(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓNEN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional

(43) Fecha de publicación internacional
10 de diciembre de 2009 (10.12.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/147269 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 9/127 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2009/070131

(22) Fecha de presentación internacional:
30 de abril de 2009 (30.04.2009)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200801720 6 de junio de 2008 (06.06.2008) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: **LABORATORIOS ALCALÁ FARMA, S.L.** [ES/ES]; Ctra. M-300, km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares - Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes *(para US solamente)*: **PINILLA DE BLAS, Andrés** [ES/ES]; Laboratorios Alcalá Farma, S.L., Ctra. M-300, km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares - Madrid (ES). **ORTIZ VICENTE, Ana** [ES/ES]; Laboratorios Alcalá Farma, S.L., Ctra. M-300, km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares - Madrid (ES). **COMÍN AGUIRRE, Jaime** [ES/ES]; Laboratorios Alcalá Farma, S.L., Ctra. M-300, km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares - Madrid (ES). **VAYÁ IBARRA, Esther** [ES/ES]; Laboratorios Alcalá Farma, S.L., Ctra. M-300, km. 29,920, E-28802 Alcalá de Henares - Madrid (ES).

(74) Mandatario: **ARIAS SANZ, Juan**; ABG Patentes, S.L., Avenida de Burgos, 16D, Edificio Euromor, E-28036 Madrid (ES).

(81) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados *(a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

WO 2009/147269 A1

(54) Title: TOPICAL IBUPROFEN FORMULATION

(54) Título: FORMULACIÓN TÓPICA DE IBUPROFENO

(57) Abstract: The present invention refers to a liquid liposome pharmaceutical composition comprising ibuprofen, at least one phospholipid, at least one C2-C6 alkanol and water, characterised in that the liposomes comprise in addition at least part of the phospholipid and at least part of the ibuprofen, at least one salt of bile acid, and a method for the preparation thereof. The invention also refers to use of the composition to obtain a medicament for local relief of pain and of inflammation and to a spray for cutaneous application of the composition.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida liposomal que comprende ibuprofeno, por lo menos un fosfolípido, por lo menos un alcanol C2-C6 y agua caracterizada por que los liposomas comprenden además de al menos parte del fosfolípido y al menos parte del ibuprofeno por lo menos una sal de ácido biliar y a un método para la preparación de la misma. La invención también se refiere al uso de la composición para la obtención de un medicamento para el alivio local del dolor y de la inflamación y a un espray para la aplicación cutánea de la composición.

FORMULACIÓN TÓPICA DE IBUPROFENO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a formulaciones líquidas liposomiales de ibuprofeno para aplicación tópica. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones líquidas liposomales que comprenden sales de ácidos biliares y son adecuadas para su aplicación por atomización, a procedimientos para su obtención y al uso de ácidos biliares para mejorar la penetración transcutánea del ibuprofeno en composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden una dispersión de liposomas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los AINE orales han sido considerados como el tratamiento farmacológico de elección para el dolor de las enfermedades musculoesqueléticas de los tejidos blandos, pero su uso está limitado por los numerosos efectos adversos asociados a su administración oral (especialmente los gastrointestinales como hemorragia digestiva, ulcus perforado, e insuficiencia cardiaca congestiva).

El ibuprofeno es un antiinflamatorio y analgésico no esteroideo (AINE) que pertenece al grupo de los derivados arilpropiónicos y que comparte con el resto de los AINE sus propiedades farmacodinámicas, que fundamentalmente están definidas por la trilogía: actividad analgésica, actividad antiinflamatoria y actividad antipirética.

El uso clínico establecido del ibuprofeno admite distintas vías de administración entre las que destacan la vía oral y la vía tópica por aplicación cutánea presentando esta última la ventaja de estar asociada a una menor incidencia de efectos adversos.

En los medicamentos de uso cutáneo legalmente autorizados el ibuprofeno se formula a concentraciones de 5% ó 10% en peso. Cuando está al 5% forma parte de medicamentos sin receta médica, es decir, medicamentos destinados a la automedicación, sin la necesidad de que un facultativo previamente a la dispensación del medicamento a través de la farmacia, diagnostique la patología a tratar. En España, el ibuprofeno al 5% ha sido autorizado para la siguientes indicaciones terapéuticas: Alivio local del dolor y de la inflamación leves y ocasionales producidos por: pequeñas contusiones, golpes, distensiones, tortícolis u

otras contracturas, lumbalgias y esguinces leves producidos como consecuencia una torcedura.

