



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015006790-5 B1



(22) Data do Depósito: 24/09/2013

(45) Data de Concessão: 31/05/2022

(54) Título: COMPOSIÇÃO TÓPICA E USO DE CETOPROFENO

(51) Int.Cl.: A61K 31/192; A61K 31/19; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/03/2013 US 13/826.706; 27/09/2012 US 61/706.163.

(73) Titular(es): ACHELIOS THERAPEUTICS, INC..

(72) Inventor(es): SERVET BUYUKTIMKIN; NADIR BUYUKTIMKIN; JAMES L. YEAGER.

(86) Pedido PCT: PCT US2013061403 de 24/09/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/052313 de 03/04/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/03/2015

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO TÓPICA E USO DE CETOPROFENO. Trata-se de uma composição tópica, especificamente, uma emulsão de óleo em água, composta de cetoprofeno e oxibenzona em um carreador tópico fisiologicamente aceitável. A composição é aplicada de modo tópico para aliviar a dor, especialmente, a dor associada à dor de cabeça de enxaqueca. A composição tem boa fotoestabilidade bem como estabilidade de congelamento/descongelamento.

"COMPOSIÇÃO TÓPICA E USO DE CETOPROFENO"CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Esta invenção refere-se geralmente a uma composição de analgésico tópico não irritante para o tratamento de dor tal como dor nociceptiva, dor inflamatória, dor patológica, bem como para o tratamento de dor de enxaqueca.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A dor é um sintoma principal em muitas condições médicas e pode interferir significativamente na qualidade de vida da pessoa e no funcionamento geral. Três categorias de dor são geralmente reconhecidas: dor nociceptiva que é causada pelo estímulo das fibras nervosas periféricas; dor inflamatória que está associada ao dano no tecido e à infiltração de células imunes; e dor patológica que é um estado de doença causado pelo dano ao sistema nervoso ou pela função anômala (dor disfuncional, como na fibromialgia, síndrome do intestino irritável, dor de cabeça do tipo tensão, etc.). A dor aguda é geralmente tratada com fármacos tais como analgésicos e anestésicos.

[003] Uma dor de cabeça de enxaqueca é um distúrbio crônico caracterizado por dores de cabeça moderadas a fortes e náuseas. Acredita-se que a mesma seja um distúrbio neurovascular. As enxaquecas tipicamente se apresentam com dores de cabeça fortes recorrentes associadas aos sintomas autônomos. A dor de cabeça de enxaqueca típica é unilateral, latejante e moderada a forte e pode ser agravada por meio de atividade física. O tratamento inicial é com analgésicos para dor de cabeça, um antiemético para náuseas e a prevenção de deflagradores. Inúmeros

analgésicos são eficazes para o tratamento de enxaquecas que incluem: fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs); paracetamol/acetaminofeno; e analgésicos simples combinados com cafeína.

[004] Os NSAIDs fornecem efeitos analgésicos e antipiréticos (que reduzem a febre) e, em maiores doses, efeitos anti-inflamatórios. O termo "não esteroidal" distingue esses fármacos dos esteroides, que, dentre uma ampla faixa de outros efeitos, têm uma ação anti-inflamatória e antidepressiva de eicosanoides similar. Como os analgésicos, os NSAIDs não são comuns no sentido em que são não narcóticos. NSAIDs são indicados geralmente para o tratamento de condições crônicas ou agudas em que a dor e a inflamação estão presentes. O uso abrangente dos NSAIDs tem significado que os efeitos adversos desses fármacos se tornaram cada vez mais predominantes. As duas reações de fármaco adversas principais associadas aos NSAIDs se referem aos efeitos gastrointestinais e efeitos renais dos agentes.

[005] Os NSAIDs podem ser classificados com base na sua estrutura química ou no mecanismo de ação. Os grupos de classificação de NSAID comum incluem: salicatos, derivados de ácido propiônico, derivados de ácido acético, derivados de ácido enólico, derivados de ácido fenâmico, inibidores de COX-2 seletivo e sulfonanilidas. NSAIDs dentro de um grupo tendem a ter tolerabilidade e características similares. Há pouca diferença na eficácia clínica entre os NSAIDs quando usados em doses equivalentes. Preferencialmente, as diferenças entre os compostos se referem geralmente aos regimes de dosagem, rota de

administração e perfil de tolerabilidade.

[006] O cetoprofeno é um derivado de ácido propiônico anti-inflamatório não esteroide. O mesmo tem atividade analgésica e anti-inflamatória potente. Convencionalmente, o cetoprofeno e outros fármacos relacionados foram administrados por via oral; no entanto, foram acompanhados pelos efeitos colaterais sistêmicos ou irritação gastrointestinal. A fim de reduzir esses efeitos colaterais, esses fármacos foram formulados como preparações transdérmicas. A permeabilidade da pele desses NSAIDs é conhecida por ser maior do que outros NSAIDs.

[007] Para minimizar as desvantagens anteriores, foram feitas tentativas para desenvolver as composições de cetoprofeno tópicas. Essas tentativas foram cumpridas com sucesso limitado devido aos problemas de estabilidade e fotossensibilidade bem como potencial de fotoalergia.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção fornece uma composição de NSAID tópica para aliviar a dor associada às condições, tal como dor de cabeça de enxaqueca, que é estável sob luz ultravioleta intensa (UV) bem como em condições de congelamento-descongelamento. A composição compreende cetoprofeno em um carreador fisiologicamente aceitável formulado em um creme tópico. A composição tem permeabilidade na pele relativamente alta, é química e fisicamente estável, bem como fotoestável.

[009] As composições que incorporam a presente invenção contêm, em uma base em peso, cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento de cetoprofeno, cerca de 0,01 a cerca de 1 por cento de um agente quelante, cerca de 0,15 a cerca de 1,5 por

cento de um homopolímero de ácido poliacrílico reticulado, cerca de 0,15 a cerca de 1,5 por cento de um interpolímero de ácido poliacrílico reticulado, cerca de 2,5 a cerca de 6 por cento de oxibenzona, cerca de 0,25 a cerca de 2,5 por cento de um agente emulsificante, cerca de 5 a cerca de 15 por cento de um alquilenol glicol miscível em água, cerca de 10 a cerca de 30 por cento de um alanol C₂ a C₃, cerca de 0,5 a cerca de 2,5 por cento de um conservante de cosmético, cerca de 0,02 a cerca de 2 por cento de um antioxidante, cerca de 0,001 a cerca de 0,1 por cento de um emoliente, um modificador de pH em uma quantidade suficiente para manter um valor de pH na faixa de cerca de 4,5 a cerca de 6 e a água restante.

[010] O valor de pH das composições anteriores está na faixa de cerca de 4,5 a cerca de 6, preferencialmente, cerca de 5. A quantidade total dos glicóis e álcoois polihídricos e álcoois mono-hídricos presente não excede cerca de 35 por cento em peso.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[011] O arquivo do pedido ou da patente contém desenhos feitos com cor. As cópias dessa patente ou pedido de patente com desenhos coloridos serão fornecidas pelo Escritório de Patente e Marca Registrada mediante a solicitação e o pagamento da taxa necessária.

[012] Nos desenhos:

[013] A Figura 1 é um histograma que mostra a quantidade permeada do cetoprofeno permeado duas horas e quatro horas após a aplicação de composições mostradas na Tabela 2.

[014] A Figura 2 é um histograma que mostra a

quantidade de cetoprofeno permeado duas horas, quatro horas e 22 horas após a aplicação das composições mostradas na Tabela 2.

[015] A Figura 3 é um histograma que mostra uma quantidade de cetoprofeno permeado duas horas, quatro horas e 22 horas após a aplicação das composições mostradas na Tabela 3.

[016] A Figura 4 é um histograma que mostra uma quantidade de cetoprofeno permeado duas horas, quatro horas e 22 horas após a aplicação das composições mostradas na Tabela 4.

[017] A Figura 5 é um histograma que mostra uma quantidade de cetoprofeno permeado duas horas, quatro horas e 22 horas após a aplicação das composições mostradas na Tabela 5.

[018] A Figura 6 é um histograma que mostra uma quantidade de cetoprofeno permeado duas horas, quatro horas e 22 horas após a aplicação das composições mostradas na Tabela 6.

[019] A Figura 7 é um histograma que mostra uma quantidade de cetoprofeno permeado duas horas, quatro horas e 22 horas após a aplicação das composições mostradas na Tabela 7.

[020] A Figura 8 é um histograma que mostra uma quantidade de cetoprofeno permeado duas horas, quatro horas e 22 horas após a aplicação das composições mostradas na Tabela 8.

[021] A Figura 9 é um histograma que mostra o comportamento de congelamento-descongelamento das composições identificadas na Tabela 9.

[022] A Figura 10 é um histograma que mostra o comportamento de congelamento-descongelamento das composições identificadas na Tabela 10.

[023] A Figura 11 é um histograma que mostra o comportamento de congelamento-descongelamento das composições identificadas na Tabela 11.

[024] A Figura 12 é um histograma que mostra o comportamento de congelamento-descongelamento das composições identificadas na Tabela 12.

[025] A Figura 13 é um histograma que mostra o comportamento de congelamento-descongelamento das composições identificadas na Tabela 13.

[026] A Figura 14 é um histograma que mostra o comportamento de congelamento-descongelamento das composições identificadas na Tabela 14.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERENCIAIS

[027] A composição da presente invenção é uma emulsão de óleo em água que compreende o cetoprofeno de ingrediente ativo em uma quantidade na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em peso, preferencialmente cerca de 10 por cento em peso. A emulsão de óleo em água é um líquido viscoso ou semissólido que tem uma consistência similar a creme. A viscosidade pode variar dentro de uma faixa relativamente ampla, geralmente, cerca de 2 Pa.s (2.000 centipoises) a cerca de 60 Pa.s (60.000 centipoises).

[028] O cetoprofeno, de fórmula molecular $C_{16}H_{14}O_3$, é um dentre uma classe de ácidos propiônicos de NSAIDs com efeitos tanto analgésicos quanto antipiréticos. O mesmo atua inibindo-se a produção do corpo de prostaglandina. O cetoprofeno inibe a reversibilidade das enzimas 1- ou 2-

ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), que por sua vez, diminuem a produção de precursores de prostaglandina pró-inflamatória.

[029] O edetado dissódico também é conhecido como o sal dissódico do ácido etilenodiaminatetra-acético (EDTA). O EDTA está disponível em diversas formas de sal, notavelmente EDTA de dissódio e EDTA de dissódio de cálcio. O EDTA é usado principalmente para isolar os íons de metal em solução aquosa. Em produtos de cuidados pessoais, o mesmo é adicionado aos cosméticos para aprimorar a estabilidade do mesmo em relação ao ar. O mesmo atua como um agente quelante que ajuda a ligar os radicais livres e impurezas na presente composição.

[030] Os polímeros de ácido poliacrílico reticulados presentes servem como espessantes e também fornecem estabilidade de congelamento-descongelamento para a composição. Um homopolímero de ácido poliacrílico reticulado adequado para as finalidades presentes é um polímero de alto peso molecular do ácido acrílico reticulado com éteres polialquênílicos de açúcar ou poliálcoois tais como alilsacarose, alilpentaeritritol, etc., tal como Carbopol® 980 NF e similares. Carbopol® 980 NF é comercialmente disponível a partir de Lubrizol Advanced Materials, Inc., Cleveland, Ohio, EUA. Um interpolímero de ácido poliacrílico reticulado adequado para as finalidades presentes é um copolímero de alto peso molecular de ácido acrílico e metacrilatos de C₁-C₂₄-alquila reticulados com éteres polialquênílicos de açúcares ou poliálcoois que contêm um polímero heterólogo, por exemplo, um copolímero em bloco de polietilenoglicol e uma cadeia

longa, por exemplo, ésteres de ácido C₁-C₂₄-alquílicos, tal como Carbopol® Ultrez 10 NF e similares. Carbopol® Ultrez 10 NF é comercialmente disponível como Lubrizol Advanced Materials, Inc., Cleveland, Ohio, EUA. Para estabilidade de congelamento-descongelamento máxima, a razão em peso de interpolímero-homopolímero na composição é cerca de 2,5:1.

[031] O óleo de rícino hidrogenado PEG-40 é um derivado de polietilenoglicol do óleo de rícino. Na presente composição, o mesmo atua como um agente emulsificante. Também auxilia a dissolução dos ingredientes em um solvente no qual os mesmos não se dissolveriam normalmente.

[032] A vitamina E se refere a um grupo de oito compostos solúveis em gordura que incluem tanto tocoferóis quanto tocotrienóis. A vitamina E tem muitas funções biológicas; a em que a função antioxidante é a mais importante e melhor conhecida. A mesma atua tal como nas presentes composições.

