



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 296**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01202699 .3**  
86 Fecha de presentación : **07.06.1995**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1147778**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2001**

54

Título: **Formulación de gel estable para el tratamiento tópico de afecciones de la piel.**

30

Prioridad: **07.06.1994 US 255094**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2007**

73

Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**  
**2525 Dupont Drive**  
**Irvine, California 92612, US**

72

Inventor/es: **Charu, Prakash M.**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 269 296 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Formulación de gel estable para el tratamiento tópico de afecciones de la piel.

5 La presente invención se refiere a una formulación de gel estable para el tratamiento tópico tanto de acné como de psoriasis en humanos.

10 El acné es una enfermedad inflamatoria relativamente común que afecta a la piel. La gravedad de la enfermedad varía desde más o menos un trastorno superficial a afecciones inflamatorias en las que tiene lugar invasiones bacterianas haciendo que aparezcan sacos inflamados e infectados. La mayor actividad ocurre donde más grandes, más numerosas, y por supuesto más activas son las glándulas sebáceas. Las lesiones del acné, si no se tratan, se pueden hacer grandes y dejar cicatrices permanentes que desfiguran.

15 La causa del acné es el aumento de actividad de las glándulas sebáceas y del tejido epitelial que recubre el infundíbulo. El aumento de actividad de las glándulas sebáceas produce más sebo que consiste en ácidos grasos libres y esterificados, así como en componentes lipídicos no saponificados que dan lugar a un aumento de la grasa de la piel.

20 En el acné inflamatorio, la inflamación inicial de las paredes del folículo capilar resulta de la presencia de ácidos grasos libres derivados del sebo. En presencia de enzimas lipolíticas bacterianas, los triglicéridos del sebo se parten dejando libres los ácidos grasos. La flora bacteriana normal en el conducto sebáceo produce las enzimas responsables de la rotura de los triglicéridos.

25 Los tratamientos actuales para el acné incluyen cimedolíticos, exfoliantes, bacteriostáticos orales y tópicos, así como antibióticos sistémicos. Idealmente, las formulaciones tópicas para el tratamiento del acné deben estar compuestas con poco o nada de aceite en la formulación y no deben dejar ninguna película grasienta sobre la piel que tiene la afección.

30 Por otro lado, la psoriasis, es una dermatosis papuloscamosa recurrente, hereditaria, crónica que incluye típicamente el cuero cabelludo y las superficies de extensión de las extremidades, especialmente los codos, las rodillas y espinillas. La lesión distintiva de la psoriasis es una mácula, una pápula o una placa roja intensa cubierta casi hasta el borde por escamas lameladas plateadas. Además, la psoriasis se caracteriza por la rápida proliferación epidermal, que conduce a una descamación excesiva de la piel debida al hecho de que la piel con psoriasis pierde agua de ocho a diez veces más rápido que la piel normal. Por esta razón, el tratamiento tópico a esto típicamente contiene aceites que son las más apropiados para hidratar la piel.

35 El documento WO/14833 describe vehículos de liberación lenta para minimizar la irritación de la piel de las composiciones tópicas. Se describen vehículos de gel, acuosos, estables, que se proporcionan para la aplicación tópica a la piel de ingredientes activos irritantes tales como retinoides, con liberación lenta del ingrediente activo e irritación mínima de la piel.

40 El documento EP0290130 describe acetilenos disustituidos con un grupo fenilo y un grupo heterobíciclico que tiene actividad de tipo retinoide. Se describen una formulación en disolución que comprende polietilenglicol y una formulación de gel que comprende hidroxipropilcelulosa, por las cuales los compuestos que tienen actividad de tipo retinoide se pueden administrar tópicamente.

45 La presente invención está dirigida a una formulación de gel estable que no contiene ningún aceite y por lo tanto satisface los requisitos del tratamiento y también ofrece un alto factor hidratante para el tratamiento de la psoriasis. La eficacia de un agente activo para el tratamiento del acné y de la psoriasis depende, por supuesto, de la disponibilidad del agente para las áreas afectadas cuando se aplica de manera tópica. Es decir, la formulación no sólo debe incorporar agente activo suficiente para tratar adecuadamente la afección, sino que también la liberación del agente activo es una necesidad absoluta.

50 De acuerdo con la presente invención, se ha desarrollado una formulación en forma de gel que es útil para el tratamiento tanto del acné como de la psoriasis, que incorpora vehículos tanto para solubilizar el agente activo como para controlar la liberación del agente activo desde el gel a la afección.

### Sumario de la invención

55 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación de gel estable para el tratamiento tópico de afecciones de la piel en humanos, que comprende un agente activo que es un retinoide sintético que tiene actividad para el tratamiento del acné y de la psoriasis y es insoluble en agua. En combinación con éste hay una pluralidad de vehículos no acuosos seleccionados entre cualesquiera dos o más de polisorbato 40 (un compuesto orgánico polihidroxilado), poloxámero 407 y hexilenglicol, tanto para solubilizar el agente activo como para formar un gel con este. Los vehículos no acuosos permiten la aplicación tópica del gel a una afección de la piel.

65 Preferiblemente, los vehículos están presentes en cantidades seleccionadas para producir la liberación máxima del agente activo desde el gel a la afección de la piel cuando todos los vehículos están presentes.

## ES 2 269 296 T3

Otras combinaciones de los vehículos proporcionan un medio para maximizar la solubilidad del agente activo en el gel.

Más particularmente, la formulación comprende tres vehículos. El retinoide sintético es preferiblemente, 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)nicotinato de etilo o cualquiera de los otros retinoides sintéticos descritos en las patentes de EE.UU. 4.739.098; 4.923.884; 4.810.804; 5.013.744; 4.895.868; 5.006.550; 4.992.468; 5.149.705; 5.202.471; 5.130.335; y 5.134.159.

Con fines ilustrativos, una formulación de gel estable que tiene una cantidad eficaz de un compuesto puede tener la fórmula: 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)nicotinato de etilo, (denominado en algunas ocasiones de aquí en adelante AGN) para tratar el acné en un excipiente farmacéutico que comprende agua, edetato disódico, ácido ascórbico, carbómero 934P, poloxámero 407, polietilenglicol, polisorbato 40, hexilenglicol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, alcohol bencílico, y trometamina.

Con fines ilustrativos, un método para preparar una formulación para el tratamiento tópico tanto del acné como de la psoriasis incluye las etapas de mezclar agua purificada, edetato disódico, ácido ascórbico, y carbómero 934P (un ácido poliacrílico) hasta que el carbómero se dispersa para formar una parte I, mezclar agua purificada, poloxámero 407 para formar una parte II, y añadir la parte II a la parte I mientras se homogeneiza.

El método incluye además mezclar polietilenglicol, polisorbato 40, hexilenglicol, hidroxitolueno butilado, y hidroxianisol butilado y calentar hasta disolverlo. Después, la mezcla calentada se enfría hasta temperatura ambiente y se añaden el alcohol bencílico y el 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)nicotinato de etilo a esto para formar una parte III.

El agua purificada se mezcla con trometamina para formar una parte IV, y la parte III se añade a las partes I y II mientras se agita antes de que se mezcle con la parte IV hasta que esté homogéneo.

### Descripción breve de los dibujos

Las ventajas y las características de la presente invención se entenderán mejor mediante la siguiente descripción, cuando se considere junto a los dibujos que la acompañan que se indican:

Figura 1: Gráfica de los residuos frente a los valores ajustados para los datos de solubilidad;

Figura 2: Gráfica normalizada de los residuos para los datos de solubilidad;

Figura 3: Efecto de la transformación de la respuesta (datos de solubilidad);

Figura 4: Superficie de respuesta ajustando los datos de solubilidad (con hexilenglicol);

Figura 5: Efecto de la raíz cuadrada del tiempo sobre el% de fármaco liberado de los geles 1 a 6;

Figura 6: Efecto de la raíz cuadrada del tiempo sobre el% de fármaco liberado de los geles 7 a 10;

Figura 7: Efecto de la raíz cuadrada del tiempo sobre el% de fármaco liberado de los geles 11 a 14;

Figura 8: Efecto de la raíz cuadrada del tiempo sobre el% de fármaco liberado de los geles 15 a 18;

Figura 9: Gráfica de los residuos frente a los valores ajustados para los datos de liberación;

Figura 10: Gráfica normalizada de los residuos para los datos de liberación;

Figura 11: Efecto de la transformación de la respuesta (datos de liberación);

Figura 12: Superficie de respuesta ajustando los datos de liberación (con hexilenglicol);

Figura 13: Correlación entre la velocidad de liberación del fármaco de los geles y la raíz cuadrada de la solubilidad del fármaco;

Figura 14: Perfiles de liberación comparando la liberación del fármaco del gel prototipo (H) con la liberación del fármaco de una disolución saturada; y

Figura 15: Perfiles de liberación mostrando el efecto del aumento de la concentración del fármaco en el vehículo del gel en la velocidad de liberación, 0,025%, 0,05%, y 0,1%.

### Descripción detallada

En la formulación de una preparación farmacéutica útil para el tratamiento del acné y de la psoriasis se deben tener en cuenta los siguientes factores:

## ES 2 269 296 T3

### Resultados de la formulación y de conformidad para el paciente

No irritante y que no manche

5 Inodoro

No aceitoso y no seco

Lavable en agua

10

Fácil aplicación y tratamiento

Etiquetado de los ingredientes

15 *Resultados de la Formulación*

Desarrollo de una sola fórmula tanto para el acné como para la psoriasis

Liberación local del fármaco y bajo efecto sistémico

20

Fácil de ampliar a escala

Estabilidad durante un mínimo de dos años

25

Uso de excipientes seguros y en compendio

Formulación sin parabeno.

Formulación sin propilenglicol

30

Fármaco con actividad mínima por la base

Formulación sin alcohol

35

Formulación sin aceite

Fórmula que tenga el mínimo efecto placebo

Parte del fármaco en solución para la liberación inmediata

40

Niveles de irritación comparables a otros retinoides en el mercado.

Se ha descubierto que el compuesto 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)nicotinato de etilo es activo en el tratamiento del acné y de la psoriasis. Sin embargo, la solubilidad del AGN 190168 en agua es extremadamente baja. En la Tabla I se muestra la solubilidad del 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)nicotinato de etilo en diversas soluciones a  $35 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

45

TABLA I

Solubilidad de AGN en varias soluciones acuosas a $35^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$	
Mezclas acuosas(v/v)	Solubilidad media (mg/ml)
100% Agua	No detectada
20% Etanol/Agua	No detectada
40% Etanol/Agua	$0,1472 \pm 0,0209$
60% Etanol/Agua	$2,2235 \pm 0,000780\%$
40% Etanol/Agua	$0,1472 \pm 0,0209$
80% Etanol/Agua	$8,2248 \pm 0,2206$
20% PEG 400/Agua	No detectada

50

55

60

65

## ES 2 269 296 T3

TABLA I (continuación)

	Mezclas acuosas(v/v)	Solubilidad media (mg/ml)
5	40% PEG 400/Agua	0,0044 ± 0,0005
	60% PEG 400/Agua	0,0896 ± 0,0011
10	80% PEG 400/Agua	2,1628 ± 0,0899
	1% Oleth 20/Agua	0,0733 ± 0,0030
	2% Oleth 20/Agua	0,1492 ± 0,0006
15	4% Oleth 20/Agua	0,3112 ± 0,007
	96% Oleth 20/Agua	0,4352 ± 0,0011
20	0,07% Polisorbato 40	0,0037 ± 0,0006
	0,15% Polisorbato 40	0,0092 ± 0,0014
	0,30% Polisorbato 40	0,0183 ± 0,0018
25	0,50% Polisorbato 40	0,0332 ± 0,0003

30 Como se aprecia en ésta, no es conveniente una dosis en forma de solución que contenga AGN en vista del contenido acuoso, de la dificultad en manejar la solución, y de la aplicación a la piel. Una formulación en crema es viable, pero el aceite utilizado en ésta tampoco es útil para el tratamiento del acné como se aprecia arriba.