Cuando está formulado al 10% el ibuprofeno puede formar parte de medicamentos sin prescripción médica o con prescripción médica, dependiendo de la normativa farmacéutica vigente en cada país.

Desde finales de los años 90, se han comercializado medicamentos conteniendo ibuprofeno para su uso tópico en la piel. Esta vía de administración se planteó en un primer momento como alternativa al uso de los AINE orales por presentar un mejor perfil de seguridad (siendo, en este caso, los efectos adversos más frecuentes son irritaciones locales). Una vez aplicado el medicamento tópico, el ibuprofeno va penetrando lentamente a través de las capas subcutáneas de la piel, ejerciendo su acción farmacológica de forma local.

Sin embargo la administración cutánea, presenta la desventaja de que se consigue una baja absorción sistémica tras su aplicación (en torno al 5-10% de las concentraciones alcanzadas cuando se usa la vía oral) por lo que gran parte del fármaco se desaprovecha.

Las formulaciones para aplicación tópica de AINEs son conocidas tal como describen los siguientes documentos.

La solicitud europea número EP 0364266 describe una composición farmacéutica para la restauración de la función del tejido endotelial de la cornea que comprende un compuesto anti-inflamatorio no esteroide (AINE), entre los que se mencionan el ibuprofeno. Se menciona de forma general que dicha composición puede estar incluida en un material de liberación controlada, entre los que se citan los liposomas. No obstante, no hay mención específica a la combinación de los liposomas con Ibuprofeno, ni tampoco se describen posibles composiciones para dichos liposomas.

La solicitud canadiense número CA 2500907 hace referencia a una composición tópica en forma de crema o emulsión que comprende como ingrediente activo un compuesto anti-inflamatorio entre los que se citan los AINEs como Ibuprofeno. Dicha composición está caracterizada porque la fase oleosa de las emulsiones comprende una mezcla eutéctica basada en la combinación de al menos dos compuestos seleccionados entre canfor, L-mentol, timol, resorcinol y fenol.

La solicitud europea número EP 0225162 describe composiciones farmacéuticas para su aplicación por vía tópica (aunque no cutánea) constituidas por liposomas o por microcápsulas de biopolímero en las que se incorpora un fármaco de tipo AINE (antiinflamatorio no esteroide) en suspensión acuosa. Dichas composiciones se emplean para inhibir la formación de adhesiones post-quirúrgicas.

La solicitud de patente internacional número WO88/07853 describe una composición farmacéutica, para administración por vía intraperitoneal, basada en liposomas constituidos por un componente lipídico no-fosfolipídico y un componente fosfolipídico que incorporan un ingrediente activo. En concreto, se especifican liposomas formados por fosfatidilcolina y colesterol que incorporan la sal sódica de Ibuprofeno como ingrediente activo.

La solicitud de patente número WO92/09268 hace referencia a una composición farmacéutica basada en liposomas que incorporan fármacos AINE y a su aplicación para prevenir la formación de adhesión entre tejidos no epitelial en uniones sinoviales. Se describe específicamente la formación de liposomas constituidos por L-alfa-diestearoil fosfatidilcolina, colesterol y alfa-tocoferol (vitamina E) y su posterior atomización para formar un polvo seco al que se adiciona posteriormente como ingrediente activo la sal sódica de tolmetina.

La solicitud de patente británica GB 2217596 describe composiciones farmacéuticas dirigidas al tratamiento de la artrosis, que están constituidas por liposomas que incorporan como ingrediente activo ácido 4-bifenilacético (un NSAID conocido como felbinaco). Dichas composiciones se administran por vía parenteral. Los liposomas se forman a partir un fosfolípido, entre los que se menciona diversas fosfatidilcolinas, y pueden incorporar además otros adyuvantes como esteroles (colesterol, fitosterol, ergosterol, etc..), y antioxidantes (tocoferol, galato de propilo, etc..).

La solicitud europea número EP 1457202 hace referencia a composiciones tópicas que comprenden como ingrediente activo un AINE, entre los que se cita el Ibuprofeno, y su utilidad para aliviar dolor e inflamación causados por infección del virus del herpes. Dichas composiciones se encuentran en forma de gel, crema o solución pero no contienen liposomas.

