05	0.05
Miristato de isopropilo	3	3
Etanol	10	10
Propilenglicol	10	10

Isopropanol	9	9
Trietanolamina, NF	1.5	1.5
Total	100	100
¹⁰ homopolímero de ácido acrílico		
¹¹ polímero de ácido poliacrílico reticulado		

Tabla 32

Datos de permeabilidad de Diclofenaco						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, µg/cm ²					
	Dc-05	±SD	Dc-07	±SD	Voltaren 1%	±SD
2	1.94	1.95	1.70	2.95	0.00	0.00
4	6.28	2.27	6.62	4.46	3.70	0.70
6	10.10	2.85	10.60	5.96	6.13	1.14

5 Los datos anteriores muestran que la permeabilidad de la piel para las formulaciones de diclofenaco sódico y diclofenaco dietilamina fue similar.

Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de diclofenaco que utiliza diclofenaco sódico y diclofenaco dietilamina se presentan a continuación en las Tablas 33 y 34, y en la Figura 17. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era de la espalda de un hombre humano, de 79 años.

10

Tabla 33

Composición pulverizada de Diclofenaco		
Ingredientes	Composición, % del peso	
	DcS02	DcS03
Diclofenaco sódico	1	
Diclofenaco dietilamina		
Propilenglicol	10	10
Lactato de laurilo	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5
Monolaurato de glicerilo	3	3
Etanol	48.5	48.5
Agua	33	33
Total	100	100

Tabla 34

Datos de permeabilidad de Diclofenaco						
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, µg/cm ²					
	Dc-02	±SD	Dc-03	±SD	Swiss Relief™ gel en pulverización	±SD
2	9.29	1.06	9.98	4.16	0	0
4	17.69	1.30	18.91	6.47	2.57	0.93
6	23.43	1.38	25.33	7.99	4.31	1.44

Los datos anteriores muestran que una composición pulverizada que contiene diclofenaco proporcionó una mejor permeabilidad de la piel para el diclofenaco que para una composición en gel en pulverización que tiene una concentración relativamente mayor de diclofenaco.

5 Se investigaron los efectos del propilenglicol, Brij 58 y ácido láctico sobre la permeabilidad de la piel por el diclofenaco. Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de diclofenaco que utiliza diclofenaco sódico, Brij 58, y diferentes niveles de propilenglicol y ácido láctico se presentan a continuación en las Tablas 35 y 36, y en la Figura 18. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era del muslo de un hombre humano, de 79 años.

Tabla 35

Composición pulverizada de Diclofenaco				
Ingredientes	Composición, % del peso			
	DcS02	DcS12	DcS12a	DcS14
Diclofenaco sódico			1	
Propilenglicol	10	15	10	10
Lactato de laurilo	3	3	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	0.5
Brij 58 ¹		3	3	3
Monolaurato de glicerilo	3	3	3	3
Etanol	48.5	25	43.5	34.5
Agua	33	53.5	35	45
Total	100	100	100	100

10

La composición DcS12 estaba turbia.

Tabla 36

Datos de permeabilidad de Diclofenaco								
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$							
	DcS02	$\pm\text{SD}$	DcS12	$\pm\text{SD}$	DcS14	$\pm\text{SD}$	Voltaren 1%	$\pm\text{SD}$
2	5.98	2.94	5.97	3.42	2.47	2.17	0.00	0.00
4	16.33	6.10	14.68	5.39	7.24	6.34	3.36	1.11
5	25.37	8.82	22.33	6.67	11.52	10.23	7.10	1.33

15

La adición de un nivel más alto de propilenglicol mejoró el contenido de agua, pero provocó la precipitación de la formulación de DcS12. Los datos anteriores muestran que una composición pulverizada de diclofenaco con un nivel más bajo de ácido láctico muestra un nivel inferior de permeabilidad del diclofenaco en la piel.

20

Se investigaron los efectos del propilenglicol, Brij 58 y ácido láctico sobre la permeabilidad de la piel por el diclofenaco. Los resultados experimentales obtenidos con una composición pulverizada de diclofenaco que utiliza diclofenaco dietilamina, Brij 58, y diferentes niveles de propilenglicol y ácido láctico se presentan a continuación en las Tablas 37 y 38, y en la Figura 19. El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era del muslo de un hombre humano, de 79 años.

Tabla 37

Composición pulverizada de Diclofenaco						
Ingredientes	Composición, % del peso					
	DcS03	DcS13	DcS13a	DcS13a-2	DcS15	DcS15
Diclofenaco dietilamina	1	1	1	1	1	1

ES 2 758 198 T3

Propilenglicol	10	15	10	15	10	10
Lactato de laurilo	3	3	3	3	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5	0.5	0.5
Brij 581	0	3	3	3	3	3
Monolaurato de glicerilo	3	3	3	3	3	3
Etanol	48.5	23	38	45	26	39.5
Agua	33	55.5	40.5	28.5	53.5	40
Total	100	105	100	100	100	100

Las composiciones DcS13, DcS13a y DCS15 estaban turbias.

Tabla 38

Datos de permeabilidad de Diclofenaco								
Tiempo, horas	Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$							
	DcS03	$\pm\text{SD}$	DcS13a-2	$\pm\text{SD}$	DcS15a	$\pm\text{SD}$	Voltaren 1%	$\pm\text{SD}$
2	5.99	2.58	4.84	3.56	3.42	0.79	0.00	0.00
4	14.39	6.54	11.65	5.16	10.00	1.87	3.36	1.11
5	21.60	9.52	17.61	6.29	16.14	3.04	7.10	1.33

5 Las formulaciones DcS13, DcS13a y DcS15 estaban turbias. Los datos anteriores muestran que la incorporación de Brij 58 redujo la permeabilidad del diclofenaco en la piel.

10 Se investigaron los efectos del propilenglicol y los espesantes sobre la permeabilidad de la piel por ketoprofeno. Los resultados experimentales obtenidos con una formulación en pulverización de ketoprofeno utilizando ketoprofeno, diferentes niveles de propilenglicol y espesantes de hidroxipropilcelulosa (100 cps) e hidroxipropilcelulosa (150-400 cps) se presentan a continuación en las Tablas 39 y 40, y en la Figura 20, El procedimiento experimental fue el mismo que para las composiciones pulverizadas descritas anteriormente, excepto que la piel dermatomizada de cadáver era del muslo de un hombre humano, de 79 años.

Tabla 39

Composición pulverizada de Ketoprofeno y Espesantes					
Ingredientes	Composición, % del peso				
	KeS47	KeS84	KeS85	KeS86	KeS89
Ketoprofeno	5	5	5	5	5
Propilenglicol	10	20	20	10	10
Lactato de laurilo	3	3	3	3	3
Ácido láctico	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
HPC HY117 ¹²	0	0	0.5	0.5	0
HPC HY119 ¹³	0	0	0	0	0.25
Monolaurato de glicerilo	3	3	3	3	3
Etanol	37.5	27.5	27.5	32.5	32.25
Agua	40	40	39.5	44.5	45
Total	100	100	100	100	100

¹² hidroxipropilcelulosa (100 cps)

¹³ hidroxipropilcelulosa (150-400 cps)

Tabla 40

		Datos de permeabilidad									
		Cantidad acumulada en el receptor, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$									
Tiempo, horas	KeS47 $\pm\text{SD}$	KeS84 $\pm\text{SD}$	KeS85 $\pm\text{SD}$	KeS86 $\pm\text{SD}$	KeS89 $\pm\text{SD}$	KeS88 $\pm\text{SD}$	KeS87 $\pm\text{SD}$	KeS86 $\pm\text{SD}$	KeS89 $\pm\text{SD}$	Profenid 2.5% $\pm\text{SD}$	
2	82.63	27.60	104.05	80.82	117.71	22.75	13.26	22.75	21.55	3.00	
4	167.45	34.34	213.69	157.90	221.11	42.69	37.65	42.69	6.86	5.90	
6	232.80	42.90	311.38	214.48	290.61	57.66	48.99	57.66	25.07	8.79	

ES 2 758 198 T3

Todas las formulaciones descritas anteriormente dieron soluciones transparentes. Los datos anteriores muestran que KeS84, KeS85 y KeS89 exhibieron una mejora significativa en la permeabilidad en comparación con KeS47. KeS86, con menor propilenglicol, mostró una permeabilidad similar a KeS47.