35 La formulación de acuerdo con la presente invención incluye un número de ingredientes como se expone en la Tabla II.

TABLA II

	Ingredientes usados en la formulación de un gel de AGN	
	Ingrediente	Función
40	AGN	Fármaco
45	Agua purificada	Excipiente
	Edetato disódico	Estabilizador
	Ácido ascórbico	Estabilizador
50	Carbómero 934P	Agente espesante
	Poloxámero 407	Tensioactivo
55	PEG-400	Codisolvente
	Polisorbato 40	Tensioactivo
	Hexilenglicol	Codisolvente
60	Hidroxitoluento butilado	Estabilizador
	Hidroxianisol butilado	Estabilizador
65	Alcohol bencílico	Preservativo
	Trietanolamina/Trometamina	Neutralizador/Neutralizador

## ES 2 269 296 T3

### *Bases para la Selección de los Excipientes*

Las bases para la selección de los excipientes usados en el gel tópico de AGN se detallan abajo.

5     *PEG 400*: El polietilenglicol 400 se usa en la formulación del gel tópico de AGN como disolvente para solubilizar el fármaco activo, AGN. La solubilidad del AGN en PEG 400 es 2,2 mg/ml. En condiciones ambiente el PEG 400 es un líquido que es completamente miscible con agua, y las formulaciones tópicas se pueden mezclar fácilmente. El PEG 400 es estable químicamente y no ayuda a la proliferación de bacterias. El PEG 400 es higroscópico y las formulaciones tópicas preparadas con PEG 400 no se secan en la piel fácilmente tras su aplicación. Los siguientes productos de mercado Rx en E.E.U.U contienen PEG 400 como excipiente: Retin A, Liquid<sup>®</sup>, Lotrimin<sup>®</sup> solution<sup>®</sup>, Cleocin T<sup>®</sup> gel, crema 1% Halotex<sup>®</sup>, Halog<sup>®</sup> 0,1% ointment, y Mycelex<sup>®</sup> solution. El PEG es un componente de “la pomada de polietilenglicol NF”.

15     *El carbómero 934P* se usa en las formulaciones del gel tópico de AGN como generador de viscosidad. El carbómero 934P tiene la capacidad de producir altas viscosidades a baja concentración tras la neutralización, con mucho mayor consistencia lote a lote que las gomas naturales y no ayuda a la proliferación bacteriana. Los geles con carbómero 934P presentan buenas propiedades de flujo plásticas, teniendo un límite elástico considerable (definido generalmente como la resistencia inicial a fluir bajo la aplicación de una tensión). El gel tópico de AGN, preparado con carbómero 934P, presenta un grosor aceptable y se extiende uniformemente al aplicarlo sobre la piel.

25     *El edetato disódico* se usa en los geles tópicos de AGN como agente quelante para la estabilización de toda la formulación. Se sabe que trazas de hierro y otros metales de transición degradan las resinas carbopol (usadas como espesante) y el PEG 400 (usado como disolvente) en el gel de AGN. El edetato disódico se usa para complejar trazas de iones metálicos que catalizarían la oxidación del AGN y del ácido ascórbico usados en la formulación. Se sabe que las disoluciones acuosas de polisorbato 40 también sufren oxidación.

30     *El polisorbato 40* se utiliza como tensioactivo para solubilizar el AGN. El polisorbato 40 es líquido en condiciones ambiente y miscible con las mezclas de PEG 400-agua, y no enturbia la disolución. El polisorbato 40 tiene un valor HLB de 15,6 y se elige este tensioactivo de alto valor HLB para solubilizar el AGN en PEG 400.

35     *El poloxámero 407* se utilizado como tensioactivo en la fase acuosa de la formulación del gel de AGN. El poloxámero 407 es soluble en agua y tiene un valor HLB de 20.

40     *El hexilenglicol* es miscible con las mezclas de agua-PEG 400 y se usa como codisolvente para solubilizar el AGN junto con el PEG 400.

45     *La trometamina* se usa para neutralizar el carbómero 934P y como regulador del pH mientras se produce el gel tópico de AGN.

50     *El ácido ascórbico* se usa como antioxidante y se añade a la fase acuosa mientras se produce el gel tópico de activo de AGN. La formulación del laboratorio del AGN preparada sin ácido ascórbico presenta poca estabilidad.

55     *El alcohol bencílico* se usa junto con el PEG 400 y el polisorbato 40 para solubilizar el AGN. El alcohol bencílico también se usa como preservativo.

60     *El hidroxitolueno butilado, y el hidroxianisol butilado* se usan en la formulación del gel tópico de AGN como antioxidantes que protegen todo el producto de los residuos de peróxido que hay en los excipientes. Estos antioxidantes no son solubles en agua y se añaden a la fase de PEG 400 durante la fabricación. Las disoluciones alcohólicas que contienen AGN se estabilizan con BHT (informe de preformulación).

65     *El nitrógeno*, como gas inerte, se usa durante la fabricación del gel tópico de AGN para reducir cualquier material que pueda sufrir autooxidación del ingrediente activo y otros excipientes.

70     *El agua purificada* se usa como vehículo en la formulación del gel tópico de AGN.

En la Tabla III se muestra la concentración típica de cada ingrediente en el gel.

60

65

## ES 2 269 296 T3

TABLA III

Concentración (% peso/peso) de ingredientes en gel tópico de AGN al 0,1%		
Ingrediente	Función	Concentración % Peso/Peso
AGN	Fármaco	0,1
Agua purificada	Excipiente	49,25
Edetato disódico	Estabilizador	0,05
Ácido ascórbico	Estabilizador	0,05
Carbómero 934P	Agente espesante	1,25
Poloxámero 407	Tensioactivo	0,2
PEG-400	Codisolvente	45,0
Polisorbato 40	Tensioactivo	0,2
Hexilenglicol	Codisolvente	2,0
Hidroxitolueno butilado	Estabilizador	0,05
Hidroxianisol butilado	Estabilizador	0,05
Alcohol bencílico	Preservativo	1,0
Trietanolamina/Trometamina	Neutralizador Neutralizador	0,8

Los ingredientes se combinan para hacer las siguientes cuatro partes:

Ingrediente

Función

Parte I:

Agua purificada  
Edetato disódico  
Ácido ascórbico  
Carbómero 934P

Excipiente  
Estabilizador  
Estabilizador  
Agente espesante

Parte II:

Agua purificada  
Poloxámero 407

Excipiente  
Tensioactivo

Parte III:

PEG 400  
Polisorbato 40  
Hexilenglicol  
Hidroxitolueno butilado  
Hidroxianisol butilado  
Alcohol bencílico  
AGN

Codisolvente  
Tensioactivo  
Codisolvente  
Estabilizador  
Estabilizador  
Preservativo  
Fármaco

Parte IV:

Agua purificada  
Trometamina

Excipiente  
Neutralizador

## ES 2 269 296 T3

### *Procedimiento para la preparación el Gel*

El procedimiento para la preparación del gel es la siguiente:

- 5 1. Se mezclan los ingredientes de la parte I con una velocidad de homogeneización baja hasta que se disperse el carbómero.
2. Se mezclan los ingredientes de la parte II.
- 10 3. Se añade la parte III a la parte I y se homogeneiza la mezcla.
4. Se mezclan los primeros cuatro ingredientes de la Parte III y se calientan a 65 grados centígrados hasta que todos los compuestos se disuelvan.
- 15 5. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se combinan lentamente el alcohol bencílico y el fármaco mientras se mezclan (en la habitación amarilla).
6. Se añade la parte III a la parte I/II mientras se agita usando un homogeneizador de baja velocidad.
- 20 7. Se combinan y se añaden los ingredientes de la parte IV a la mezcla anterior y se mezclan hasta que se homogeneicen.

Se ha descubierto que tres vehículos influyen en la solubilidad y en la liberación del fármaco; concretamente el polisorbato 40, el poloxámero 407, y el hexilenglicol. Usando un diseño experimental, se formularon variaciones del gel que contenían polisorbato 40 y poloxámero 407, cada uno en tres niveles, y hexilenglicol en dos niveles. Se formularon dieciocho variaciones del gel basadas en este diseño factorial  $2 \times 3^2$ , y se evaluaron los efectos de la concentración del tensioactivo y del codisolvente en la solubilidad y la liberación *in vitro* del fármaco.

### *Materiales*

30 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il)]nicotinato de etilo (disponible en SK&F, Cambridge), ácido ascórbico, USP (Hoffman-La Roche), alcohol bencílico, NF (Azko), hidroxianisol butilado, NF (Penta), hidroxitolueno butilado, NF (Penta), carbómero 934P, NF (Carbopol 974P, B.F. Goodrich), edetato disódico, USP (Azko), alcohol etílico (Quantum Chemical Corp.), hexilenglicol, NF (Union Carbide), poloxámero 407, NF (BASF), polietilenglicol 400, NF (Union Carbide), polisorbato 40, NF (ICI), agua purificada, USP, Silastic® medical grade sheeting (Dow Corning Wright), trometamina, USP, (American Biorganic).

### *Equipo*

40 Mezclador giratorio contador Brookfield (Brookfield Engineering Laboratories Inc.), placa calefactora/agitadora Nova II, (Baxter).

### *Aparato de difusión*

45 Unidad por accionamiento de bomba Cassette® (Manostat), calentador de la celda de difusión Posi Bloc™ (Crown glass company, Inc.), colector de muestras Retriever IV (ISCO, Inc.), celdas de difusión de paso de flujo de Teflon® (Crown glass company, Inc.).

### *Instrumentación de Cromatografía*

50 Módulo disolvente programable 116 (Beckman), detector 166 (Beckman), columna HPLC Beckman Ultrasphere XL, 4,6 mm x 7,0 cm (Beckman), auto inyector WISP™ modelo 712 (Waters).

### *Software $\mu$ VAX®*

55 Sistema de recogida de datos Access Chrom® (Perkin-Elmer Nelson), RS/Discover® (BBN software).

### *Métodos*

#### *Preparación de los Geles Experimentales*

60 En la Tabla III se muestran los ingredientes usados en el gel prototipo (fórmula 8606X). Se prepararon variaciones del gel prototipo basadas en el diseño experimental que contenían diferentes concentraciones de tres ingredientes presentes en el gel; polisorbato 40 (PS), poloxámero 407 (PX), y hexilenglicol (HG). El propósito era estudiar el efecto de estos factores en la velocidad de liberación y en la solubilidad del AGN en el vehículo de los geles. El procedimiento para la preparación de los geles se describe en el informe de la formulación.

## ES 2 269 296 T3

### *Diseño Experimental*

Se usó un diseño experimental para determinar el número de formulaciones necesarias para proporcionar la información deseada de la manera más eficiente. Las variables estudiadas fueron las concentraciones de hexilenglicol, poloxámero 407, y polisorbato 40. El hexilenglicol se estudió a 2 niveles y cada uno de los tensioactivos se estudió a 3 niveles. Por lo tanto, se produjo un diseño factorial  $2 \times 3^2$ , que requería la preparación de 18 formulaciones. La Tabla IV muestra las concentraciones reales usadas para cada uno de estos ingredientes. Para todos los ingredientes, la concentración 0 indica que el ingrediente no se encuentra presente.

TABLA IV

Los niveles de poloxámero 407, polisorbato 40, y hexilenglicol usados en la preparación de diversos geles experimentales			
Ingrediente	Concentración (% peso/peso)		
Poloxámero 407	0	0,2	0,4
Polisorbato 40	0	0,2	0,4
Hexilenglicol	0		2

El diseño experimental se muestra en la Tabla V. Este diseño requería la preparación de 18 geles que contienen todas las combinaciones posibles de los tensioactivos y de los codisolventes a los niveles deseados. Como el gel prototipo (gel B) representaba uno de los geles, fue necesario formular otros 17 geles.

Las formulaciones que comprenden menos de dos de polisorbato 40, poloxámero 407 y hexilenglicol se incluyen solamente con fines comparativos.