[033] Os glicóis de alquilenos miscíveis em água adequados são os álcoois poli-hídricos tal como glicerol, dipropilenoglicol, polietilenoglicol, carbonato de propileno, propilenoglicol, butilenoglicol, pentilenoglicol, hexilenoglicol e similares. O propilenoglicol é o alquilenoglicol miscível em água preferencial.

[034] O propilenoglicol é um líquido viscoso, limpo, quase inodoro e sem cor. O propilenoglicol atua como um solvente e antimicrobiano na presente formulação. O ponto de congelamento de água é reduzido quando misturado com propilenoglicol devido ao aumento da possibilidade de ligação de hidrogênio.

[035] Os álcoois de alcanol mono-hídricos adequados são os alcanóis C_2 e C_3 tal como etanol, propanol, isopropanol e similares. O álcool isopropílico é o álcool preferencial.

[036] Álcool isopropílico é um composto químico, inflamável e sem cor. O mesmo é miscível em água, álcool, éter e clorofórmio. O álcool isopropílico se dissolve em uma ampla faixa de compostos não polares. O mesmo também evapora rapidamente e é relativamente não tóxico, em comparação aos solventes alternativos. Na presente composição, o álcool isopropílico atua como um solvente e intensificador de permeação.

[037] Os emolientes adequados são miristato de isopropila, palmitato de isopropila, lanolina e similares. O miristato de isopropila é o emoliente preferencial.

[038] Miristato de isopropila atua como um solvente, estabilizador, bem como um emoliente na presente composição.

[039] Os conservantes de cosméticos adequados são os parabenos tais como metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, derivados de fenol tais como fenoxietanol, álcool benzílico e similares. O álcool benzílico é o conservante preferencial.

[040] Álcool benzílico é parcialmente solúvel em água e completamente miscível em álcoois e éter dietílico. O álcool benzílico atua como um conservante bacteriostático nas presentes composições.

[041] Oxibenzona, de fórmula molecular $C_{14}H_{12}O_3$, absorve a radiação UVB e UVA (ultravioleta). A mesma forma cristais incolores que são prontamente solúveis na maioria dos solventes orgânicos e contribuem para a fotoestabilidade da

composição.

[042] Hidroxitolueno Butilado (BHT) é um composto orgânico lipofílico, derivado quimicamente do fenol. O mesmo atua como um composto antioxidante e antimicrobiano na presente formulação.

[043] Trietanolamina é um composto orgânico que é tanto uma amina terciária quanto um triol. Similar a outras aminas, a trietanolamina é uma base forte e funciona como um modificador de pH na presente composição. A trietanolamina é usada principalmente como um emulsificador e tensoativo. A trietanolamina neutraliza ácidos graxos, ajusta e suaviza o pH, e solubiliza os óleos e outros ingredientes que não são completamente solúveis em água.

[044] Os álcoois presentes nas composições contribuem para a permeação de pele; no entanto, a concentração de álcool total não deveria exceder 30% p/p para manter a permeação de pele máxima. A concentração total de propileno glicol não deveria exceder 10% p/p para evitar um efeito negativo na permeação e estabilidade física.

[045] Opcionalmente, uma proteína derivada de planta, tais como proteína de soja e similares, ou uma proteína derivada de animal tal como albumina sérica bovina (BSA), e similares, pode ser adicionada às presentes composições como intensificadores de solubilidade, se desejado.

[046] A Tabela 1 lista os componentes das composições preferenciais que contêm um cetoprofeno de 10 por cento em peso, cetoprofeno de 5 por cento em peso e cetoprofeno de 0,5 por cento em peso.

Tabela 1

Componente	p/p %
------------	-------

Cetoprofeno, USP	10	5	0,5
Dissódio EDTA, USP	0,05	0,05	0,05
Água purificada, USP	q.s	q.s	q.s
Carbopol® 980, NF	0,5	0,5	0,5
Carbopol® Ultrez 10, NF	1,25	1,25	1,25
PEG-40 óleo de rícino hidrogenado, NF	0,5	0,5	0,5
Vitamina e USP	0,05	0,05	0,05
Álcool etílico USP, anidro	10	10	10
Propilenoglicol, USP	10	10	10
Isopropanol, USP	9	10	10
Miristato de isopropila, USP	3	3	3
Álcool benzílico, NF	1	1	1
Oxibenzona, USP	5	5	5
Hidroxitolueno butilado, NF	1	1	1
Trietanolamina	1,5	1,5	1,5
pH	5	5	5

[047] As composições preferenciais têm permeação na pele relativamente alta dentro das primeiras 2 horas e excelente permeação contínua por até 22 horas.

[048] A presente invenção é ilustrada pelos dados experimentais a seguir:

I. MATERIAIS E MÉTODOS

1. Materiais

[049] O cetoprofeno foi obtido junto à Boehringer-Ingelheim.

[050] Todos os outros materiais foram obtidos a partir de vários alojamentos de instalações para fornecimento de produtos químicos.

2. Métodos analíticos de hplc para ensaio de creme e estudos de permeação

Condições cromatográficas:

[051] Um sistema de HPLC de fase inversa isocrática foi usado para determinar a estabilidade e a fotoestabilidade das formulações de cetoprofeno. O instrumento de HPLC foi Agilent 1100. A coluna de NovaPak[®] 4,6 x 300 mm C18 do Waters foi usada. A fase móvel consistiu em uma mistura de tampão de ácido fórmico (0,025 M) ajustado ao pH 2,3 com ácido clorídrico e acetonitrila (50:50). A taxa de fluxo foi 1,0 ml/min. A detecção foi concluída a 220 nm e 254 nm. O volume de injeção foi configurado a 25 µl. Sob essas condições, os tempos de retenção de cetoprofeno e oxibenzona foram aproximadamente 5 minutos e 13 minutos, respectivamente. As faixas de concentração para as curvas de calibração de cetoprofeno e oxibenzona foram 7 a 210 µg/ml e 120 a 480 µg/ml, respectivamente. O tempo de execução para as amostras foi de 20 minutos.

Preparação de amostra:

[052] Para os estudos de estabilidade, aproximadamente 75 ou 50 mg da amostra para as composições que contêm 5% e 10% de cetoprofeno, respectivamente, foi pesado diretamente em 25 ml de balões volumétricos. Aproximadamente 20 ml da fase móvel foram adicionados a cada balão, então, agitados em vórtice por 3 minutos, preenchidos em volume com a fase móvel e bem agitados.

[053] Para estudos de fotoestabilidade, aproximadamente 150 mg da amostra foram pesados no cadinho de porcelana que foi espelhado uniformemente em toda a parte inferior do vaso. Os cadinhos foram passados sob um sistema de cura de UV (Cura UV de fusão LC6B com H Lamp, Fusion Systems, Rockville, MD) em uma esteira transportadora por 5 min. Que se movia em uma velocidade de 7 a 8 passes por minuto. A

intensidade da luz UV foi medida com uso de um iluminômetro digital (Modelo YF-1065F) cujo valor variou de forma consistente de 250 a 300 pés-vela (23,3 a 27,9 lux). Em comparação, a intensidade da luz no laboratório foi apenas 2 a 3 pés-vela (0,186 a 0,289 lux). A composição no cadinho foi, então, lavada 5 vezes com a fase móvel em béqueres de 150 ml e transferida para balões volumétricos de 50 ml com lavagens triplicadas. Os balões foram agitados em vórtice por 3 minutos, preenchidos em volume com a fase móvel e bem agitados. As amostras diluídas foram centrifugadas por 10 minutos antes de preencher os frascos de HPLC para análise.

3. Metodologia para examinar a permeação de cetoprofeno

[054] A pele de cadáver dermatomizada (Science Care, Aurora, CO) foi usada sem tratamento adicional. A pele suína (Lampire Biological Laboratories, Pipersvie, PA, EUA) foi dermatomizada para a espessura padrão. Os estudos de permeação foram realizados com uso de células de Franz modificadas com uma área de superfície de pele de membrana exposta de aproximadamente 1,3 cm² a 37°C com tempos de amostragem a 2,4, e 22 horas e examinados por HPLC. Cada célula de Franz recebeu uma alíquota pequena de amostra de creme de aproximadamente 100 mg, levemente espalhada na superfície de pele de membrana com uso de um bastão de vidro e coberta com um disco de cobertura para evitar a perda de umidade. A fase de receptor continha tampão de fosfato de pH 7,4.

4. Metodologia para examinar a fotodegradação de cetoprofeno e oxibenzona

[055] As preparações foram expostas a uma fonte de luz UV de intensidade ultra alta (~300 lux) por 5 minutos ou 10

minutos. Nesse nível de exposição, a pele humana queimaria facilmente. As alíquotas do creme exposto foram examinadas para o teor de cetoprofeno e oxibenzona com uso do procedimento de HPLC descrito acima.

5. Metodologia para examinar a estabilidade de congelamento/descongelamento

[056] As amostras foram armazenadas a 0°C por 24 horas seguido pelo descongelamento a 25°C por 24 horas. As amostras foram observadas para a separação de fases após cada ciclo. Para cada amostra, cinco ciclos foram examinados.

Estudos de pesquisa de formulação - permeação de cetoprofeno

1. Uma série de estudos foi conduzida para encontrar um espessante(s) de polímero estabilizante aceitável(is) e encontrar os níveis máximos desses polímeros que minimizariam a falha de congelamento/descongelamento. Esses estudos são apresentados abaixo.

a. O efeito dos polímeros selecionados: Carbopol® 980; Carbopol® Ultrez 10 e Carbopol® Ultrez 20 e combinações dos mesmos na permeação de cetoprofeno através da pele de cadáver humano.

TABELA 2

Composição (% p/p)

Ingrediente	Controle	MRL-A	MRL-B	MRL-C	MRL-D
Cetoprofeno	5	5	5	5	5
Carbopol ® Ultrez NF		1,75		0,75	
Carbopol ® Ultrez 20			1,75		0,75
Carbopol ® Ultrez 980	1,5			1	1
Água deionizada	58,73	52,15	52,15	52,15	52,15

Dissódio EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Metilparabeno, NF	0,2	0	0	0	0
Propilparabeno, NF	0,02	0	0	0	0
Propilenoglicol		10	10	10	10
Isopropanol		10	10	10	10
Cremonfor 40 ¹		0,5	0,5	0,5	0,5
Oxibenzona		5	5	5	5
BHT		1	1	1	1
Vitamina E		0,05	0,05	0,05	0,05
Miristato de Isopropila	3	3	3	3	3
Álcool etílico USP, anidro	30	10	10	10	10
Trietanolamina, NF	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

¹ PEG-40, óleo de rícino hidrogenado, NF.

[057] Todas as preparações anteriores mostraram a permeação similar. Os resultados observados são mostrados nas Figuras 1 e 2.

b. O efeito de Carbopol[®] Ultrez 10 sozinho no nível de 1,75% p/p da permeação de cetoprofeno através da pele de cadáver humano.

TABELA 3

Composição (% p/p)

Ingrediente	Controle	MRL-E
Cetoprofeno	5	10
Carbopol [®] Ultrez 10NF		1,75
Carbopol [®] 980	1,5	
Água deionizada	58,73	47,15
Metilparabeno	0,2	
Propilparabeno	0,02	
Dissódio EDTA	0,05	0,05
Propilenoglicol		10
Isopropanol		9
Cremonfor 40 ¹		0,5

Álcool benzílico		1
Oxibenzona		5
BHT		1
Vitamina E		0,05
Miristato de Isopropila	3	3
Álcool etílico USP, anidro	30	10
Trietanolamina, NF	1,5	1,5

¹ PEG-40 óleo de rícino hidrogenado, NF.

[058] A composição anterior que contém Ultrez 10 sozinho no nível de 1,75% exibiu permeação aprimorada após 4 horas e 22 horas. Os resultados observados são mostrados na Figura 3.

c. Uma avaliação de combinações de Carbopol[®] Ultrez 10 e Carbopol[®] 980 na permeação de cetoprofeno através da pele suína.

TABELA 4

Composição (% p/p)

Ingrediente	Controle	MRL- F	MRL- G	MRL- H
Cetoprofeno	5	10	10	10
Carbopol [®] Ultrez 10 NF		0,25	0,75	0,5
Carbopol [®] 980	1,5	1,5	1	1,25
Água deionizada	58,73	46,15	46,15	46,15
Dissódio EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilenoglicol		10	10	10
Isopropanol		10	10	10
Cremonfor 40 ¹		0,5	0,5	0,5
Álcool benzílico		1	1	1
Oxibenzona		5	5	5
Metilparabeno	0,2			
Propilparabeno	0,02			
BHT		1	1	1
Vitamina E		0,05	0,05	0,05
Miristato de	3	3	3	3

Isopropila				
Álcool etílico USP, anidro	30	10	10	10
Trietanolamina, NF	1,5	1,5	1,5	1,5

¹ PEG-40 óleo de rícino hidrogenado.