REIVINDICACIONES

1. Una solución pulverizable que comprende un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (NSAID); lactato de laurilo; ácido láctico; monolaurato de glicerilo; etanol; y agua, en donde el NSAID es
- 5 a) un derivado de ácido propiónico seleccionado del grupo que consiste en ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o
- b) un derivado de ácido acético seleccionado del grupo que consiste en diclofenaco, indometacina, etodolaco y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
2. La solución pulverizable de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un tensioactivo no iónico que tiene un valor de HLB de al menos 12.
- 10 3. La solución pulverizable de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el tensioactivo no iónico es un alcohol alcoxilado.
4. La solución pulverizable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el NSAID es ketoprofeno.
5. La solución pulverizable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de agua:etanol está en el intervalo de aproximadamente 0.3:1 a aproximadamente 2.6:1.
- 15 6. La solución pulverizable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el lactato de laurilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento del peso, basado del peso total de la solución.
7. La solución pulverizable de acuerdo con la reivindicación 1 es una solución transparente pulverizable que comprende, en base al peso total de la solución, el fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) en una cantidad
- 20 en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento del peso,
- lactato de laurilo en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento del peso,
- ácido láctico en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 por ciento del peso;
- monolaurato de glicerilo en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 por ciento del peso;
- 25 propilenglicol en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 por ciento del peso;
- alcohol alcoxilado que tiene un valor de HLB de al menos 12 en una cantidad en el intervalo de 0 a aproximadamente 7 por ciento; y el resto es una mezcla de agua y etanol en una proporción en peso respectiva en el intervalo de aproximadamente 0.3:1 a aproximadamente 2.6:1.
- 30 8. La solución transparente pulverizable de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende aproximadamente 5 por ciento del peso de ketoprofeno; aproximadamente 3 por ciento del peso del lactato de laurilo;
- aproximadamente 1.5 por ciento del peso de ácido láctico;
- aproximadamente 3 por ciento del peso de monolaurato de glicerilo;
- aproximadamente 3 por ciento del peso de éter de polietilenglicol de alcohol cetílico que tiene un valor HLB de
- 35 aproximadamente 15.7 y representado por la fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ donde n tiene un valor promedio de 20;
- aproximadamente 10 por ciento del peso del propilenglicol; y el resto una mezcla de agua y etanol en una proporción en peso respectiva de aproximadamente 1.7.

