



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 330 295**

⑫ Número de solicitud: 200801720

⑤① Int. Cl.:
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **06.06.2008**

④③ Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2009**

④③ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
07.12.2009

⑦① Solicitante/s:
LABORATORIOS ALCALÁ FARMA, S.L.
Ctra. M-300, Km. 29,920
28820 Alcalá de Henares, Madrid, ES

⑦② Inventor/es: **Pinilla de Blas, Andrés;**
Ortiz Vicente, Ana;
Comín Aguirre, Jaime y
Vayá Ibarra, Esther

⑦④ Agente: **Arias Sanz, Juan**

⑤④ Título: **Formulación tópica de ibuprofeno.**

⑤⑦ Resumen:

Formulación tópica de ibuprofeno.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica líquida liposomal que comprende ibuprofeno, por lo menos un fosfolípido, por lo menos un alcohol 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 spray para la aplicación cutánea de la composición.

ES 2 330 295 A1

DESCRIPCIÓN

Formulación tópica de ibuprofeno.

5 **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 liposomiales 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 cardíaca 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 esteroides (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 spray que contiene como ingrediente activo Ibuprofeno y su empleo en el tratamiento de estados traumáticos o reumáticos.

La solicitud de patente internacional número W093/25192 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 spray 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 alcohol, 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 alcohol 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 spray para la aplicación cutánea de la composición.

Las composiciones de la presente invención presentan un perfil de absorción transcutáneo 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.

Descripción 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 esterificados por ácidos grasos (ácidos monocarboxílicos de cadena lineal con 8 a 28 átomos de carbono) estando el tercero esterificado por un grupo fosfato que une mediante un enlace fosfodiéster el glicerol a otra molécula 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 extraídas 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 aceptables 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 alcohol 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.

Estas 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 a 1% 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 spray 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 alcohol
- 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).

ES 2 330 295 A1

Ejemplos

Ejemplo 1

5 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.

10 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 gua 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 vacío para evitar la formación de espuma y manteniendo la temperatura constante a unos 25°C y obteniéndose una solución transparente de color amarillo de concentrado liposomal.

20

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.

25

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

30

<u>Componentes</u>	<u>g /100 g</u>
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

35

40

45

50

Ejemplo 2

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

Material y Métodos

Los productos sometidos al ensayo fueron los siguientes:

60

- 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

65

ES 2 330 295 A1

Se obtuvo piel abdominal de cerdo recién extirpadas de un matadero local. El tejido se limpió bajo agua corriente fría y luego dermatomizada (dermatomo Zimmer™ eléctrica, OH) a un espesor nominal de 750 μm . Las piezas de tejidos obtenidas fueron envueltas individualmente en Parafilm™ y almacenadas a una temperatura de -20°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 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El límite de detección fue de 0,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y el límite de cuantificación se consideró como 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$. 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*5 *Material y Métodos*

Los productos sometidos al ensayo fueron los siguientes:

- 10 • 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

15 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.

20

Participantes

25 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

30

Se midió con un evaporímetro de cámara cerrada (Biox Aquaflux AF102, Biox Systems Ltd, Londres, Reino Unido; rango de medición 0-100 g.m²h⁻¹; resolución $\pm$ 0,05 g.m²h⁻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.

35 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 μ g; Sartorius AG, Goettingen, Alemania).

40 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 eliminó 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).

45

Perfil de ibuprofeno en el estrato córneo

Se aplicaron 160 μ l 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.

50

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.

55

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.

60 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 μ l. 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 μ g/mL. El límite de detección fue de 0,1 μ g/mL y el límite de cuantificación se consideró como 0,25 μ g/mL. Un conjunto de patrones fue verificado por cada serie de muestras analizadas.

65

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.

ES 2 330 295 A1

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 ejemplo 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 gracias 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.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida liposomal que comprende ibuprofeno, por lo menos un fosfolípido, por lo menos un alcohol 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.

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 fosfolípido se encuentra en una proporción 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 alcohol entre 2 y 10% en peso sobre el total de la composición de etanol.

