



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 321 837**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04721199 .0**

(96) Fecha de presentación : **17.03.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1613300**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

(54) Título: **Formulaciones tópicas fotoestabilizadas de ketoprofeno conteniendo dos filtros UV.**

(30) Prioridad: **18.03.2003 IT FI03A0070**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.06.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.06.2009

(73) Titular/es: **BERLIN-CHEMIE AG.**
Glienicker Weg 125-127
12489 Berlin, DE
Menarini Ricerche S.p.A.

(72) Inventor/es: **Gröger, Karsten;**
Maggi, Carlo, Alberto;
Manzini, Stefano;
Schmitz, Reinhard y
Wihsmann, Marc

(74) Agente: **Urizar Anasagasti, José Antonio**

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

Formulaciones tópicas fotoestabilizadas de ketoprofeno conteniendo dos filtros UV.

5 **Campo de la invención**

Constituyen el tema de la presente invención las formulaciones que contienen ketoprofeno o sus isómeros S(+) o mezclas de dos isómeros, una combinación de dos filtros UV, y un antioxidante. Las formulaciones tienen características fotoirritantes y alergénicas muy bajas con respecto a la piel, incluso tras exposición a la luz del sol, son bien toleradas, y presentan una penetración excelente del principio activo a través de la piel.

Estado de la técnica

Las formulaciones farmacéuticas tópicas que contienen agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), en particular ketoprofeno dextketoprofeno, son descritos en la mayoría de la literatura científica relevante como irritantes, alergénicos, fototóxicos, y fotoalergénicos (Coz, Christofe J. *et al.*, Contact Dermatitis, 38(5), 245ff (1989), Bosca, F., J. Fotochem. Fotobiol., 43(3), 1ff (1998)).

Numerosos estudios han sido dirigidos en el pasado sobre la estabilización fotoquímica de las formulaciones que contienen NSAIDs. Se ha hecho un intento a decir verdad, para incluir NSAIDs, en particular ketoprofeno o dextketoprofeno en ungüentos, cremas, o geles, de forma tal de obtener formulaciones físicamente y químicamente estables.

El trabajo de Coz, J. Christofe y F. Bosca fue capaz de demostrar que una parte de la estructura de NSAIDs son inertes, mientras los otros son fotosensibles. En el caso de ketoprofeno, esta es la parte de benzofenona que se encuentra implicada en la fotodegradación, mientras el residuo de ácido propiónico se encuentra que es prácticamente inalterable a la interacción con la luz. La fotosensibilidad específica de los grupos difenilacetonas es debido a sus propiedades de iniciar procesos de oxidación gracias a la estabilización particular de estados triplete activados.

En Fotochem. Fotobiol., 50 (3), 359 (1989), fue visto que cuatro impurezas son creadas por ketoprofeno en condiciones aeróbicas, llamadas (3- benzoilfenil) etano, hidroperóxido (3-benzoilfenil) de etilo, (3-benzoilfenil) etanol y (3-benzoilfenil) etanona, mientras en condiciones anaeróbicas solamente se forma 3- benzoilfeniletano.

El documento WO9520387 resalta la importancia de seleccionar el momento apropiado para la aplicación de sustancias activas; en la caso de sustancias fotosensibles, éstos deben ser aplicadas solamente por la noche.

El documento JP60155111 describe las formulaciones farmacéuticas para el uso externo, que contienen ketoprofeno junto con un filtro UV, seleccionados en el grupo de derivados del ácido para-aminobenzoico (PABA), ácido antranílico, benzofenona, ácido cinámico, coumarin, ácido salicílico, o los aminoácidos y, si es necesario, un antioxidante.

En un análisis más cuidadoso, los derivados de benzofenona parecen ser los filtros UV preferentes, y en particular la 3-benzofenona, en una concentración del 1% del peso, con la adición posible de tocoferol como antioxidante, parece ser el único satisfactorio en preservar el ketoprofeno de la fotodegradación. Por consiguiente, como pudo ser indicado, de ninguna manera una combinación, de dos filtros UV es indicada para las formulaciones descritas.