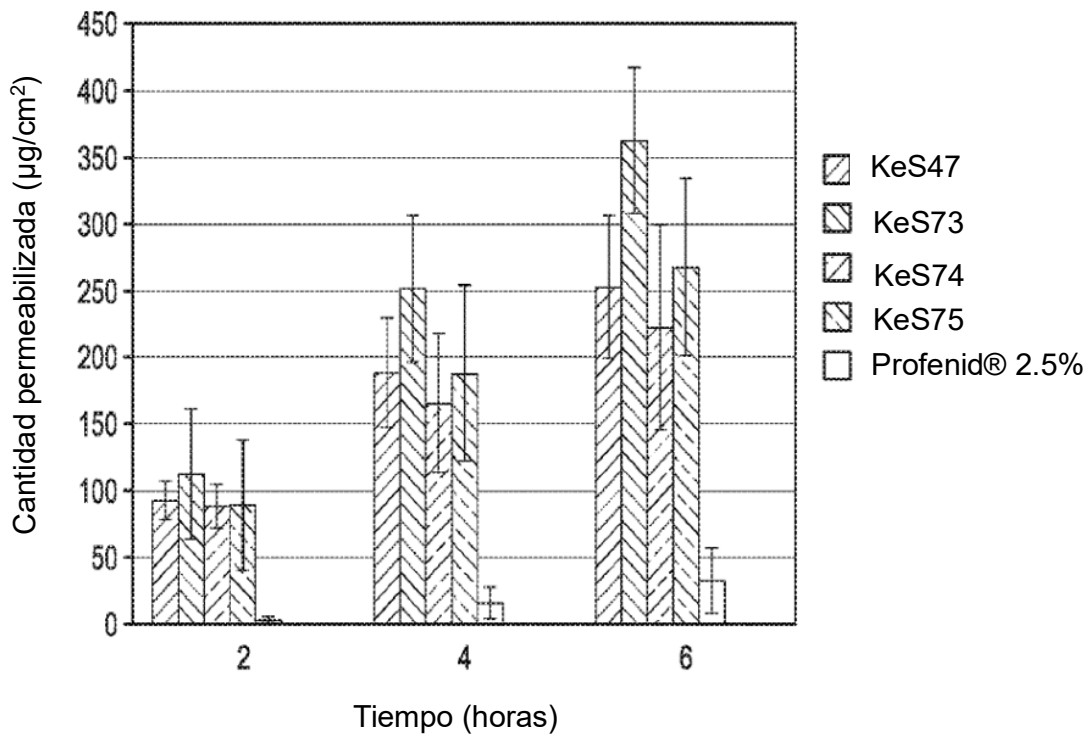


Fig. 1

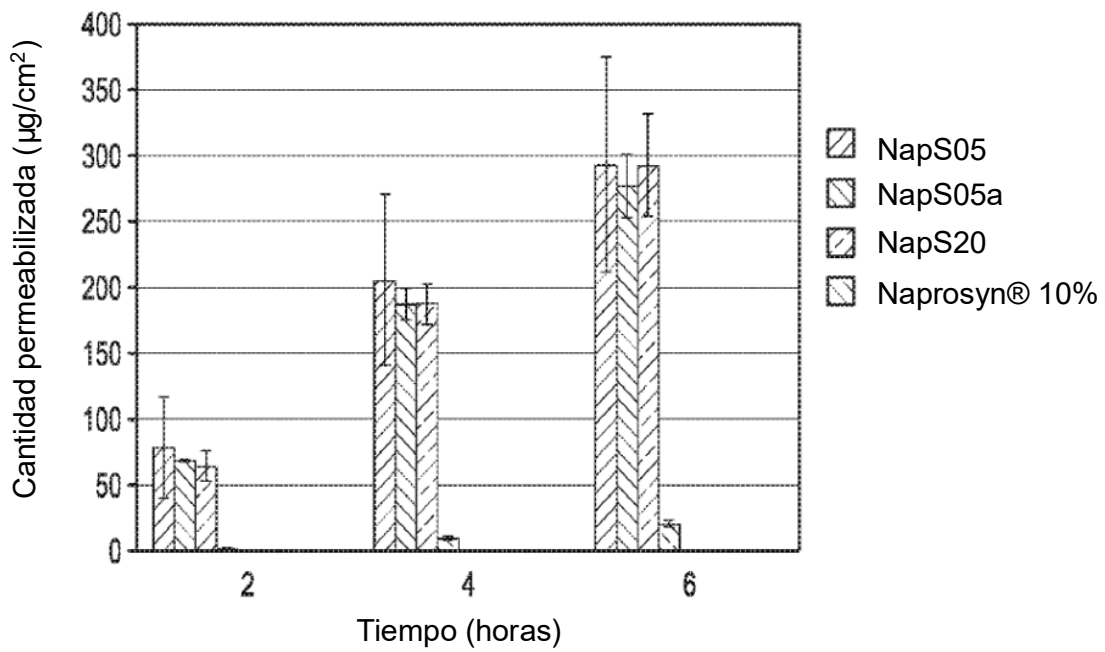


Fig. 2

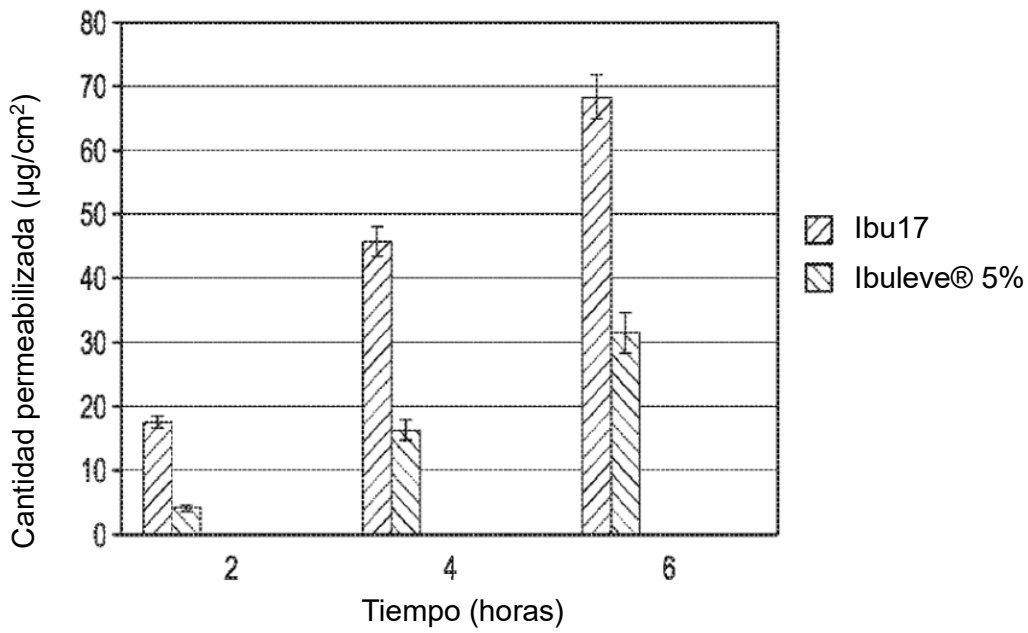


Fig. 3

