



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 400**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 8/92 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02768363 .0**

96 Fecha de presentación : **29.07.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1423154**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54 Título: **Aceite de ricino hidrogenado dispersado en un lípido para ungüentos tópicos farmacéuticamente atractivos.**

30 Prioridad: **04.09.2001 US 945903**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2009

73 Titular/es: **Healthpoint, Ltd.**
2600 Airport Freeway
Fort Worth, Texas 76111, US

72 Inventor/es: **Jones, David, P.;**
Hobson, David, W. y
Duque, Pilar, P.

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Aceite de ricino hidrogenado dispersado en un lípido para ungüentos tópicos farmacéuticamente atractivos.

5 Antecedentes de la invención

Las composiciones farmacéuticas tópicas son, por supuesto, ya bien conocidas. Pueden emplearse como agentes impermeabilizantes al agua, cremas solares, agentes acondicionadores de la piel, bálsamo para labios, apósito para heridas, pomadas para el cabello, etc. Independientemente de su empleo específico, es común a los productos activos tópicos farmacéuticamente satisfactorios, que deben permanecer sobre la piel durante un período de tiempo suficiente para permitir que la sustancia activa ejerza su acción; no deben irritar la piel; y, deben ser percibidos como farmacéuticamente atractivos por el paciente, o de lo contrario, simplemente el paciente no hará uso de ellos. Mediante la expresión “farmacéuticamente atractivo”, como ya saben los expertos en la técnica, se quiere indicar que la sensación que transmite al paciente es buena. No debe ser demasiado aguado ni demasiado grasoso. Algunos dicen que se refiere también a las propiedades de cremosidad y lubricidad.

La patente WO 00/48567 describe composiciones anti-acné que comprenden una base lipofílica, un agente activo anti-acné, aceite de ricino hidrogenado en forma de polvo, y agua.

Existe una necesidad continua de perfeccionar los sistemas de soporte tópicos, particularmente aquellos que son lipofílicos por naturaleza, la mayoría de los cuales son percibidos por los usuarios como demasiado cerosos o grasosos cuando se extienden sobre la piel.

Como resultado de las propiedades únicas de la crema/ungüento de la presente invención, puede dosificarse eficaz y convenientemente la preparación mediante un dispositivo dispensador del tipo para presionar con la mano, lo cual es un objetivo deseable.

En consecuencia, un objetivo primordial de la presente invención, es el de preparar una aplicación tópica o composición farmacéutica, que sea de una aplicabilidad ampliamente extendida (es decir, de utilidad para muchos fármacos activos), y que al mismo tiempo sea percibido por el paciente/usuario como farmacéuticamente atractivo.

Otro objetivo de la presente invención es el de conseguir el objetivo primordial con una composición especialmente adaptada para bases lipofílicas, y que pueda proporcionar un suministro eficaz en formatos de tubos para presionar con la mano.

Todavía otro objetivo, es el de lograr cada uno de los objetivos anteriores de una manera económicamente efectiva, de forma que el precio pueda mantenerse a niveles razonables, sin necesidad de emplear sistemas de soporte cosméticos de alto precio, para lograr una agradable sensación.

Todavía otro objetivo más, es el de proporcionar un método de preparación de un ungüento tópico que consiga cada uno de los objetivos o atributos de la composición anterior.

El método y la manera de conseguir los objetivos mencionados más arriba se harán aparentes a partir de la descripción detallada de la invención, como sigue.

45 Resumen de la invención

Una composición farmacéutica de un ungüento tópico, que emplea una base lipofílica, una sustancia activa farmacéutica, y dispersada en la base, desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 50% en peso de la composición total de aceite de ricino hidrogenado, sin fundir, en forma de polvo. El resultado de emplear aceite de ricino hidrogenado, sin fundir, en forma de polvo, es de una sorprendente agradable sensación, percibida en forma de una textura más suave y más untante que un ungüento preparado fundiendo el aceite de ricino hidrogenado.

