



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 895**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00988913 .0**

86 Fecha de presentación : **14.12.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1237537**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.09.2002**

54

Título: **Composición en forma de gel destinada a recibir un principio activo en disolución o en suspensión, en particular para la aplicación sobre una mucosa y procedimiento de fabricación.**

30

Prioridad: **14.12.1999 FR 99 15763**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73

Titular/es: **Ellipse Pharmaceuticals
Unitec 1, 4 allée du Doyen Brus
33600 Pessac, FR
Ventitech S.A.**

72

Inventor/es: **Auzerie, Jack**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 270 895 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).

ES 2 270 895 T3

DESCRIPCIÓN

Composición en forma de gel destinada a recibir un principio activo en disolución o en suspensión, en particular para la aplicación sobre una mucosa y procedimiento de fabricación.

5 La presente invención se refiere a una composición en forma de gel para la difusión de un principio activo, y prevista para ser aplicada a una mucosa, y más particularmente para aplicaciones de tratamientos vaginales.

10 La invención también se comprende el procedimiento para desarrollar esta composición para obtener un producto adecuado.

15 El problema del tratamiento de las zonas sensibles, tales como las mucosas, es un problema de aplicación y de mantenimiento de los principios activos sobre la zona durante un tiempo suficiente para asegurar la acción de estos principios, sin que dé lugar a molestias para la persona tratada. Además, para distribuirlo comercialmente, es necesario que el producto se envase en multidosis o en dosis individuales, y que sea de fácil aplicación sobre la zona ya que es de difícil acceso.

20 Este es el caso de la vía vaginal, que, por ejemplo, se da para explicar las características y ventajas de la presente invención, sin que esta elección esté limitada a dicha única mucosa. Se podrían combinar medicaciones diferentes con el gel, para una aplicación tópica. Una primera aplicación podría ser antifúngica.

25 Se sabe que las micosis tienen una gran tendencia a desarrollarse en la actualidad por varias razones, y particularmente debido a que es imposible prevenirlas mediante tratamientos preliminares debido a los factores que las favorecen. Estas micosis son, mayoritariamente, oportunistas, yatrógenas y aparecen en una zona debilitada por terapias modernas que permiten acciones satisfactorias sobre otras zonas pero que dan lugar a estos efectos secundarios. Las mismas también aparecen tras estancias en hospitales.

30 Se conocen tratamientos eficaces para estas micosis, pero todos ellos están localizados, con compuestos que son esencialmente derivados poliénicos y derivados de azol o de imidazol.

Dichas moléculas se presentan en forma sólida: comprimidos, óvulos o cápsulas.

Los comprimidos tienen una acción difusa que no permiten una acción sobre una diana.

35 Los óvulos, tales como las cápsulas vaginales, tienen una acción localizada, pero tienen una difusión limitada. Además, la aceptabilidad es baja, y los resultados son pocos homogéneos y difíciles de reproducir.

40 También se conocen geles, pero éstos, en contacto con la mucosa, permanecen en forma de gel, y tienen tendencia a perder su viscosidad, lo que conduce a su movimiento, lo que es incómodo para los pacientes. Además, la retención es baja, lo que limita la acción de los principios activos, y/o requiere un tratamiento más prolongado. Además, el envase del único producto comercial conocido para el tratamiento de las micosis vaginales es de tipo de multidosis con un aplicador graduado que no es particularmente satisfactorio para este tipo de patología.

45 Una segunda aplicación podría ser antibiótica con fines curativos contra bacterias vaginales, por ejemplo econazol y/o metronidazol, o un antibiótico del tipo macrólido.

No se puede prever un incremento muy pronunciado de la viscosidad para problemas de complejidad de aplicación a las mucosas que son difíciles de acceder.

50 Esta es la razón por la que el problema no está limitado a las aplicaciones de los tratamientos vaginales, sino se refiere más generalmente a todas las mucosas a las que es difícil de acceder, tales como las mucosas rectal, nasal, gingival o malar.