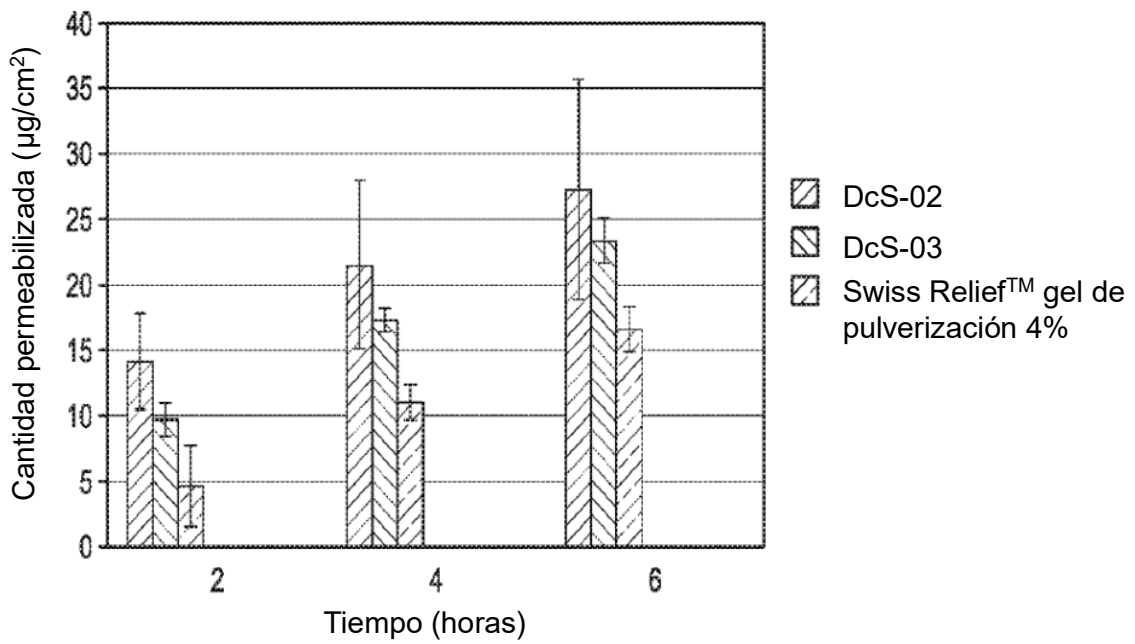


Fig. 4

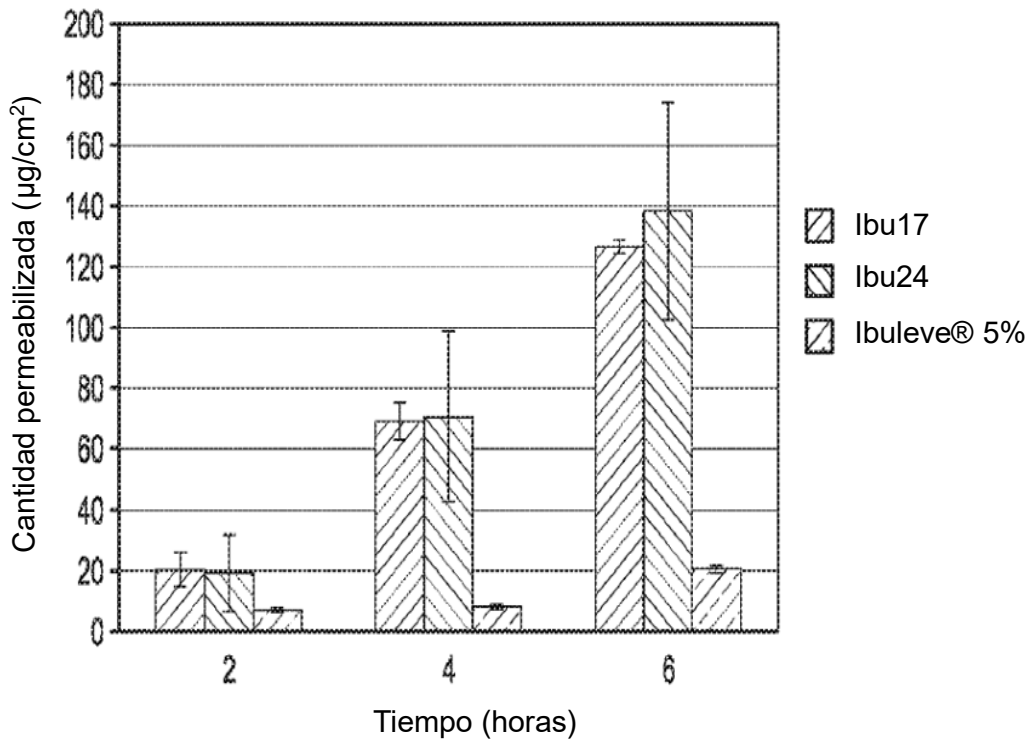


Fig. 5

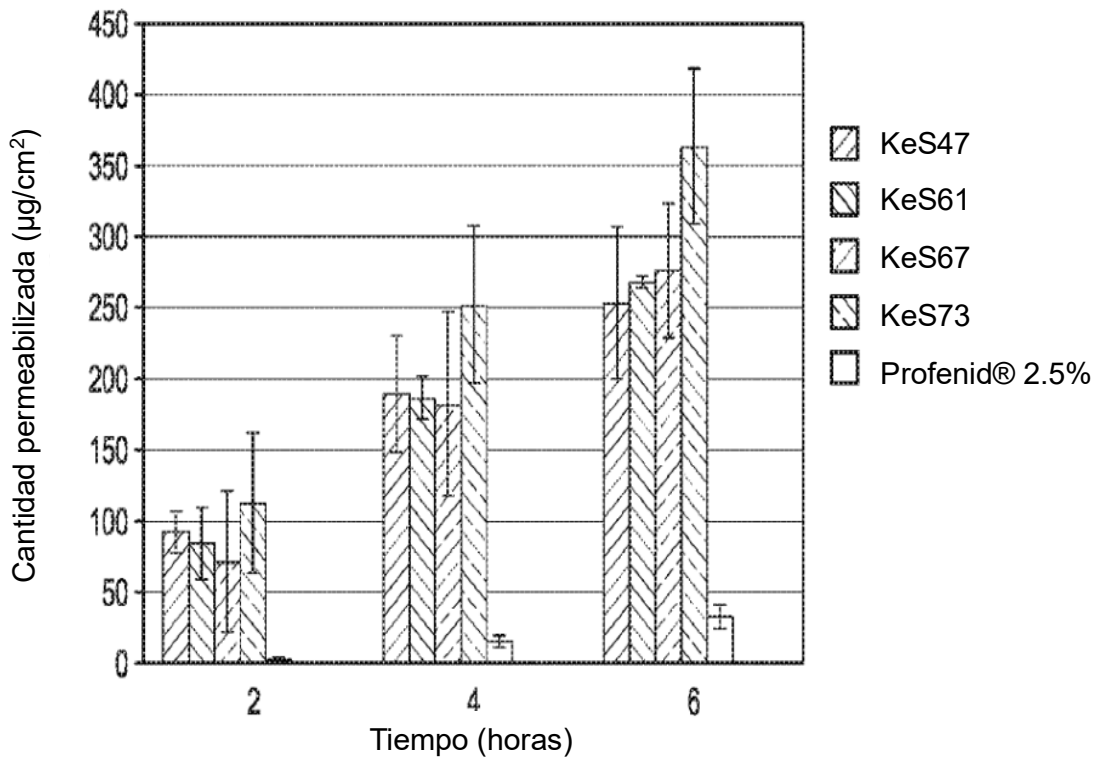


Fig. 6

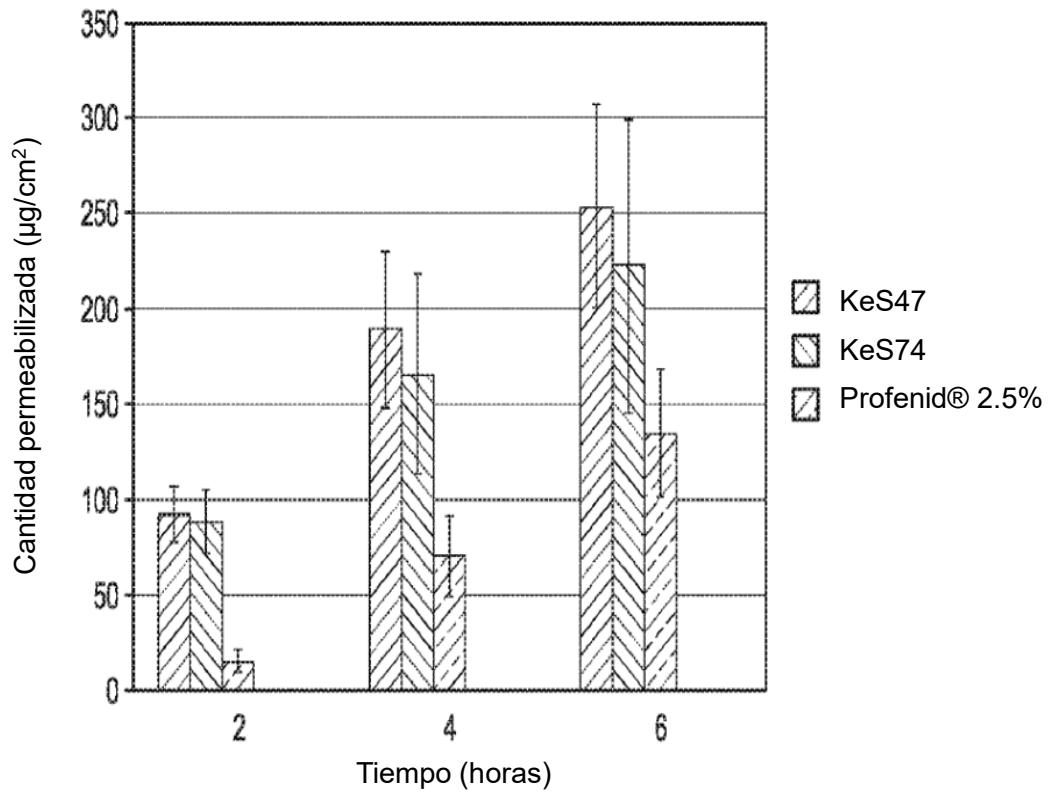