La solicitud de patente internacional número WO96/29988 describe composiciones farmacéuticas en forma de gel para su administración tópica, constituidas por un lípido polar, entre los que se mencionan lecitina o fosfatidilcolina; un tensioactivo

elegido entre docusato sódico, benzoato de docusato sódico, docusato de calcio e ibuprofeno; un disolvente orgánico entre los que se citan únicamente ésteres de isopropilo como isopropil miristato e isopropil palmitato; una base inorgánica como hidróxido sódico; agua; urea y un ingrediente activo entre los que se menciona el Ibuprofeno. En la solicitud se especifica además que cuando se incorpora Ibuprofeno como principio activo a las formulaciones no es necesaria la adición de un tensioactivo adicional.

La patente americana número US 4,704,406 describe una composición farmacéutica (que no contiene liposomas) para uso tópico en forma de espray que contiene como ingrediente activo Ibuprofeno y su empleo en el tratamiento de estados traumáticos o reumáticos.

La solicitud de patente internacional número WO93/25192 describe composiciones farmacéuticas que no contienen liposomas y que comprenden fundamentalmente ácidos biliares y un ingrediente activo AINE, entre los que se cita el Ibuprofeno.

La patente europea número EP 0 648 114 describe liposomas que a pesar de estar destinados a su aplicación terapéutica no contienen ningún principio activo y que se obtienen por mezcla de lípidos capaces de formar dobles capas lipídicas y ácidos biliares.

Sin embargo, ninguno de los documentos conocidos en el estado de la técnica describe una formulación farmacéutica liposomal de Ibuprofeno con un perfil de absorción mejorado, que puede emplearse además para su administración tópica mediante espray y que permite asimismo la utilización de concentraciones de principio activo inferiores al 3% en peso, preferiblemente inferiores al 2% en peso, más preferiblemente inferiores al 1,7% en peso, todavía más preferentemente inferiores al 1,55% en peso.

La solución propuesta por la presente invención radicaría en una composición farmacéutica líquida liposomal que comprende Ibuprofeno como ingrediente activo, un fosfolípido, un alcanol, una sal de ácido biliar como tensioactivo y agua.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida liposomal que comprende ibuprofeno, por lo menos un fosfolípido, por lo menos un alcanol C_2-C_6 y agua caracterizada por que los liposomas comprenden además de al menos parte del fosfolípido y al menos parte del ibuprofeno por lo menos una sal de ácido

biliar y a un método para la preparación de la misma. La invención también se refiere al uso de la composición para la obtención de un medicamento para el alivio local del dolor y de la inflamación y a un espray para la aplicación cutánea de la composición.

Las composiciones de la presente invención presentan un perfil de absorción transcutaneo mejorado que se manifiesta en un mayor porcentaje de ibuprofeno absorbido respecto al contenido total en la formulación y en una mayor velocidad de penetración.

Este perfil de absorción mejorado posibilita la incorporación del ibuprofeno en las composiciones liposomales a concentraciones más bajas que las empleadas hasta la fecha en las formulaciones del estado de la técnica y en las que en la actualidad tienen los medicamentos autorizados con ibuprofeno de uso cutáneo tanto en la Unión Europea como en E.E.U.U. en los que la concentración más baja de ibuprofeno es del 5% en peso.

DESCRIPTION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la presente invención se entiende por liposomas los compartimentos acuosos, esencialmente esféricos, rodeados de al menos una doble capa lipídica cerrada, que pueden tener un diámetro desde 20 nm hasta varios milímetros.

En la presente invención el término fosfolípido comprende a los fosfoacilgliceroles es decir a compuestos que se componen de una molécula de glicerol dos de cuyos grupos hidroxilos se encuentran esterficados por ácidos grasos (ácidos monocarboxílicos de cadena líneal con 8 a 28 átomos de carbono) estando el tercero esterificado por un grupo fosfato que une mediante un enlace fosfodiester el glicerol a otra molecula orgánica). Ejemplos de fosfoacilgliceroles son la fosfatidiletanolamina, el fosfatidilinositol, el ácido fosfatídico, la fosfatidilcolina y la fosfatidilserina. También se encuentran comprendidos dentro del término fosfolípidos aquellas mezclas complejas extraidas de productos naturales que comprenden esencialmente fosfoacilgliceroles tales como la lecitina, por ejemplo la lecitina de soja purificada con un contenido en fosfatidilcolina superior al 90% y que se encuentra comercialmente disponible con el nombre LIPOID S 100.

En la presente invención el término ácidos biliares se emplea para designar al grupo de compuestos que comprende el ácido cólico, el ácido quenodeoxicólico, el ácido taurocólico, el ácido glicocólico, el ácido deoxicólico, el ácido ursodeoxicólico.