Descripción detallada de una versión preferida

Para la descripción de las composiciones son apropiados ciertos términos definitorios. “Farmacéuticamente atractivo” ya ha sido previamente definido. La “composición farmacéutica” como se emplea a lo largo de la presente especificación y de las reivindicaciones anexas, debe comprenderse como composiciones definidas de las cuales los componentes individuales o ingredientes son ellos mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo son tópicamente aceptables. Por otra parte, son no irritantes, o bien están aprobados por la FDA ó están en la lista GRAS de compuestos seguros. El término “producto farmacéutico tópicamente activo” se pretende que no sea limitante e incluye aquellos agentes farmacéuticamente activos que se emplean de ordinario tópicamente, como por ejemplo agentes para impermeabilizar contra el agua, agentes barrera de la piel/protectores de la piel, agentes acondicionadores de la piel, disolventes, bio-adhesivos, agentes activos para el acné, analgésicos, anestésicos, anorectales, antihistaminas, agentes anti-inflamatorios, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antimicrobianos, escabicidas, pediculicidas, antineoplásicos, antiperspirantes, antipruríticos, antiesporádicos, antiseborreicos, proteínas y péptidos biológicamente activos, agentes activos contra quemaduras, agentes cauterizantes, agentes despigmentantes, agentes contra el sarpullido de pañales, enzimas, agentes crecepele, querotolíticos, sustancias activas contra úlceras cancerosas, sustancias activas contra el

ES 2 315 400 T3

herpes labial, sustancias activas dentales, sustancias activas salivares, sustancias activas fotosensibles, esteroides, sustancias activas contra las quemaduras solares, protectores solares, sustancias activas contra las verrugas, apósitos para heridas y retinol, ácido retinoico y derivados del ácido retinoico. Debe entenderse que esta relación es a título de ejemplo y no constituye ninguna limitación con respecto a las sustancias activas.

En las presentes composiciones, hay tres ingredientes esenciales. El primero es una base lipofílica seleccionada normalmente del grupo formado por, aceites vegetales, ácidos grasos, glicéridos, o combinaciones de los mismos, incluyendo las combinaciones de reacción de los mismos. Así por ejemplo, están incluidos los ésteres de ácidos grasos y los alcoholes grasos. El término “graso” se refiere a un número alto de carbonos, generalmente de 8 a 22 átomos de carbono. Aceites vegetales adecuados pueden incluir por ejemplo el aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de bálsamo del Perú, y aceite de soja. Ácidos grasos adecuados son generalmente ácidos grasos mono y dicarboxílicos de 8 a 22 átomos de carbono. Pueden incluir por ejemplo, el ácido esteárico, ácido oleico, ácido mirístico, etc. Esteres de ácidos grasos adecuados pueden incluir el adipato de diisopropilo, sebacato de diisopropilo, sebacato de dietilo, triglicéridos de ácido graso de mediana longitud, glicoles de ácido propileno de longitud media, miristato de isopropilo, y similares. Los alcoholes grasos pueden incluir cetanoles, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, alcohol oleílico, alcohol behenílico, y similares.

La cantidad de base lipofílica empleada es aproximadamente del 20% al aproximadamente 99% en peso de la composición total.

El segundo ingrediente esencial es la sustancia farmacéutica tópicamente activa, o en otras palabras, el fármaco activo. Categorías adecuadas de fármacos activos han sido previamente relacionadas en un listado.

Generalmente los fármacos activos están presentes en cantidades de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10% en peso de la composición total.

El tercer ingrediente esencial, el cual constituye una premisa del descubrimiento de la nueva invención, es desde aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 50% en peso de la composición farmacéutica total, de aceite de ricino hidrogenado en forma de polvo no fundido, disperso a través del ungüento tópico. Este cambia espectacularmente las características del ungüento. En particular, el ungüento resulta más suave, más extensible, se percibe como menos grasoso o ceroso y funciona con eficacia cuando se dispensa la dosis a partir de un tubo presionado con la mano. Esto no sucede si no se emplea o se funde.

Es crítico por lo tanto para la invención, el que el aceite de castor hidrogenado en polvo esté en forma no fundida. Si ha sido fundido, no se logrará la deseada cremosidad y lubricidad de la presente invención. El aceite de ricino hidrogenado es ya conocido por sí mismo y puede obtenerse a partir de diferentes suministradores, por ejemplo Henkel. Puede adquirirse en Henkel con el nombre registrado de CUTINA® HR NF, y lo describe como un polvo fino de color ligeramente amarillo, que fluye libremente. Tiene un índice de acidez inferior a 3, un índice de saponificación de 180, un índice de yodo de 5,0 y un índice de hidroxilo de 160, con un intervalo de fusión de 85°C a 88°C. Para obtener más datos técnicos, propiedades y aplicaciones, véase la hoja informativa de datos de Henkel de fecha 7/99, una copia de la cual se incluye a la presente con la Information Disclosure Statement (“Hoja informativa descriptiva”).