Fig. 7

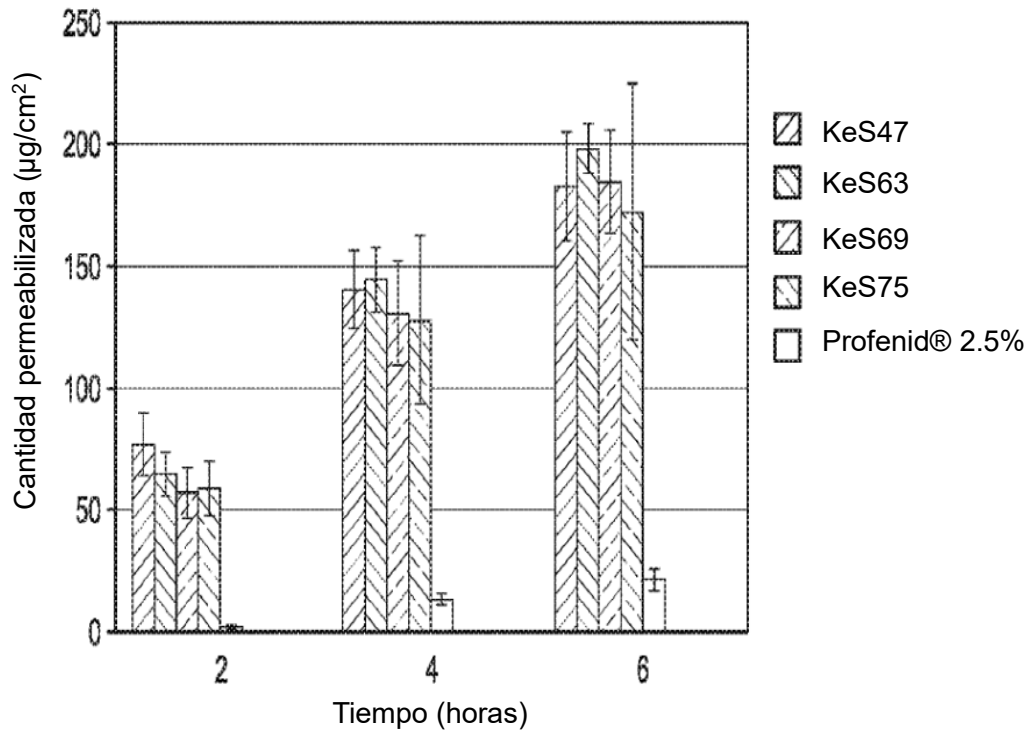


Fig. 8

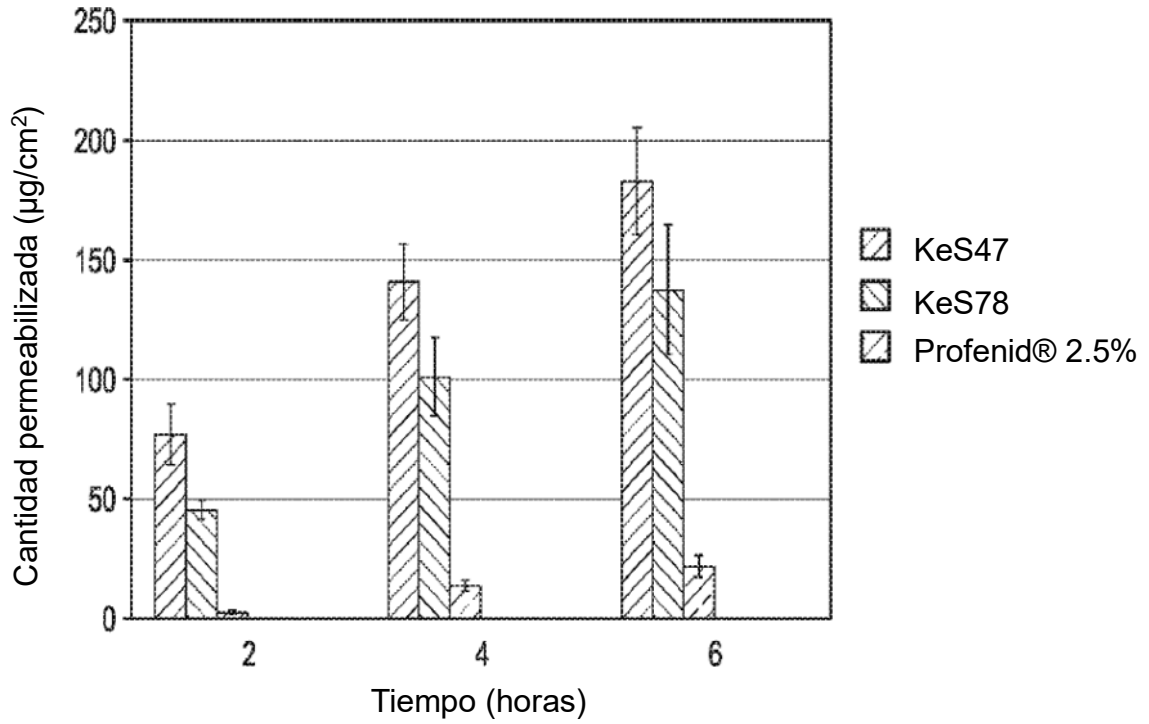


Fig. 9

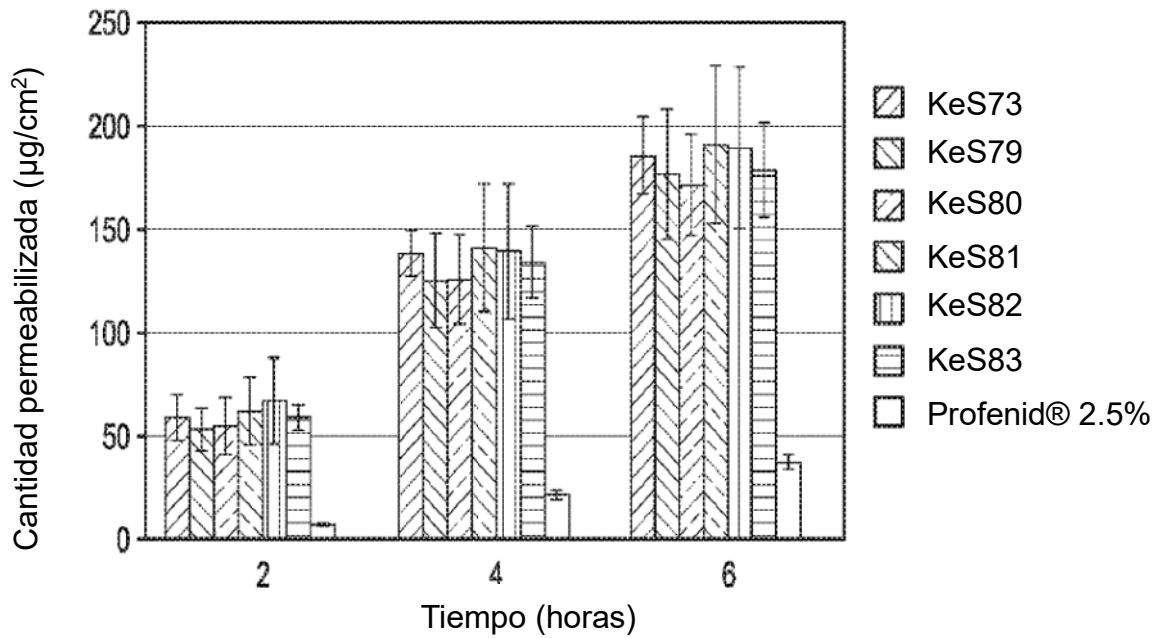


Fig. 10