En la presente invención el término ibuprofeno se utiliza para designar al ácido 2-[4-(2-metilpropil)fenil]propionico y a sus sales con bases farmacéuticamente aceptables. Sales preferidas incluyen las sales de aminoácidos básicos tales como la lisina o la arginina. El aminoácido básico que forma la sal puede estar en forma del isómero L o en forma del racemato. También se encuentran dentro del ámbito de la invención las sales de bases como la metilglucamina y las sales de cationes farmacéuticamente acceptables tales como las de metales alcalinos, alcalinotérreos y las amónicas.

En una realización de la presente invención el fosfolípido se selecciona de entre lecitina y fosfatidilcolina y se utiliza preferiblemente en una proporción en peso con relación al peso de la composición de entre 2 y 10%.

En otra realización de la presente invención la sal de ácido biliar se selecciona de entre las sales alcalinas del ácido cólico y se utiliza preferiblemente en una proporción en peso con relación al peso de la composición de entre 0,1 y 1%.

En otra realización de la presente invención se emplea como alcanol entre 2 y 10% en peso sobre el total de la composición de etanol.

En una realización preferida de la presente invención la concentración de ibuprofeno o sus sales (expresada como porcentaje de ibuprofeno) está comprendida entre el 1 y el 3% en peso, preferiblemente entre el 1 y el 2% en peso, mas preferiblemente entre el 1,3 y el 1,7% en peso, mas preferiblemente entre el 1,45 y el 1,55% en peso. Es también preferido emplear el ibuprofeno en forma de ácido libre.

Estás bajas concentraciones son posibles gracias a que las composiciones líquidas liposomales de la presente invención muestran en comparación con las formulaciones del estado de la técnica una clara mejora en el perfil de absorción cutánea que se manifiesta en un mayor porcentaje de ibuprofeno absorbido y en una rápida penetración a través de la piel en el lugar de aplicación con la consecuente rapidez de su inicio de acción farmacológica.

Además de los ingredientes esenciales ya descritos, las composiciones según la invención pueden incorporar de 0,1 a1% en peso de electrolitos tales como el cloruro sódico, 0,1 a 1% en peso de conservantes tales como los conservantes microbianos, por ejemplo el fenoxietanol y otros de la clase de los parebenos y hasta un 1% de aromas tales como el mentol.

En otro aspecto de la presente invención las composiciones farmacéuticas líquidas descritas pueden, gracias a que presentan viscosidades bajas, ser incorporadas en un espray para su aplicación cutánea por atomización.

La invención también se extiende al uso de las composiciones antes descritas para el alivio local del dolor y de la inflamación.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que no deben ser tomados a título limitativo.

Por último la presente invención también se extiende a un procedimiento para la preparación de las composiciones descritas anteriormente que comprende las siguientes etapas:

a) preparar una disolución acuosa que comprende el ibuprofeno y la sal o sales de ácido biliar

b) preparar una solución del o de los fosfolípidos en alcanol

c) mezclar ambas disoluciones proporcionando energía mecánica a la mezcla

d) opcionalmente diluir en una agua o en una solución acuosa la mezcla obtenida en la etapa c)

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de Solución A:

En un recipiente se incorporan 14,04 g de etanol y 18,00 g de fosfatidilcolina y se agita hasta total disolución.

Preparación de Solución B:

En un recipiente provisto con medios de agitación se disuelven 0,994 g de hidróxido sódico en 77,12 l de agua desmineralizada y se agita hasta total disolución. Sobre la solución anterior se añaden 5,400 g de Ibuprofeno (ácido libre) agitando hasta que esté totalmente disuelto y a continuación se adicionan 2,160 g de colato sódico, agitando hasta completa disolución. Finalmente se añaden 1,080 g de cloruro sódico y se agita hasta disolver completamente.

Se adiciona la solución B sobre la Solución A y se agita durante 30 minutos a una velocidad de entre 1000 y 1500 r.p.m. aplicando vacio para evitar la formación de

espuma y manteniendo la temperatura constante a unos 25ºC y obteniéndose una solución transparente de color amarillo de concentrado liposomal.

Preparación del producto final (liposomas diluidos)

Una vez preparado el concentrado liposomal se procede a la dilución del mismo en la proporción 1:3 en agua desmineralizada y se finaliza la preparación por adición del conservante.

La formulación resultante presenta composición que se muestra en la tabla siguiente:

Componentes	**g /100 g**
Lecitina Lipoid S-100	5
Etanol	3,9
Hidróxido sódico	0,276
Ibuprofeno (ácido libre)	1,5
Colato Sódico	0,6
Cloruro Sódico	0,3
Mentol	0,33
Fenoxietanol	1
Agua	87,09

EJEMPLO 2

Ensayo de permeación in-vitro a través de la piel de cerdo.