[059] As combinações de Carbopol® Ultrez 10 e Carbopol® 980 mostraram a permeação aprimorada em comparação à formulação de controle. A razão dos dois polímeros é importante para a otimização da permeação de cetoprofeno. Os resultados observados são mostrados na Figura 4.

d. Permeação de cetoprofeno a partir de lotes maiores (kg) com uso de Carbopol® 980/Carbopol® Ultrez 10 de razão de 1%/0,75%.

Tabela 5

Composição (% p/p)

Ingrediente	MRL-I	MRL-J	MRL- K
Cetoprofeno	0	5	10
Carbopol® 980	1	1	1
Carbopol® Ultrez 10 NF	0,75	0,75	0,75
Água deionizada	57,198	52,198	47,198
Dissódio EDTA	0,05	0,05	0,05
Propilenoglicol	10	10	10
Isopropanol	9	9	9
Álcool benzílico	1	1	1
Cremonfor 40 ¹	0,5	0,5	0,5
Oxibenzona	5	5	5
BHT	1	1	1
Vitamina E	0,002	0,002	0,002
Miristato de Isopropila	3	3	3
Álcool etílico USP, anidro	10	10	10
Trietanolamina, NF	1,5	1,5	1,5

¹ PEG-40 óleo de rícino hidrogenado.

[060] Os 10% de creme têm maior permeação de cetoprofeno em todos os pontos no tempo. Os resultados observados são mostrados na Figura 5.

e. Avaliação do efeito das razões de Carbopol® Ultrez 10/Carbopol® 980 na permeação de cetoprofeno (100 gramas por lotes).

TABELA 6

Composição (% p/p)

Ingrediente	Controle	MRL- L	MRL- M
Cetoprofeno	5	10	10
Carbopol® Ultrez 10 NF		1,25	1,5
Carbopol® 980	1,5	0,5	0,25
Água deionizada	58,73	46,15	46,15
Dissódio EDTA	0,05	0,05	0,05
Propilenoglicol		10	10
Isopropanol		10	10
Cremofor 40 ¹		0,5	0,5
Metilparabeno	0,2		
Propilparabeno	0,02		
Álcool benzílico		1	1
Oxibenzona		5	5
BHT		1	1
Vitamina E		0,05	0,05
Miristato de Isopropila	3	3	3
Álcool etílico USP, anidro	30	10	10
Trietanolamina, NF	1,5	1,5	1,5

¹ PEG-40 óleo de rícino hidrogenado.

[061] A boa preparação foi alcançada com todas as preparações. Os dados mostram que quantidades relativamente maiores de Carbopol® Ultrez 10 resultam na permeação de cetoprofeno relativamente maior. Os resultados observados

são mostrados na Figura 6.

[062] A aparência cosmética das composições de Carbopol® Ultrez 10 também aprimora com as quantidades maiores do polímero presente.

f. Permeação de cetoprofeno de 1 kg por lotes feitos com Carbopol® Ultrez 10/Carbopol® 980 de razão de 1,25%/0,5%.

TABELA 7

Composição (% p/p)

Ingrediente	Controle	MRL-N	MRL-O
Cetoprofeno	5	10	10
Carbopol® Ultrez 10 NF		1,25	1,25
Carbopol® 980	1,5	0,5	0,5
Água deionizada	58,73	51,15	46,15
Dissódio EDTA	0,05	0,05	0,05
Propilenoglicol		10	10
Isopropanol		10	10
Cremonfor 40 ¹		0,5	0,5
Álcool benzílico		1	1
Metilparabeno	0,2		
Propilparabeno	0,02		
Oxibenzona		5	5
BHT		1	1
Vitamina E		0,05	0,05
Miristato de Isopropila	3	3	3
Álcool etílico USP, anidro	30	10	10
Trietanolamina, NF	1,5	1,5	1,5

¹ PEG 40 óleo de rícino hidrogenado.

[063] Os resultados de permeação são mostrados na Figura 7.

g. Avaliação do efeito de Carbopol® 980 e Carbopol®

Ultrez 10 da permeação do cetoprofeno através da pele suína.

TABELA 8

Composição (% p/p)

Ingrediente	Controle	MRL- P	MRL- Q	MRL-R
Cetoprofeno	5	10	10	10
Carbopol® Ultrez 10 NF		1,25	1,25	1,25
Carbopol® 980	1,5	0,75	0,5	0,75
Água deionizada	58,73	45,9	41,15	40,9
Dissódio EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
Propilenoglicol		10	10	10
Isopropanol		10	10	10
Cremonfor 40 ¹		0,5	0,5	0,5
Álcool benzílico		1	1	1
Metilparabeno	0,2			
Propilparabeno	0,02			
Oxibenzona		5	5	5
BHT		1	1	1
Vitamina E		0,05	0,05	0,05
Miristato de Isopropila	3	3	3	3
Álcool etílico USP, anidro	30	10	10	15
Trietanolamina, NF	1,5	1,5	1,5	1,5

¹ PEG 40 para óleo de rícino hidrogenado.

[064] Os resultados de permeação são mostrados na Figura 8. Os resultados indicam que a combinação de um interpolímero de ácido poliacrílico reticulado e um homopolímero de ácido poliacrílico reticulado fornece a permeação aprimorada de cetoprofeno conforme comparado ao homopolímero apenas como o agente espessante.

II. ESTABILIDADE DE CONGELAMENTO/DESCONGELAMENTO.

1. Estudo de estabilidade de

congelamento/descongelamento foi conduzido nas composições que contêm diferentes razões de carbopol® 980 para carbopol® ultrez 10.

a. Congelamento-Descongelamento resulta em composições que contêm apenas Carbopol® 980.

TABELA 9

Composição (% p/p)

	Cetoprofeno	Oxibenzona	BSA (Soro)	Polímero
MRL-S	2,5	Sim	Não	Carbopol® 980
Controle	5	Não	Não	Carbopol® 980
MRL-T	5	Sim	Sim	Carbopol® 980
MRL-U	5	Não	Não	Carbopol® 980
MRL-V	10	Não	Não	Carbopol® 980
MRL-W	5	Sim	Soro	Carbopol® 980

[065] Os resultados são mostrados na Figura 9. Após três ciclos de congelamento/descongelamento, todas as preparações exibiram alguma separação de fases.

b. Resultados de Congelamento-Descongelamento das composições que contêm 5% p/p de cetoprofeno e várias razões de Carbopol® Ultrez 10/Carbopol® 980 e uma formulação que contém 10% de cetoprofeno.

TABELA 10

Composição (% p/p) (lotes de 100 g)

	Cetoprofeno	Oxibenzona	BSA (Soro)	Polímero
MRL-A	5	Sim	Não	Ultrez 10
MRL-B	5	Sim	Não	Ultrez 20
MRL-C	5	Sim	Não	Carbopol® 980=1, Ultrez 10=0,75
MRL-D	5	Sim	Não	Carbopol® 980=1, Ultrez 20=0,75

MRL-F	10	Sim	Não	Carbopol® 980=1,5, Ultrez 10=0,25
-------	----	-----	-----	---

[066] Carbopol® Ultrez 10 e combinações do mesmo com Carbopol® 980 mostraram alguma resistência à separação de fases. Com a composição de 10% de cetoprofeno que contém 0,25% de Carbopol® Ultrez 10, observou-se a separação de fases após 3 ciclos. Os resultados são mostrados na Figura 10.

c. Resultados de Congelamento-Descongelamento das formulações que contêm 10% p/p de cetoprofeno e tanto Carbopol® 980 em 1,75% quanto Carbopol® 980 em 1,5% mais Carbopol® Ultrez 10 em 0,25% e uma formulação que contém 0% de cetoprofeno (fórmula de controle).

TABELA 11

Composição (% p/p) (lotes de 1 kg)

	Cetoprofeno	Oxibenzona	BSA (Soro)	Polímero
MRL-x	10	5	Não	Carbopol® 980=1,75,
MRL-Y	0	5	Não	Carbopol® 980=1,5, Carbopol® Ultrez 10 =0,25,
MRL-E	10	5	Não	Carbopol® Ultrez 10 =1,75,

[067] As composições de controle não mostraram nenhum vazamento após 5 ciclos. Apenas a composição de Carbopol® Ultrez 10 e a composição de Carbopol® 980 falharam após dois ciclos. Apenas a composição de Carbopol® Ultrez 10 tinha uma aparência melhor do que a composição de Carbopol® 980. Os resultados são mostrados na Figura 11.

d. Resultados de Congelamento-Descongelação das formulações que contêm 10% p/p de cetoprofeno e várias razões de Carbopol® 980 e Carbopol® Ultrez 10.

TABELA 12

Composição (% p/p) (lotes de 100 g)

	Cetoprofeno	Oxibenzona	BSA	Polímero
MRL-E	10	5	Não	Ultrez 10=1,75
MRL-G	10	5	Não	Carbopol® 980=1,0, Ultrez 10=0,75
MRL-H	10	5	Não	Carbopol® 980=1,25, Ultrez 10=0,5
MRL-K	10	5	Não	Carbopol® 980=1, Ultrez 10=0,75

[068] As composições com razões em peso de interpolímero/homopolímero relativamente inferiores exibiram maior separação de fases. Os resultados são mostrados na Figura 12.

e. Resultados de Congelamento-Descongelação das composições que contêm 10% p/p de cetoprofeno, Carbopol® 980 e Carbopol® Ultrez 10, mas com teor de Carbopol® 980 inferior.

TABELA 13

Composição (% p/p) (lotes de 100 g)

	Cetoprofeno	Oxibenzona	BSA	Polímero
MRL-Z	10	5	Não	Carbopol® 980=0,75, Ultrez 10=1,0
MRL-L	10	5	Não	Carbopol® 980=0,5, Ultrez 10=1,25
MRL-M	10	5	Não	Carbopol® 980=0,25, Ultrez 10=1,5

[069] Nenhuma separação de fases foi observada na razão em peso de interpolímero/homopolímero de 2,5:1 após cinco ciclos de congelamento/descongelamento. Os resultados são mostrados na Figura 13.

f. Resultados de Congelamento-Descongelamento das composições que contêm 10% p/p de cetoprofeno e várias razões para Carbopol® 980/Ultrez 10, mas com quantidades inferiores de álcool.

TABELA 14

Composição (% p/p)

	Cetoprofeno	Oxibenzona	BSA	Polímero
MRL-AA	10	5	Não	Carbopol® 980=0,5, Carbopol® Ultrez 10 =1,5, EtOH=10
MRL-P	10	5	Não	Carbopol® 980=0,75, Carbopol® Ultrez 10 =1,25, EtOH=10
MRL-AB	10	5	Não	Carbopol® 980=0,5, Carbopol® Ultrez 10 =1,25, Álcoois=8+8+8
MRL-Q	10	5	Não	Carbopol® 980=0,5, Carbopol® Ultrez 10 =1,25, EtOH=15
MRL-R	10	5	Não	Carbopol® 980=0,75, Carbopol® Ultrez 10 =1,25, EtOH=15

[070] Os níveis de polímero maior e os vários níveis de álcool exibiram a separação de fases nos estudos de congelamento/descongelamento, embora pareçam esteticamente atraentes em condições normais de temperatura ambiente. A maioria das formulações resistentes de

congelamento/descongelamento desse grupo continha 1,25% de Carbopol® Ultrez 10, 0,75% de Carbopol® 980 e 15% de etanol. Os resultados são mostrados na Figura 14.