En el documento FR2804024, los inventores describen las formas farmacéuticas tópicas que contienen NSAIDs, en particular ketoprofeno, protegido contra la fotodegradación por medio de filtros solares escogidos en el grupo: derivados de ácido cinámico, dibenzoilmetano, benzofenona, del ácido para-aminobenzoico, con la presencia posible de un antioxidante seleccionando entre: hidroxibutil anisol, terbutil p-cresol, palmitil ascorbato, ó tocoferol. Las soluciones propuestas en los ejemplos descritos en FR2804024 no tienen, sin embargo, totalmente probado satisfactorio, en particular en el caso del ketoprofeno. De hecho:

- los ejemplos del 1 al 9 describen las formulaciones que contienen ésteres etoxilatos de ácido para-amino-benzoico (filtro UV) y ter-butil-hidroxianisol (antioxidante), pero estos solamente han sido posibles para indicar que la descomposición de ketoprofeno está aún presente después de la irradiación (hasta un 60% del peso de la cantidad inicial, vea Tabla 1); además, no había en ningún caso problemas de fototoxicidad de las formulaciones y la permeabilidad a través de la piel humana es reducida considerablemente si se compara con las conocidas formulaciones que contienen ketoprofeno sin filtros UV (tales como, ketum);
- en el ejemplo 10, el uso de octil metoxi cinamato, junto con butil hidroxianisol, no previene la fotodegradación de tenoxicam, y pueden esperarse problemas respecto a la permeabilidad a través de la piel causada por la gran cantidad de agente tensoactivo usado.
- una formulación similar a la del ejemplo 11 con sulisobenzona y butil hidroxianisol, pero usando ketoprofeno en lugar de diclofenaco ha probado ser fitotóxica y ha mostrado una permeabilidad reducida a través de la piel.

Por consiguiente las formulaciones farmacéuticas que contienen ketoprofeno sobre las bases descritas en JP60155111 y FR280424 no son totalmente satisfactorias. En general, han demostrado ser fototóxicas y además se ha indicado que las propiedades farmacológicas están modificadas sensatamente cuando se comparan con formulaciones similares bien conocidas que contienen ketoprofeno, pero sin filtro UV, como por ejemplo, Ketum. Por una parte, los filtros UV descritos causan un cambio en las características físicas-químicas de la formulación (coloración, reducción en la viscosidad, modificación del olor, etcétera). Y, por otro lado, afecta algunas propiedades farmacológicas importantes, como permeabilidad a través de la piel y la presencia de reacciones foto-alérgicas. Normalmente los agentes tensoactivos son usados para estabilizar la formulación y para disolver el filtro UV, pero al hacer esto, la permeabilidad a través de la piel es reducida a un valor muy pequeño que se obtiene sin el llamado filtro UV. Además, el potencial de foto-alergenicidad aumenta con la presencia del filtro UV. En el caso donde el filtro UV es el que tiene características de agente tensoactivo (por ejemplo, los derivados etoxilatos del ácido para-aminobenzoico), ha sido observada una reducción considerable en la permeabilidad a través de la piel.

En conclusión, lo que ha sido descrito en la literatura precedente que enseña a los expertos en la rama cómo incrementar la fotoestabilidad de las formulaciones farmacéuticas que contienen ketoprofeno, pero no, por lo menos hasta ahora, cómo prevenir los problemas de fototoxicidad, foto-alergenicidad, y la permeabilidad reducida a través de la piel, todos los cuales son problemas que aún permanecen sin una solución correcta.

Descripción de la invención

Sorprendentemente, ha sido encontrado que las formulaciones que contienen solamente ketoprofeno o sus isómeros ketoprofeno S (+), junto con una mezcla de dos filtros UV, en particular un derivado del ácido cinámico más ácido fenil bencimidazol sulfónico, y un antioxidante, presenta, al mismo tiempo que una eliminación de fotodegradación del principio activo, una excelente prevención de las características fototóxicas y foto-alérgicas, junto con una excelente tolerabilidad y una adecuada permeación en la piel humana. Sorprendentemente, ha sido indicado también que, aunque los filtros de tipo UV-B, han sido usados, las formulaciones descritas también absorben radiación del tipo UV-A (la absorción se extiende a valores más altos que 360 nm); De este modo, es posible proteger tanto la piel como el ketoprofeno de la radiación de tipo UV-A, reduciendo así los riesgos de efectos fotoalérgicos secundarios.

En el caso del uso, como filtros UV, de derivados de benzofenona, del ácido antranílico, ácido salicílico, para-aminobenzoico, o de compuestos basados en aminoácidos, como los descritos en JP60155111 o en FR2804024, ni siquiera se observa, una fotoprotección, en general, ni solamente parcial, del principio activo (ketoprofeno), pero el sistema en ningún caso demostró ser fototóxico, y las propiedades físico-químicas se modificaron significativamente. También la adición de un antioxidante, de acuerdo con lo que está previsto explícitamente en JP60155111 y FR2804024, es incapaz de proporcionar una solución completa a los problemas mencionados anteriormente.