Como se ha mencionado al principio, es también importante la manera como se ha efectuado la preparación de la composición. Debe hacerse a una temperatura por debajo de la temperatura de fusión del aceite de ricino hidrogenado, y debe prepararse por dispersión con un mezclado de alto cizallamiento.

Inesperadamente, cuando esto ocurre, se forma una matriz en la base lípida lipofílica, lo cual da por resultado una estructura semisólida, que es más suave y más untuosa que una formulación de compuestos hecha mediante simplemente la fusión de aceite de ricino hidrogenado en un lípido como es convencional con, por ejemplo, un lápiz de labios. Existen varias ventajas en un proceso a baja temperatura. Las exposiciones a altas temperaturas, que pueden degradar algunos ingredientes como por ejemplo ingredientes farmacéuticos activos o conservantes, pueden evitarse en un proceso a baja temperatura. Los ingredientes sensibles a la temperatura pueden incorporarse en el producto a bajas temperaturas antes de la formación de la estructura semisólida. Exponiendo aceites vegetales a altas temperaturas, especialmente los aceites no saturados, se pueden acelerar las reacciones de degradación y oxidación, lo cual tiene por resultado la necesidad de incorporar antioxidantes. Los costes de la operación de calentamiento y enfriamiento, pueden ahorrarse con un proceso a baja temperatura. La duración del proceso de fabricación puede reducirse con un proceso a baja temperatura. El mezclado con alto cizallamiento puede alcanzarse con una gran variedad de aparatos de mezclado, pero uno que es especialmente adecuado es un mezclador tipo dispersador a alta velocidad. Otro que es adecuado es un mezclador emulsificador del tipo rotor/estator. Todavía otro mezclador que proporciona satisfactorios resultados es un mezclador/emulsificador del tipo alta presión. Por mezclado con alto cizallamiento, se entiende que el mezclado tiene lugar mediante una alta potencia por unidad de masa, a través de fuerzas rotativas de alto cizallamiento. Se pretende diferenciar éste del aparato de mezclado formulario, más convencional, tal como los mezcladores planetarios o de áncora.

La composición puede contener también otros ingredientes. Estos incluyen, modificadores de la viscosidad, disolventes, surfactantes, conservantes, perfumes, agentes impermeabilizantes y agentes barrera para la piel, etc.

ES 2 315 400 T3

Agentes adecuados para el ajuste de la viscosidad (es decir, agentes espesantes y aclarantes) para emplear en las formulaciones de la presente invención, incluyen pero no están limitados a, sílice, cera microcristalina, cera de abejas, parafina, y palmitato de cetilo. Además, pueden emplearse, de acuerdo con la presente invención, combinaciones o mezclas apropiadas de estos agentes para ajustar la viscosidad.

Disolventes adecuados para emplear en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, agua, etanol, butilenglicol, isosorbato de dimetilo, propilenglicol, alcohol isopropílico, isoprenglicol, glicerina, etoxidiglicol, PharmasolveTM Carbowax 200, Carbowax 400, Carbowax 600, y Carbowax 800. Además, pueden emplearse combinaciones o mezclas de estos disolventes, de acuerdo con la presente invención.

Surfactantes adecuados para emplear en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, surfactantes no iónicos como por ejemplo el Surfactant 190 (dimeticona copoliol), Polisorbate 20 (Tween 20), Polisorbate 40 (Tween 40), Polisorbate 60 (Tween 60), Polisorbate 80 (Tween 80), lauramida DEA, cocamida DEA, y cocamida MEA, surfactantes anfóteros como por ejemplo la oleilbetaína y la cocamidopropilbetaína (Velvetex BK-35) y surfactantes catiónicos como por ejemplo el fosfolípido PTC (cloruro de cocamidopropil fosfatidil PG-diamonio). Pueden emplearse también, de acuerdo con la presente invención, combinaciones o mezclas apropiadas de dichos surfactantes.

Conservantes apropiados para emplear en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, antimicrobianos tales como el Germaben II (fabricado por ICI; propilenglicol, diazolidinil urea, metilparaben, y propilparaben, metilparaben, propilparaben, imidazolidinil urea, alcohol bencílico, ácido sórbico, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol diclorobencílico, y formaldehído, así como estabilizadores físicos y antioxidantes tales como el alfatocoferol (vitamina E), ascorbato de sodio/ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo y galato de propilo. Además, pueden emplearse también combinaciones o mezclas de estos conservantes, en las formulaciones de la presente invención.