Material y Métodos

Los productos sometidos al ensayo fueron los siguientes:

- Ejemplo 1: La composición según la invención descrita en el ejemplo 1
- Ejemplo comparativo 2: El producto comercial Diltix® que es una solución al 5% de ibuprofeno para pulverización cutánea
- Ejemplo comparativo 3: El producto comercial Nurofen® gel que es un gel al 5% de ibuprofeno para pulverización cutánea

Se obtuvo piel abdominal de cerdo recién extirpadas de un matadero local. El tejido se limpió bajo agua corriente fría y luego dermatomizada (dermatomo ZimmerTM eléctrica, OH) a un espesor nominal de 750 µm. Las piezas de tejidos obtenidas fueron envueltas individualmente en ParafilmTM y almacenadas a una temperatura de -20 º C hasta su uso.

En el día de los experimentos, se dejan descongelar a temperatura ambiente las piezas de piel necesarias y, a continuación, se sujetan entre las cámaras superior e inferior de las células de difusión Franz (PermeGear Inc, Hellertown, PA). El área de transporte fue 1,77 cm^2 (1,5 cm de diámetro) y el volumen de la cámara receptora fue de 7,5 mL. Las células de difusión se termostatan utilizando un baño de agua a 37 ° C.

La solución receptor consistió en tampón fosfato salino, pH 7,4.

Se midieron 40 µl de las composiciones a testar y se colocaron en la superficie de la piel. Este volumen de formulación fue suficiente para cubrir completamente la superficie. En el caso de la composición comparativa 2, se pesaron directamente 36 mg y se distribuyeron uniformemente sobre la piel.

Durante seis horas se tomó cada hora, 1 mL de muestra de la solución del receptor y se sustituye con un solución tampón nueva. Las muestras fueron filtradas (Nylon de 4 mm, 0,45 µm) y se mantuvieron en la nevera hasta el análisis.

Análisis de ibuprofeno: El ibuprofeno se analizó por HPLC con detección UV. El equipo fue un Jasco (AS-2051, UV-2075, PU-2080). Una fase móvil (55:45 Acetonitrilo: ácido cítrico, pH 2.4) se bombeó (1,5 mL / min) a través de una columna Acclaim (C18 4,6 x 150 mm). El volumen de inyección fue de 50 µl. Se detectó el ibuprofeno a través de su absorción UV a 264 nm. El tiempo de retención fue de 6 minutos. Se obtuvo una curva de calibración en el rango de concentraciones: 1.5-15 µg / ml. El límite de detección fue de 0,1 µg / mL y el límite de cuantificación se consideró como 0,25 µg / ml. Un conjunto de patrones fue verificado por cada serie de muestras analizadas.

La concentración en cada muestra inyectada se calculó a través de la curva de calibración. La cantidad de ibuprofeno penetrado en el compartimento receptor en cada tiempo de muestreo se estimó a partir de la concentración, el volumen del receptor de la muestra y teniendo en cuenta la cantidad de fármaco eliminado del compartimento receptor en las muestras anteriores. A partir de la cantidad de

ibuprofeno penetrado se calculó el porcentaje respecto al total de principio activo contenido en la muestra ensayada.

Resultados

Se realizaron seis repeticiones para cada composición a ensayar y se obtuvieron los siguientes resultados:

Porcentaje de la dosis liberado a través de la piel de cerdo dermatomed

TABLA 1

	%Ibuprofeno liberado en 6 horas	
	Media	Desv. Est.
Ej. 1	3,54	1,59
Comp. 2	1,1	0,58
Comp.3	0,68	0,64

Los resultados de este estudio ex vivo resumidos en la tabla 1 muestran que el porcentaje de dosis liberada con la formulación según la presente invención (Ejemplo 1) es aproximadamente el triple que la liberada con los productos de los ejemplos comparativos 2 y 3.

Los resultados se encuentran representados gráficamente en la figura 1.

EJEMPLO 3

Estudios *in vivo* en humanos.

Material y Métodos

Los productos sometidos al ensayo fueron los siguientes:

- Ejemplo 1: La composición según la invención descrita en el ejemplo 1

- Ejemplo comparativo 2: El producto comercial Diltix® que es una solución al 5% de ibuprofeno para pulverización cutánea

Los experimentos se realizaron en condiciones de ausencia de oclusión destinadas a simular las condiciones reales de una aplicación de uso.