55 La presente invención proporciona una composición que permite conservar una facilidad de aplicación de los geles, que asegura una buena impregnación de la mucosa tratada, que tiene una gran potencia remanente, que es cómoda para el paciente o la paciente, y que permite la difusión de grandes cantidades de principios activos. De este modo, además de los productos terapéuticos indicados anteriormente, todos los productos para los que se busca un efecto local, son susceptibles de ser incorporados en un gel según la presente invención. Se pueden citar los productos des-congestionantes, los productos antiinflamatorios, los productos antialérgicos, los productos analgésicos o productos antipruriginosos, los productos hormonales sustitutivos o anticonceptivos naturales tales como estroprogestativos o fármacos anticonceptivos sintéticos tales como danazol.

De este modo, el principio activo usado se incorpora en un gel bioadhesivo termorreversible.

65 La característica de este gel, de ser líquido a temperatura ambiente, o por lo menos de tener una viscosidad muy baja, permite la difusión por diferentes medios, particularmente en aerosol, envasándolo en un bote con un gas propolente, o con la ayuda de una válvula de bolsillo. Esta aplicación se lleva a cabo bajo el control de personal médico. De

ES 2 270 895 T3

este modo, las zonas lesionadas son alcanzadas con precisión, y el gel, debido a su bioadhesividad, permanece sobre la zona durante un tiempo suficientemente largo de manera que tiene lugar el principio médico.

5 La técnica anterior describe geles termorreversibles, particularmente en las patentes US-A-4.188.373 y CA-A-1.072.413.

En estas patentes, se usan polímeros de polioxietileno-polioxipropileno. Estos geles se usan como vectores para medicamentos para ser depositados sobre las mucosas.

10 De este modo, se han desarrollado aplicaciones dirigidas a dianas en oftalmología, con geles que tienen diferentes propiedades, descritos en las patentes US-A-4.474.761 y US-A-4.692.454.

Además, las solicitudes EP-0551626 y WO-9119481 describen geles termorreversibles que comprenden un polí-
15 mero gelificante y un carbómero.

La presente invención proporciona una preparación susceptible de ser pulverizada a temperatura ambiente para una mejor aplicación dirigida a una diana, y que tiene un carácter fuertemente bioadhesiva sobre las mucosas.

20 Las diferentes figuras adjuntas permiten mostrar las curvas utilizadas durante la descripción siguiente, de una composición adecuada para un campo particular, pero de manera no limitativa.

Las diferentes figuras representan:

- 25 - la figura 1, una vista de una curva de viscosidad de una composición comparada con el producto base, y
- las figuras 2A y 2B, cromatogramas comparados de una misma composición inmediatamente después de la fabricación y después del transcurso de un mes calentada a 45°C.

30 La composición general comprende la combinación de un gel termorreversible, un gel bioadhesivo, un derivado celulósico y por lo menos un principio activo.

El carácter termorreversible permite conservar al gel una viscosidad muy baja, permitiendo que se pueda considerar como un líquido a temperatura ambiente, y viscoso a temperatura corporal. La forma líquida antes de la aplicación facilita la distribución regular y reproducible sobre las mucosas, mientras que la forma más viscosa permite una mejor adherencia a las mucosas limitando el flujo.

40 El carácter bioadhesivo permite mejorar el contacto entre el principio activo y la mucosa, lo que incrementa la eficacia terapéutica y la retención de la acción para limitar el número de aplicaciones y la duración del tratamiento mejorando la observancia. De forma similar, el carácter bioadhesivo refuerza el efecto de la viscosidad generado por la termorreversibilidad del gel, y limita además el posible flujo hasta el grado de suprimirlo en la mayoría de los casos.

En el tratamiento de las micosis vaginales, a continuación se indica una composición:

- 45 - 15% de poloxámero: solubilizante, espesante, termorreversiblemente gelificante. Se puede citar en la familia de poloxámeros, es decir copolímeros de óxidos de etileno y de propileno, el que se comercializa con el nombre Lutrol F127.
- 50 - 0,5% de carbómero: gel bioadhesivo. Un ejemplo de producto comercial que satisface esta familia de polímeros de ácido acrílico de peso molecular elevado es Carbopol 5984, cuya viscosidad está comprendida entre 25.000 y 45.000 centipoise.
- 1% de principio activo, en este caso nitrado de econazol micronizado < 50 μm , que es conocido como un antimicótico.
- 55 - agentes conservantes tales como parahidroxibenzoato de metilo (POBMS) y de propilo (POBPS), que contienen sodio en una cantidad de, respectivamente, 0,1 y 0,05%,
- 0,2% de hidróxido sódico, para neutralizar la disolución, y
- 60 - c.s. de agua destilada utilizada como disolvente (en una cantidad suficiente para completar hasta 100%), debido a que se disuelve bien en agua, contrariamente a los otros tales como butilhidroxianisol, también evaluado para la formulación.