En el caso de octil metoxi cinamato como filtro UV, el principio activo demostró ser fotoprotector, a pesar de las concentraciones del filtro UV más alta que los primeras usadas en la mezcla de filtros; sin embargo, no con esta posición, se observa fototoxicidad en muchos casos. También las formulaciones que contienen solamente ácido fenil bencimidazol sulfónico indicaron un comportamiento similar.

Por consiguiente, se estudiaron mezclas de filtros UV. Diferentes filtros UV se adicionaron a derivados de ácido cinámico (por ejemplo, derivado de PABA, de benzofenona, o de alcanfor), pero los problemas de fototoxicidad no se eliminaron. En la práctica, en base de nuestras conclusiones, solamente mezclas de derivados del ácido cinámico con el ácido fenil bencimidazol sulfónico probaron ser satisfactorios.

Diferentes composiciones que contienen ketoprofeno y una mezcla de dos filtros UV se estudiaron contra el placebo correspondiente. En el caso de la mezcla de octil metoxi cinamato y el ácido fenil bencimidazol sulfónico como filtros UV, el principio activo demostró ser fotoestable, y en la prueba para determinar fototoxicidad *in vitro* (prueba-respuesta rojo-neutro), se observó un potencial de fototoxicidad más bajo. Las concentraciones de los filtros UV en la mezcla podían además reducirse sorprendentemente con respecto a los primeros necesariamente cuando solamente se usó uno de los filtros UV. Se nota, a decir verdad, que a concentraciones del 1% del peso para cada uno de los filtros UV, octil metoxi cinamato y el ácido fenilo bencimidazol sulfónico era suficiente garantizar la estabilidad de ketoprofeno y la reducción máxima de fototoxicidad. De los estudios toxicológicos dirigidos *in vivo*, se encontró de las formulaciones que forman el objeto de la presente invención, que:

- ninguna reacción de piel era atribuible a un efecto de foto-irritación;
- ninguna reacción de piel era atribuible a efectos foto-alérgicos;
- ningún efecto citotóxico o fototóxico fue observado; y
- a diferencia de otras formulaciones que contienen ketoprofeno, ningún efecto fotoclastogénico fue observado (inducción de aberraciones cromosómicas en cultivos de células de ovario de hámster chinos en presencia de luz UV).

Es más, los problemas que tratan de la permeabilidad de la piel humana al principio activo en las formulaciones que contienen ketoprofeno, ha sido solucionado.

ES 2 321 837 T3

La presente invención describe las formulaciones farmacéuticas que contienen ketoprofeno o sus isómeros en altos porcentajes, pero tienen efectos fototóxicos o foto-alérgicos insignificantes, permeabilidad alta a través de la piel humana, y excelente preservación de sus cualidades farmacológicas, si se compara con el otro ketoprofeno conocido basado en las formulaciones sin filtros UV.

Las formulaciones tópicas basadas en base de la presente invención son caracterizadas por lo tanto de la siguiente manera:

- 2-5% del peso de ketoprofeno como una mezcla de dos isómeros, ó 1-2,5% del peso de isómero S(+);
- 0,5-5% del peso de un derivado del ácido de cinámico, preferentemente octil para-metoxi cinamato;
- 0,5-5% del peso del ácido fenil bencimidazol sulfónico;
- 0,01-0,2% del peso de un antioxidante; y
- el contenido residual, hasta 100% del peso, de excipientes aceptables farmacéuticamente, como adyuvantes, vehículos, aromas, los estimulantes para la absorción, etcétera.

El principio activo contenido en las formulaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente es escogido entre ketoprofeno, como mezcla racémica, el isómero S(+) ketoprofeno, o mezclas de los dos isómeros de ketoprofeno. Lo último está en ser considerado ambos en forma de un ácido libre y en forma de una sal aceptable farmacéuticamente seleccionada en el grupo de las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, trometamina, hidroxietilamina, di (hidroxietil) amina, tri (hidroxietil) amina, lisina, arginina, o más en forma de mezclas que consten de un ácido libre y su sal seleccionada dentro el grupo que se hace referencia arriba.

El porcentaje del principio activo, calculado como el ácido libre en forma de una mezcla de los dos isómeros, contenido en la formulación puede extenderse desde un 2% a 5% del peso, y en particular de 2,5% del peso a 5%; particularmente se prefieren las proporciones entre 2,5% y 4% del peso. Cuando solamente el isómero S(+) es considerado, los porcentajes del principio activo, calculado como ácido libre, pueden extenderse desde un 1% del peso a 2,5%, y en particular de 1,25% a 2,5% del peso; particularmente preferida las proporciones de 1,25% a 2% del peso.