Se realizaron dos procedimientos de extracción de tiras en tres sitios de la piel en el antebrazo para cada uno de los participantes para investigar la penetración del ibuprofeno de las formulaciones en el estrato córneo y determinar el perfil de concentración del fármaco.

Participantes.

Cuatro voluntarios sanos (edad 24 a 44 años) sin antecedentes de enfermedad dermatológica, participaron en el estudio. La aprobación ética fue concedida por el "Salisbury Local Research Ethics Comitee". Se siguieron los protocolos de la Declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado de todos los voluntarios.

Espesor del estrato córneo.

Se midió con un evaporímetro de cámara cerrada (Biox Aquaflux AF102, Biox Systems Ltd, Londres, Reino Unido; rango de medición 0-100 $g.m^2h^{-1}$; resolución ± 0,05 $g.m^2h^{-1}$) la pérdida de agua transepidermal (TEWL) a través de la piel. La TEWL se midió tres veces y se tomó el valor medio como valor basal.

Primero se aplicó a la superficie de la piel una plantilla (2 x 2 cm). Después, se aplicaron a la piel de una en una y solapándolas con la plantilla 20 tiras de cinta (2,5 x 2,5 cm, cinta Scotch Book 845 (3M, St Paul, MN) pre-pesadas (Microbalanza Sartorius SE-2F, precisión 0,1 µg; Sartorius AG, Goettingen, Alemania).

Las tiras fueron posteriormente retiradas con el fin de recoger las capas de estrato córneo. Tras la retirada de cada tira se midió la TEWL, y el proceso continuó hasta que la TEWL fue de aproximadamente 4 veces el valor basal. Las tiras se volvieron a pesar para determinar la cantidad de estrato córneo removido por cada tira. Antes del pesado se elimino la electricidad estática de cada tira usando una barra de descarga Eltex R50, con una Eltex fuente de alimentación ES50 (Eltex Elektrostatik GmbH, Weil am Rhein, Alemania).

Perfil de ibuprofeno en el estrato córneo:

Se aplicaron 160 µl de las composiciones del ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 sobre una superficie de 2,5 x 2,5 cm durante 30 min sin ocluir la zona de aplicación. Estas condiciones están encaminadas a imitar la aplicación práctica de las formulaciones.

Después de los 30 minutos de aplicación, el exceso de formulación fue retirado y la superficie limpiada suavemente usando papel absorbente. A continuación se retiraron secuencialmente tiras de cinta como se describe más arriba hasta que se la TEWL alcanzó un valor de aproximadamente 4 veces el valor basal o hasta que se hubieron utilizado 20 tiras.

Cada tira se colocó en un vial de vidrio de 2 mL y se agita (IKA HS 260 Basic) durante 4 horas con 1 mL de mezcla CH3CN: H2O (75:25) para extraer completamente el fármaco.

Análisis de ibuprofeno: El ibuprofeno se analizó por HPLC con detección UV. El equipo fue un Jasco (AS-2051, UV-2075, PU-2080). Una fase móvil (55:45 Acetonitrilo: ácido cítrico, pH 2.4) se bombeó (1,5 mL / min) a través de una columna Acclaim (C18 4,6 x 150 mm). El volumen de inyección fue de 20 µl. Se detectó el ibuprofeno a través de su absorción UV a 264 nm. El tiempo de retención fue de 6 minutos. Se obtuvo una curva de calibración en el rango de concentraciones: 1.5-400 µg / ml. El límite de detección fue de 0,1 µg / mL y el límite de cuantificación se consideró como 0,25 µg / ml. Un conjunto de patrones fue verificado por cada serie de muestras analizadas.

Se calculó la concentración en cada muestra inyectada a través de la curva de calibración. También se realizó la extracción de tiras de control con estrato córneo adherido, pero sin ibuprofeno y se analizaron para verificar la ausencia de picos de interferencia de sustancias liberadas de la cinta.

Para cada tira se calculó la concentración de ibuprofeno en el estrato córneo expresándose como µg de ibuprofeno por mg de estrato córneo. El ibuprofeno acumulado en el estrato córneo en cada zona tratada se obtuvo mediante la adición del ibuprofeno obtenido para cada una de las tiras.

Resultados

TABLA 2

Ibuprofeno en EC (µm)		
	Media	Desv. Est.
Ej. 1	78,21	30,16
Comp. 2	78,54	33,56

TABLA 3

% dosis recuperada en EC		
	Media	Desv. Est.
Ej. 1	3,62	1,40
Comp. 2	1,09	0,47

Los resultados de las tablas 2 y 3 se encuentran representados gráficamente en las figuras 2 y 3.