65 La formulación se lleva a cabo de la siguiente manera:

- premezcla 1; adición de la porción del agua al hidróxido sódico,

ES 2 270 895 T3

- premezcla 2; dispersión del principio activo en el volumen de agua llevada hasta una temperatura comprendida entre 30 y 35°C, y
- mezcla con el defloculante del poloxámero, del carbómero y de las premezclas 1 y 2.

Se obtiene un gel blanco, termorreversible y homogéneo, con un pH de aproximadamente 5,5, listo para su envase.

Se observará asimismo, en la formulación, que el orden de introducción presenta una cierta importancia, debido a que, preferentemente, el principio activo se incorpora al final, después del poloxámero. Éste último presenta propiedades solubilizantes que disminuyen la tendencia del principio activo a formar agregados de partículas, y por tanto a que se produzca una sedimentación inapropiada.

La figura 1 muestra la curva de los resultados comparativos obtenidos entre las variaciones de viscosidad en función de la temperatura, siendo las variaciones muy significativas. La curva A más suave es la imagen de las variaciones de viscosidad de Lutrol F127 a 25% solo, y la curva B es la imagen del incremento abrupto de la viscosidad a 33°C de este mismo Lutrol en asociación con Carbopol 5984.

Se observa que el Lutrol usado solo no tiene realmente un comportamiento termogelificante.

Las cantidades de poloxámero susceptibles de producir los efectos buscados están comprendidas entre 1,0% y 40,0%, más particularmente entre 5,0% y 20,0%.

Las cantidades de carbómero susceptibles de producir los efectos buscados en asociación con el poloxámero en las cantidades indicadas aquí arriba están comprendidas entre 0,1% y 2,0%, más particularmente entre 0,5% y 1,0%.

Otra serie de ensayos comparativos consiste en llevar a cabo ensayos sobre el ojo de un conejo.

Se prepara:

- una composición de control a base de Lutrol F127 a 25%, que contiene 0,01% de fluoresceína. La composición presenta una viscosidad de 20.000 centipoise a 30°C.
- una composición de ensayo a base de Lutrol 127 a 5%, que también contiene 0,01% de fluoresceína, pero con la adición además de 0,5% de Carbopol 5984. La composición también tiene una viscosidad de 20.000 centipoise a 30°C.

Estas composiciones se aplicaron al ojo de cinco conejos, la preparación de control sobre el ojo derecho y la preparación de ensayo sobre el ojo izquierdo.

Se aprecia la retención de la presencia de fluoresceína, examinando la fluorescencia de los ojos de los conejos sometidos a iluminación con UV (254 nm).

Los resultados indican una mejor retención de la presencia de la fluoresceína en la superficie para la composición de ensayo:

Conejo	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5
Control (duración en horas)	6 h	4 h	3 h	2 h	3 h
Ensayo (duración en horas)	9 h	12 h	12 h	10 h	18 h

En efecto, el incremento de la retención es muy significativo debido a que existe una relación de 3 a 5 si se eliminan los extremos.

Los ensayos también han mostrado el interés de una adición de un derivado celulósico, tal como celulosa microcristalina, comercializada con el nombre "Avice1", un agente tixotrópico, o preferentemente hidroxipropilmetilcelulosa, comercializada con el nombre "Methocel E5 premium". Tal derivado celulósico es sinérgico con el poloxámero, y permite reducir el intervalo de las temperaturas de transición y de fase, e incrementar muy sustancialmente la viscosidad del gel durante la fase de termogelificación, durante el transcurso de la exposición al calor.