TABLA V

Diseño Factorial $2 \times 3^2$ usado para preparar las diversas formulaciones experimentales del gel prototipo (Gel B)			
Gel	Hexilenglicol	Polisorbato 40	Poloxámero 407
10	0,0	0,0	0,0
11	0,0	0,0	0,4
8	0,0	0,0	0,2
12	0,0	0,4	0,0
18	0,0	0,4	0,4
15	0,0	0,4	0,2
9	0,0	0,2	0,0
16	0,0	0,2	0,4
7	0,0	0,2	0,2
3	2,0	0,0	0,0
5	2,0	0,0	0,4
1	2,0	0,0	0,2
6	2,0	0,4	0,0
17	2,0	0,4	0,4
14	2,0	0,4	0,2
2	2,0	0,2	0,0
13	2,0	0,2	0,4
B	2,0	0,2	0,2

## ES 2 269 296 T3

### *Solubilidad del AGN en los geles*

Para determinar la solubilidad saturada del fármaco en el vehículo de cada una de las 18 formulaciones de gel, se prepararon sistemas disolventes que contenían los mismos ingredientes que los geles. La solubilidad saturada se determinó una vez en soluciones del vehículo sin carbómero y base, y otra vez sustituyendo ácido propiónico por carbómero para facilitar la filtración del gel mientras se mantiene la fuerza iónica de la disolución tan próxima a la de la disolución como sea posible. Las disoluciones se filtraron con un filtro de 0,45  $\mu\text{m}$  para eliminar cualesquiera cristales que se podían haber formado. Se diluyeron entonces las disoluciones resultantes y su contenido en el fármaco se analizó usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) como se describe en el Método HL036.

### *Liberación del AGN de los geles*

La eliminación del AGN en cada uno de los geles al 0,1% se estudió usando un método de liberación desarrollado previamente. Después, las fracciones recogidas se analizaron directamente usando HPLC según el Método HL036.

### *Pendientes y perfiles de liberación*

Los datos generados en el análisis de las fracciones recogidas para cada gel se usaron para representar gráficamente el perfil de liberación del fármaco como el % de fármaco liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo. Para cada perfil de liberación, se calculó la pendiente de la región lineal que contiene al menos 6 puntos mediante regresión lineal. Se calculó también la desviación estándar y el coeficiente de correlación de cada pendiente.

### *Análisis de los datos de solubilidad y de liberación*

Se analizaron estadísticamente los valores de la solubilidad saturada, y las pendientes de la línea obtenida en la gráfica del % de fármaco liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo para cada gel. La diferencia entre las pendientes y las solubilidades de gel a gel se estudió usando un test-t de dos colas para encontrar los geles que daban lugar a valores significativamente diferentes. Se usó RS/Discover<sup>®</sup> para calcular las ecuaciones que ajustan los datos y para construir las superficies de respuesta.

### *Maximizar la solubilidad y la liberación*

Los datos de solubilidad y la pendiente resultante se analizaron también usando RS/Discover<sup>®</sup> para maximizar estas respuestas. Inicialmente se maximizó la pendiente para encontrar el gel que tiene la máxima liberación del fármaco, luego se maximizó la solubilidad para encontrar el gel que tenía la mayor solubilidad del fármaco. Finalmente, tanto la solubilidad como la pendiente se maximizaron simultáneamente para encontrar el gel que proporcionaba la solubilidad y liberación del fármaco óptimos.

### *Efecto de la solubilidad de partículas del fármaco en la liberación del fármaco*

A partir de los datos de solubilidad está claro que aproximadamente el 90% del fármaco está presente en el gel acuoso en forma de partículas sólidas. Para determinar si la velocidad de disolución de las partículas limita la velocidad de liberación del fármaco, se analizaron los datos obtenidos del estudio de liberación *in vitro*.

### *Efecto de una membrana en la liberación del fármaco*

Para investigar la posibilidad de que una membrana de silicona limite la velocidad, se comparó la pendiente del perfil de liberación para la difusión del fármaco a través del gel con la pendiente del perfil de liberación obtenida a partir de una disolución saturada del fármaco.

### *Efecto de la concentración del fármaco en la velocidad de liberación*

Se llevó a cabo un estudio de liberación mostrando el efecto de la concentración del fármaco en la liberación *in vitro* del AGN de tres formulaciones de gel. Los tres geles tenían fórmulas 8606X (0,1%), 8607X (0,05%), y 8649X (0,025%), y se compararon las gráficas de la cantidad de fármaco liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo.

## *Resultados y Discusión*

### *Solubilidad del AGN en los geles*

La solubilidad del fármaco se determinó en el vehículo del gel prototipo (gel B), y en todos los otros geles formulados para investigar el efecto de los tensioactivos y la adición de codisolvente en la solubilización del fármaco en el gel. Los valores de solubilidad obtenidos usando los dos métodos (sin carbómero y base frente a ácido propiónico y base) no fueron significativamente diferentes. Los valores de solubilidad del fármaco obtenidos usando ácido propiónico en lugar de carbómero se muestran en la Tabla VI.

Las formulaciones que comprenden menos de dos de polisorbato 40, poloxámero 407 y hexilenglicol se incluyen solamente con fines comparativos.

## ES 2 269 296 T3

### *Análisis estadístico de los datos de solubilidad*

Se tenía interés en determinar si la cantidad de tensioactivo en el gel B de referencia (PS=0,2, PX=0,2, HG=2) había dado lugar a un aumento significativo en la solubilidad del fármaco. Por lo tanto, se llevó a cabo un test-t de Student para comparar la solubilidad del fármaco en el gel B con la solubilidad en los dos geles sin tensioactivo. Estos dos geles eran el gel 3 (PS=0, PX=0, HG=2), y el gel 10 (PS=0, PX=0, HG=0). La única diferencia entre los geles 3 y 10 fue la concentración de hexilenglicol. El test-t (Tabla VII) indicaba que la adición de tensioactivo había dado lugar a un aumento significativo de la solubilidad del fármaco. Ocho geles tenían valores de solubilidad que no eran significativamente diferentes al del gel de referencia. Estos geles eran los n°s 5, 6, 11, 12, 13, 16, 17, y 18 que contenían el nivel más alto de tensioactivos (Tabla V).

TABLA VI

Solubilidad del AGN en el vehículo de diversos geles formulados (el ácido pro- piónico se sustituyó por carbómero)			
% Hexilenglicol	% Polisorbato 40	% Poloxámero 407	Solubilidad (mg/ml)
0	0,0	0,0	0,0145 ± 0,0003
0	0,0	0,2	0,0679 ± 0,0044
0	0,0	0,4	0,0874 ± 0,0066
0	0,2	0,0	0,0523 ± 0,0027
0	0,2	0,2	0,0697 ± 0,0032
0	0,2	0,4	0,0800 ± 0,0040
0	0,4	0,0	0,0893 ± 0,0088
0	0,4	0,2	0,0775 ± 0,0008
0	0,4	0,4	0,0867 ± 0,0060
2	0,0	0,0	0,0209 ± 0,0017
2	0,0	0,2	0,0737 ± 0,009
2	0,0	0,4	0,0863 ± 0,0026
2	0,2	0,0	0,0759 ± 0,0035
2	0,2	0,2	0,0938 ± 0,0001
2	0,2	0,4	0,1020 ± 0,0029
2	0,4	0,0	0,0980 ± 0,0117
2	0,4	0,2	0,1300 ± 0,0062
2	0,4	0,4	0,1180 ± 0,0038

## ES 2 269 296 T3

TABLA VII

Test-t de Student comparando la solubilidad del fármaco en el vehículo de los geles preparados con la solubilidad en el Gel B				
Geles	Solubilidad(mg/ml)	Desviación estándar	P value (2 colas)	Diferencia
1	0,073700	0,00086	0,024822	Significativa
2	0,075859	0,00351	0,040707	Significativa
3	0,020875	0,00175	0,002689	Significativa
5	0,086249	0,00257	0,113846	No significativa
6	0,097950	0,01165	0,974439	No significativa
7	0,069730	0,00321	0,024199	Significativa
8	0,067890	0,00448	0,026539	Significativa
9	0,052275	0,00268	0,008625	Significativa
10	0,014465	0,00029	0,002079	Significativa
11	0,087410	0,00660	0,231684	No significativa
12	0,089315	0,00087	0,163089	No significativa
13	0,102035	0,00292	0,414257	No significativa
14	0,129750	0,00615	0,030781	Significativa
15	0,077475	0,00088	0,034515	Significativa
16	0,080015	0,00395	0,064712	No significativa
17	0,075105	0,00381	0,040134	Significativa
18	0,086680	0,00597	0,193570	No significativa
Gel B	0,097621	0,00536	-	-

Los datos de solubilidad se analizaron también con el software RS/Discover® y metodología de superficie de respuesta (RSM). El objetivo era encontrar la combinación de concentraciones de polisorbato 40, poloxámero 407, y hexilenglicol que daban lugar a la máxima solubilidad del fármaco (dentro del intervalo de los factores estudiados). Una vez introducidos los datos de los factores y las respuestas en la hoja de trabajo, se ajustó un modelo a los datos. La Tabla VIII muestra los coeficientes de mínimos cuadrados. A partir de la tabla está claro que los dos términos de interacción que incluyen el hexilenglicol no son significativos. Por lo tanto, se eliminaron estos dos términos. En la Tabla IX se presentan los coeficientes de mínimos cuadrados para el modelo corregido.

## ES 2 269 296 T3

TABLA VIII

Coeficientes de mínimos cuadrados para la solubilidad			
Término	Coeficiente	Error Estándar	Significación
1	76,911	2,122	
PS	17,140	2,599	
PX	13,896	2,599	
HG	7,438	2,122	
PS·PX	-20,475	3,183	0,0001
PS·HG	3,190	2,599	0,2295
PX·HG	-2,446	2,599	0,3545

TABLA IX

Coeficientes de mínimos cuadrados para la solubilidad (Modelo corregido)			
Término	Coeficiente	Error Estándar	Significación
1	76,911	2,135	
PS	17,140	2,615	
PX	13,896	2,615	
HG	7,438	2,135	0,0015
PS·PX	-20,475	3,203	0,0001

El modelo se hacía más simple. La ecuación que ajusta los datos es:

$$\text{Solubilidad} = 76,91 + 17,14 \text{ PS} + 13,90 \text{ PX} + 7,44 \text{ HG} - 20,48 \text{ PS} \cdot \text{PX}$$

Los valores residuales son la diferencia entre los valores observados y los valores ajustados de la respuesta asociada al modelo. El RS/Discover<sup>®</sup> automáticamente hace el test de Student de los residuos de tal forma que se tiene un cambio constante de uno. Para comprobar si existe alguna relación entre la magnitud de los residuos y los valores ajustados de la respuesta, se ha hecho una gráfica de los valores absolutos de los residuos con el test de Student frente a los valores ajustados (Figura 1). Cualquier tipo de relación puede indicar la necesidad de convertir la respuesta. La gráfica sugiere que no hay una tendencia clara en los residuos y el modelo no necesita ser corregido.

Una gráfica de la probabilidad normalizada de los residuos mostrada en la Figura 2 indica que los puntos en la gráfica están muy cerca de la línea, indicando que los residuos del modelo se distribuyen normalmente.

Para determinar si se puede mejorar el modelo transformando la respuesta, se revisa el ajuste del modelo. El RS/Discover<sup>®</sup> crea una gráfica indicando las posibles transformaciones y sus efectos en el logaritmo de la suma de los cuadrados de los residuos (Figura 3). La transformación que resulta del valor más pequeño para este número produce el mejor ajuste. Las transformaciones bajo la línea discontinua están dentro del intervalo de confianza al 95% para la mejor transformación. Como la respuesta sin transformar está debajo de la línea, la respuesta no se transformó.

En la Figura 4 se muestra la superficie de respuesta tridimensional. Para determinar los niveles de factores que dan lugar a una solubilidad del fármaco máxima, se llevó a cabo una optimización. Como se ve en la Tabla X, cuando se prepara un gel que contiene entre 0 a 0,4 de polisorbato 40, poloxámero 407, y hexilenglicol, se puede obtener un máximo de solubilidad de 103,17 µg/ml con un nivel de polisorbato 40 de 0,4, de 0,0 para el poloxámero 407, y 2 de hexilenglicol.

# ES 2 269 296 T3

TABLA X

Optimización de la solubilidad del fármaco			
Factor	Intervalo	Cantidad inicial fija	Valor óptimo
Polisorbato 40	0 a 0,4	0,2	0,4
Poloxámero 407	0 a 0,4	0,2	0,0
Hexilenglicol	0 a 2	2	2
Respuesta			
Solubilidad	máximo	97,6 $\mu\text{g/ml}$	103,17 $\mu\text{g/ml}$

## *Liberación in vitro de los geles*

Se estudió la liberación del fármaco de todos los diecisiete geles formulados como se ha descrito previamente. Los perfiles de liberación para cada gel eran una media de seis pruebas, y se representaron como % de fármaco liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo. Los perfiles de liberación para estos geles se muestran en las Figuras 5-8.