III. ESTABILIDADE DAS COMPOSIÇÕES

1. Estabilidade de 3 meses - 5% p/p cetoprofeno - 1 kg por lote

TABELA 15

Composição (% p/p)

Ingrediente	MRL-U
Cetoprofeno	5
Carbopol® 980 NF	2
Água deionizada	57,23
Dissódio EDTA	0,05
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,02
Miristato de isopropila, NF	5
Álcool etílico, USP anidro	28,5
Trietanolamina	2

Estabilidade a 25 °C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	5	105,57	3,17
1 mês	25	5	112,18	1,79
2 meses	25	5	106,15	2,74
3 meses	25	5	108,75	2,83

Estabilidade a 40 °C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	5	105,57	3,17
1 mês	40	5	112,71	4,61

2 meses	40	5	110,2	2,01
3 meses	40	5	102,77	4,19

Fotoestabilidade a 25°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h/ Fotoestabilidade	25	5	64,99	2,82
1 m/ Fotoestabilidade	25	5	78,35	2,15
2 m/ Fotoestabilidade	25	5	64,66	1,59
3 m/ Fotoestabilidade	25	5	81,02	0,59

Fotoestabilidade a 40°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h/ Fotoestabilidade	25	5	64,99	2,82
1 m/ Fotoestabilidade	40	5	58,17	2,02
2 m/ Fotoestabilidade	40	5	56,08	2,26
3 m/ Fotoestabilidade	40	5	62,62	0,81

[071] Essa composição, sem oxibenzona, é física e quimicamente estável por até 3 meses a 40°C; no entanto, não é fotoestável.

2. Estabilidade de 3 meses - 10% p/p de cetoprofeno - 1

kg por lote

TABELA 16

Composição (% p/p)

Ingrediente	MRL-U
Cetoprofeno	10
Carbopol® 980 NF	2
Água deionizada	52,23
Dissódio EDTA	0,05
Metilparabeno	0,2
Propilparabeno	0,02
Miristato de isopropila, NF	5
Álcool etílico, USP anidro	28,5
Trietanolamina	2

Estabilidade a 25°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	10	100,06	2,97
1 mês	25	10	107,96	2,43
2 meses	25	10	106,06	0,54
3 meses	25	10	108,23	1,56

Estabilidade a 40°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	10	100,06	2,97
1 mês	40	10	102,07	4,69
2 meses	40	10	96,29	15,03
3 meses	40	10	92,15	9,83

Fotoestabilidade a 25°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h/ Fotoestabi- lidade	25	10	69,58	1,31

1 m/ Fotoestabi- lidade	25	10	87,39	2,69
2 m/ Fotoestabi- lidade	25	10	73,46	0,9
3 m/ Fotoestabi- lidade	25	10	94,87	1,49

Fotoestabilidade a 40°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h/ Fotoestabi- lidade	25	10	69,58	1,31
1 m/ Fotoestabi- lidade	40	10	63,8	3,08
2 m/ Fotoestabi- lidade	40	10	57,79	1,99
3 m/ Fotoestabi- lidade	40	10	56,15	7,98

[072] A composição que contém 10% de cetoprofeno, sem oxibenzona e antioxidantes, mostra aproximadamente 8% de degradação de cetoprofeno após 3 meses, a 40°C, e a fotodegradação significativa em todos os pontos no tempo.

Estabilidade de 3 meses - 5% p/p de cetoprofeno com 5% de oxibenzona e 2% de bsa.

TABELA 17

Composição (% p/p)

Ingrediente	MRL-T
Cetoprofeno	5
Carbopol® 980 NF	1,75
Água deionizada	49,48

Dissódio EDTA	0,05
Metilparabeno, NF	0,2
Propilparabeno, NF	0,02
Propilenoglicol	10
Isopropanol	10
Creμοfor 40 ¹	0,5
Albumina Sérica Bovina	2
Oxibenzona	5
BHT	1
Vitamina E	0,5
Miristato de Isopropila	3
Álcool etílico USP, anidro	10
Trietanolamina, NF	1,5

¹Peg-40 para Óleo de rícino hidrogenado.

Estabilidade a 25°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão	Oxibenzona	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	5	106,58	3,85	5	102,85	3,35
1 mês	25	5	106,41	2,65	5	103,85	2,66
2 meses	25	5	103,89	1,77	5	103,25	0,78
3 meses	25	5	101,06	1,24	5	100,69	2,09

Estabilidade a 40°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão	Oxibenzona	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	5	106,58	3,85	5	102,85	3,35
1 mês	40	5	108,84	1,7	5	108,95	3,38
2 meses	40	5	105,00	1,27	5	107,25	0,78
3 meses	40	5	93,38	0,86	5	105,67	0,58

Fotoestabilidade a 25°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão	Oxibenzona	% Recuperada	Desvio Padrão
----------------	------------------	---------------	--------------	---------------	------------	--------------	---------------

0 h/ Fotoestabilidade	25	5	101,08	0,26	5	101,43	0,8
1 m/ Fotoestabilidade	25	5	101,93	2,51	5	104,25	1,07
2 m/ Fotoestabilidade	25	5	97,01	1,79	5	97,97	2,46
3 m/ Fotoestabilidade	25	5	98,00	0,38	5	105,02	0,65

Fotoestabilidade a 40°C

Ponto no tempo	Tempe- ratura (°C)	Cetopro- feno %	% Recu- perada	Desvio Padrão	Oxiben- zona	% Recu- perada	Desvio Padrão
0 h/ Fotoestabilidade	25	5	101,08	0,26	5	101,43	0,8
1 m/ Fotoestabilidade	40	5	94,85	0,35	5	102,95	1,2
2 m/ Fotoestabilidade	40	5	92,80	2,47	5	95,04	4,09
3 m/ Fotoestabilidade	40	5	91,39	1,27	5	101,9	2,23

[073] Essa composição ficou quimicamente estável após 3 meses a 25°C e 40°C. A fotodegradação foi vista com amostras armazenadas a 40°C, mas a recuperação ainda está acima de 90% após 3 meses.

4. Estabilidade de 3 meses - 5% p/p de cetoprofeno com 5% de oxibenzona e 2% de proteína de soja.

TABELA 18

Composição (% p/p)

Ingrediente	MRL-T
Cetoprofeno	5
Carbopol® 980 NF	1,75
Água deionizada	49,48
Dissódio EDTA	0,05
Metilparabeno, NF	0,2
Propilparabeno, NF	0,02
Propilenoglicol	10

Isopropanol	10
Cremonfor 40 ¹	0,5
Albumina Sérica Bovina	2
Oxibenzona	5
BHT	1
Vitamina E	0,5
Miristato de Isopropila	3
Álcool etílico USP, anidro	10
Trietanolamina, NF	1,5

¹Peg-40 para Óleo de rícino hidrogenado.

Estabilidade a 25°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão	Oxibenzona	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	5	104,01	1,29	5	100,48	2,33
1 mês	25	5	107,53	107,53	5	103,65	1,72
2 meses	25	5	103,24	103,24	5	103,55	2,26
3 meses	25	5	105,27	105,27	5	109,35	0,49

Estabilidade a 40°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão	Oxibenzona	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h	25	5	104,01	1,29	5	100,48	2,33
1 mês	40	5	106,54	1,25	5	106,18	2,03
2 meses	40	5	101,37	1	5	103,63	1,74
3 meses	40	5	99,87	1,93	5	108,08	2,67

Fotoestabilidade a 25°C

Ponto no tempo	Temperatura (°C)	Cetoprofeno %	% Recuperada	Desvio Padrão	Oxibenzona	% Recuperada	Desvio Padrão
0 h/ Fotoestabilidade	25	5	99,27	0,9	5	101,01	2,17
1 m/ Fotoestabilidade	25	5	106,17	4,65	5	102,15	0,21

2 m/ Fotoestabilidade	25	5	96,27	1,36	5	99,55	1,15
3 m/ Fotoestabilidade	25	5	97,14	1,59	5	100,07	1,88

Fotoestabilidade a 40°C

Ponto no tempo	Tempe- ratura (°C)	Cetopro- feno %	% Recu- perada	Desvio Padrão	Oxiben- zona	% Recu- perada	Desvio Padrão
0 h/ Fotoestabilidade	25	5	99,27	0,9	5	101,01	2,17
1 m/ Fotoestabilidade	40	5	94,25	3,75	5	101,6	1,7
2 m/ Fotoestabilidade	40	5	93,46	0,17	5	100,37	0,61
3 m/ Fotoestabilidade	40	5	92,21	0,84	5	101,69	1-7

[074] A preparação ficou quimicamente estável após 3 meses a 25°C e 40°C. A fotodegradação foi vista quando as amostras armazenadas a 40°C, mas a recuperação de cetoprofeno ainda está acima de 90% após três meses.

[075] As composições anteriores são emulsões de óleo em água que têm uma consistência similar a creme e são úteis para aliviar a dor devido à enxaqueca quando administradas para fornecer o cetoprofeno em uma quantidade até cerca de 500 mg por dose diária.

[076] As presentes composições são adequadas bem particularmente para o tratamento de dor associada a um dor de cabeça tais como enxaqueca, cefaléia autonômica trigeminal, à dor de cabeça causada por uma condição vascular e similares. Preferencialmente, uma quantidade terapêuticamente eficaz da presente composição que contém cetoprofeno é administrada em um sítio ao longo do forame orbital, a base da ramificação auriculotemporal do nervo

trigeminal, da ramificação auriculotemporal do nervo occipital maior, das terminações de nervo trigeminal intravascular de região pós-auricular, das terminações de nervo parassimpático nasal ou uma combinação dos mesmos.

[077] As presentes composições também são bem adequadas para o tratamento de dor articular, dor muscular, neuropatia periférica, dor osteoartrítica, lombalgia crônica, dor inflamatória, dor de lesão ortopédica, Distrofia Simpático-reflexa (RSD), neurite periférica, fibromialgia, neuropatia diabética e similares.

[078] O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" conforme usado no presente documento e as reivindicações anexas significam uma quantidade da presente composição que fornece uma quantidade de cetoprofeno suficiente para ter um benefício terapêutico no alívio da dor. Tipicamente, tal quantidade está na faixa de cerca de 100 miligramas a cerca de 300 miligramas de cetoprofeno por aplicação.

[079] A descrição anterior destina-se a ser ilustrativa e não deve ser considerada como limitativa. Ainda são possíveis outras variantes dentro do espírito e do escopo da presente invenção e logo ficarão claras para os versados na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição tópica caracterizada por ser uma emulsão de óleo em água e compreende, com base em peso:

0,5 a 15 por cento de cetoprofeno, 0,01 a 1 por cento de um agente quelante, 0,15 a 1,5 por cento de um interpolímero de ácido poliacrílico reticulado, 0,15 a 1,5 por cento de um homopolímero de ácido poliacrílico reticulado, 2,5 a 6 por cento de oxibenzona, 0,25 a 2,5 por cento de um agente emulsificante, 5 a 15 por cento de um alquileno glicol miscível em água, 10 a 30 por cento de um alanol C₂ a C₃, 0,5 a 2,5 por cento de um conservante de cosmético, 0,02 a 2 por cento de um antioxidante, 0,001 a 0,1 por cento de um emoliente, um modificador de pH em uma quantidade suficiente para manter um valor de pH da composição na faixa de 4,5 a 6 e a água restante.

2. Composição tópica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a emulsão de óleo em água tem uma consistência similar a creme.

3. Composição tópica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender:

10 por cento de cetoprofeno, 0,05 por cento de sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético, 1,25 por cento de um interpolímero de ácido poliacrílico reticulado, 0,5 por cento de um homopolímero de ácido poliacrílico reticulado, 5 por cento de oxibenzona, 0,5 por cento de óleo de rícino hidrogenado PEG-40, 10 por cento de propileno glicol, 10 por cento de etanol anidro, 9 por cento de isopropanol, 1 por cento de álcool benzílico, 0,05 por cento de Vitamina E, 1 por cento de hidroxitolueno butilado, 3 por cento de miristato de isopropila, 1,5 por

cento de trietanolamina e a água restante.

4. Composição tópica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender:

5 por cento de cetoprofeno, 0,05 por cento de sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 1,25 por cento de um interpolímero de ácido poliacrílico reticulado, 0,5 por cento de um homopolímero de ácido poliacrílico reticulado, 5 por cento de oxibenzona, 0,5 por cento de óleo de rícino hidrogenado PEG-40, 10 por cento de propileno glicol, 10 por cento de etanol anidro, 9 por cento de isopropanol, 1 por cento de álcool benzílico, 0,05 por cento de Vitamina E, 1 por cento de hidroxitolueno butilado, 3 por cento de miristato de isopropila, 1,5 por cento de trietanolamina e a água restante.

5. Composição tópica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender:

0,5 por cento de cetoprofeno, 0,05 por cento de sal dissódico de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), 1,25 por cento de um interpolímero de ácido poliacrílico reticulado, 0,5 por cento de um homopolímero de ácido poliacrílico reticulado, 5 por cento de oxibenzona, 0,5 por cento de óleo de rícino hidrogenado PEG-40, 10 por cento de propileno glicol, 10 por cento de etanol anidro, 9 por cento de isopropanol, 1 por cento de álcool benzílico, 0,05 por cento de Vitamina E, 1 por cento de hidroxitolueno butilado, 3 por cento de miristato de isopropila, 1,5 por cento de trietanolamina e a água restante.