Las cantidades adecuadas están comprendidas entre 1 y 5%, sin que los límites sean barreras al uso, sino que cantidades mayores no modifican mucho las propiedades mientras que, por el contrario, pueden hacer que desaparezca el carácter termorreversible.

ES 2 270 895 T3

Además, no se debería de usar un gel que sea demasiado viscoso a temperatura ambiente, debido a que la falta de fluidez puede perjudicar a la aplicación sobre la mucosa, por un lado, y tal producto es difícil de liberar de las burbujas después de hacerlo pasar a través de un aparato de mezclamiento dinámico, por otro lado.

5 Según la composición preferida, la conservación es de aproximadamente 5 años de manera estable, es decir, que el principio activo permanece en forma dispersa o solubilizado en el gel.

Las curvas de figuras 2A y 2B muestran esta estabilidad.

10 La descripción que acaba de ser descrita comprende una aplicación para tratamientos de afecciones de la mucosa vaginal, pero incluso sería cualquier otras mucosas de difícil acceso.

En cuanto a los principios activos susceptibles de ser asociados con dicha composición, los mismos pueden ser de diferentes naturalezas, e incluso se pueden asociar dentro de una misma composición. Así, se pueden usar antifun-
15 gicos, antibióticos o productos hormonales sustitutivos o anticonceptivos naturales, tales como estroprogestativos, o preparaciones sintéticas para el control de la natalidad, tales como danazol.

De forma similar, se pueden citar composiciones descongestionantes, antiinflamatorias, antialérgicas, analgésicas o antipruriginosas.
20

También se pueden observar resultados importantes y resultados particularmente ventajosos a partir de las composiciones que se han indicado.

Una baja viscosidad a temperatura ambiente permite recurrir a medios de administración particularmente adecuados y que usan totalmente la baja viscosidad a temperatura ambiente y una fuerte bioadhesividad.
25

Bajo control médico, por ejemplo durante un examen ginecológico con la ayuda de un espéculo, el producto se puede vaporizar o proyectar por el doctor en chorros contra la mucosa a tratar que padece la infección.

30 Si la medicación a administrar es un antifúngico, el ginecólogo puede aplicar también el producto directamente a la zona o zonas infectadas.

El producto que se adhiere a la mucosa es de una concentración superior a la CMI (concentración inhibidora mínima) durante un tiempo suficiente para erradicar los vectores responsables de la infección.
35

Se puede usar el mismo enfoque con un antibiótico para tratar patologías vaginales inespecíficas.

También se puede proporcionar un dispositivo multiperforado para la introducción en una cavidad natural a tratar (vagina, recto, etc.), que tiene una forma anatómica, dispensándose el producto a través de este dispositivo por medio de una válvula dosificadora o de un gas propelente.
40

También se puede producir la autoadministración.

Las mismas ventajas de la composición según la invención resultan de la baja viscosidad con la aplicación y la retención elevada una vez aplicada.
45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Composición en forma de gel destinada al tratamiento de una mucosa con un principio activo, en particular la mucosa vaginal, que comprende por lo menos un poloxámero que constituye un gelificante termorreversible, y por lo menos un carbómero que constituye un producto bioadhesivo, **caracterizada** porque comprende asimismo en combinación:

- por lo menos un derivado celulósico, y
- 10 - por lo menos un principio activo solubilizado o en suspensión.

2. Composición en forma de gel según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el poloxámero usado es un copolímero de óxidos de etileno y de propileno.

15 3. Composición en forma de gel según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el producto bioadhesivo es un polímero de ácido acrílico de peso molecular elevado.

20 4. Composición en forma de gel según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, **caracterizada** porque el derivado celulósico es hidroxipropilmetilcelulosa.

5. Composición en forma de gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el principio activo es un antifúngico, un antibiótico, productos hormonales sustitutivos o anticonceptivos naturales, tales como los estroprogestativos, o los anticonceptivos sintéticos, incluso una combinación de dos o varios de los mismos.

25 6. Composición en forma de gel según la reivindicación 5, **caracterizada** porque el principio activo es econazol y/o metronidazol.