## *Estudios de liberación de los geles preparados*

A partir de las gráficas del fármaco liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo, se ve que la cantidad media de fármaco liberado a partir de 200 mg de cualquiera de las formulaciones fue aproximadamente 70% durante un período de 44 horas. La velocidad de liberación más alta se observó para el gel prototipo que contenía 0,2% de polisorbato 40, 0,2% de poloxámero 407, y 2% de hexilenglicol. La velocidad de liberación más baja se observó con el gel 3 (PS=0, PX=0, HG=2). La variabilidad media observada en cada prueba fue aproximadamente 5,56%.

## *Pendientes de los perfiles de liberación*

Para comparar las velocidades de liberación de fármaco de cada formulación, se calculó la pendiente de la parte lineal de la representación del % de fármaco liberado frente a la raíz cuadrada del tiempo para cada uno de los 18 geles. En la Tabla XI se muestra el valor de las pendientes calculadas. La pendiente para cada representación se obtuvo como una media de seis pruebas y basadas en un coeficiente de correlación ( $R^2$ ) > 0,94800.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 269 296 T3

TABLA XI

Valores de la pendiente calculados a partir de los perfiles de liberación de los geles formulados			
Gel nº	Concentración (PS,PX,HG)	Pendiente $\pm$ Desviación estándar	R <sup>2</sup>
B	(0,2, 0,2, 2)	13,5871 $\pm$ 0,9982	0,9904
1	(0, 0,2, 2)	11,3446 $\pm$ 0,2873	0,9483
2	(0,2, 0, 2)	10,1447 $\pm$ 0,7870	0,9950
3	(0, 0, 2)	7,4477 $\pm$ 0,2806	0,9924
5	(0, 0,4, 2)	9,9382 $\pm$ 0,9804	0,9958
6	(0,2, 0, 2)	12,0523 $\pm$ 1,5882	0,9833
7	(0,2, 0,2, 0)	11,9547 $\pm$ 1,3305	0,9517
8	(0, 0,2, 0)	10,1429 $\pm$ 0,5636	0,9947
9	(0,2, 0, 0)	10,0411 $\pm$ 0,0055	0,9841
10	(0, 0, 0)	9,9340 $\pm$ 0,3207	0,9954
11	(0, 0,4, 0)	10,3253 $\pm$ 0,1522	0,9809
12	(0,4, 0, 0)	10,745 $\pm$ 0,4200	0,9922
13	(0,2, 0,4, 2)	9,6201 $\pm$ 0,1916	0,9869
14	(0,4, 0,2, 2)	11,4951 $\pm$ 0,3704	0,9869
15	(0,4, 0,2, 0)	11,1432 $\pm$ 0,2825	0,9928
16	(0,2, 0,4, 0)	10,8250 $\pm$ 1,1877	0,9920
17	(0,4, 0,4, 2)	11,8246 $\pm$ 0,5878	0,9872
18	(0,4, 0,4, 0)	11,9089 $\pm$ 0,6560	0,9798

*Análisis estadístico de las pendientes*

Igual que con la solubilidad del fármaco, se tenía interés en determinar si la cantidad de tensioactivo en el gel B de referencia (PS=0,2, PX=0,2, HG=2) había dado lugar a un aumento significativo en la liberación del fármaco. Por lo tanto, se llevó a cabo un test-t de Student para comparar la velocidad de liberación del fármaco en el gel B con la de dos geles sin tensioactivo; el gel 3 (PS=0, PX=0, HG=2), y el gel 10 (PS=0, PX=0, HG=0). El test-t (Tabla XII) indicaba que la adición de tensioactivo había dado lugar a un aumento significativo en la liberación del fármaco frente al gel B. Además, el test-t reveló que la liberación del fármaco desde el gel de referencia fue significativamente más alta que en la mayoría de los geles, excepto el gel 6 (0,4, 0, 2), el gel 7 (0,2, 0,2, 0) y el gel 17 (0,4, 0,4, 2).

## ES 2 269 296 T3

TABLA XII

Test-t de Student comparando la liberación del fármaco (pendientes) de los geles preparados con la liberación en el Gel B					
Geles	Pendiente	Desviación estándar	R <sup>2</sup>	P value (2 colas)	Diferencia
1	11,3446	0,28734	0,94829	0,002510	Significativa
2	10,1447	0,78707	0,98923	0,001860	Significativa
3	7,4477	0,28062	0,98156	0,000002	Significativa
5	9,9382	0,98045	0,99042	0,000440	Significativa
6	12,0523	1,58828	0,98332	0,138900	No significativa
7	11,9547	1,33048	0,95172	0,103840	No significativa
8	10,1429	0,56364	0,99466	0,003750	Significativa
9	10,0411	0,00545	0,98414	0,002780	Significativa
10	9,9340	0,32071	0,99544	0,002530	Significativa
11	10,3253	0,15223	0,98089	0,004220	Significativa
12	10,2745	0,41097	0,99225	0,004210	Significativa
13	9,6201	0,19163	0,98692	0,001610	Significativa
14	11,4952	0,37036	0,98685	0,029800	Significativa
15	11,1432	0,28253	0,99282	0,015770	Significativa
16	10,8251	1,18767	0,99196	0,004400	Significativa
17	11,8246	0,58781	0,98720	0,057890	No significativa
18	11,4089	0,65602	0,97977	0,028520	Significativa
Gel B	13,5871	0,99825	0,99043	-	-

Después, se analizaron los datos de liberación obtenidos para todos los geles usando el software RS/Discover® y metodología de superficies de respuesta (RSM). El objetivo era encontrar la combinación de concentraciones de polisorbato 40, poloxámero 407, y hexilenglicol que conducen a una liberación del fármaco máxima dentro del intervalo de los factores estudiados.

Los datos de liberación se ajustaron a un modelo que contiene términos de interacción. La ecuación se muestra abajo. La tabla XIII muestra los coeficientes de mínimos cuadrados.

$$\text{Pendiente} = 10,94 + 0,88 \text{ PS} + 0,38 \text{ PX} + 0,30 \text{ HG} - 0,42 \text{ PS} \cdot \text{PX} + 0,48 \text{ PS} \cdot \text{HG} + 0,04 \text{ PX} \cdot \text{HG}$$

## ES 2 269 296 T3

TABLA XIII

Coeficientes de mínimos cuadrados para la velocidad de liberación			
Término	Coeficiente	Error Estándar	Significación
1	10,942	0,2174	
PS	0,884	0,2442	
PX	0,379	0,2648	
HG	0,304	0,2174	
PS·PX	-0,424	0,3440	0,2239
PS·HG	0,480	0,2842	0,0983
PX·HG	0,0438	0,2648	0,8695

A partir de la tabla se observa que los coeficientes de interacción no eran significativos. Por lo tanto, se decidió dividir la liberación del fármaco en dos categorías basadas en la cantidad de hexilenglicol presente en los geles (HG=0 frente a HG=2). Cada grupo se analizó por separado.

Primero, se analizaron los datos de liberación de los nueve geles que no contienen hexilenglicol. Se usó un modelo cuadrático para ajustar los datos de liberación. La Tabla XIV muestra los coeficientes de mínimos cuadrados. La ecuación se muestra abajo:

$$\text{Pendiente} = 11,29 + 0,40 \text{ PS} + 0,34 \text{ PX} + 0,19 \text{ PS} \cdot \text{PX} - 0,31 \text{ PS}^2 - 0,66 \text{ PX}^2$$

TABLA XIV

Coeficientes de mínimos cuadrados para los datos de la velocidad de liberación (geles que no contienen hexilenglicol)			
Término	Coeficiente	Error Estándar	Significación
1	11,286	0,4336	
PS	0,404	0,2482	
PX	0,338	0,2278	
PS·PX	0,185	0,3040	0,5511
PS <sup>2</sup>	-0,309	0,3820	0,4297
PX <sup>2</sup>	-0,659	0,4184	0,1348

Como se ve en la tabla, los términos de interacción no son significativos. La eliminación de estos términos conduce a un modelo lineal que no ajusta bien los datos. Esto indica que no hay datos suficientes dentro de los intervalos estudiados para ajustar un modelo adecuado. La ecuación que ajusta los datos es:

$$\text{Pendiente} = 11,29 + 0,40 \text{ PS} + 0,34 \text{ PX}$$

Los datos de liberación obtenidos de los geles que contienen hexilenglicol al 2%, se ajustaron también usando un modelo cuadrático. Los coeficientes de mínimos cuadrados se muestran en la Tabla XV.

Se observa que todos los términos de interacción son significativos. La ecuación que ajusta los datos es:

$$\text{Pendiente} = 13,20 + 1,16 \text{ PS} + 0,28 \text{ PX} - 0,88 \text{ PS} \cdot \text{PX} - 1,02 \text{ PS}^2$$

## ES 2 269 296 T3

TABLA XV

Coeficientes de mínimos cuadrados para los datos de la velocidad de liberación (geles que contienen 2% de hexilenglicol)			
Término	Coeficiente	Error Estándar	Significación
1	13,196	0,3977	
PS	1,160	0,2874	
PX	0,282	0,2857	
PS·PX	-0,878	0,3453	0,0179
PS <sup>2</sup>	0,025	0,3484	0,0314
PX <sup>2</sup>	-2,311	0,4365	0,0001

Para determinar si existe alguna relación entre la magnitud de los residuos y los valores ajustados de la respuesta, se hizo una representación de los valores absolutos de los residuos con el test de Student frente a los valores ajustados (Figura 9). La gráfica sugiere que no hay una tendencia clara en los residuos y no se necesita corregir el modelo.

Una gráfica de la probabilidad normalizada de los residuos mostrada en la Figura 10 indica que los puntos en la gráfica están muy cerca de la línea, indicando que los residuos del modelo se distribuyen normalmente.

Para determinar si se puede mejorar el modelo transformando la respuesta, se revisa el ajuste del modelo. La gráfica indicando las posibles transformaciones y sus efectos en el logaritmo de la suma de los cuadrados de los residuos se muestra en la Figura 11. Las transformaciones bajo la línea discontinua están dentro del intervalo de confianza al 95% para la mejor transformación. Como la respuesta sin transformar está debajo de la línea, la respuesta no se transforma.

En la Figura 12 se muestra una representación tridimensional mostrando el efecto del polisorbato 40, y del poloxámero 407 (cuando HG=2) en la pendiente.

Para determinar los niveles de tensioactivos que dan lugar a una velocidad de liberación del fármaco máxima, se llevó a cabo una optimización. Como se ve en la Tabla XVI, cuando se prepara un gel que contiene entre 0 a 0,4% de polisorbato 40 y poloxámero 407, y 0 a 2% de hexilenglicol, se puede obtener una pendiente de 13,53 con 0,32% de polisorbato 40, 0,18% de poloxámero 407, y 2% de hexilenglicol.

TABLA XVI

Optimización de la velocidad de liberación del fármaco			
Factor	Intervalo	Cantidad inicial fija	Valor óptimo
Polisorbato 40	0 a 0,4	0,2	0,32
Poloxámero 407	0 a 0,4	0,2	0,18
Respuesta			
Pendiente	máximo	13,59	13,53

### *Correlación entre solubilidad y liberación*

Para investigar una posible correlación entre la solubilidad del fármaco y la velocidad de liberación del fármaco, se hizo una representación de la pendiente del perfil de liberación frente a la raíz cuadrada de la solubilidad del fármaco en el gel. El mayor coeficiente de correlación obtenido fue 0,5553 que correspondía a la solubilidad del fármaco en disoluciones sin carbómero o base (Figura 13). Por lo tanto, se concluyó que dentro del intervalo de tensioactivo y codisolvente estudiado no había correlación observada entre la liberación y la solubilidad del fármaco.

## ES 2 269 296 T3

### *Maximizar la solubilidad y la liberación*

El análisis estadístico final incluía la optimización simultánea de las dos respuestas estudiadas; la solubilidad y la velocidad de liberación del fármaco. Este análisis se llevó a cabo para encontrar la concentración de los dos tensioactivos y codisolventes que se podían usar para producir un gel con la máxima solubilidad y liberación. El RS/Discover<sup>®</sup> no lleva a cabo optimizaciones simultáneas, sin embargo, es posible optimizar una de las respuestas mientras se restringe el intervalo de la otra respuesta. Este es un proceso iterativo.