Humectantes adecuados para emplear en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ácido láctico y otros hidroxiácidos y sus sales, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, PCA de sodio, Carbowax 200, Carbowax 400 y Carbowax 800. Emolientes adecuados para emplear en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, PPG-15 éter estearílico, alcohol de lanolina, lanolina, derivados de lanolina, colesterol, vaselina filante, neopentanoato de isoestearilo, estearato de octilo, aceite mineral, estearato de isoacetilo, Ceraphyl 424 (miristato de miristilo), octil dodecanol, dimeticona (Dow Corning 200-100 cps), fenil trimeticona (Dow Corning 556), Dow Corning 1401 (ciclometicona y dimeticonol), y ciclometicona (Dow Corning 344), y Miglyol 840 (fabricado por Huls; dicaprilato/dicaprato de propilenglicol). Además, pueden emplearse combinaciones y mezclas apropiadas de cualquiera de estos agentes humectantes y emolientes, de acuerdo con la presente invención.

Perfumes y colores adecuados, tales como el rojo FD&C n° 40 y el amarillo FD&C n° 5, pueden emplearse en las formulaciones de la presente invención. Otros ejemplos de perfumes y colores adecuados para emplear en productos tópicos son ya conocidos en la técnica.

Agentes adecuados impermeabilizantes contra el agua y agentes barrera de la piel, incluyen pero no están limitados a, hidróxido estearato de aluminio/magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, estearato de magnesio, dimeticona, y compuestos de PTFE.

Otros ingredientes adecuados adicionales y adjuntos, los cuales pueden incluirse en las formulaciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, abrasivos, absorbentes, agentes antiapelmazantes, agentes antiespumantes, agentes antiestáticos, astringentes (por ejemplo hamamelis, alcohol, y extractos de hierbas como por ejemplo extracto de manzanilla), aglomerantes/excipientes, agentes tampón, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA Versene), agentes formadores de película, agentes acondicionadores, agentes de opacidad, y protectores. Ejemplos de cada uno de estos ingredientes, así como también ejemplos de otros ingredientes adecuados en formulaciones de productos tópicos, pueden encontrarse en publicaciones como The Cosmetic, Toiletry y Fragrance Association ("Asociación de cosmética, productos de tocador y perfumes"), ((CTFA). Ver por ejemplo CTFA Cosmetic Ingredient Handbook ("Manual de ingredientes cosméticos"), 2ª edición, editores John A. Wenninger y G.N. McEwen, Jr. (CTFA, 1992).

A continuación se describen varios ejemplos de formulaciones aprovechando el aceite de ricino hidrogenado en un sistema en forma no fundida, de la presente invención, teniendo cada una de ellos varias propiedades realógicas.

El ejemplo siguiente se describe para mejor ilustrar, pero no para limitar la invención. Se preparó un ungüento tópico farmacéutico lipofílico, anhidro, que comprendía un lípido y aceite de ricino hidrogenado en polvo (como por ejemplo CUTINA[®] HR, de Henkel Corporation), que podía emplearse como vehículo para productos activos farmacéuticos.

El ungüento se preparó dispersando el aceite de ricino hidrogenado en polvo en el lípido a una temperatura inferior al punto de fusión del aceite de ricino hidrogenado, en particular, inferior a los 42°C. La dispersión de las finas partículas de aceite de ricino hidrogenado forma una estructura semisólida en el lípido, cuando se somete a una mezcla de alto cizallamiento.

ES 2 315 400 T3

La textura de este ungüento es más manejable, más suave y más untuosa que la de un ungüento preparado fundiendo aceite de ricino hidrogenado en el lípido, el cual adquiere su estructura por cristalización del aceite de ricino hidrogenado, después de enfriar.

- 5 El lípido empleado fue un aceite vegetal (aceite de ricino) pero podía ser un ácido graso, un glicérido, un éster o mezclas de los mismos.

Ejemplo 1

10		<u>% p/p</u>
	Aceite de ricino	90,0
15	Aceite de ricino hidrogenado (CUTINA® HR)	10,0

- 20 El aceite de ricino hidrogenado se añadió al aceite de ricino mezclando en un mezclador con alto cizallamiento, y se mezcló hasta que se formó una masa semisólida. Se anotó y se ensayó su atractiva apariencia. En particular, un examen táctil y visual de la preparación, reveló su textura suave y cremosa, y su untuosidad sobre la piel.