30 7. Composición en forma de gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque comprende agua como excipiente.

8. Composición en forma de gel según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque comprende por lo menos un conservante y un neutralizante.

35 9. Composición en forma de gel según la reivindicación 8, **caracterizada** porque el conservante se selecciona de entre parahidroxibenzoato de metilo sódico o parahidroxibenzoato de propilo sódico.

40 10. Composición en forma de gel según la reivindicación 8 ó 9, **caracterizada** porque el neutralizante es hidróxido sódico.

11. Procedimiento de fabricación de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, **caracterizado** porque consiste en realizar una sucesión de las siguientes etapas:

- premezcla 1; adición de una parte del excipiente con el agente neutralizante,
- 45 - premezcla 2; dispersión del principio activo en la otra parte de excipiente llevado hasta una temperatura comprendida entre 30 y 35°C, y
- mezcla mecánica del gel termorreversible, del producto bioadhesivo y de las premezclas 1 y 2.

50 12. Dispositivo de aplicación que comprende la composición en forma de gel según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende unos medios de pulverización de dicha composición, en forma de aerosol o chorros, a fin de localizar el producto con precisión en la zona a tratar.

55 13. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la obtención de un medicamento destinado a ser aplicado localmente en una mucosa con una alta concentración en la zona a tratar.