Para este propósito, se maximizó la pendiente mientras se restringía el intervalo de solubilidad. Los resultados del proceso se muestran en la Tabla XVII. Se concluyó que se podía obtener una pendiente máxima de 12,02 preparando un gel que contiene 0,4% de polisorbato 40, 0,0% de poloxámero 407, y 2% de hexilenglicol. Se calculó que el intervalo de la solubilidad del fármaco en este gel está entre 102 a 108  $\mu\text{g/ml}$ .

TABLA XVII

Optimización simultánea de la solubilidad y de la velocidad de liberación del fármaco			
Factor	Intervalo	Cantidad inicial fija	Valor óptimo
Polisorbato 40	0 a 0,4	0,2	0,4
Poloxámero 407	0 a 0,4	0,2	0,0
Hexilenglicol	0 a 2	2	2
Respuesta			
Pendiente	máxima	13,59	12,02
Solubilidad	102 a 108 $\mu\text{g/ml}$	97,6 $\mu\text{g/ml}$	107,99 $\mu\text{g/ml}$

### *Efecto de la solubilidad de partículas del fármaco en la liberación del fármaco*

A partir de los datos de solubilidad indicados en la Tabla VII está claro que aproximadamente el 90% del fármaco está presente en el gel acuoso en forma de partículas sólidas. Para determinar si la velocidad de disolución de las partículas limita la velocidad de liberación del fármaco, se analizaron los datos obtenidos del estudio de liberación *in vitro* (Tabla XVIII). A la vista de los datos se observa que la velocidad de liberación del fármaco permanece constante incluso después de tres horas, hasta más allá del punto donde se libera el 10% del fármaco (la cantidad total de fármaco que satura el gel acuoso). Por lo tanto, se concluye que la solubilidad de las partículas del fármaco en el gel no limita la velocidad.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 269 296 T3

TABLA XVIII

Cantidad de fármaco liberado en determinados intervalos de tiempo (gel 0,1 % de AGN, fórmula 8606X, Lote nº 10169)		
Tiempo (h)	Cantidad liberada (mg)	% de fármaco liberado
1	0,00725 ± 0,0005	3,6259
2	0,00690 ± 0,0005	7,0805
3	0,00626 ± 0,0004	10,2129
4	0,00624 ± 0,0004	13,3310
5	0,00600 ± 0,0003	16,3225
6	0,00570 ± 0,0002	19,1727
7	0,00551 ± 0,0003	21,9270
8	0,00526 ± 0,0003	24,5573
9	0,00496 ± 0,0004	27,0367
12	0,02378 ± 0,0024	38,9273
15	0,01727 ± 0,0018	47,5600
18	0,00901 ± 0,0009	52,0643
21	0,00582 ± 0,0006	54,9760

### *Efecto de una membrana en la liberación del fármaco*

Para investigar la posibilidad de que una membrana de silicona limite la velocidad, se comparó la pendiente del perfil de liberación para la difusión del fármaco a través del gel, con la pendiente del perfil de liberación obtenida a partir de una disolución saturada del fármaco (Figura 14). La pendiente de la parte lineal de la curva para el gel fue  $13,587 \pm 0,973$ , y la pendiente obtenida a partir de la disolución saturada fue  $46,652 \pm 0,998$ , que indica que la liberación del fármaco a partir de la disolución saturada era mucho mayor que la liberación del fármaco a través del gel. Por lo tanto, se descubrió que esta membrana servía como una membrana de soporte útil que no ofrece resistencia a la difusión del fármaco.

### *Efecto de la concentración del fármaco en la velocidad de liberación*

Los resultados del estudio de liberación del fármaco usando 0,1%, 0,05%, y 0,025% han demostrado que la liberación del fármaco a partir del gel al 0,1% es aproximadamente un 60% más alta que la liberación del fármaco a partir del gel al 0,05%, mientras que la liberación a partir del gel al 0,05% es también un 60% más alta que la del gel al 0,025% (Figura 15). Por lo tanto, el método de liberación *in vitro* ha permitido ver cambios en la liberación del fármaco debidos a cambios en la concentración. También, los resultados indican que la liberación del fármaco a partir del gel es más parecida a la liberación del fármaco desde la disolución, pues se espera que la liberación del fármaco desde suspensiones contiene dos veces tanto fármaco proporcione solo un aumento del 40% en la velocidad de liberación del fármaco (según la teoría de Higuchi).

### *Conclusión*

El efecto de la variación de las concentraciones de polisorbato 40, poloxámero 407, y hexilenglicol en la liberación y en la solubilidad del AGN en un gel, indicó que el gel presentaba una solubilidad y una liberación del fármaco máximas. Este gel contenía 0,2% de polisorbato 40, 0,2% de poloxámero 407, y 2% de hexilenglicol. Además, se identificó otro gel que presentaba solubilidad del fármaco y liberación del fármaco que no eran significativamente diferentes de las del gel prototipo. Este segundo gel (gel 6) contenía 0,4% de polisorbato 40 y 2% de hexilenglicol, pero no contenía poloxámero. Todos los otros ingredientes estaban disponibles a la misma concentración para ambos geles.

# ES 2 269 296 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Un formulación de gel estable para el tratamiento tópico de afecciones de la piel en humanos, comprendiendo dicha formulación del gel estable:

un retinoide sintético que tiene actividad para el tratamiento del acné y de la psoriasis, siendo dicho agente activo insoluble en agua;

10 una pluralidad de vehículos no acuosos seleccionados entre cualesquiera dos o más de polisorbato 40, poloxámero 407, y hexilenglicol tanto para solubilizar dicho agente activo como para formar un gel con este, permitiendo dichos vehículos no acuosos la aplicación tópica del gel a una afección de la piel.

15 2. La formulación según la reivindicación 1, en la que la pluralidad de vehículos no acuosos se seleccionan entre cualquiera de:

% de hexilenglicol	% de polisorbato 40	% de poloxámero 407
0	0,2	0,2
0	0,2	0,4
0	0,4	0,2
0	0,4	0,4
2	0,0	0,2
2	0,0	0,4
2	0,2	0,0
2	0,2	0,2
2	0,2	0,4
2	0,4	0,0
2	0,4	0,2
2	0,4	0,4

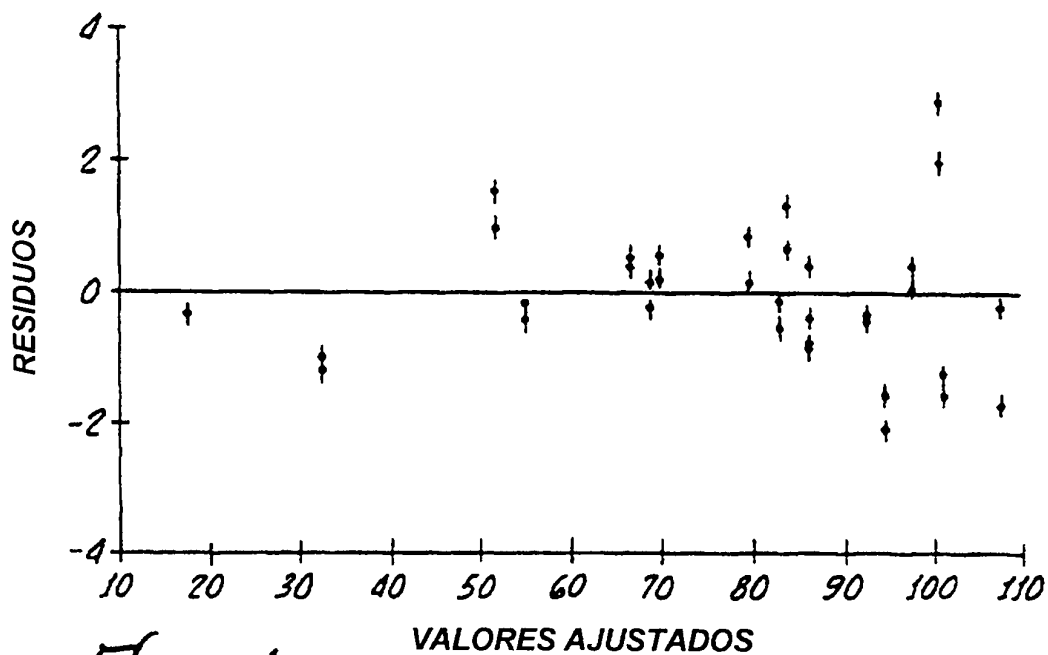
45 3. La formulación según la reivindicación 1 ó 2, en la que los vehículos están presentes en cantidades seleccionadas para producir la liberación máxima del agente activo desde el gel cuando todos los vehículos están presentes.

50 4. La formulación según cualquier reivindicación anterior, en la que la formulación comprende tres vehículos.

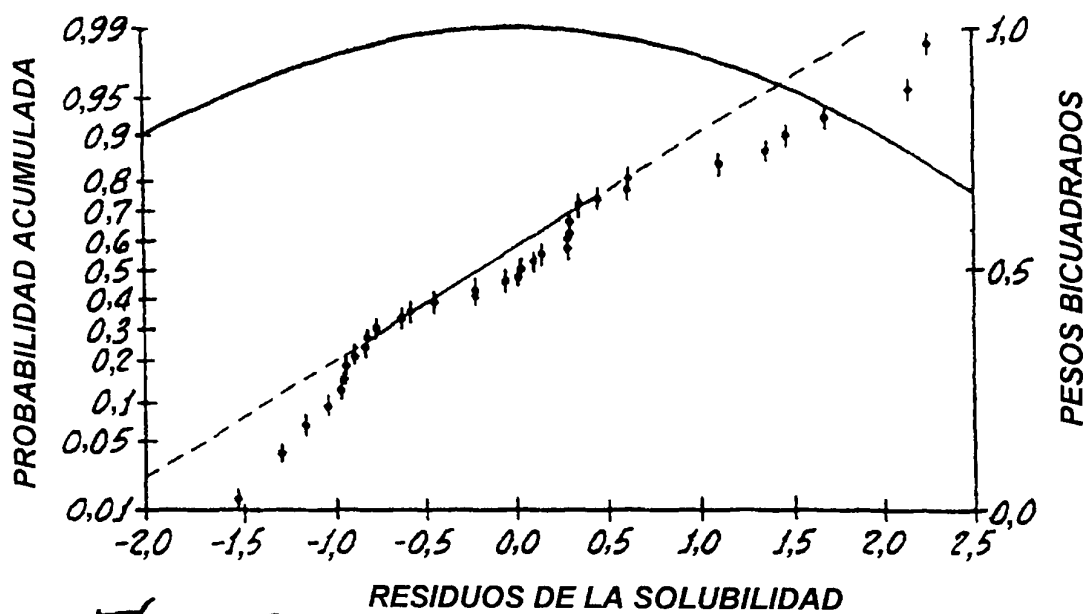
5. La formulación según la reivindicación 1, en la que los vehículos están presentes en cantidades seleccionadas para producir la solubilidad máxima del agente activo en el gel.

55 6. La formulación según la reivindicación 1 o reivindicación 5, en la que la formulación comprende dos vehículos.

7. La formulación según la reivindicación 1 o reivindicación 5, en la que se usan tres vehículos tanto para solubilizar el agente activo como para formar un gel.