6. Composição tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por ser para uso como um medicamento para tratar dor.

7. Composição tópica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o medicamento compreende até cerca de 500 miligramas de cetoprofeno por aplicação.

8. Composição tópica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a composição é apropriada para ser aplicada diariamente.

9. Composição tópica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por ser para uso como um medicamento para tratar enxaqueca, em que o medicamento é para aplicação à testa de um paciente que sofre de enxaqueca.

10. Composição tópica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a composição é apropriada para ser aplicada diariamente.

11. Uso de cetoprofeno caracterizado por ser na preparação de uma composição, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para tratar dor e enxaqueca.

Figura 1

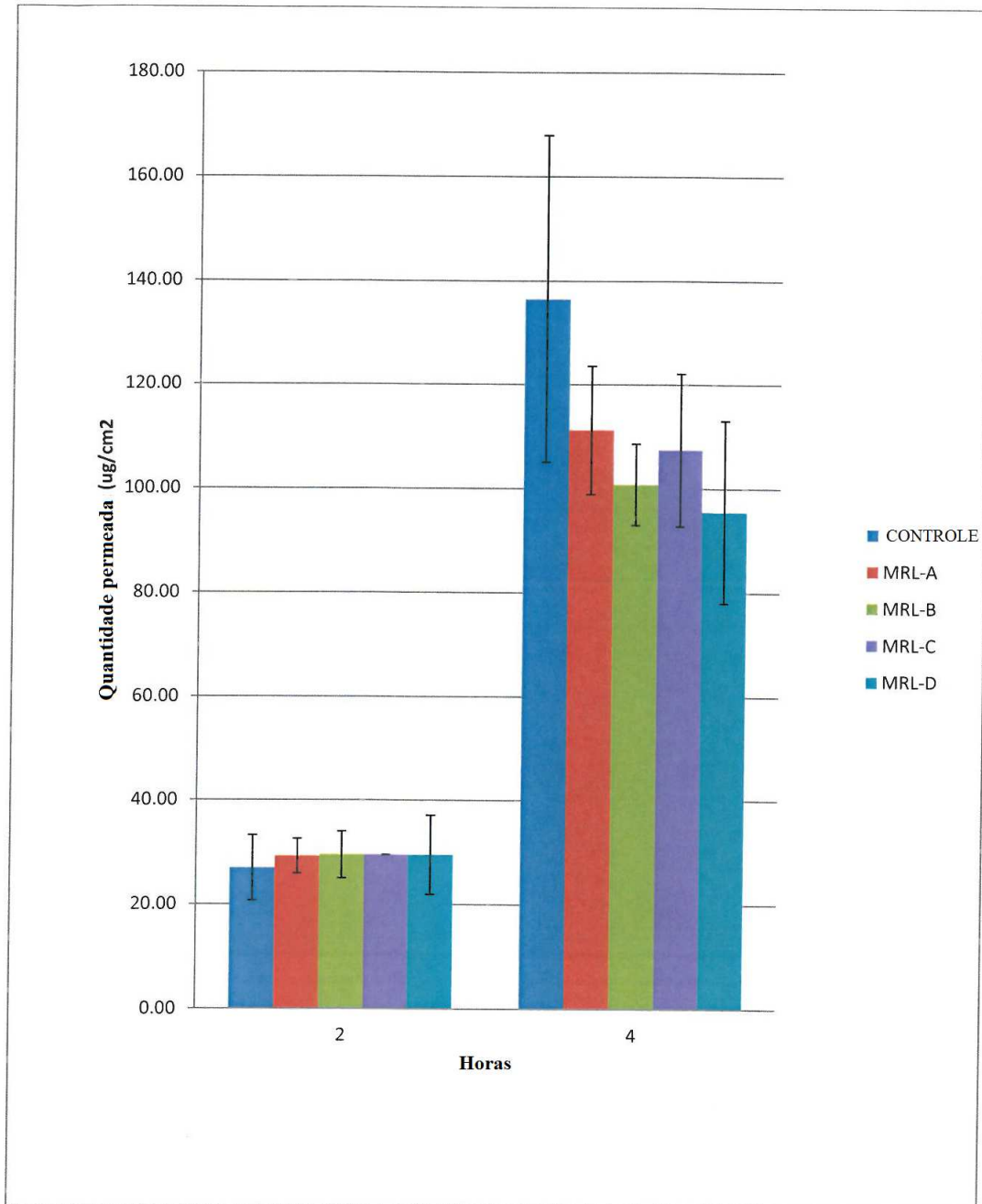


Figura 2

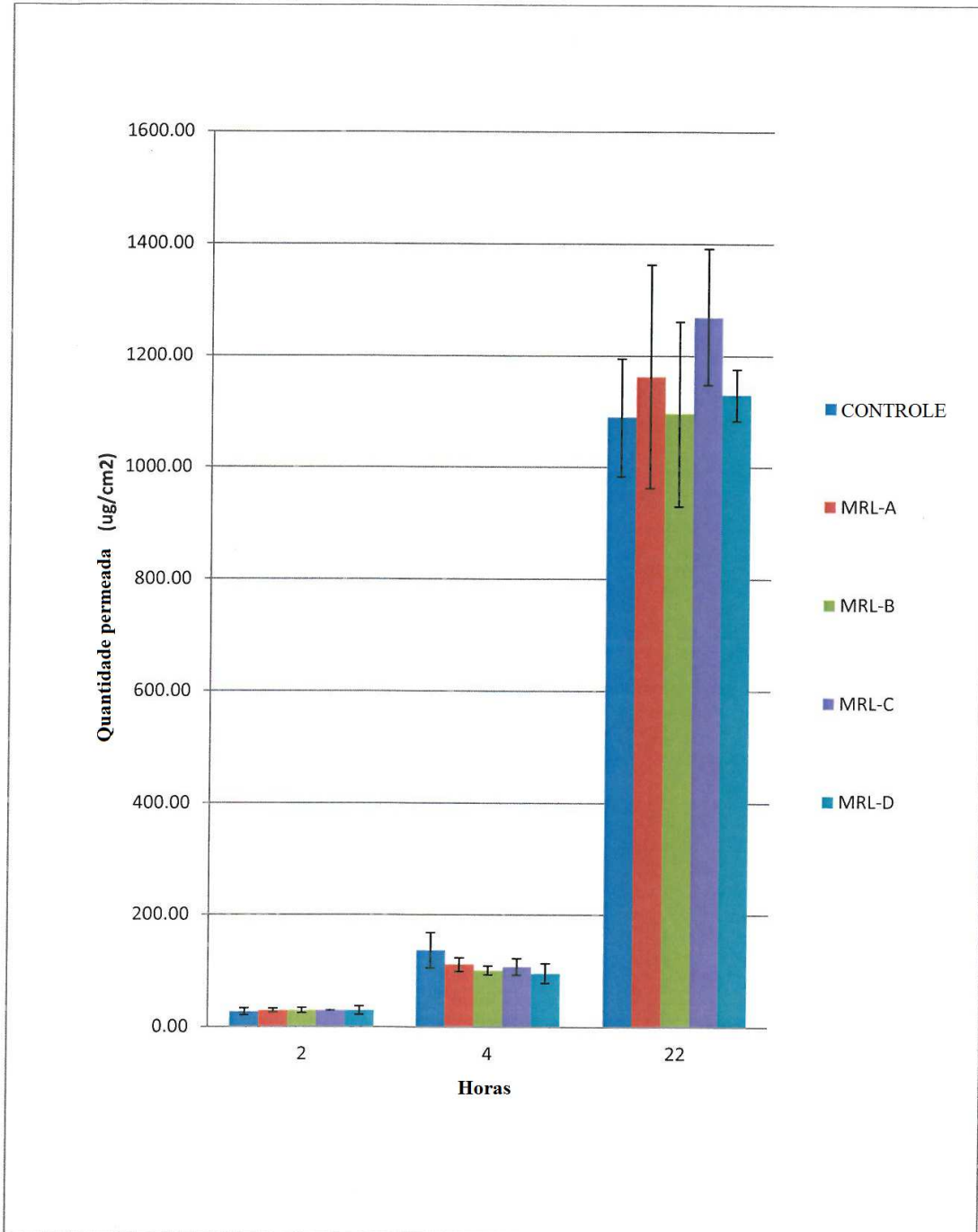


Figura 3

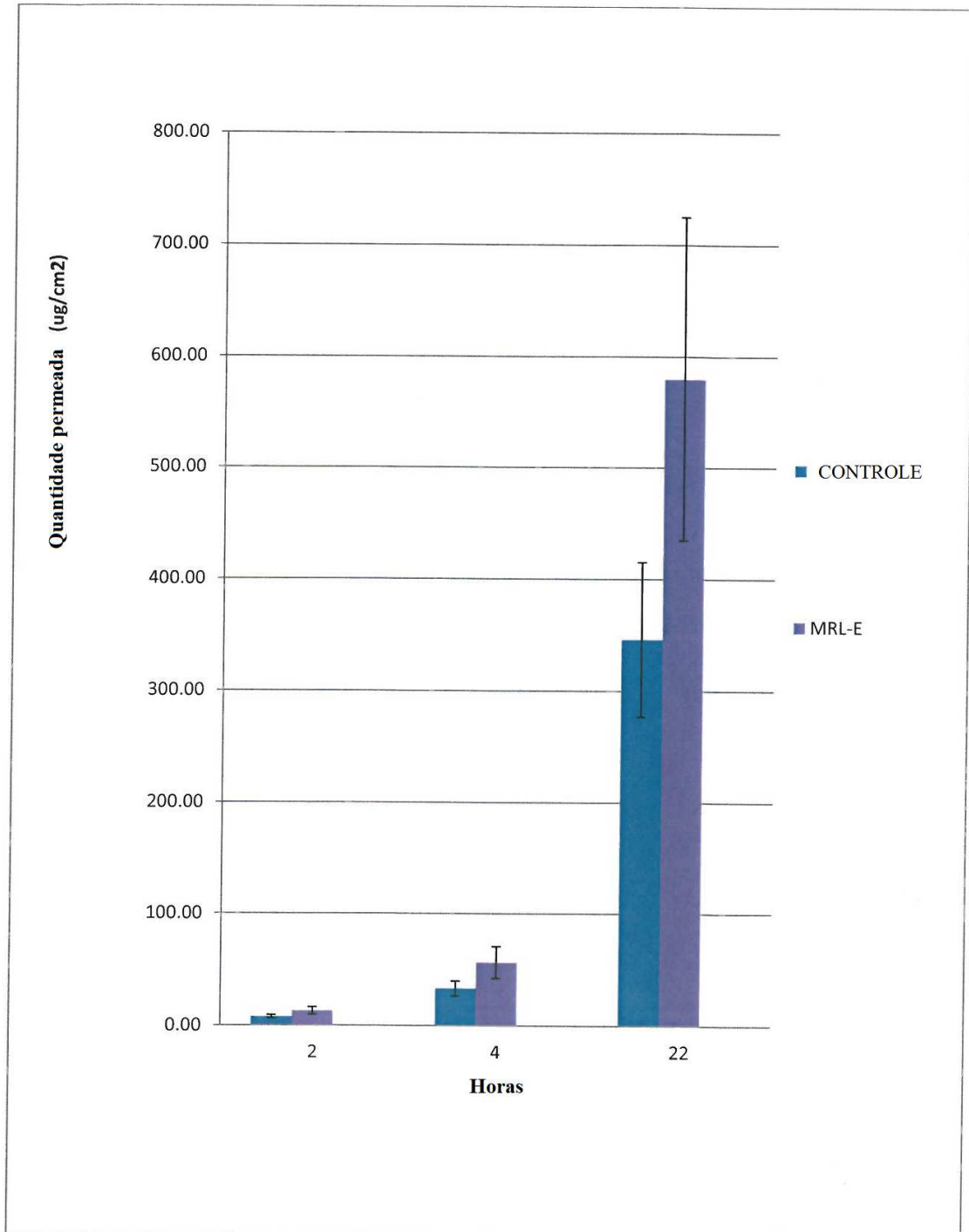


Figura 4

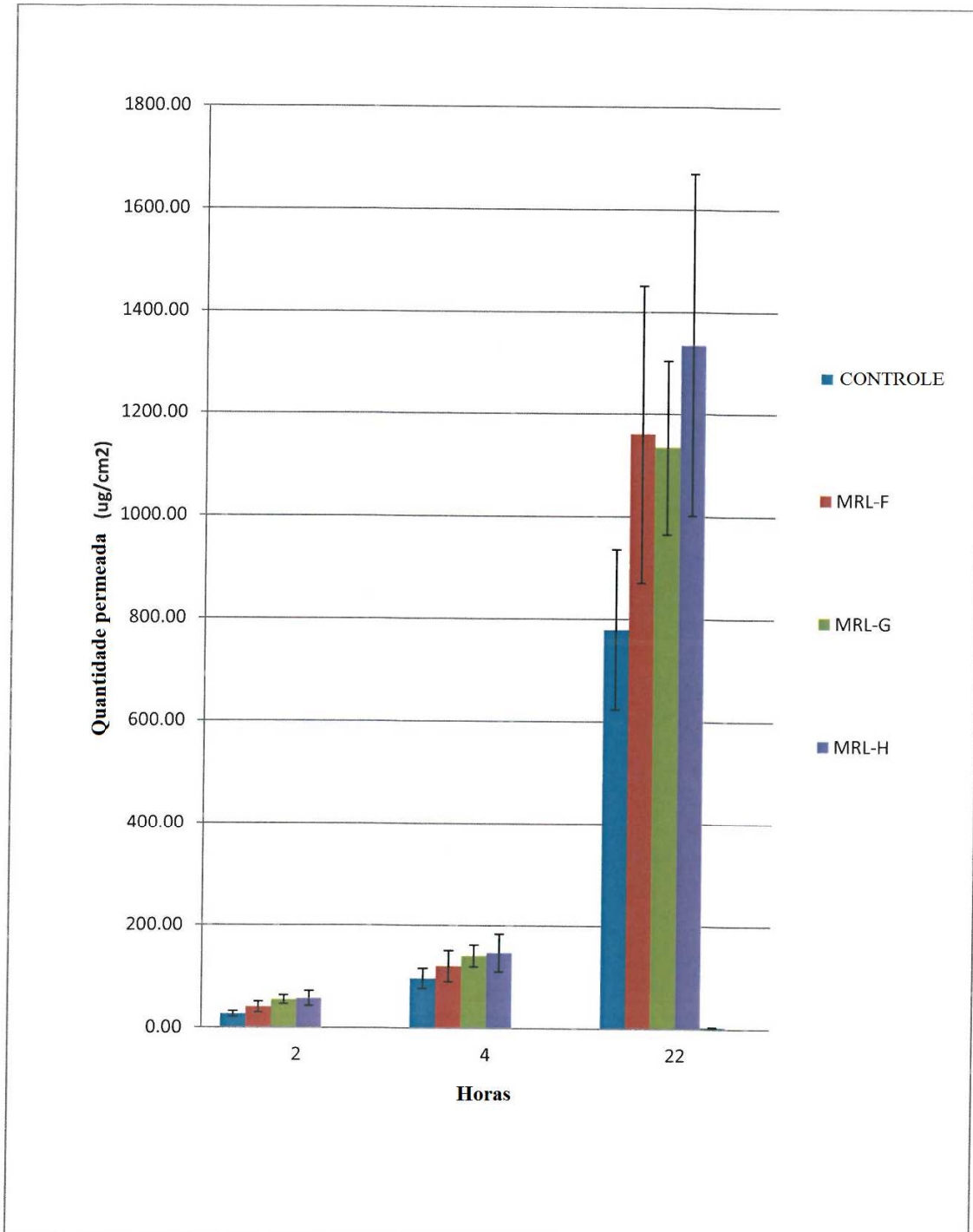


Figura 5

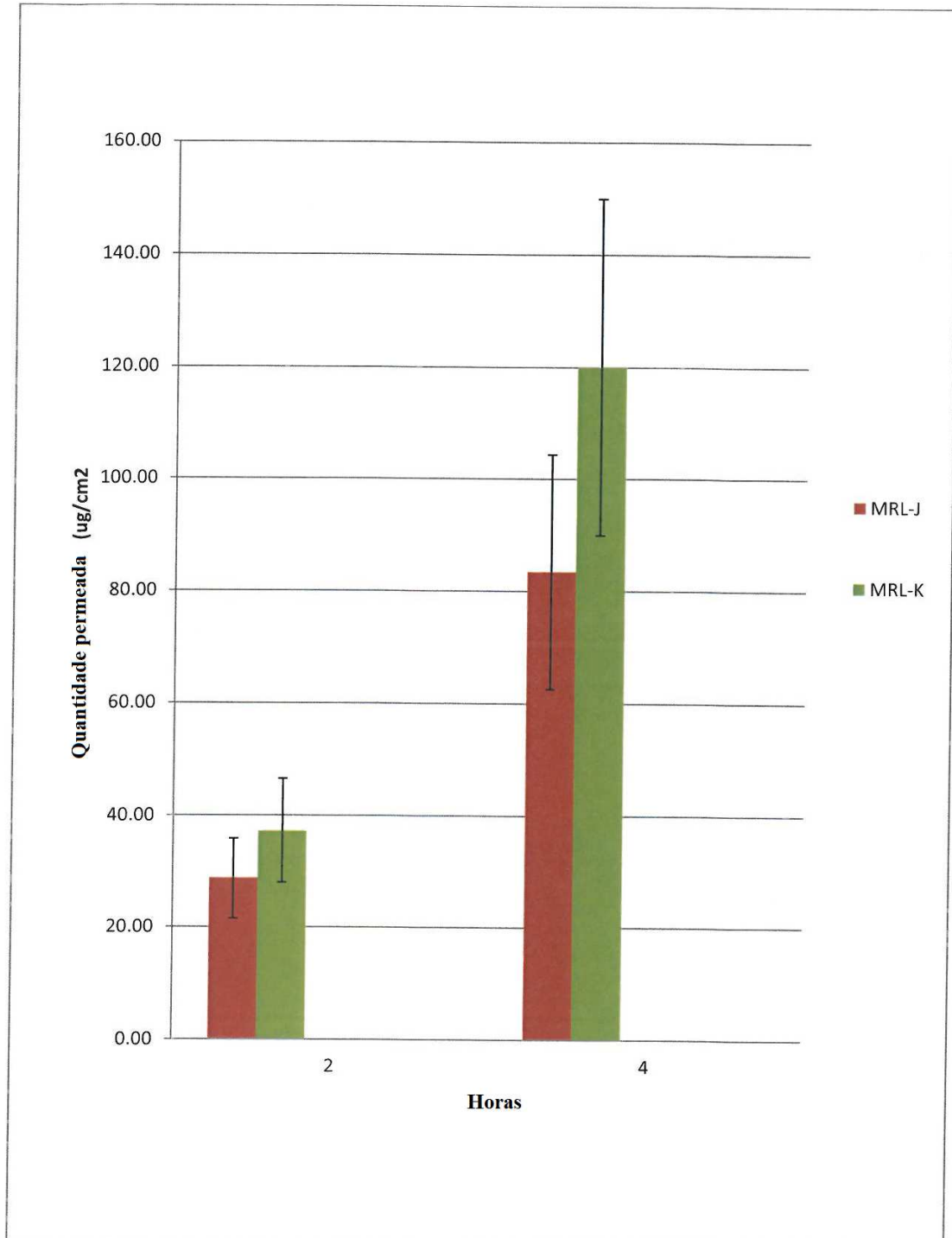


Figura 6

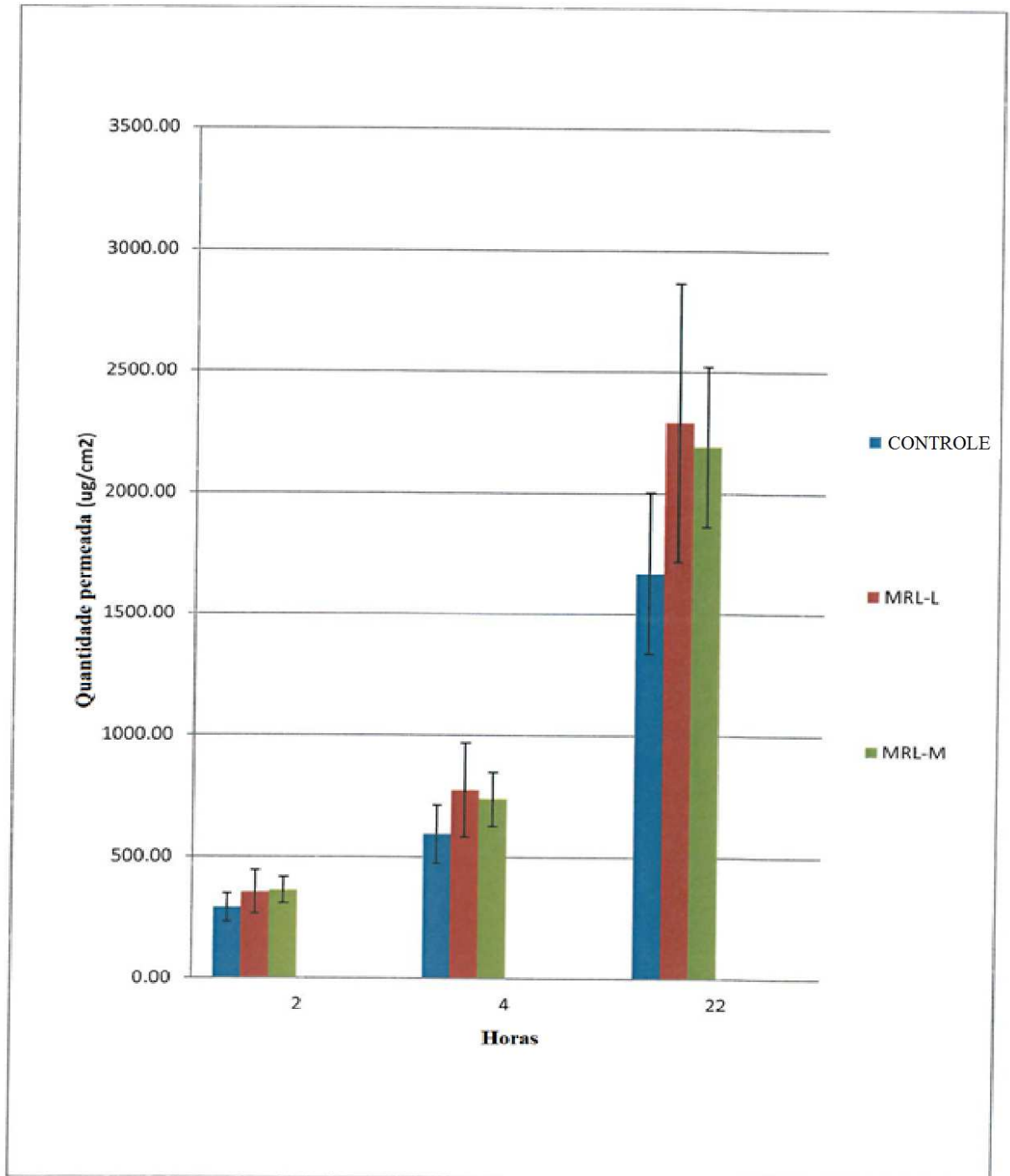