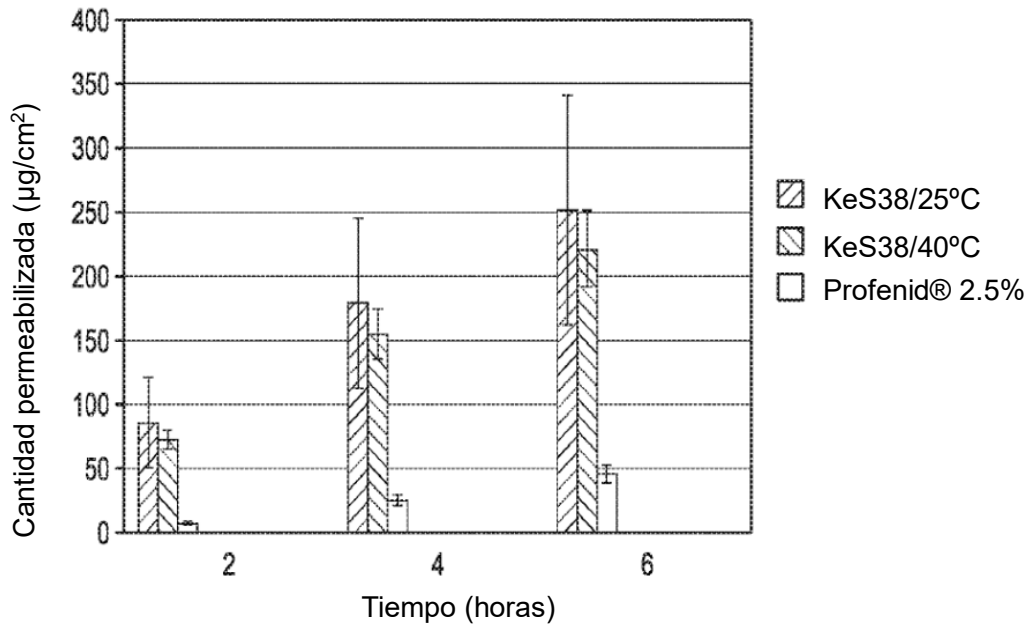


Fig. 11

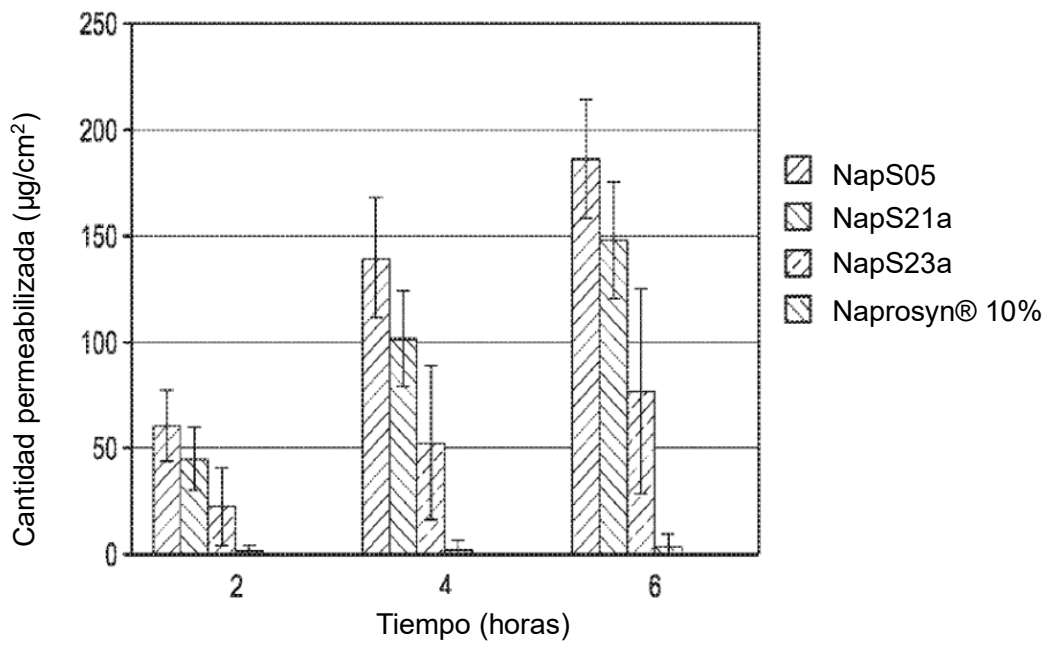


Fig. 12

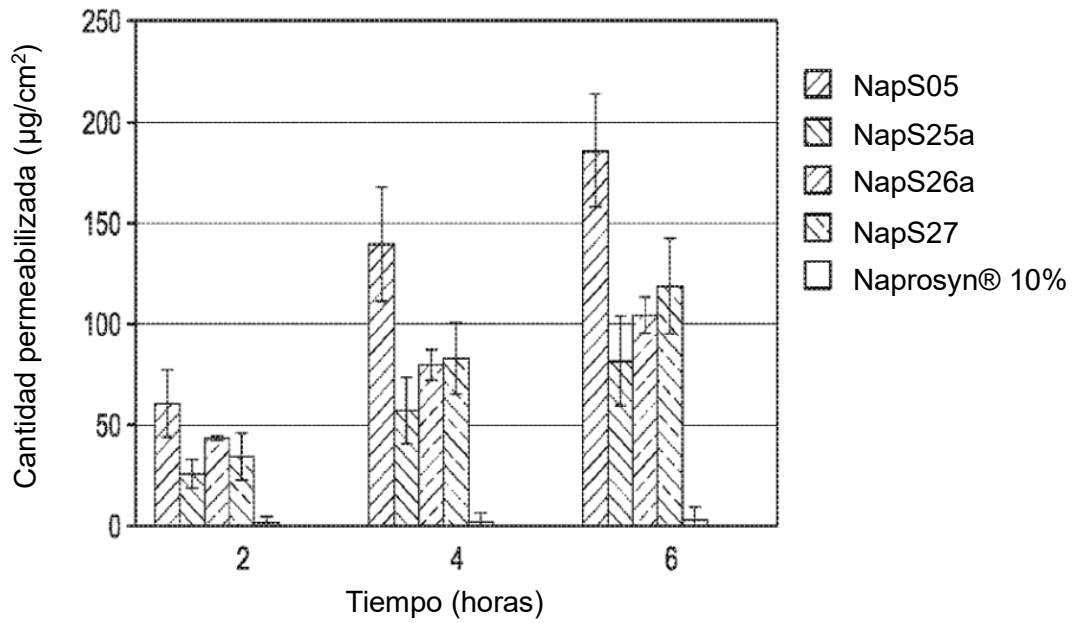


Fig. 13