Como se puede observar en la tabla 3, en estos estudios se recuperó en el estrato córneo un porcentaje muy superior de la dosis administrada de ibuprofeno en la composición del ejemplo 1 según la invención en comparación con el ejemplo comparativo 2.

Este porcentaje fue tan alto que el producto del ejemplo 1 consiguió equipararse en la cantidad total recuperada en el estrato córneo de ibuprofeno al producto del ejemplo comparativo 2 (tabla 2). Este dato es muy relevante ya que el producto del ejmplo 1 tiene 3,3 veces menos cantidad de ibuprofeno total que el del ejemplo comparativo 2.

Para conseguir esta equivalencia, el vehículo (excipientes de la formulación) del producto del ejemplo 1 liberó un porcentaje mucho mayor de la dosis aplicada, quedando así demostrado el efecto promotor del mismo en la absorción del ibuprofeno a través de la piel en el lugar de aplicación.

Este hecho evidencia que utilizando una fórmula con menos concentración de ibuprofeno (1,5%), la cantidad total absorbida del principio activo es la misma que en los medicamentos comercializados al 5% como el del ejemplo comparativo 2.

Esto se logra gracia a que su absorción es más eficiente y rápida gracias al novedoso efecto promotor de la absorción de la composición según la invención.

En este estudio, los autores no detectaron visualmente ninguna diferencia en el estado de la piel tras la aplicación de los distintos productos.

5

REIVINDICACIONES

1) Una composición farmacéutica líquida liposomal que comprende ibuprofeno, por lo menos un fosfolípido, por lo menos un alcanol C_2-C_6 y agua, caracterizada por que los liposomas comprenden además de al menos parte del fosfolípido y al menos parte del ibuprofeno por lo menos una sal de ácido biliar.

2) Composición según la reivindicación 1 caracterizada por que el fosfolípido se selecciona de entre lecitina y fosfatidilcolina.

3) Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que la sal de ácido biliar se selecciona de entre las sales alcalinas del ácido cólico.

4) Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que el ibuprofeno se encuentra en una proporción en peso de entre 1 y 3% de la composición.

5) Composición según la reivindicación 4 caracterizada por que el ibuprofeno se encuentra en una proporción en peso de entre 1,3 y 1,7% de la composición.

6) Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que el fosfolipido se encuentra en una proporcíon en peso de entre 2 y 10% y la sal de ácido biliar se encuentra en una proporción en peso de entre 0,1 y 1% de la composición.

7) Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que se emplea como alcanol entre 2 y 10% en peso sobre el total de la composición de etanol.

8) Un espray para la aplicación cutánea que comprende una composición farmacéutica tal como se define en las reivindicaciones 1 a 7.

9) Un procedimiento de obtención de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por el hecho de que comprende las siguientes etapas:

   a) preparar una disolución acuosa que comprende el ibuprofeno y la sal o sales de ácido biliar

   b) preparar una solución del o de los fosfolípidos en alcanol

c) mezclar ambas disoluciones proporcionando energía mecánica a la mezcla

d) opcionalmente diluir en una agua o en una solución acuosa la mezcla obtenida en la etapa c)

10) Uso de una sal de ácido biliar para mejorar la penetración transcutánea del ibuprofeno en una composición farmacéutica líquida liposomal que comprende ibuprofeno, por lo menos un fosfolípido, por lo menos un alcanol C_2-C_6 y agua.

11) Uso de una composición tal como se define en las reivindicaciones 1 a 7 para la obtención de un medicamento para el alivio local del dolor y de la inflamación.

FIGURA 1

Porcentaje de la dosis liberado a través de la piel de cerdo

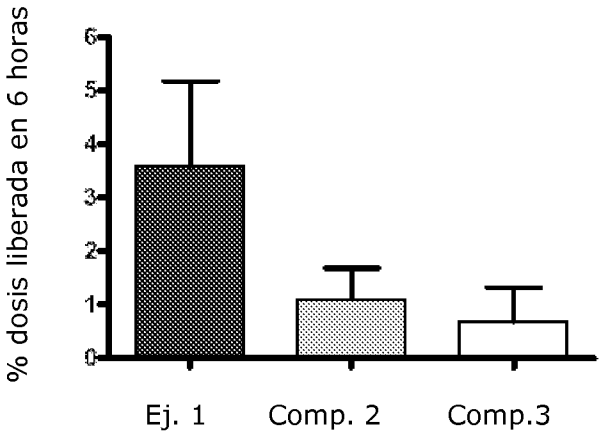


FIGURA 2

Valores medios de Ibuprofeno en el estrato córneo cuando se aplican sin oclusión los producto del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 2.

