

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

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de agosto de 2012 (09.08.2012)

WIPO | PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/104464 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
B01F 3/08 (2006.01) *A61K 47/24* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2012/070064

(22) Fecha de presentación internacional:
1 de febrero de 2012 (01.02.2012)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201130133 2 de febrero de 2011 (02.02.2011) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA [ES/ES]; Edificio EMPRENDIA - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (La Coruña) (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **OTERO ESPINAR, Francisco J.** [ES/ES]; Edificio EMPRENDIA - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (La Coruña) (ES). **ANGUIANO IGEA, Soledad** [ES/ES]; Edificio EMPRENDIA - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (La Coruña) (ES). **CAMPAÑA SEOANE, María José** [ES/ES]; Edificio EMPRENDIA - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (La Coruña) (ES).

(74) Mandatario: **TORRENTE VILASANCHEZ, Susana**; Edificio EMPRENDIA - Campus Vida, E-15782 Santiago de Compostela (La Coruña) (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, 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))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: SEMI-SOLID BIOADHESIVE SYSTEM FOR THE ADMINISTRATION OF ACTIVE SUBSTANCE

(54) Título : SISTEMA BIOADHESIVO SEMISÓLIDO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS

(57) Abstract: The invention relates to a semi-solid bioadhesive system for the administration of active substances. More specifically, the invention relates to a liquid or semi-solid bioadhesive preparation for the controlled release of active substances in the vagina, said preparation comprising a W/S emulsion characterised in that it is formed by an internal aqueous phase and an external silicone phase. Owing to the composition thereof, the emulsion can extend over, cover and adhere to the vaginal mucous membrane, staying in the area of application, without being diluted or washed away by vaginal fluids, and releasing the active substances in a gradual, prolonged manner.

(57) Resumen: Sistema bioadhesivo semisólido para la administración de sustancias activas. La presente invención describe una preparación líquida o semisólida bioadhesiva para la liberación controlada de sustancias activas a nivel vaginal constituida por una emulsión silicónica A/S caracterizada por estar formada por una fase interna acuosa y fase externa silicónica. Gracias a su composición, la emulsión es capaz de extenderse, recubrir y adherirse a la mucosa vaginal, manteniéndose en el lugar de aplicación sin sufrir el efecto de dilución y lavado de los fluidos vaginales, liberando de manera gradual y prolongada las sustancias activas.



WO 2012/104464 A1

Sistema bioadhesivo semisólido para la administración de sustancias activas

Sector de la técnica

La invención se dirige a un sistema para la administración de sustancias activas. Más en concreto, se dirige a un sistema para la administración de sustancias activas mediante su liberación controlada.

Estado de la técnica

La vagina tiene gran potencial como ruta de administración de fármacos, no sólo a nivel local, sino también a nivel sistémico debido a su gran superficie e irrigación. La vía vaginal tradicionalmente se ha venido empleado para la administración local de fármacos, generalmente antimicrobianos, antifúngicos, antiprozoarios, antivirales, inductores e inhibidores del parto. Sin embargo, está adquiriendo también relevancia en la administración sistémica de medicamentos, debido a sus peculiaridades. La zona vaginal presenta, debido a sus pliegues y su abundante vascularización, una gran superficie de absorción y permeabilidad. Además, la irrigación que recibe, hace que los fármacos administrados por esta vía no estén sometidos al efecto de primer paso hepático y que se vean reducidos sus efectos secundarios a nivel hepático, como los que producen por ejemplo los esteroides usados en la anticoncepción, o en la terapia de reemplazo. Por otra parte, debido a que parte de las ramas arteriales que irrigan la vagina son comunes al útero, se ha descrito una vehiculización preferente hacia este último de fármacos administrados y absorbidos a nivel vaginal por lo que presenta gran interés para la vehiculización de moléculas activas a este nivel.

Las formas convencionales empleadas en la elaboración de formulaciones vaginales como son los geles, las cremas, las espumas, los óvulos y los comprimidos se asocian con problemas derivados del corto período de residencia de la forma farmacéutica en el lugar de aplicación debido a su baja retención en el epitelio, lo que causa dosificaciones deficientes o molestias en las pacientes debido a las fugas y pérdidas de la forma farmacéutica.