El porcentaje del filtro UV está comprendido entre 0,5% y 4% del peso, preferentemente entre 1% y 3% del peso. El derivado de ácido cinámico como filtro UV es seleccionado en el grupo: cinoxato, dietanolamino para-metoxi cinamato, o entre los siguiente ésteres del ácido cinámico: éster metilo, éster etilo, éster propilo, éster isopropilo, éster butilo, éster isoamilo, éster hexilo, éster heptilo, éster n octilo, éster 2 etil hexilo, sustituido posiblemente en el anillo aromático con uno o dos grupos seleccionados entre: hidroxilo, metiloxi, etiloxi, acetilamina; el más preferido es octil-metoxi cinamato (2 etilhexil-4-metoxi-cinamato).

El porcentaje de antioxidante está comprendido entre 0,01% del peso y 0,2%, preferentemente entre 0,01% y 0,06% del peso. Como antioxidante preferido es un compuesto seleccionado en el grupo: butil hidroxilo tolueno (BHT), butil hidroxilo anisoles (BHA), tert-butil-*para*-cresol, tocoferol, acetato de tocoferol, succinato de tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, y ascorbato de sodio; BHT es el más preferido.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención puede además contener, como farmacéuticamente aceptables excipientes, adyuvantes, como agua o monoalcoholes del tipo de etanol, vitaminas, entre qué las que la vitamina A y la E son preferidas, agentes colorantes, pigmentos con efecto colorante, inhibidores de la formación de radicales, y preservantes en general, espesantes, plastificantes, humedecedores, los aromas, entre los que se prefiere el aceite de lavanda, polioles, electrolitos, agentes gelantes, aceites polares y no polares, polímeros, copolímeros, emulsionantes, estabilizadores para emulsiones, agentes para incrementar la permeabilidad a través de la piel, etcétera.

Como sustancias que facilitan la absorción a través de la piel, son preferidas las siguientes: urea, pirrolidona, n-metil pirrolidona, metil sulfóxido, y lauril sulfato de sodio. Entre las sustancias capaces de incrementar permeabilidad a través de la piel, también son considerados los liposomas como parte de la presente invención.

Como excipientes, también la sustancia activa comúnmente usada en el campo de cosméticos pueden emplearse, seleccionado entre: vitaminas (entre las que son preferidos vitamina A y sus derivados y vitamina E y sus derivados), complejos de vitamina, y extractos de plantas coloreados o incoloros.

Los agentes gelantes particularmente disponibles son seleccionados en los grupos: carbomeros, en particular Carbomer 940 (USP24-NF19; page 2427 (2000)), goma de xantano, carragenina, goma arábica, goma de guaracaro, geles de agar, alginatos, y metilhidroxilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilhidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, poliacrilatos, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, monmorelonita, etcétera.

Entre los humedecedores urea o pantenol pueden ser considerados.

Se prefiere como sustancias preservantes comúnmente usadas en farmacia y cosméticos, los ésteres del ácido hidroxibenzoico, o parabenos.

ES 2 321 837 T3

De acuerdo con los excipientes usados, las formulaciones tópicas que constituyen el tema de la presente invención pueden estar por lo tanto en forma de cremas, lociones, polvos, o geles.

Una formulación farmacéutica tópica obtenida de acuerdo con la presente invención, expresada como cantidades respectivas de sus diferentes componentes, puede ser indicada, por ejemplo, de la siguiente manera:

2,5-4% del peso de ketoprofeno como mezcla de isómeros o 1,25-2% del peso solamente como el isómero de S(+);

0,5-5% del peso de agente gelante;

1-3% del peso de un primer filtro UV (preferentemente un derivado del ácido de cinámico)

1-3% del peso de un segundo filtro UV (el ácido fenil bencimidazol sulfónico);

0-2% del peso de preservante;

0-20% del peso incrementador de permeabilidad;

0,01-0,06% del peso de BHT;

0-0,1% del peso de EDTA de sodio;

0-1% del peso de aromas;

20-90% del peso de etanol; y

agua (tanto como se requiera para llegar al 100% del peso).

Las formulaciones farmacéuticas que constituyen el tema de la presente invención pueden obtenerse mezclando estos componentes de acuerdo con los métodos bien conocidos por los expertos en la rama.

Las formulaciones farmacéuticas descritas pueden usarse en el tratamiento tópico de condiciones patológicas inflamatoria o de afecciones músculo-esqueléticas, tales como, por ejemplo mialgias/miositis, y en particular para el tratamiento tópico del dolor y la inflamación asociada a lesiones del tejido blando, las torceduras y las distorsiones, los moretones, tendinitis, e inflamación venosa.