*FIG. 1.*



*FIG. 2.*

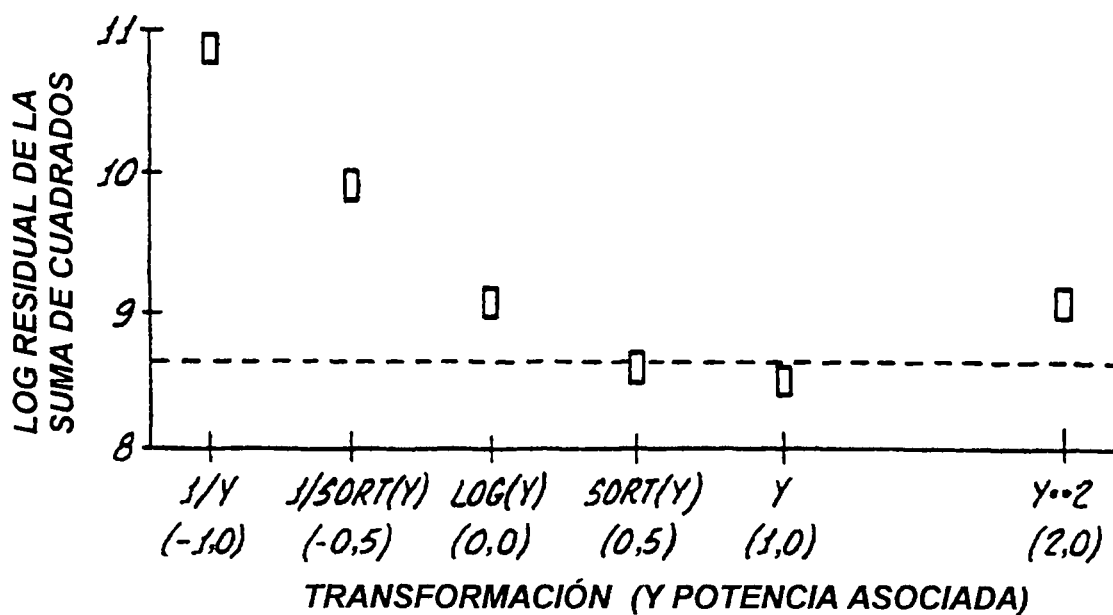


FIG. 3.

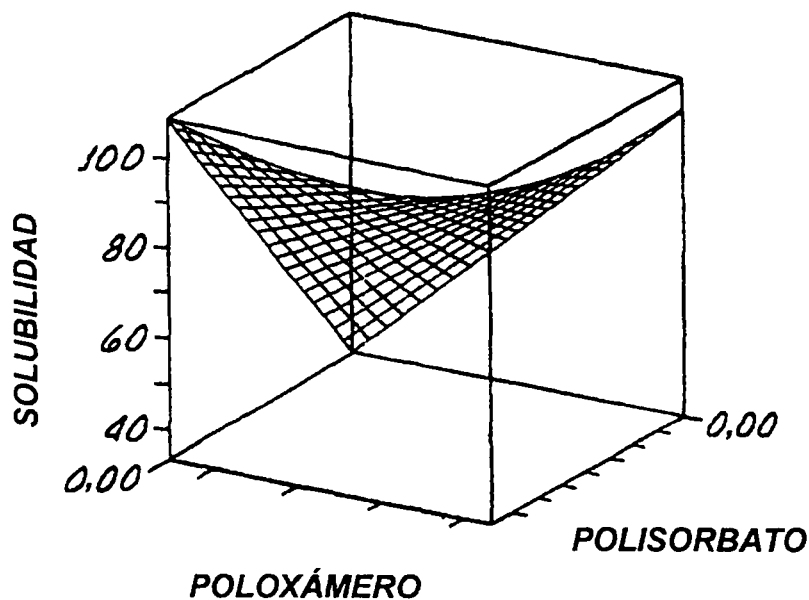


FIG. 4.

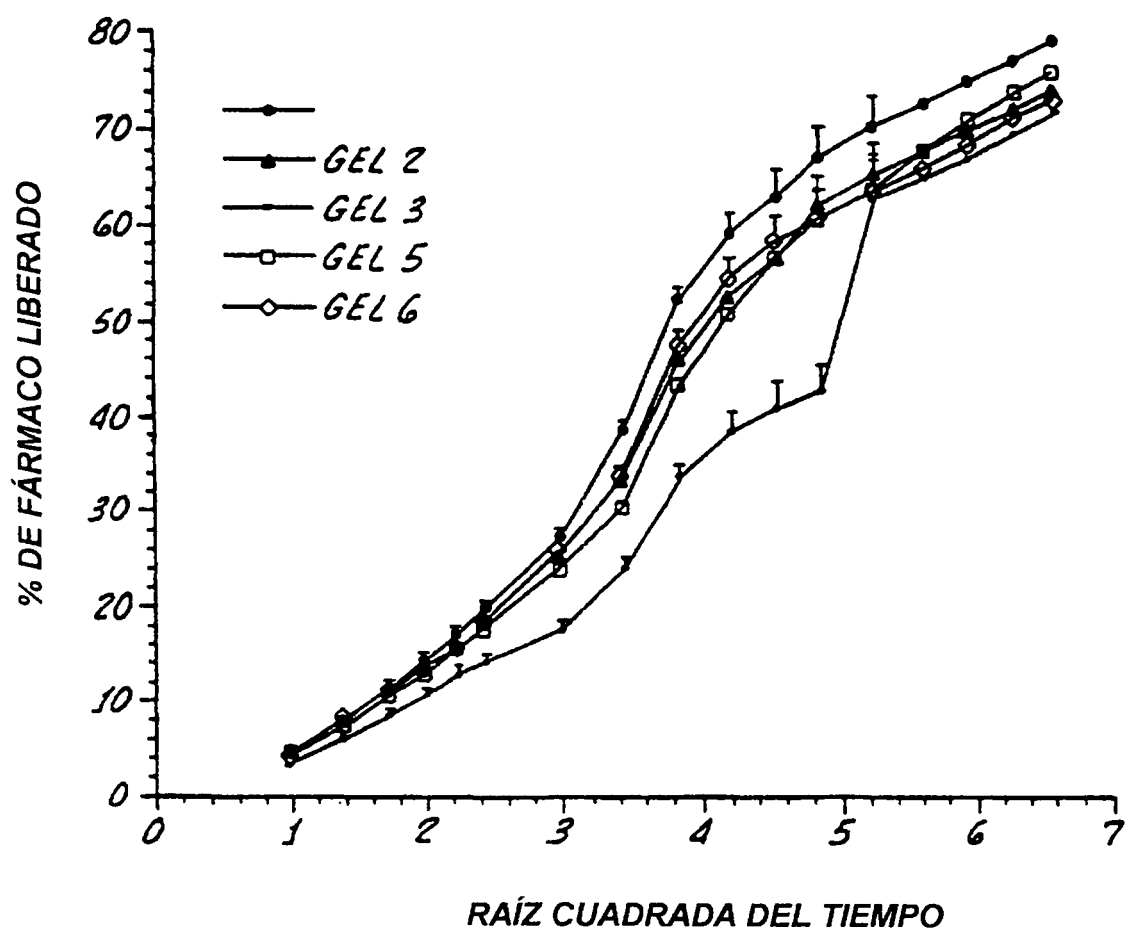


FIG. 5.

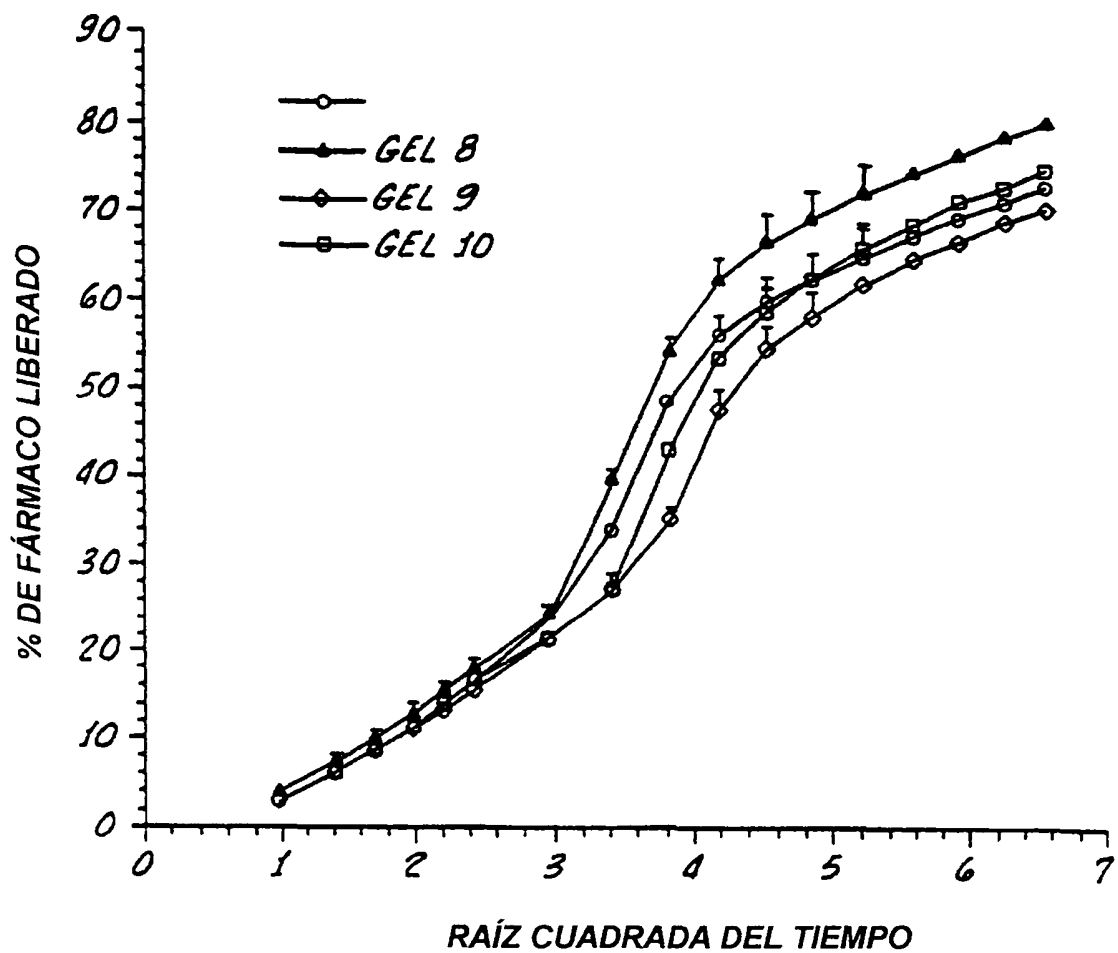


FIG. 6.

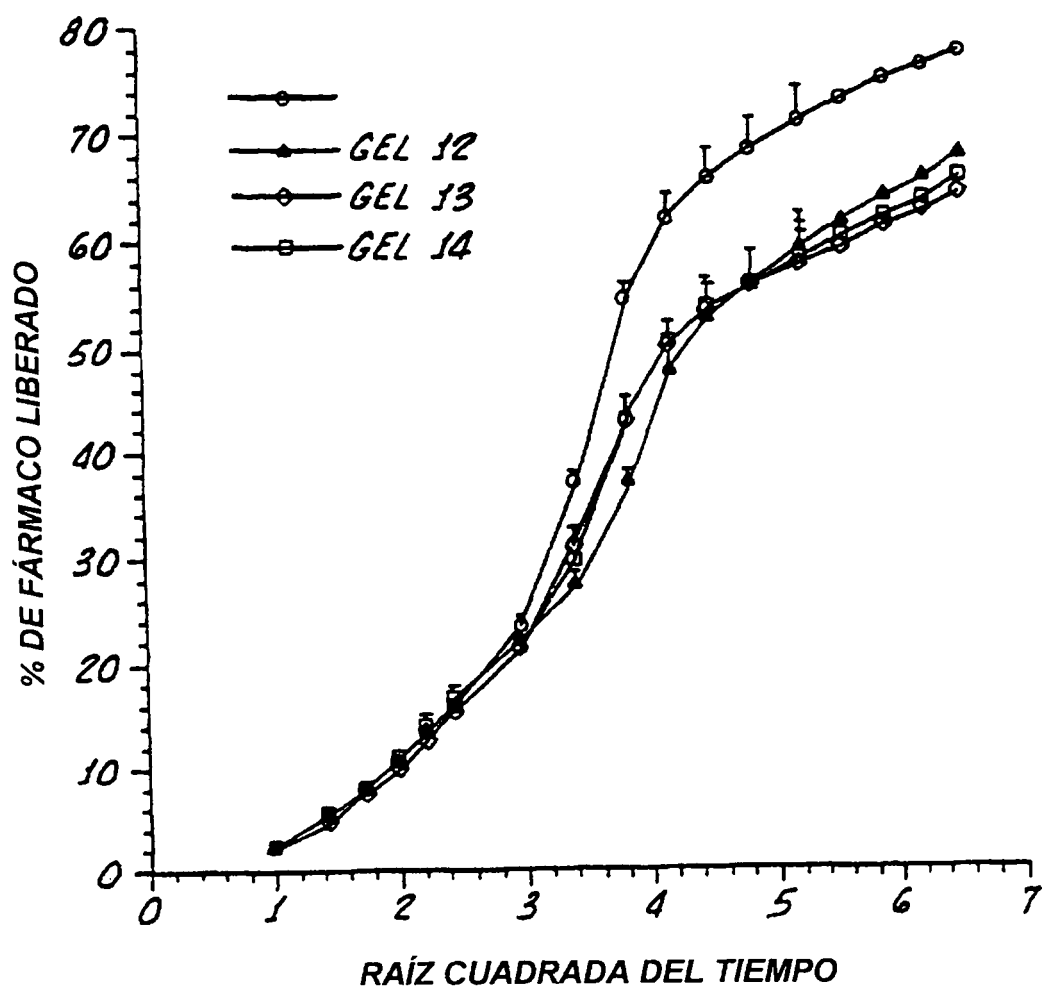


FIG. 7.