Por este motivo numerosas patentes han centrado su atención en el diseño y desarrollo de formulaciones que incrementan su tiempo de permanencia en la zona vaginal como son las formulaciones mucoadhesivas. Estos sistemas se elaboran con polímeros

bioadhesivos que se adhieren a la mucosa vaginal incrementando su tiempo de residencia en el lugar de acción. Esto permite el empleo de intervalos de dosificación más amplios evitando las fugas y pérdidas, lo que redundaría en la mejora de la eficacia de los tratamientos. Existen numerosos ejemplos de patentes que emplean polímeros mucoadhesivos en formulaciones para piel y mucosas, incluyendo la vaginal, siendo los polímeros hidrofílicos derivados del ácido acrílico los más utilizados como base bioadhesiva. Dentro de los sistemas propuestos elaborados empleando derivados acrílicos como bioadherentes, es frecuente el uso un polímero entrecruzado carboxi-funcionales (ej. Policarbofilo) solo (WO198502092, WO199805303) o en mezclas con otro polímero gelificante, por ejemplo Carbopol 934P (EP0431719, EP0500807, EP0719146, WO199610989, WO199913862 y WO200124788). En la elaboración de formulaciones mucoadhesivas también se han propuesto mezclas de alguna de las variedades de Carbomer (WO199715314) solas o incluyendo además otros polímeros hidrofílicos como son los derivados de la celulosa NaCMC y HPMC (FR2609391, GB2199495, EP0818194), el Gantrez (EP0818194), los polisacáridos carragenina y agarosa (WO200047144) o con copolímeros termoplásticos (US5.942.243).

En esta dirección, en los últimos años, varias empresas farmacéuticas han desarrollado diferentes formulaciones bioadhesivas de administración vaginal entre los que podemos citar: Replens® gel humectante (LDS Consumer Products) elaborado con mezclas de Carbomer 934P y policarbofil, ACI-JEL® (Janssen-Cilag); Acid Jelly® (Hope Pharmaceuticals), Miphil® (Columbia Laboratories) y ACIDFORM (Amphora gel®) formulaciones para la normalización del pH vaginal que contienen goma tragacanto y acacia o policarbofil y carbomer 974P como bioadhesivo, que además de las propiedades bioadherentes son lubricantes y deslizantes; Advantage-S® (Columbia Laboratories) o Advantage-24® (Lake Pharmaceutical), Conceptrol® (Advanced Care Products) y Gynol-II® (Janssen-Cilag) geles anticonceptivos que usan mezclas de policarbofil y carbomer (el primero) o CMCNa y PVP (los últimos) como bioadhesivo; Crinone® vaginal gel (Serono) o Prochieve® (Columbia Laboratories). geles bioadhesivos con progesterona y Clomirex® que contiene clorhexidina, elaborados ambos con mezclas de policarbofil y carbomer 974P como bioadhesivo y Metrogel Vaginal® o Zidoval® gel (3M Pharmaceuticals) que contiene metronidazol al 0.75% y Carbomer 974P como bioadhesivo.

La mayor parte de las formulaciones están elaboradas con polímeros bioadhesivos hidrofílicos derivados del ácido poliacrílico, de la celulosa o con polisacáridos naturales (Justin-Temu, M, Damian, F, Kinget, R, Van den Mooter, G. Intravaginal gels as drug delivery systems. *Journal of Women's Health*. 13, 834-844, 2004). Pese a las evidentes
5 ventajas de estas formulaciones frente a las convencionales, este tipo de geles presenta el inconveniente de ser sensibles al efecto de dilución y arrastre de los fluidos vaginales, es decir, como consecuencia de la dilución continuada provocada por aporte de fluido vaginal pierden consistencia y adherencia a las mucosas, siendo arrastradas y eliminadas del lugar de aplicación. Por otra parte, debido a la naturaleza hidrofílica de
10 los polímeros utilizados en la elaboración de los geles bioadhesivos es difícil obtener un control efectivo de la liberación de los principios activos sobre todo cuando estos son de naturaleza hidrofílica.

Existen varias propuestas como alternativa a estos geles bioadhesivos con la finalidad de incrementar su tiempo de residencia vaginal.