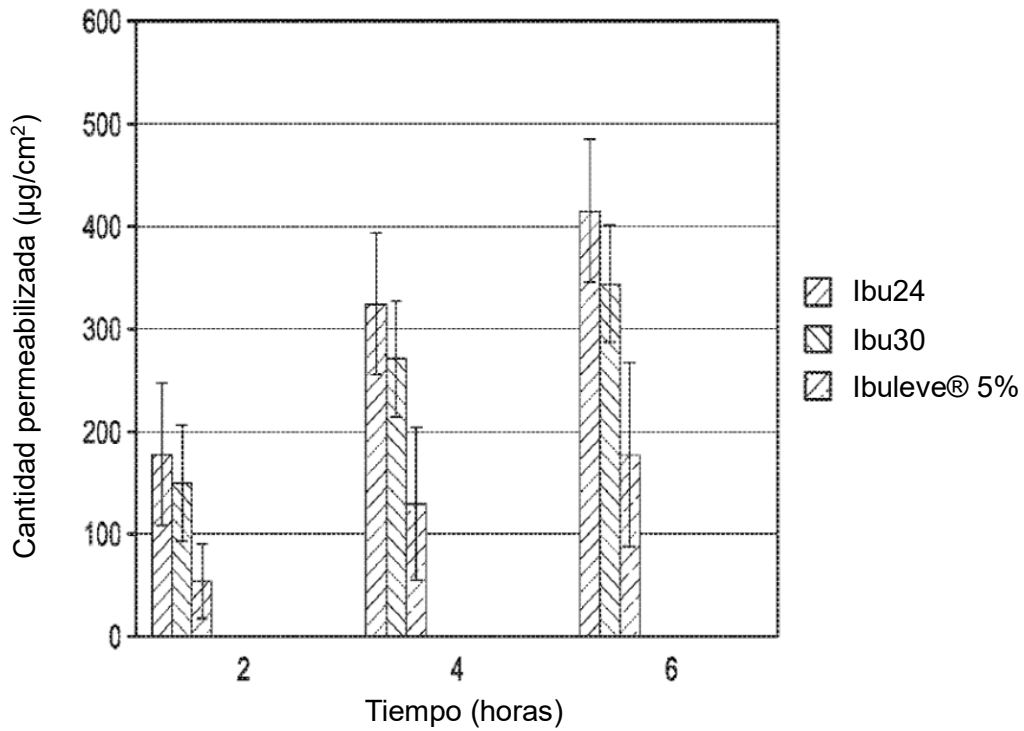


Fig. 14

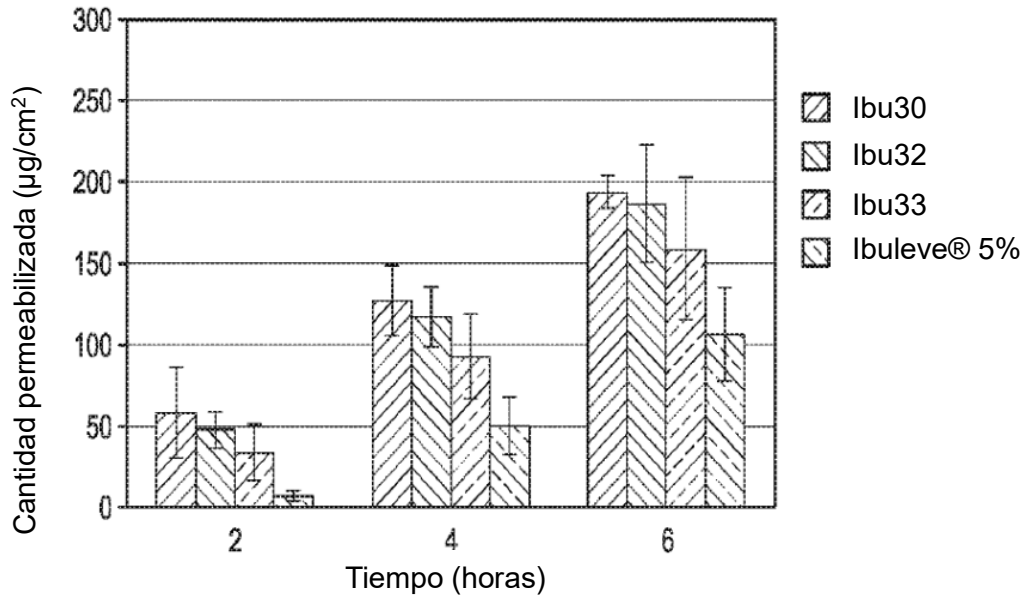


Fig. 15

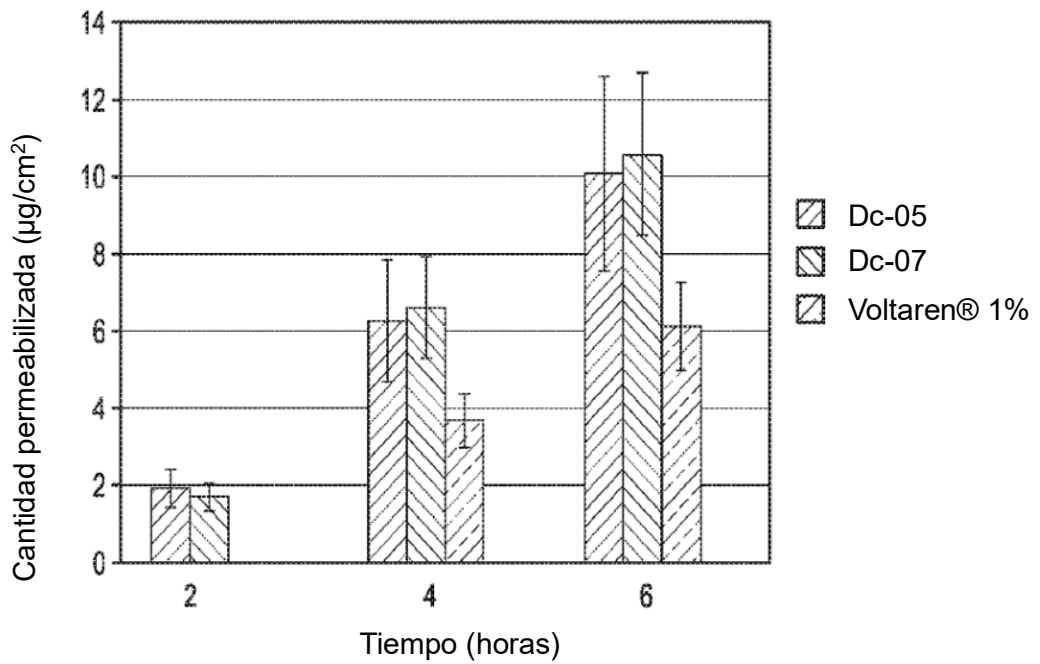


Fig. 16

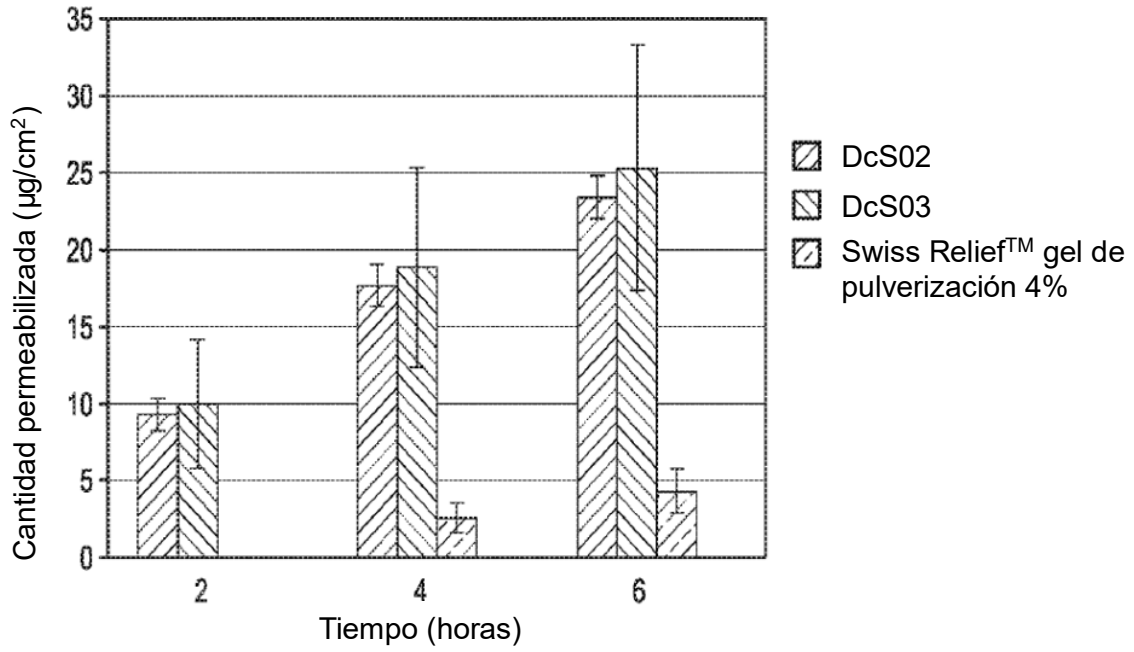