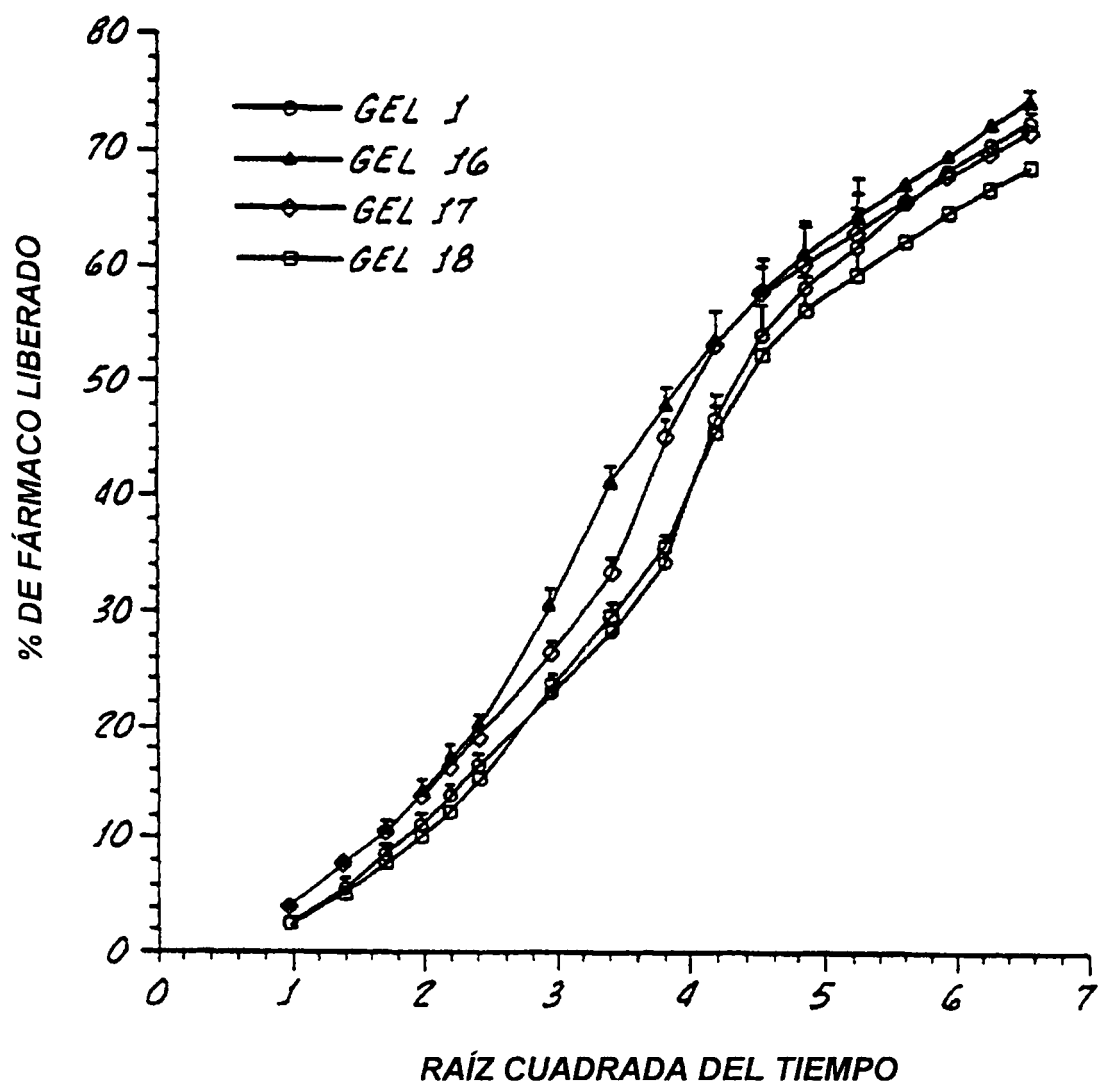


FIG. 8.

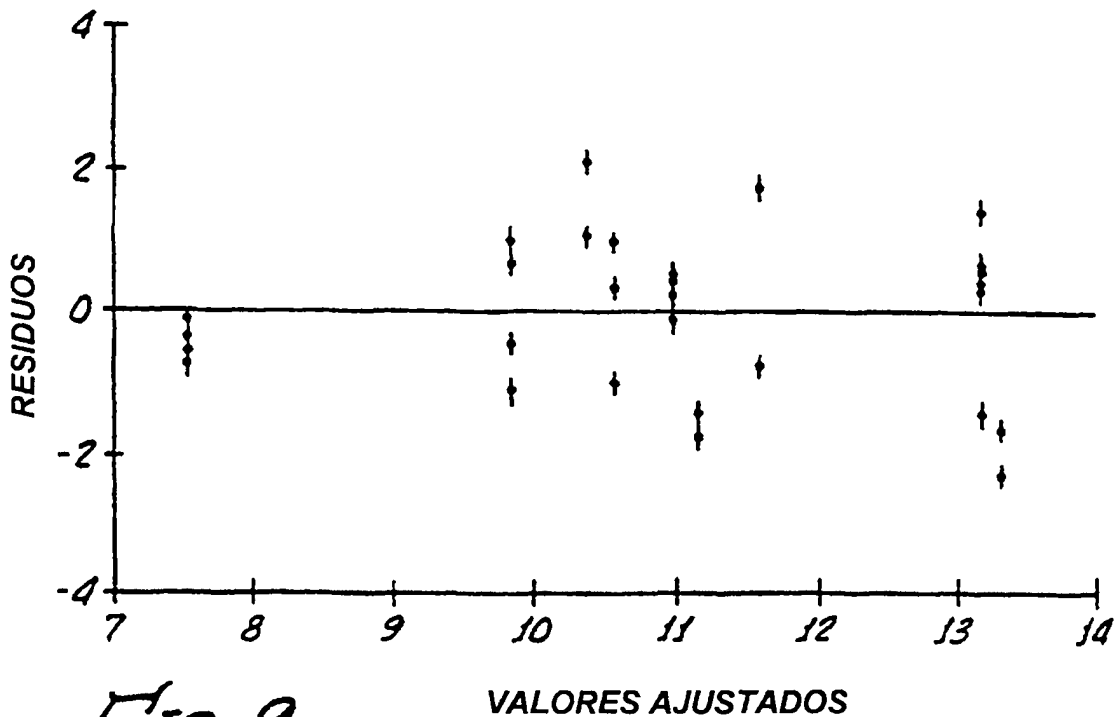


FIG. 9.

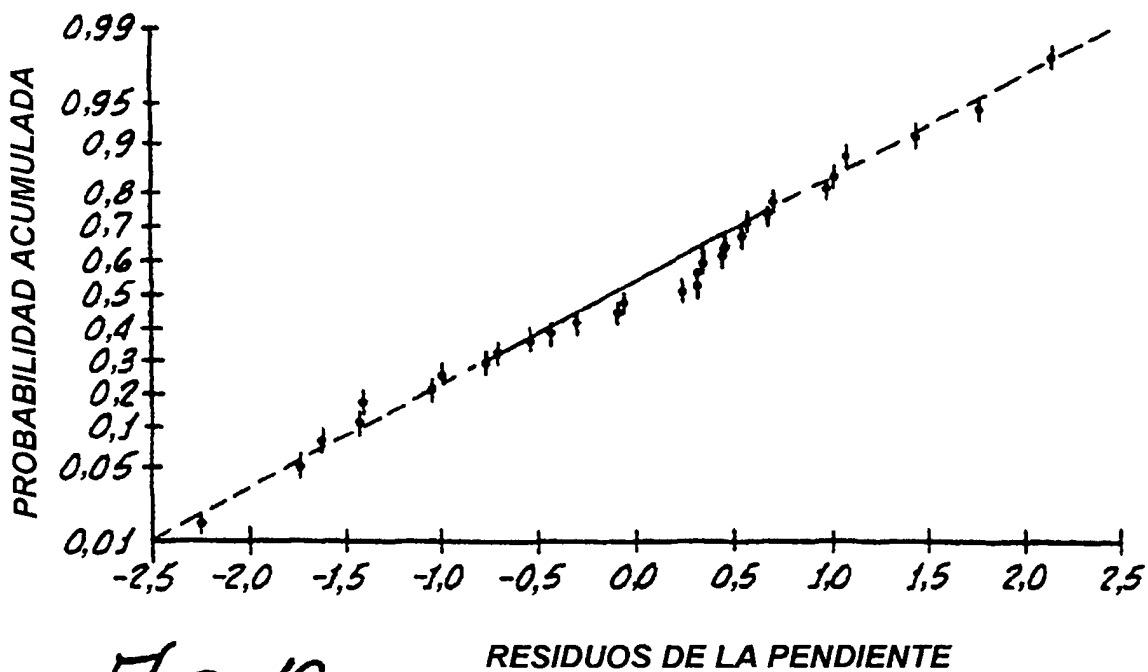


FIG. 10.

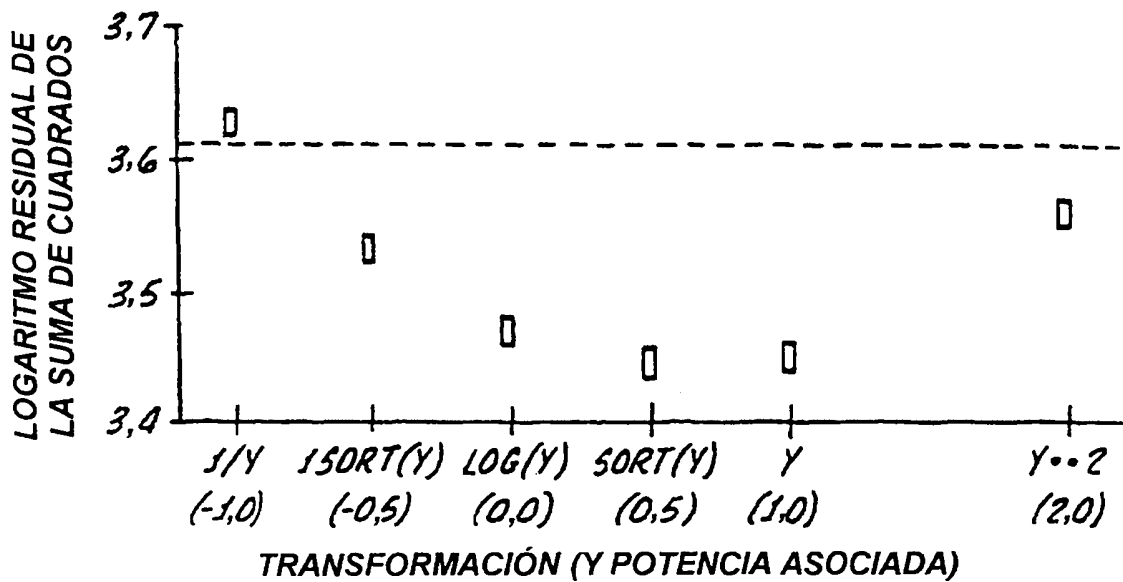


FIG. 11.