60

65

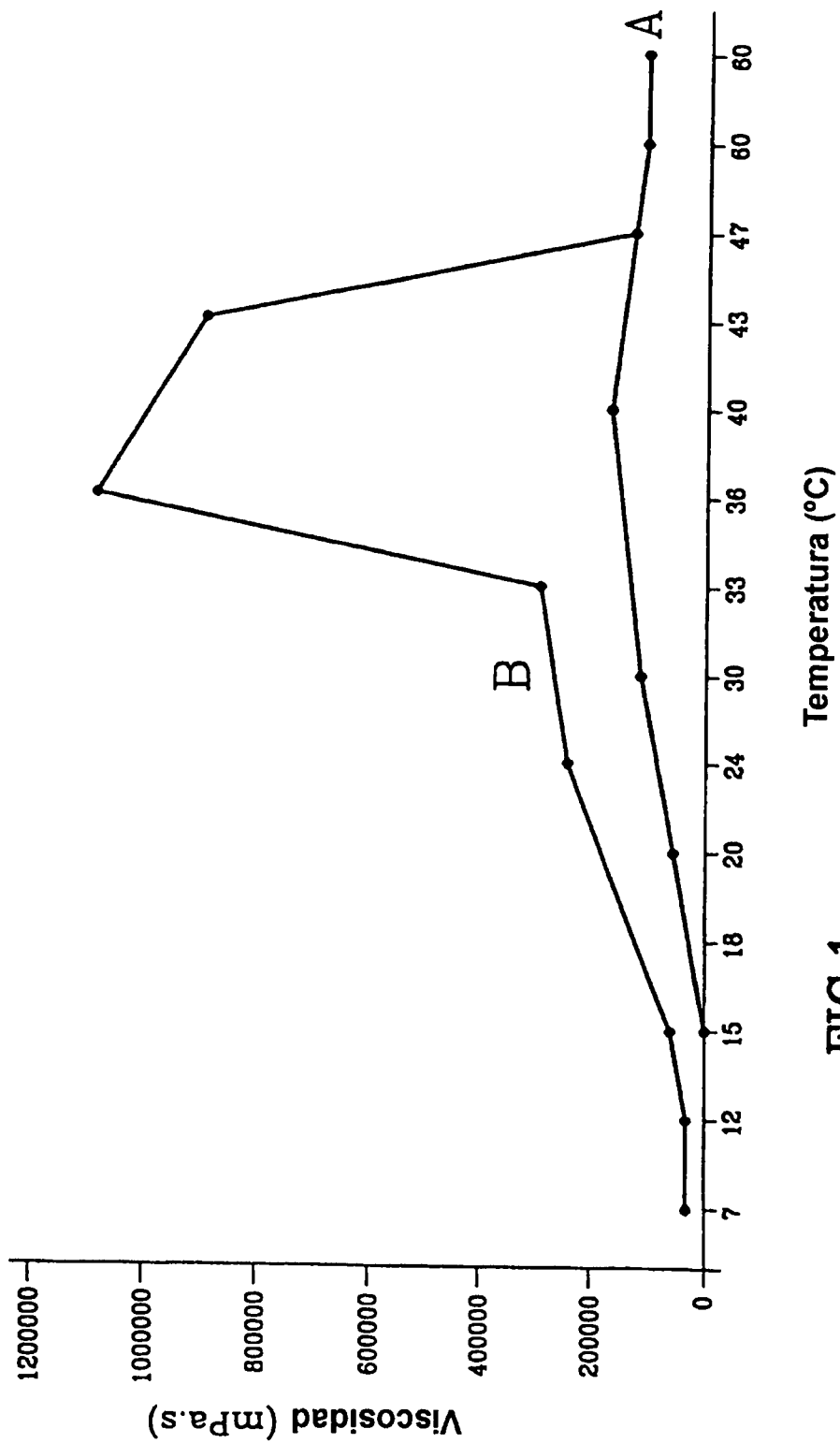


FIG.1

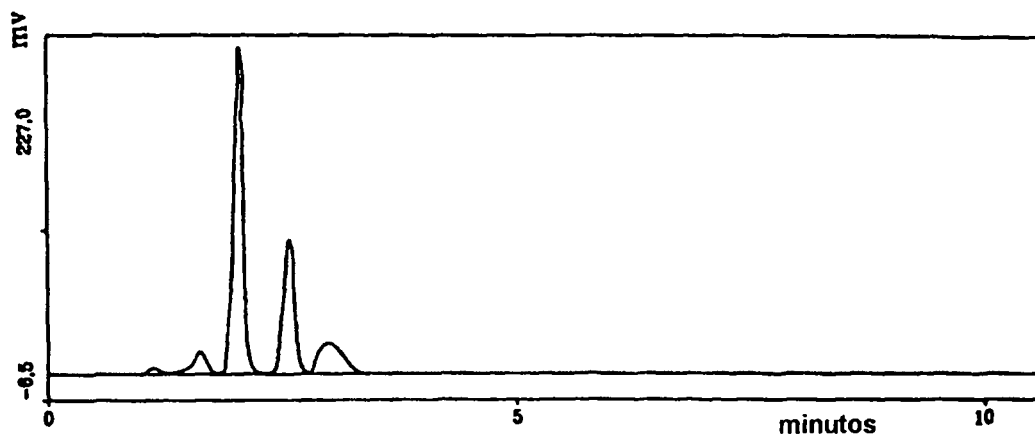


FIG.2A

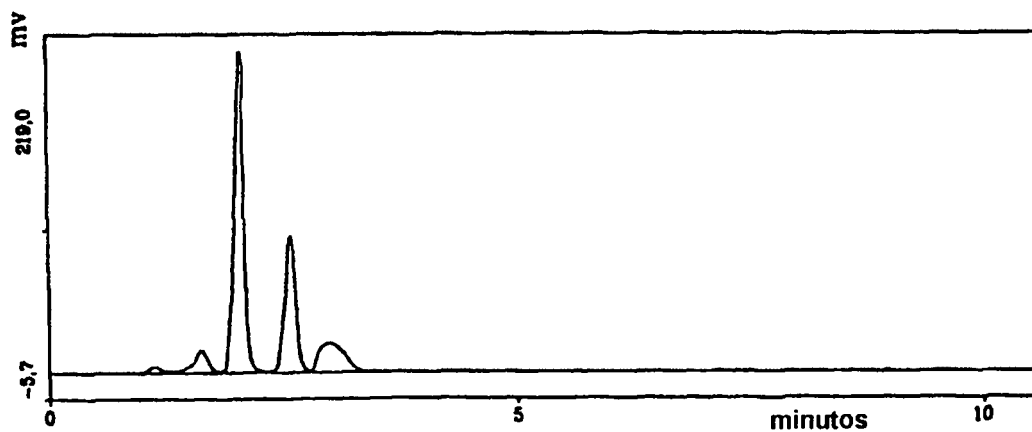


FIG.2B