Además del efecto antirreumático, los preparativos mencionados anteriormente mostraron un efecto foto-alérgico considerablemente más bajo o totalmente ausente, y esto parece sumamente importante desde el entonces, evaluado por S. Baudot en *Thérapie*, 53, 137ff (1998), los efectos de irritación, alérgicos, fototóxicos y foto-alérgicos de las formulaciones que contienen NSAIDs llevaron a la hospitalización en un 10% de los casos tratados.

Para los propósitos de la presente invención, las siguientes especificaciones deben tenerse presentes:

- por "benzofenonas" son representados compuestos que contienen la estructura de benzofenona y conocidos por los nombres de INCI desde 1-benzofenona hasta 11-benzofenona (entre el cuál, por ejemplo, la 3-benzofenona (2-hidroxi-4-metoxibenzofenona), ó 4-benzofenona (ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico);

- por "derivados del ácido para-aminobenzoico" están representados compuestos del grupo: etilo, propilo, butilo, isopropilo, y ésteres monoglicéridos del ácido para-aminobenzoico, etilo y ésteres amilo del ácido para-dimetilaminobenzoico, etilo y ésteres del ácido para-dietilaminobenzoico, y el éster polietoxietilo del ácido 4-bis (polietoxi)-para-aminobenzoico;

- por "ácido fenil bencimidazol sulfónico" está representado preferentemente - el ácido 2-fenil-bencimidazol sulfónico conocido como Ensulizol en USP.

Debajo aparecen algunos ejemplos no limitantes de las formulaciones farmacéuticas tópicas obtenidas de acuerdo a la presente invención. Todos los ingredientes están demostrados de acuerdo con el porcentaje de peso, a menos que exista otra especificación.

Ejemplo 1

La formulación fue hecha mezclando los ingredientes individuales de acuerdo con las técnicas conocidas por los expertos.

2,5 g de ketoprofeno, 2,1 g de de hidroxipropilmetil celulosa, 52,0 g de etanol, 0,1 g de aceite de lavanda, 3,1 g de octil metoxi cinamato, 1,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,4, 0,003 g de EDTA de sodio, 13 g de monometiléter de dietilenglicol, 0,01 g de BHT, y el agua requerida para alcanzar 100 g.

ES 2 321 837 T3

Preparación: El agua es calentada a 30°C, y el hidroxipropilmetil celulosa es añadido rápidamente bajo agitación. La mezcla se mantiene bajo agitación por 30 minutos a 30°C para asimilar el hidroxipropilmetil celulosa después del cual se añade el ketoprofeno, el aceite de lavanda, el octil metoxi cinamato, el ácido fenil bencimidazol sulfónico/trometamol, y BHT. La mezcla se agita lentamente hasta que la temperatura esté por debajo de 30°C, y el monometiléter de dietilenglicol, el etanol, y otros excipientes faltantes sean añadidos. El producto se agita para obtener una dispersión homogénea y se enfría bajo agitación, homogeneizando por 60 minutos.

Ejemplo 2

2,5 g de ketoprofeno, 2,5 g de de hidroxipropilmetil celulosa, 52,0 g de etanol, 0,1 g de aceite de lavanda, 1,0 g de octil metoxi cinamato, 1,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,5, 15 g de monometiléter de dietilenglicol 0,003 g de EDTA de sodio, 0,02 g de BHT, y el agua requerida para alcanzar 100 g.

Preparación: de forma similar al Ejemplo 1.

Ejemplo 3

1,0 g de S(+) ketoprofeno, 2,0 g de de hidroxipropilmetil celulosa, 55,0 g de etanol, 3,0 g de glicerina, 0,11 g de aceite de lavanda, 2,0 g de octil metoxi cinamato, 1,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,4, 0,003 g de EDTA de sodio, 10 g de monometiléter de dietilenglicol, 0,02 g de BHT, y el agua requerida para alcanzar 100 g.

Preparación: de forma similar al Ejemplo 1.

Ejemplo 4

2,5 g de ketoprofeno, 2,0 g de hidroxipropilmetil celulosa, 64,14 g de etanol, 0,2 g de aceite de lavanda, 1,0 g de octil metoxi cinamato, 1,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,4, 0,003 g de EDTA de sodio, 0,06 g de BHT, y el agua requerida para alcanzar 100 g.

Preparación: El agua es calentada a 40°C, y el hidroxipropilmetil celulosa es añadido rápidamente y bajo agitación. La mezcla se mantiene bajo agitación por 30 minutos a 40°C para asimilar el hidroxipropilmetil celulosa en un segundo recipiente, el ketoprofeno y todos los otros componentes son disueltos en etanol. El gel acuoso se lleva a 30°C y la solución de etanol se añade bajo condiciones de agitación. El producto se agita para obtener una dispersión homogénea y se enfría bajo agitación, homogeneizando por 60 minutos.