Figura 7

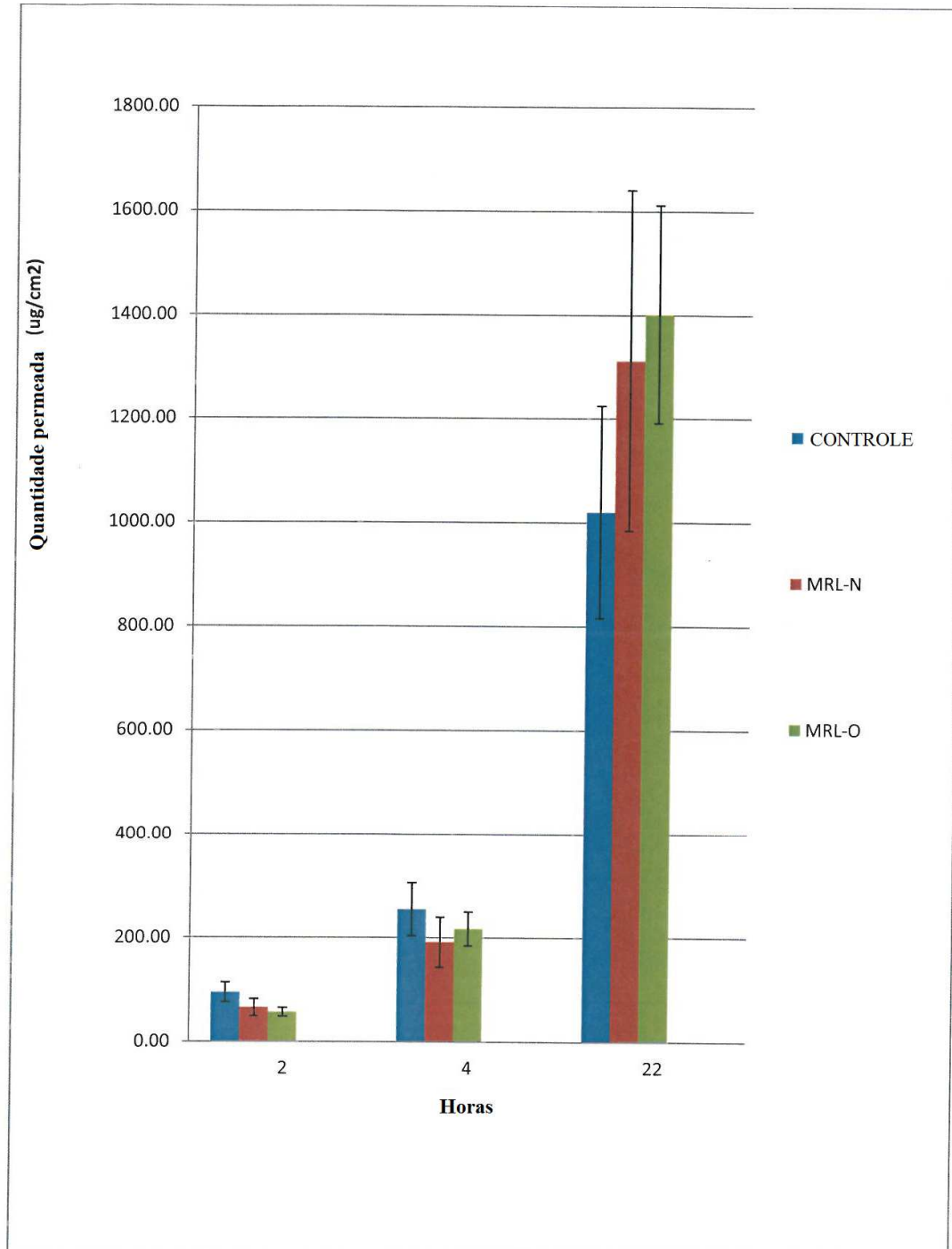


Figura 8

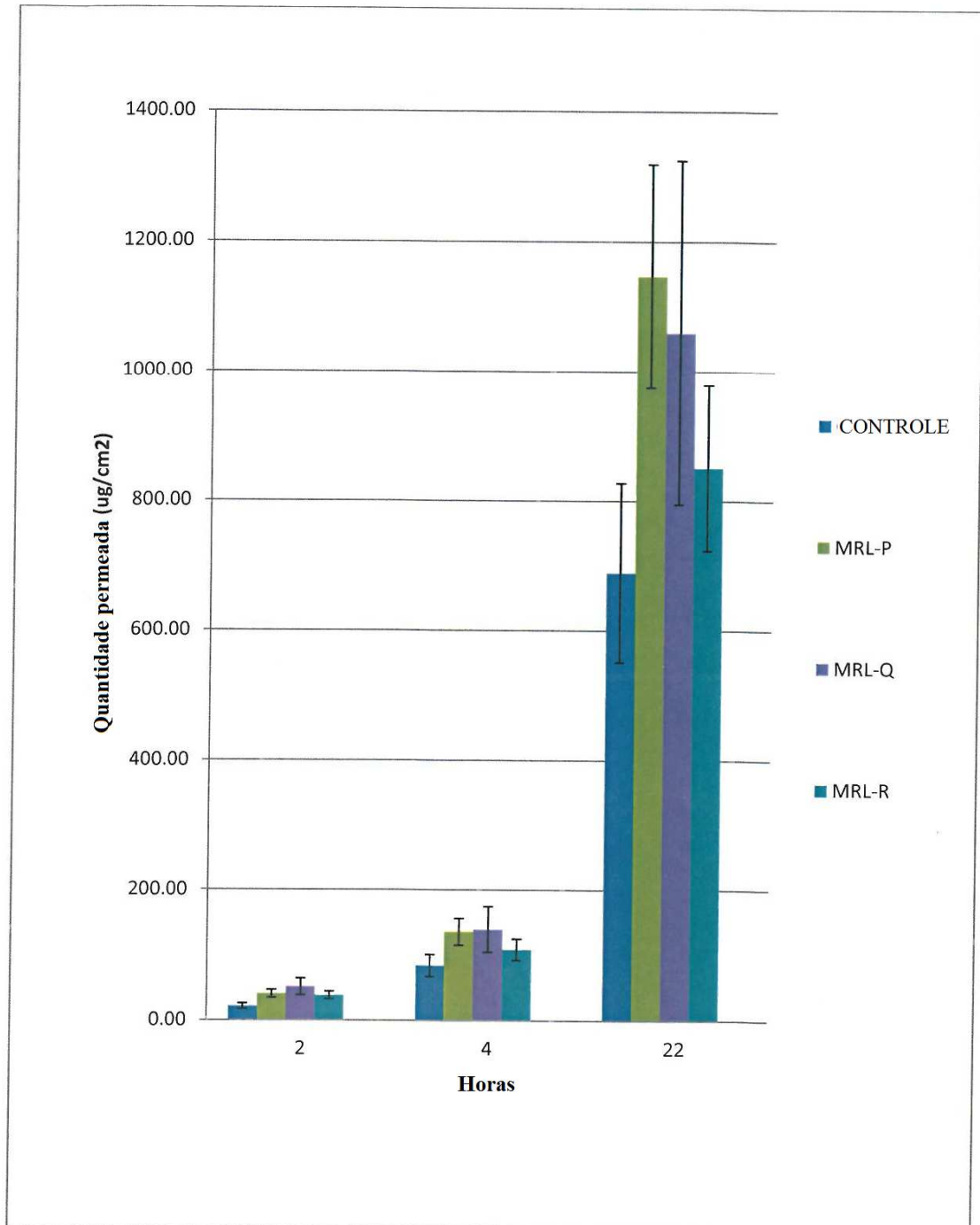


Figura 9

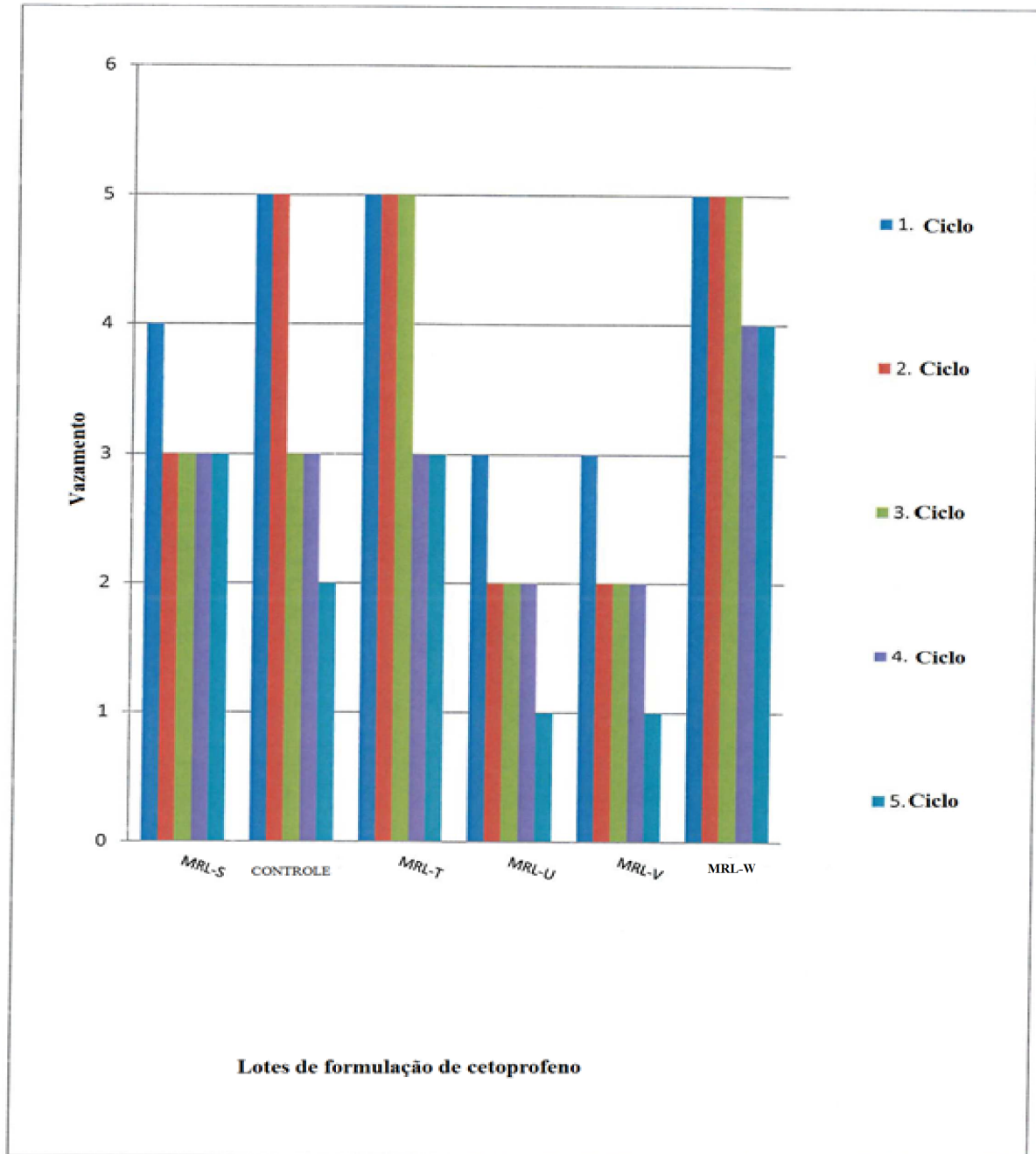


Figura 10

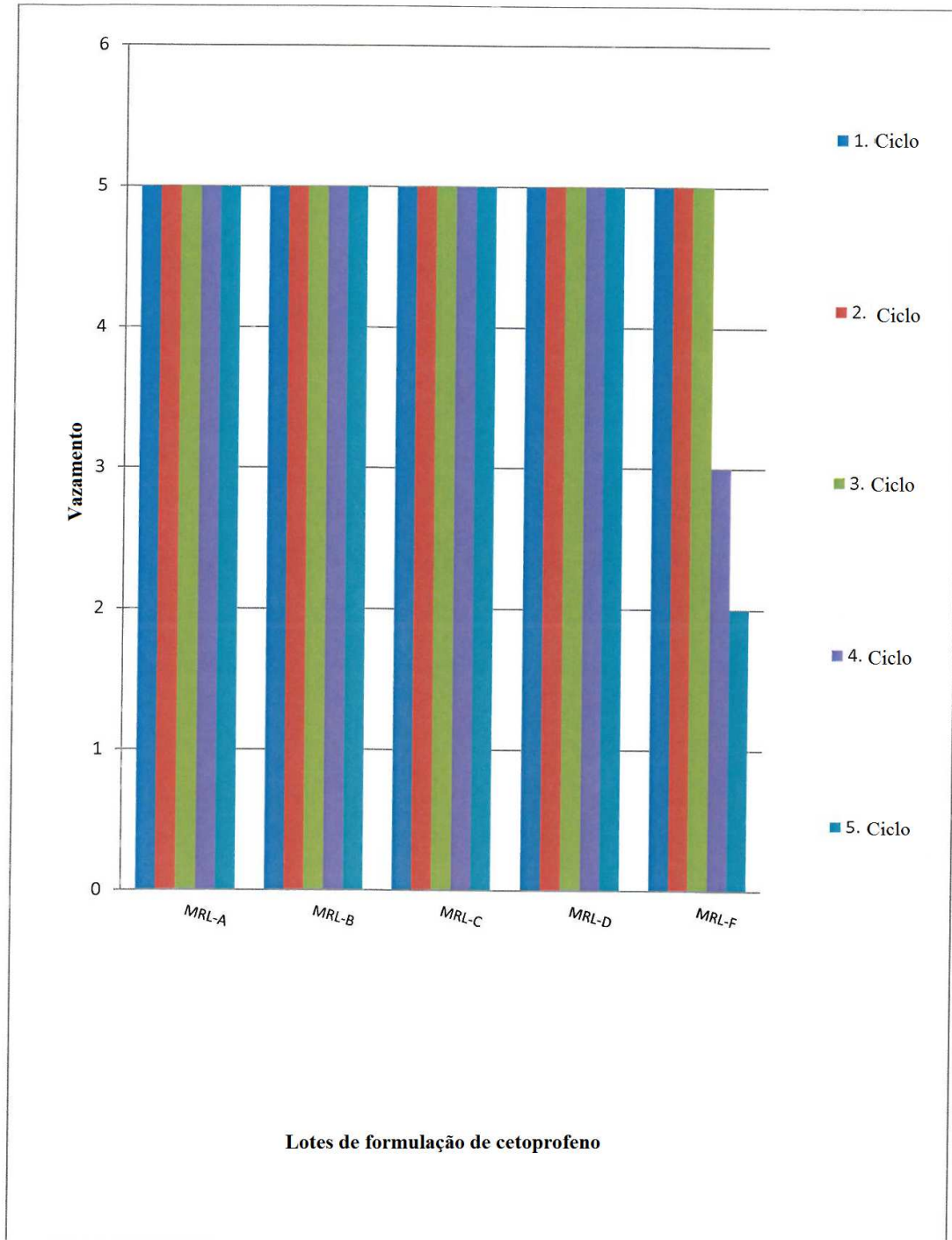


Figura 11

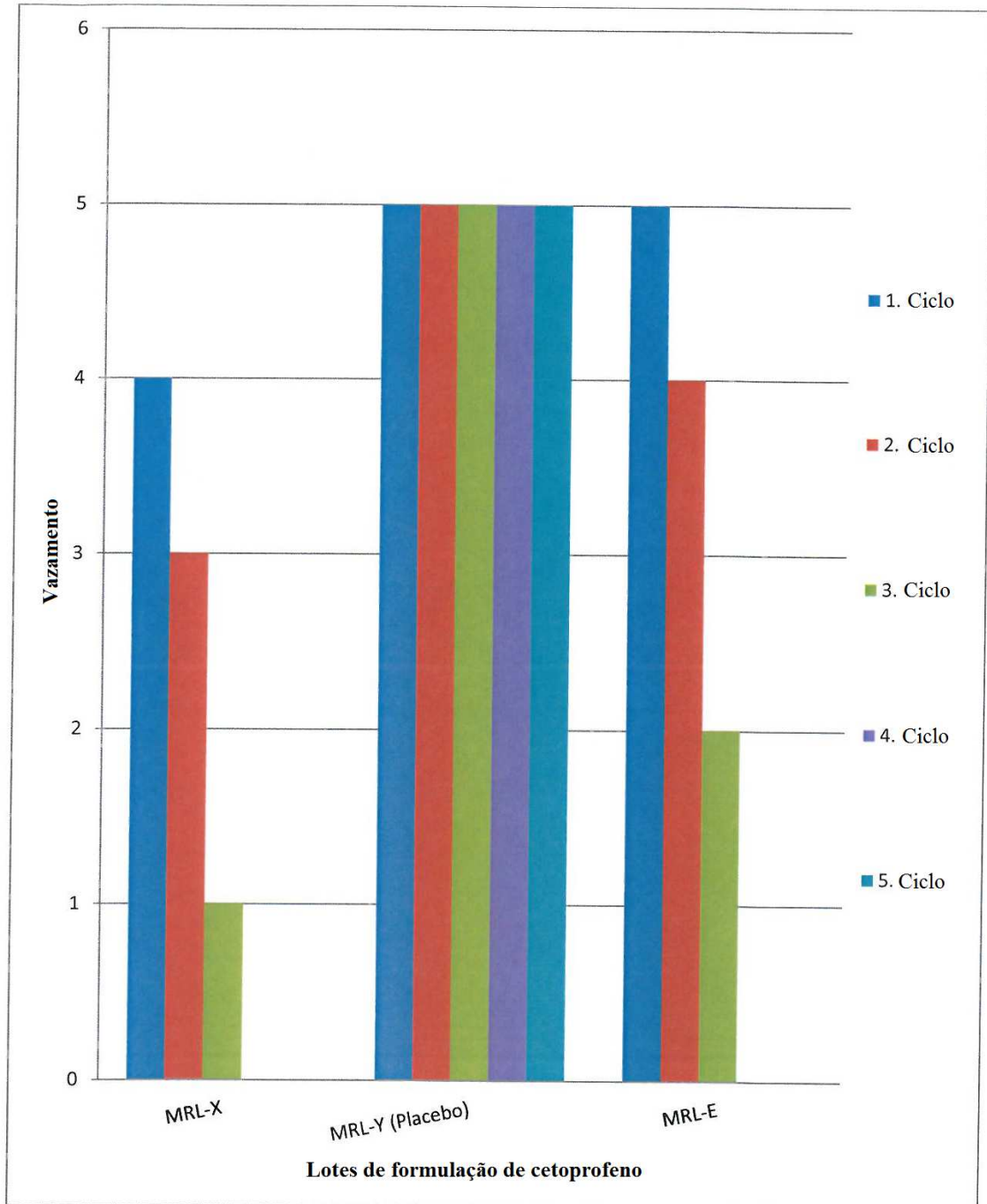


Figura 12

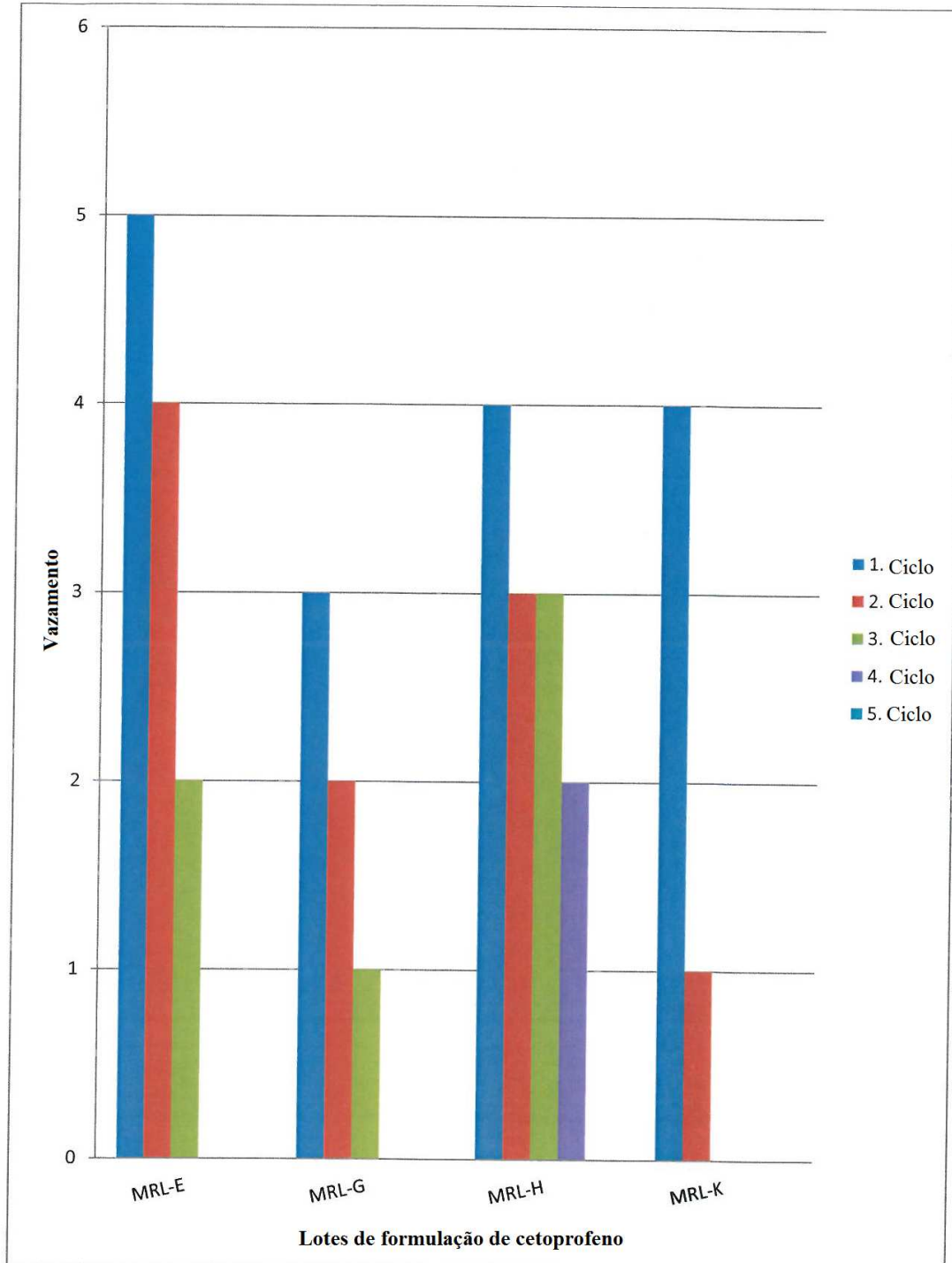


Figura 13

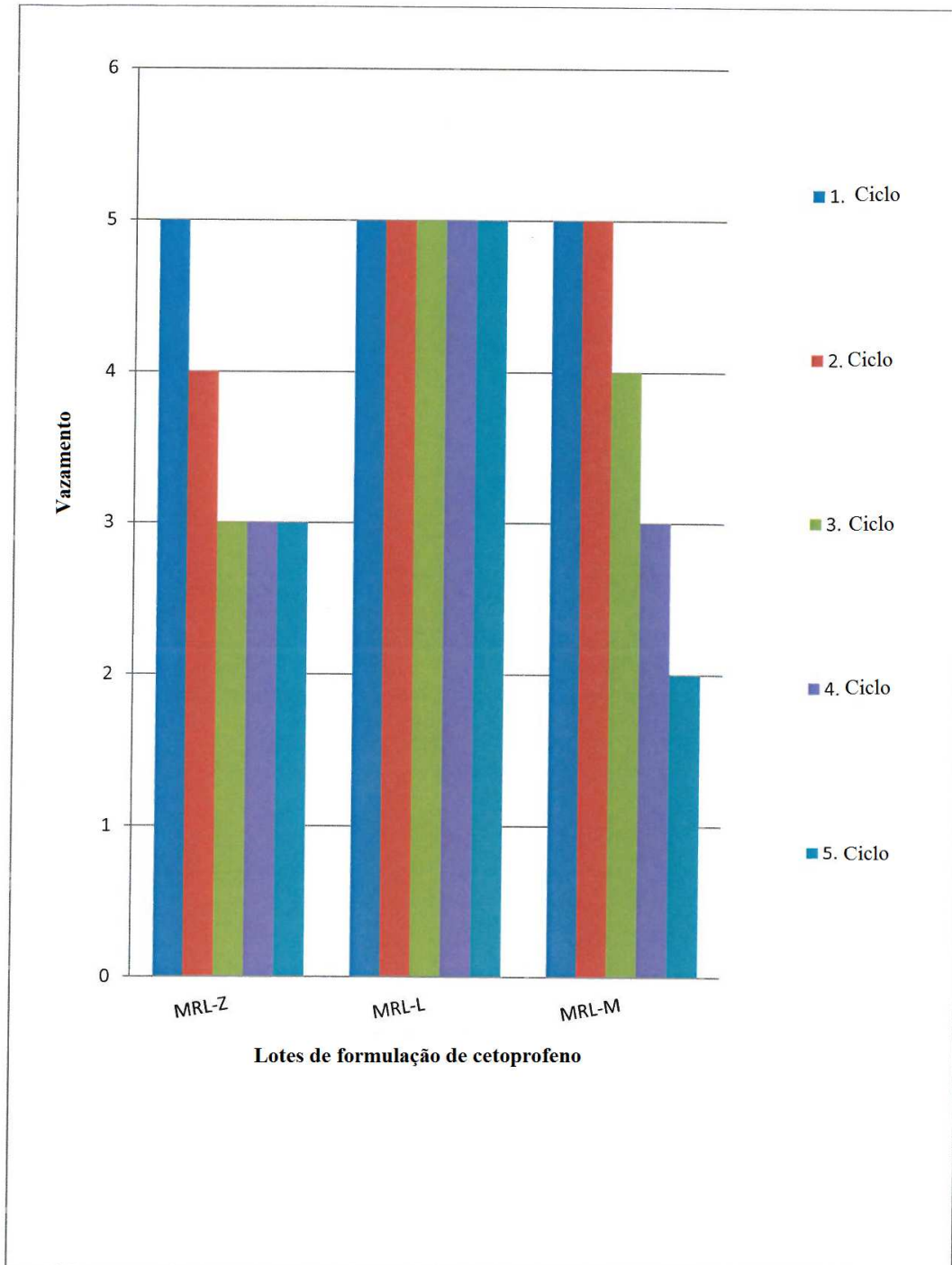


Figura 14