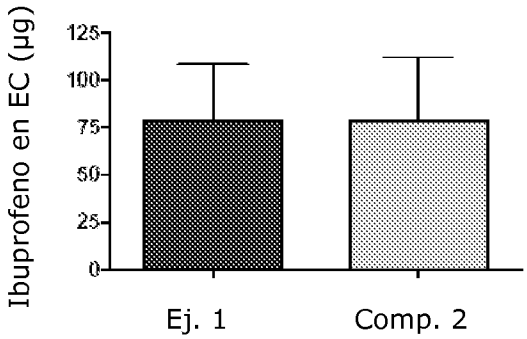
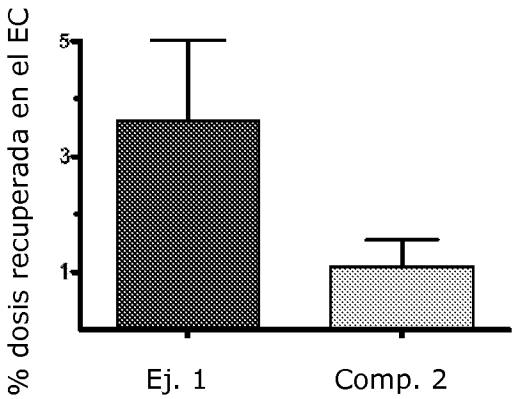


FIGURA 3

Porcentaje de dosis liberada en el estrato córneo cuando se aplican sin oclusión los productos del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ ES 2009/070131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES,EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 8807853 A1 (VESTAR, INC) 20.10.1988, claims 8, 9, 12 and 33.	1-11.
A	US 5827533 A (NEEDHAM) 27.10.1998, column 9, lines 48-57, column 17, lines 14-25, claim 3.	1-11.
A	VOLONTE, M.G. ET AL.: "Determinación of the concentración micelar crítica (CMC) of sales biliares by the méthe whole of tensión superficial". Acta Farm. Bonaerense, 1989, vol. 8 (1) pages 31-35, page 31.	1-11.

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents , such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26.August.2009 (26.08.2009)	**(28/08/2009)**
Name and mailing address of the ISA/ O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. Facsimile No. 34 91 3495304	Authorized officer H. Aylagas Cancio Telephone No. +34 91 349 8563

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ ES 2009/070131

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8807853 A	20.10.1988	AU 1590988 A	04.11.1988
		GR 88100233 A	31.01.1989
		GR 1000074 B	31.10.1990
		US 4877619 A	31.10.1989
		EP 0345302 A	13.12.1989
		JP 2502907 T	13.09.1990
		CA 1320443 C	20.07.1993
US 5827533 A	27.10.1998	WO 9834597 A	13.08.1998
		AU 6319698 A	26.08.1998
		US 6143321 A	07.11.2000
		US 6296870 B	02.10.2001
			02.10.2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2009/070131

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº

PCT/ ES 2009/070131

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES,EPODOC, WPI, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones Nº
A	WO 8807853 A1 (VESTAR, INC) 20.10.1988, reivindicaciones 8, 9, 12 y 33.	1-11.
A	US 5827533 A (NEEDHAM) 27.10.1998, columna 9, líneas 48-57, columna 17, líneas 14-25, reivindicación 3.	1-11.
A	VOLONTE, M.G. ET AL.: "Determinación de la concentración micelar crítica (CMC) de sales biliares por el método de tensión superficial". Acta Farm. Bonaerense, 1989, vol. 8 (1) páginas 31-35, página 31.	1-11.

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
26.Agosto.2009 (26.08.2009)	**28 de Agosto de 2009 (28/08/2009)**
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España. Nº de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado H. Aylagas Cancio Nº de teléfono +34 91 349 8563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional Nº

PCT/ES 2009/070131

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 8807853 A	20.10.1988	AU 1590988 A	04.11.1988
		GR 88100233 A	31.01.1989
		GR 1000074 B	31.10.1990
		US 4877619 A	31.10.1989
		EP 0345302 A	13.12.1989
		JP 2502907 T	13.09.1990
		CA 1320443 C	20.07.1993
US 5827533 A	27.10.1998	WO 9834597 A	13.08.1998
		AU 6319698 A	26.08.1998
		US 6143321 A	07.11.2000
		US 6296870 B	02.10.2001
			02.10.2001

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional Nº

PCT/ ES 2009/070131

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)