Ejemplo 5

2,5 g de ketoprofeno, 1,0 g de hidroxipropilmetil celulosa, 1 g de Carcomer 940 (USP), 54,5 g de etanol, 0,2 g de aceite de lavanda, 2,0 g de octil metoxi cinamato, 1,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,4, 10,0 g de monometiléter de dietilenglicol, 0,05 g de BHT, 0,003 g de EDTA de sodio, 3,0 g de urea, 0,1 g de aminometil propanol y el agua requerida para alcanzar 100 g.

Preparación: El procedimiento era como el del Ejemplo 4, con la diferencia que la mezcla de hidroxipropilcelulosa y el Carbomer es asimilado en una solución acuosa que contenga aminometil propanol y urea, mientras que todos los otros componentes están disueltos en etanol/éter metilo de etilnglicol.

Ejemplo 6

2,5 g de ketoprofeno, 1,0 g de hidroxipropil celulosa, 1,0 g hidroxipropilmetil celulosa, 44,0 g de etanol, 20 g de 2-propanol, 0,2 g de aceite de lavanda, 1,0 g de octil metoxi cinamato, 3,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,4, 0,003 g de EDTA de sodio, 0,05 g de BHT y el agua requerida para alcanzar 100 g.

Preparación: de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 5.

Ejemplo 7

2,5 g de ketoprofeno, 2,0 g de hidroxipropil celulosa, 88,0 g de etanol, 0,2 g de aceite de lavanda, 1,0 g de octil metoxi cinamato, 1,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,4, 0,05 g de BHT y el agua requerida para alcanzar 100 g. Preparación: de forma similar a la que se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 8

2,5 g de ketoprofeno, 2,0 g de hidroxipropil celulosa, 90,2 g de etanol, 0,2 g de aceite de lavanda, 1,0 g de octil metoxi cinamato, 1,0 g de ácido fenil bencimidazol sulfónico, Trometamol para alcanzar pH 5,4, 0,05 g de BHT, 3,0 g de pirrolidona, y el agua requerida para alcanzar 100 g. Preparación: Todos los componentes con excepción de la hidroxipropil celulosa se añadieron al etanol y se agitó suavemente hasta que una solución clara fue obtenida (30 minutos). La hidroxipropilcelulosa es entonces añadida y el producto se agita fuertemente durante 2 horas.

Ejemplos para la comparación

Ejemplo A

“PABA” solamente

40 g de etanol, 2,5 g de Ketoprofeno, 1,8 g de Carbomer 940, 0,05 g de BHA, 0,1 g de aceite de lavanda, 4,0 g de éster polietoxietilo del ácido 4-bis (polietoxi)-*para*-aminobenzoico, trietanolamina para alcanzar pH 6, y el agua requerida para alcanzar 100 g.

Ejemplo B

“OMC” solamente

40 g de etanol, 2,5 g de Ketoprofeno, 2,0 g de Garbomer 940, 0,05 g de BHA, 0,1 g de aceite de lavanda, 3,0 g de octil metoxi cinamato, 15,0 g de monometileter de dietilenglicol, 10,0 g de Cremophor RH40, trometamol para alcanzar pH 5, y el agua requerida para alcanzar 100 g.

Pruebas farmacológicas

Fotodegradación: después de la irradiación con una lámpara de xenón Schott WG320/1,5 mm, con 100 klux/h y 75 Wh/m. La Tabla 1 muestra los porcentajes de ketoprofeno degradado después de la irradiación durante una hora con aproximadamente 10 J/cm² en dos preparaciones de la presente invención, comparado con las formulaciones acorde a técnicas anteriores.

TABLA 1

Formulación	Degradación de ketoprofeno (%)
FR2804024 Ejemplo 1	40
FR2804024 Ejemplo 7	55
FR2804024 Ejemplo 8	60
Ejemplo 1 de esta invención	1,0
Ejemplo 2 de esta invención	2,5
Sistema con ketoprofeno/4-benzofenona/ácido ascórbico (JP60155111)	8

En la Tabla 2 se muestra el porcentaje de ketoprofeno que permanece después de la irradiación en las formulaciones protegidas con PABA o metoxi cinamato (OMC) a solas o en mezcla con el ácido fenil bencimidazol sulfónico (PBISS).