8. Un spray 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 alcohol

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 alcohol C₂-C₆ 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

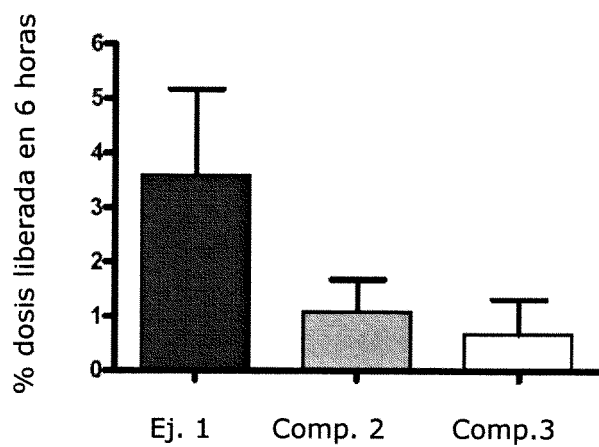


FIGURA 2

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

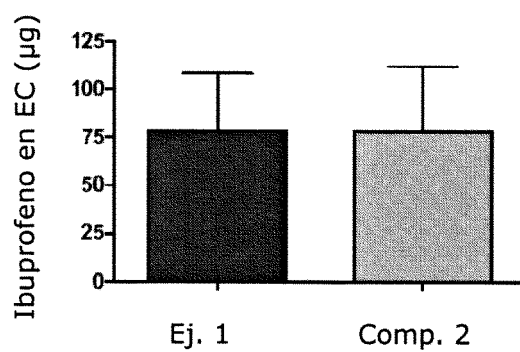
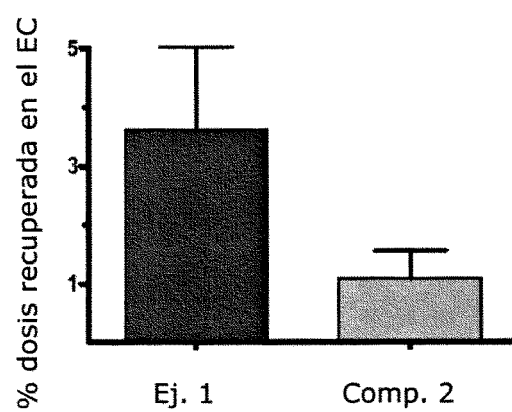


FIGURA 3

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





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 330 295

⑫ Nº de solicitud: 200801720

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.06.2008

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 8807853 A1 (VESTAR, INC) 20.10.1988, reivindicaciones 8,9,12,33.	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 biliarres por el método de tensión superficial". Acta Farm. Bonaerense, 1989, vol. 8 (1) páginas 31-35, página 31.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

04.08.2009

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

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

A61K, A61P

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

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

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.08.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-11	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-11	SÍ
	Reivindicaciones		NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 8807853 A.	20-12-1988
D02	US 5827533 A	27-10-1998
D03	Acta Farm. Bonaerense, vol. 8 (1), páginas 31-35.	1989

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere a una composición líquida liposomal que comprende ibuprofeno, un fosfolípido, alcohol y agua, caracterizada por que los liposomas comprenden además una sal de ácido biliar, su procedimiento de obtención, uso de la sal de ácido biliar en la mejora de la penetración transcutánea del ibuprofeno y uso de la composición para el alivio local del dolor y de la inflamación.

El documento D1 se refiere a 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 reivindica como ingrediente activo un antiinflamatorio no esterooidal seleccionado entre ibuprofeno o tolmetina (reivindicaciones 8 y 9) y en concreto la sal sódica del ibuprofeno (reiv. 33), el componente fosfolipídico es diestearoil fosfatidilcolina (ver reivindicación 12).

El documento D2 se refiere a liposomas que contienen un ingrediente activo en los que el dicho ingrediente es agregado junto con surfactantes lipídicos. Entre los componentes lipídicos están los fosfolípidos entre los que se incluyen fosfatidil colina, fosfatidil etanolamina, etc (ver columna 9, líneas 48-57) y entre los ingredientes activos se citan los antiinflamatorios no esteroideos entre los que se mencionan el ibuprofeno (ver columna 17, líneas 14-25) y como agente surfactante se utiliza la lisofosfatidil colina (reivindicación 3).

El documento D3 se refiere a la utilización de las sales biliares como tensioactivos fisiológicos, jugando un papel importante en la absorción de sustancias liposolubles.

Ninguno de los documentos citados ni ninguna combinación relevante de ellos revela o dirige al experto en la materia a formular una composición como la que se reivindica en la presente solicitud, es decir una combinación liposomal con ibuprofeno, fosfolípidos, alcohol y sales biliares.

En consecuencia, la invención es nueva, y se considera que implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986).



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

CORRECCIÓN DE ERRATAS DEL FOLLETO DE PATENTE (IET)

- ⑪ N° de publicación : ES 2 330 295 A1
⑫ Número de solicitud: 200801720
⑬ Fecha de publicación de la solicitud: 07.12.2009
⑭ Int. Cl.: **A61K 9/127** (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Pág/Línea	Errata/Omisión	Corrección
4/5	D01 WO 8807853 A 20.12.1988	D01 WO 8807853 A 20.10.1988