Fig. 17

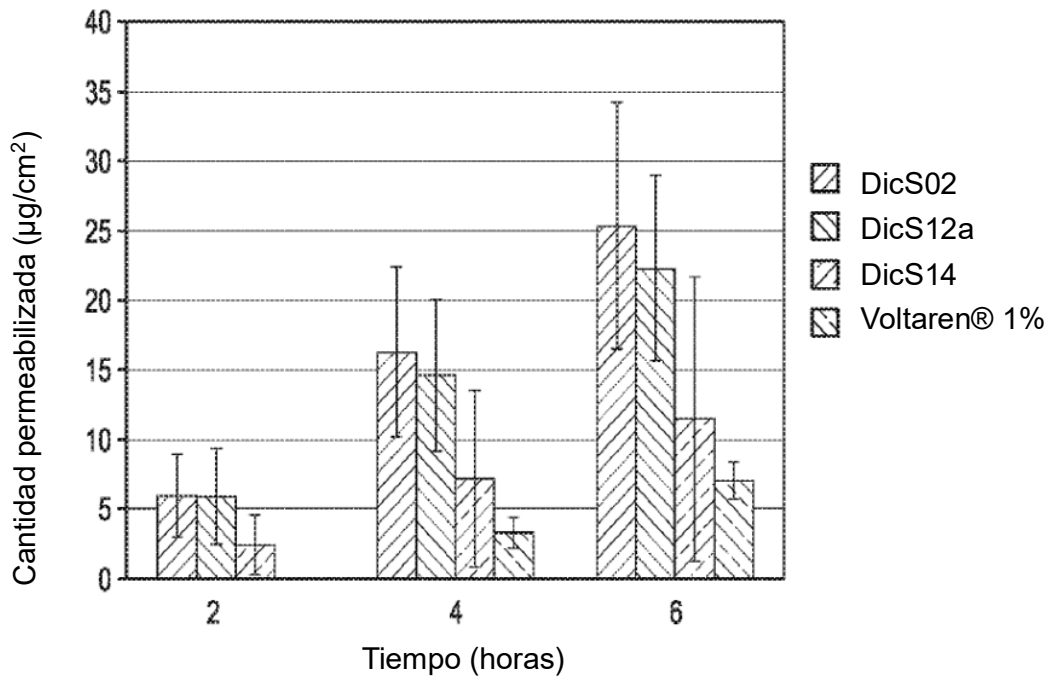


Fig. 18

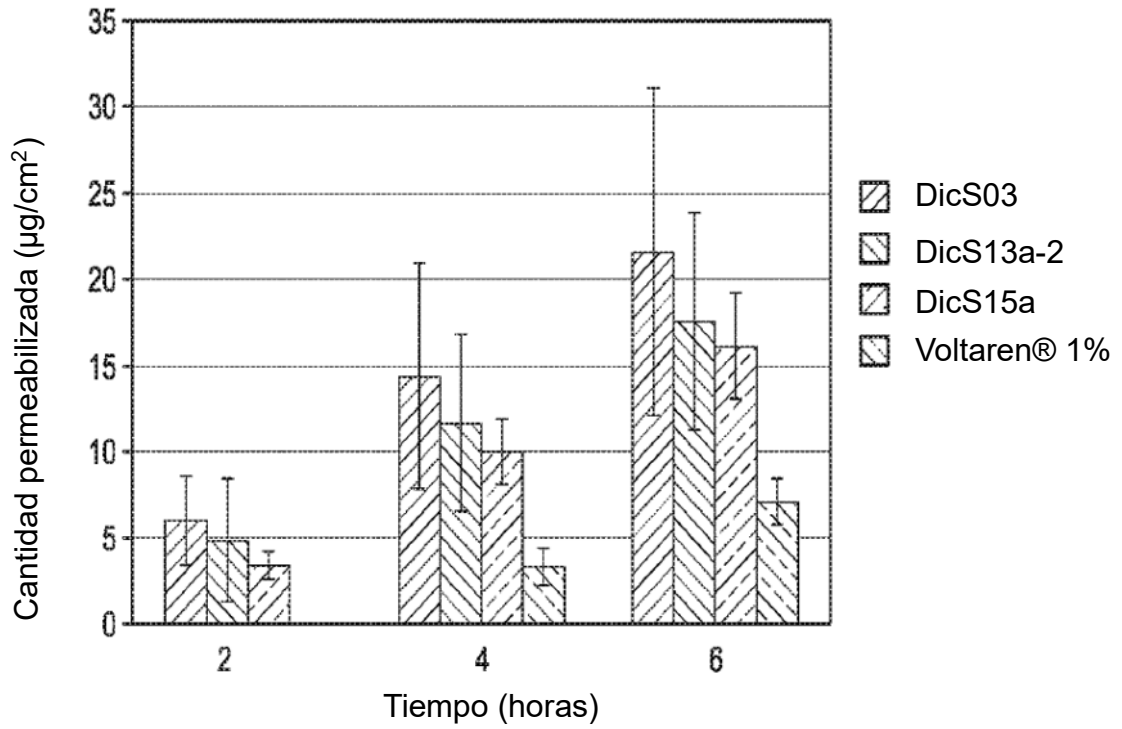


Fig. 19

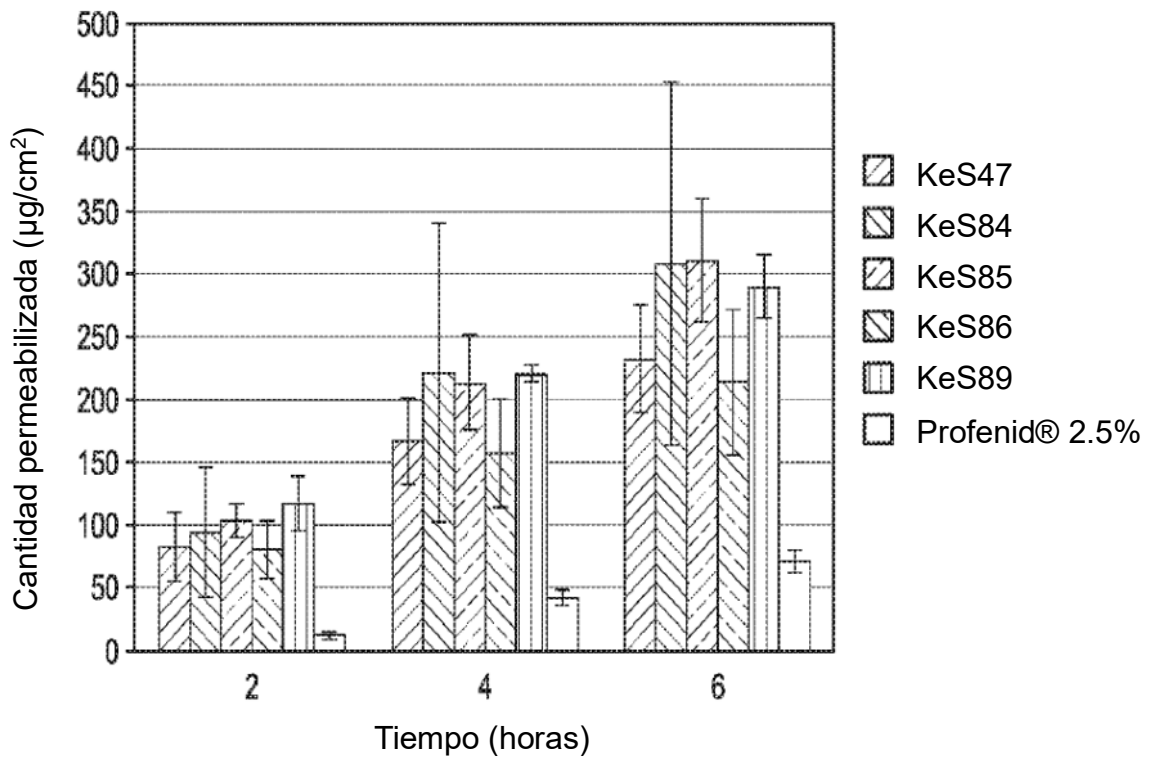


Fig. 20