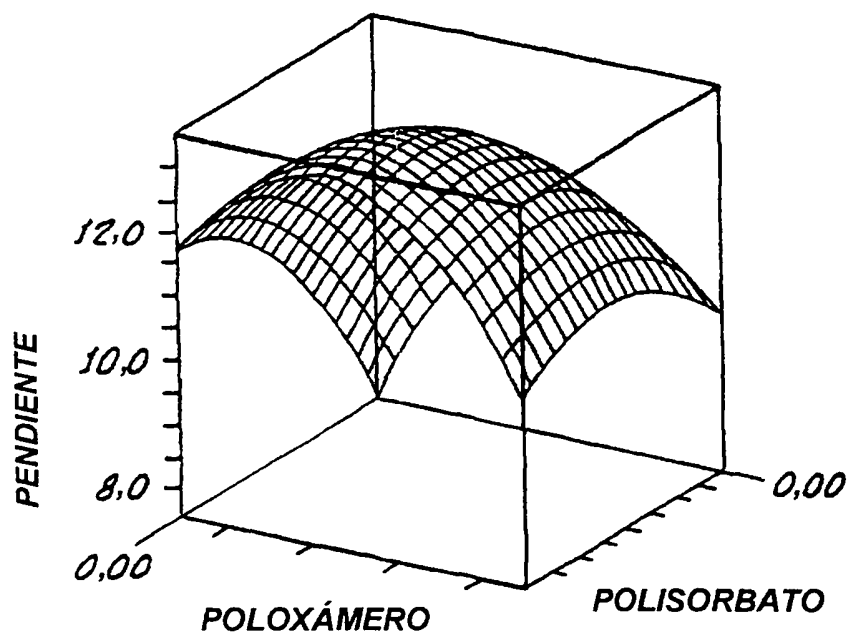


FIG. 12.

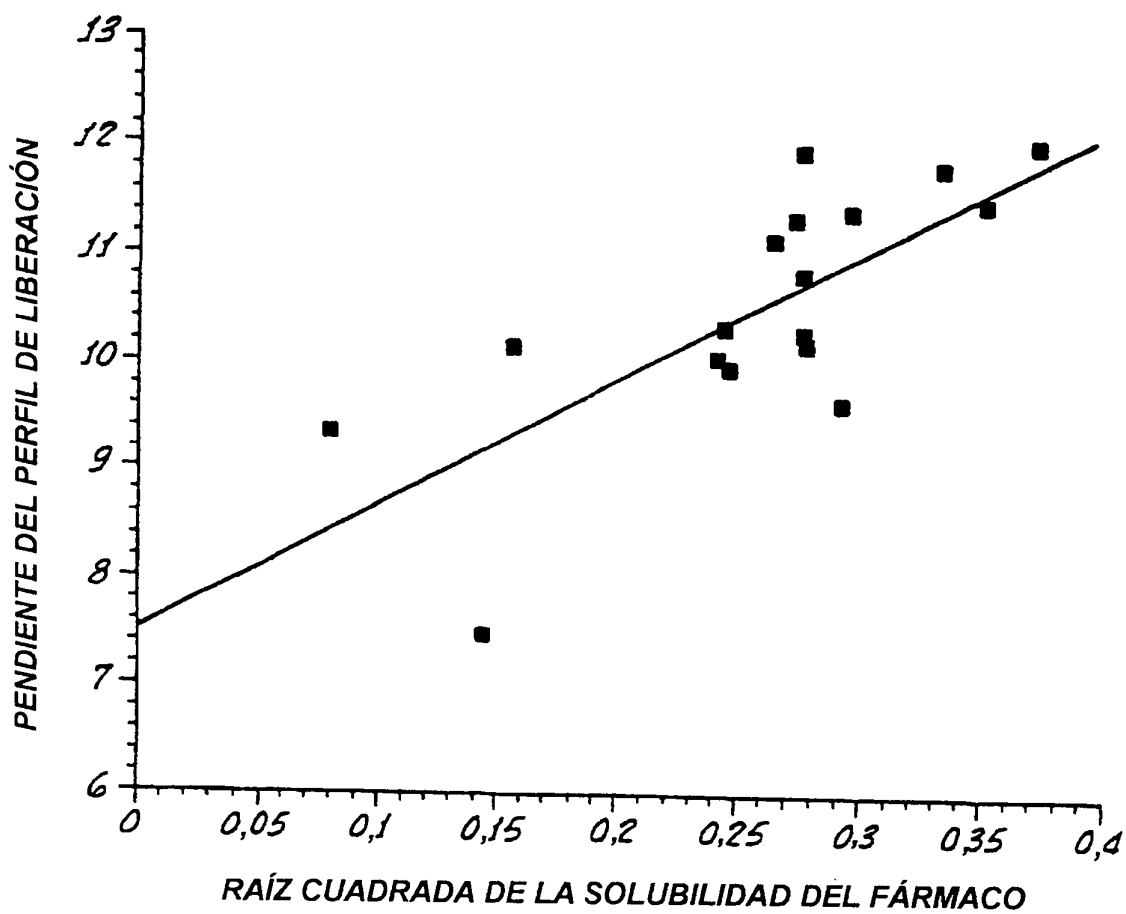


FIG. 13.

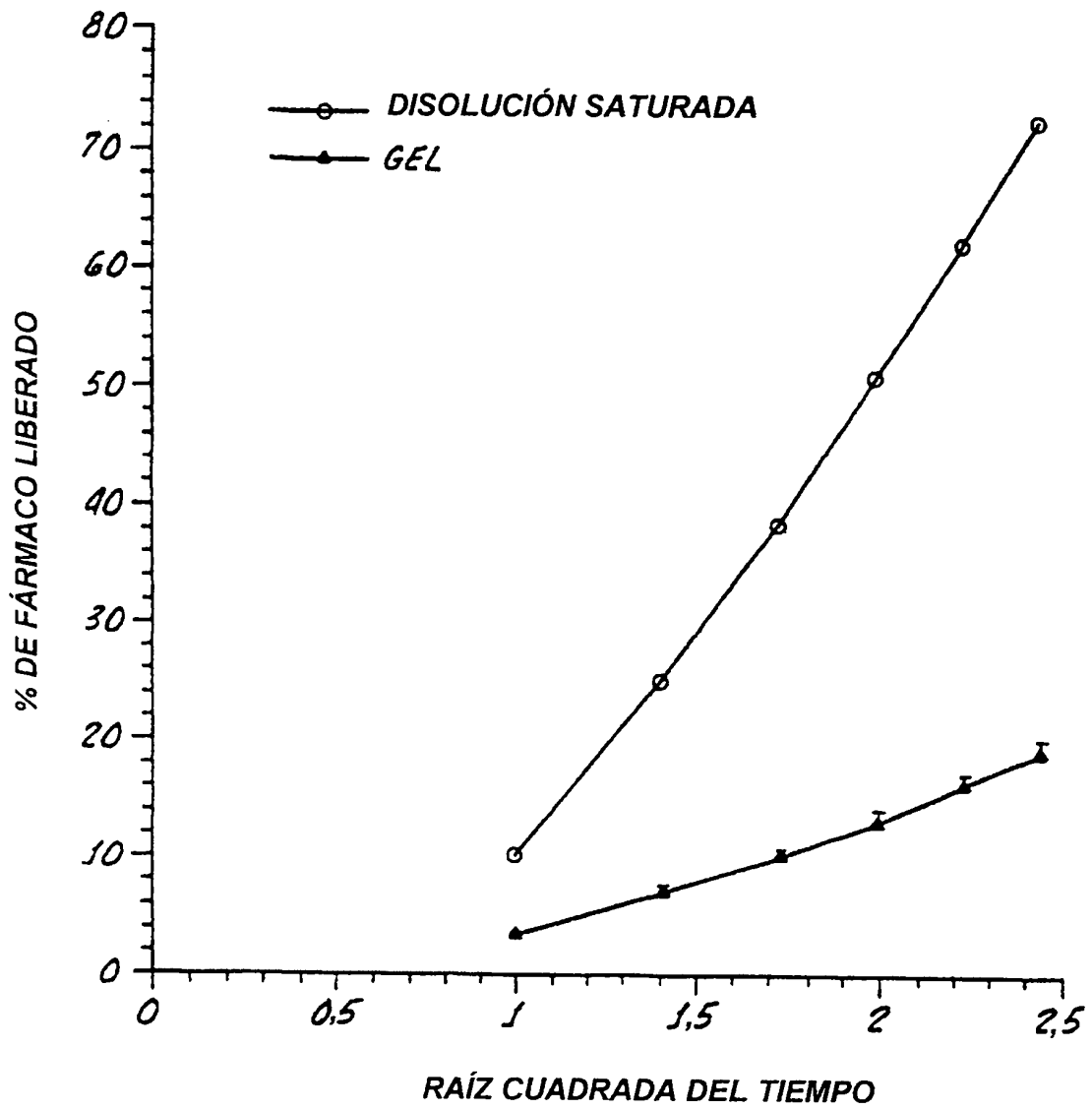


FIG. 14.

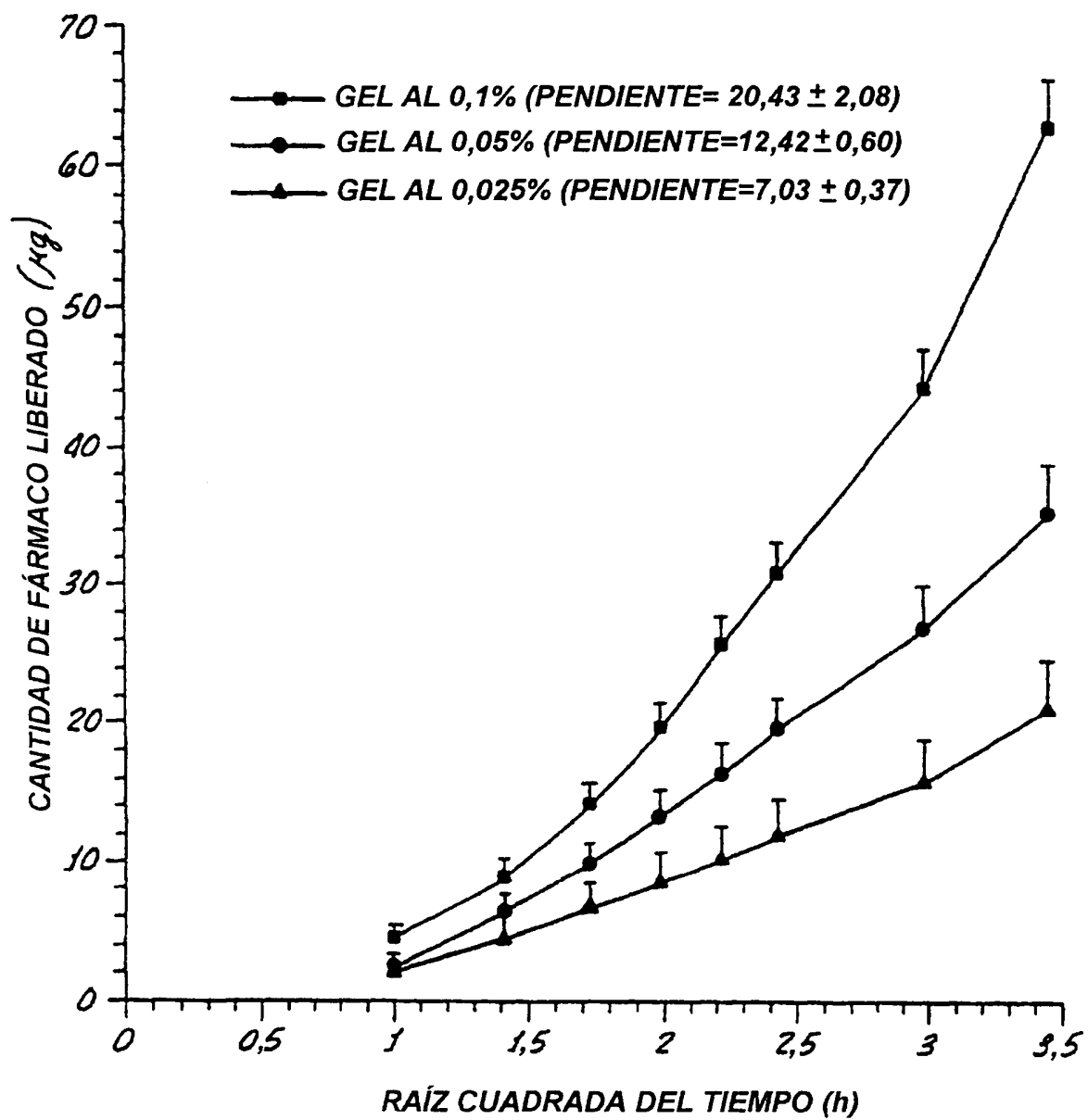


FIG. 15.