TABLA 2

Formulaciones	tiempo (min)				
	0	10	20	30	60
Ejemplo A	100	87,9	73,9	69,3	41,6
Ejemplo B	100	100	100	100	99,6
Ejemplo 2 de esta invención	100	99,9	100	100	99,9

15 Fototoxicidad

Una loción de sol comercialmente disponible con un factor de protección 8, que contiene un filtro UV de tipo inorgánico (TiO_2/ZnO), se aplicó sobre la piel de la espalda de dos grupos de 10 seres humanos saludables.

20 La formulación descrita en el Ejemplo 1 se aplica al primero de los grupos de 10 sujetos (grupo I), quién ya había sido tratado con 2 mg/cm de crema solar, en la espalda (piel tipo II). La formulación aplicada sobre la piel del segundo grupo de 10 sujetos (grupo II, piel tipo II) contenía todos los ingredientes del Ejemplo 1, excepto octil metoxi cinamato. Los sujetos pasados por la irradiación con una lámpara de xenón Schott WG320/1,5 mm, con 100 klux/h y 75 Wh/metros, en 5 dosis, y se examinaron después de 24 h. No se observó ningún enrojecimiento de la piel en el grupo I después de las 24 h; en el grupo II, la piel de 3 sujetos no se enrojeció, mientras 4 sujetos mostraron un ligero enrojecimiento y 3 presentaron un enrojecimiento medio de la piel.

Reacción foto-alérgica

30 Diferentes formulaciones que contienen ketoprofeno, un filtro UV, y posiblemente un agente para aumentar la permeabilidad a través de la piel es comparado con los respectivos placebos, y en todos los casos la fototoxicidad es examinada *in vitro* (test de respuesta rojo-neutral). La prueba fue dirigida de acuerdo con el procedimiento estándar COLIPA. En las pruebas realizadas, los placebos no mostraron en ningún caso fototoxicidad.

35 Con el uso de las formulaciones que contienen el principio activo, un antioxidante y como filtro UV, octil metoxi cinamato, y el ácido fenil benzoimidazol sulfónico, no se observó ningún efecto fototóxico. En el caso del uso de otros filtros UV (tales como 3-benzofenona, 4-benzofenona, derivados del ácido salicílico) las formulaciones eran en todos los casos fototóxicas incluso cuando el principio activo fue mantenido muy estable durante la irradiación.

40 En la Tabla 3, los resultados obtenidos con dos formulaciones descritas en los ejemplos son comparados con los resultados obtenidos con las formulaciones preparadas como se describen FR2804024 y JP60155111.

De estos resultados es posible deducir que las formulaciones con ketoprofeno/cinamato-ácido fenil bencimidazol sulfónico/BHT no conllevan reacciones foto-alérgicas.

TABLA 3

Formulación	Fototoxicidad
FR2804024 Ejemplo 2	+++
FR2804024 Ejemplo 4	+++
FR2804024 Ejemplo 9	++
Ejemplo 2 de esta invención	-
Ejemplo 3 de esta invención	-
Ejemplo B	++
Sistema con ketoprofeno/4-benzofenona/ ácido ascórbico (JP60155111)	++

Permeabilidad

La tabla 4 muestra los resultados sobre la permeabilidad a través de la piel humana de varias formulaciones, todas realizadas en comparación con formulaciones similares sin el filtro UV y el antioxidante.

TABLA 4

Formulación	Permeabilidad (en comparación a la formulación sin filtro UV)
FR2804024 Ejemplo 3	---
FR2804024 Ejemplo 5	---
FR2804024 Ejemplo 8	--
Ejemplo B	--
Ejemplo 2 de esta invención	++
Ejemplo 5 de esta invención	+++
Ejemplo 8 de esta invención	+++
Sistema con ketoprofeno/4-benzofenona/ α -tocoferol (JP60155111)	+

Referencias citadas en la descripción

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 9520387 A
- JP 60155111 B
- FR 2804024
- FR 280424

Literatura no relacionada con patentes citada en la descripción

- COZ, HRISTOPHE J. *et al. Contact Dermatitis*, 1989, vol. 38 (5), 245ff
- BOSCA, F. J. *Photochem. Photobiol.*, 1998, vol. 43 (3), 1ff
- *Photochem. Photobiol.*, 1989, vol. 50 (3), 359

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica que contiene:

- a) un agente antiinflamatorio no esterooidal seleccionado entre: ketoprofeno, como mezcla racémica, el isómero S(+) ketoprofeno, o mezclas de los dos isómeros de ketoprofeno; ambos han de ser considerados en forma de ácido libre y en forma de sal aceptable farmacéuticamente seleccionada entre el grupo de las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, trometamina, hidroxietilamina, di(hidroxietil)amina, tri(hidroxietil)amina, lisina, arginina o bien en forma de mezclas que constan de un ácido libre y su sal, seleccionada del grupo al que se hace referencia arriba;
- b) un derivado de ácido cinámico, como filtro UV, seleccionado entre el grupo: a) cinoxato, dietanolamina-*para*-metoxi cinamato; b) éster del ácido cinámico seleccionado en el grupo: éster de metilo, éster de etilo, éster de propilo, éster de isopropilo, éster de butilo, éster de isobutilo, éster de amilo, éster de isoamilo éster de hexilo, éster de heptilo, éster n-octilo y el éster 2-etil-hexilo, sustituido opcionalmente sobre el anillo aromático con uno o dos grupos seleccionados entre: hidroxilo, metoxi, etoxi y acetilamina;
- c) el ácido fenil bencimidazol-5-sulfónico como filtro UV adicional;
- d) un antioxidante, seleccionado en el grupo: butil hidroxi tolueno (BHT) y butil hidroxi anisol (BHA);

junto a excipientes farmacéuticamente aceptables.

2. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual el derivado de ácido cinámico empleado como filtro UV es el éster 2-etil hexilo del ácido 4-metoxi cinámico (octil metoxi cinamato).

3. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2, en la cual la concentración de ketoprofeno calculada como ácido libre, se extiende de un 2% del peso a un 5% del peso cuando es la forma de mezcla racémica o la mezcla de isómeros, y desde 1% del peso a 2,5% del peso cuando es el isómero S (+).

4. La composición farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la concentración de ketoprofeno, calculada como ácido libre, se extiende de 2,5% del peso a un 4% del peso cuando es la forma racémica, o de 1,25% del peso a 2% del peso cuando es el isómero S (+).

5. La composición farmacéutica tópica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la concentración de ketoprofeno, calculada como ácido libre, se extiende de 2,5% del peso a un 4% del peso cuando es la forma racémica, o de 1,25% del peso a 2,5% del peso cuando es el isómero S (+).

6. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a la reivindicación 2, en la cual la concentración del filtro UV octil metoxi cinamato se extiende de 0,5% del peso al 5% del peso.

7. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a la reivindicación 6, en la cual la concentración del filtro UV octil metoxi cinamato se extiende de 1% del peso a un 3% del peso.

8. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual la concentración del filtro UV ácido fenil bencimidazol-5-sulfónico se extiende de 0,5% del peso a un 5% del peso.

9. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a la reivindicación 8, en la cual la concentración del filtro UV el ácido fenil bencimidazol-5-sulfónico se extiende de un 1% del peso a un 3% del peso.

10. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a la reivindicación 1, en la cual el oxidante es butil hidroxi tolueno (BHT), y su concentración se extiende desde 0,01% del peso al 0,2% del peso.

11. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a la reivindicación 10, en la cual la concentración del antioxidante BHT se extiende desde 0,01% del peso a 0,06% del peso.

12. La composición farmacéutica tópica de acuerdo a las reivindicaciones de la 1 a la 11, en la cual el agente que incrementa la permeabilidad a través de la piel posiblemente usado es una sustancia seleccionada en el grupo: urea, pirrolidona, N-metil pirrolidina, decimetil sulfóxido, lauril sulfato de sodio y dimetil sulfóxido.

13. La composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 12, en la que el aceite de lavanda es usado como aroma.

14. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, en forma de cremas, geles, lociones, sprays o polvos, en cual el agente antiinflamatorio no esterooidal es protegido de la fotodegradación, y la composición no tiene efectos residuales fototóxicos y foto-alérgicos después de la aplicación sobre la piel.

ES 2 321 837 T3

15. La composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, la cual contiene del 2,5-4% del peso de keto-
profeno como mezcla de isómeros o de 1,25-2% del peso como isómero S(+) solo; 0,5-5% del peso de agente gelante;
1-3% del peso de un primer filtro UV (preferiblemente, un derivado de ácido cinámico); 1-3% del peso de un segundo
filtro UV (el ácido fenil bencimidazol sulfónico); 0-2% del peso de un preservante; 0-20% del peso de un agente que
5 incrementa la permeabilidad; 0,01-0,06% del peso de BHT; 0-0,1% de EDTA de sodio; 0-1% del peso de aromas; 20-
90% del peso de etanol; y agua tanto como se requiera para alcanzar el 100% del peso.

16. El uso de octil metoxi cinamato en combinación con el ácido 2-fenil bencimidazol-5-sulfónico y BHT para
la preparación de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento tópico de
10 enfermedades patológicas inflamatorias y dolor.

17. Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento tópico de dolor y de
la inflamación asociada a lesiones en tejidos blandos, torceduras y distorsiones, moretones, tendinitis, e inflamación
venosa.