Ejemplo 2

Se preparó un desbridador de heridas con la siguiente fórmula:

25		<u>% p/p</u>
	Aceite de ricino	68,8
30	Aceite de ricino hidrogenado	10,0
	Aceite de bálsamo del Perú	8,70
35	Hidróxido estearato de aluminio/magnesio	2,00
	Tripsina	0,018
40	Aceite de cártamo	c.s. hasta 100%

- 45 En la preparación de la composición del ejemplo 2 la cual es un desbridador enzimático de heridas, el hidróxido estearato de aluminio/magnesio se dispersó en el aceite de ricino. A continuación, se añadió el aceite de ricino hidrogenado, mezclando en un mezclador con alto cizallamiento. En particular, se empleó un mezclador Lee Tri-Mix Turbo-Shear. Se continuó mezclando hasta que se formó una masa semisólida. El resto de ingredientes se mezcló a continuación con la masa semisólida hasta lograr una mezcla homogénea.

- 50 De los datos anteriormente citados se puede deducir que la invención alcanza todos los objetivos propuestos.

Referencias citadas en la descripción

- 55 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante se facilita solamente para comodidad del lector. No forma parte del documento de Patente Europea. Aunque se ha tenido un gran cuidado en recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones, y la EPO declina toda responsabilidad a este respecto.*

Documentos de patentes citadas en la descripción

- 60 • WO 0048567 A

Literatura no-patente citada en la descripción

- 65 • CTFA Cosmetic Ingredient Handbook ("Manual de ingredientes cosméticos"), 1992

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de un ungüento tópico que comprende: una base lipofílica seleccionada del grupo formado por, aceites vegetales, ácidos grasos, glicéridos, y combinaciones de los mismos; una pequeña cantidad pero farmacéuticamente efectiva de un producto farmacéutico tópicamente activo; aproximadamente del 1% en peso al 50% en peso de la composición farmacéutica total de aceite de ricino hidrogenado, no fundido, en forma de polvo dispersado en la composición farmacéutica del ungüento tópico.
- 10 2. La composición farmacéutica del ungüento tópico de la reivindicación 1, en donde la cantidad de aceite de ricino hidrogenado, no fundido, en forma de polvo, dispersado en la composición del ungüento tópico, es aproximadamente del 1% en peso de la composición total a aproximadamente el 25% en peso de la composición total.
- 15 3. La composición farmacéutica del ungüento tópico de la reivindicación 1, en donde la cantidad de aceite de ricino hidrogenado, no fundido, en forma de polvo, dispersado en la composición del ungüento tópico es aproximadamente del 1% en peso de la composición total a aproximadamente el 15% en peso de la composición total.
- 20 4. La composición farmacéutica del ungüento tópico de la reivindicación 1, en donde la base lipofílica se selecciona del grupo formado por aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de ricino, aceite de colza, aceite de maíz, aceite de bálsamo del Perú, aceite de soja, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, alcoholes superiores, y glicéridos.
- 25 5. La composición de la reivindicación 1, en donde el producto farmacéutico tópicamente activo se selecciona del grupo formado por, productos activos contra el acné, analgésicos, anestésicos, anorrectales, antihistaminas, agentes antiinflamatorios, antibióticos, antifúngicos, antivíricos, antimicrobianos, escabicidas, pediculicidas, antineoplásicos, antisudoríferos, antipruríticos, antiesporádicos, antiseborreicos, proteínas y péptidos biológicamente activos, productos activos contra quemaduras, agentes cauterizantes, agentes despigmentantes, agentes contra el sarpullido de pañales, enzimas, productos activos crecepele, querotóxicos, productos activos contra la úlcera cancerosa, productos activos contra el herpes labial, productos activos dentales, productos activos salivares, productos activos fotosensibles, agentes protectores/barrera para la piel, esteroides, productos activos contra quemaduras solares, cremas solares, productos activos contra las verrugas, productos para apósitos para heridas, y retinol, ácido retinoico y derivados del ácido retinoico.
- 30 6. El método para la preparación de una composición farmacéutica de un ungüento tópico, el cual comprende: mezclado de una base lipofílica seleccionada del grupo formado por, aceites vegetales, ácidos grasos, glicéridos y combinaciones de los mismos, con una pequeña pero farmacéuticamente efectiva cantidad de un producto farmacéutico tópicamente activo y de aproximadamente el 1% al 50% en peso de la composición total, estando el aceite de ricino hidrogenado, no fundido, en forma de polvo; teniendo lugar dicha mezcla en un mezclador de alto cizallamiento a una temperatura por debajo de la temperatura de fusión del aceite de ricino hidrogenado, no fundido, en forma de polvo.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65