15 Las emulsiones de agua en aceite (A/O o W/O), son sistemas que pueden poseer propiedades bioadhesivas y que presentan la ventaja de ser resistentes al efecto de los fluidos vaginales, por lo que pueden prolongar su permanencia en la vagina en relación a los geles. Ya en 1987, en la patente WO198702576, se propone el uso de estos sistemas bifásicos de fase externa lipofílica y una fase interna no lipofílica como
20 sistemas de liberación controlada de fármacos en la vagina. En ella se incluyen emulsiones A/O elaboradas con componentes lipofílicos como son el aceite mineral, grasas, ácidos grasos, parafinas, fosfatidos o alcoholes grasos. En la patente WO9531178A1 se propone el uso de emulsiones aceite en agua (O/A) y alternativamente de agua en aceite (A/O), preferentemente empleando aceite de parafina
25 como fase oleosa, para la liberación de itraconazol a nivel vaginal. La patente US4.551.148 propone el uso de una emulsión A/O en la que la fase orgánica externa es un lípido y la fase interna agua y/o glicerina, para la liberación controlada de nistatina y 9-nonoxinol. Esta patente es la base de dos formulaciones existentes en el mercado Gynazole-1® - nitrato de buconazol al 2% (KV Pharmaceuticals) y Clindesse™-Fosfato
30 de clindamicina 2% (Ther-Rx Corporation / KV Pharmaceuticals).

Como formulaciones vaginales se han propuesto también una variante de las emulsiones A/O que son las emulsiones formadas por dos fases orgánicas inmiscibles (O/O). Así en

las patentes WO2008129153 y WO2003000396 proponen el uso de emulsiones O/O que incluyen una fase externa lipídica formada por proporción elevadas de componentes grasos como son la parafina y sus derivados, los aceites perfluorados o los lípidos gelificados y fase interna orgánica formada por componentes orgánicos como son siliconas encapsuladas en polisacáridos. Las dos fases son orgánicas caracterizadas por elevadas proporciones de componentes grasos y ausencia de agua. Esta formulación se propone como agente lubricante y humectante vaginal.

Las emulsiones silicónicas (A/S o W/S) también llamadas oil-free (libre de grasas), son sistemas bifásicos compuestos por una fase interna acuosa y una externa integrada mayoritariamente por siliconas y sus derivados. Dichas emulsiones se caracterizan por la ausencia de compuestos lipídicos y grasos (vaselinas, aceites vegetales, ácidos grasos etc.) en su composición. La sustitución de los aceites y grasas por los polímeros silicónicos mejora significativamente las propiedades cosméticas de estas emulsiones y permite su aplicación en zonas y en patologías en las que los aportes de grasa están contraindicados. De este modo, no presentan aspecto graso, no son untuosas, no manchan, se extienden fácilmente y son evanescentes. Debido a sus propiedades, en la actualidad estos sistemas son la base de numerosas formulaciones líquidas y semisólidas desarrolladas para el tratamiento cosmético de la piel y anejos (uñas y cabello) así como de la zona ocular y labial (P. Somasundaran, Somil C. Mehta, Parag Purohit. Silicone emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science* 128–130, 103–109, 2006). Debido a que no dejan residuos grasos tienen una buena aceptación en el tratamiento pieles grasas o mixtas y al estar exentas de grasas comedogénicas (vaselinas, aceites vegetales, etc.) no producen comedones, fenómenos de irritación o seborrea reaccional.

Resumen de la invención

Los autores de la presente invención han desarrollado un sistema en forma de emulsión que es estable y fácilmente administrable, y que permite realizar una liberación controlada de las sustancias activas que incorporan, destinadas a tratamientos locales o sistémicos. Además, este sistema tiene propiedades bioadhesivas que la hacen adecuada para la administración a mucosas, por ejemplo vía vaginal. De este modo, la invención proporciona sistemas para la liberación de sustancias activas que se mantienen adheridos a la mucosa de forma más efectiva que otros sistemas, durante más tiempo y que son más resistentes al efecto de lavado por parte de fluidos vaginales. Para la

aplicación vaginal, además, estos sistemas deben presentar una consistencia adecuada, que permita su correcta aplicación, y que se extienda y se adhiera sobre la superficie de la mucosa vaginal y permanezca cohesionado para que no se produzca su deslizamiento y existan pérdidas por efecto de la gravedad o el movimiento.

- 5 Así, en un primer aspecto, la invención se dirige a un sistema que comprende
- a) una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso respecto al peso total del sistema,
 - b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso respecto al peso total del sistema,
 - 10 c) al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso respecto al peso total del sistema, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, con la condición de que no contiene aceites.
- 15 Además, los sistemas pueden comprender de manera opcional otros componentes como por ejemplo un agente estabilizante soluble en agua, un agente solubilizante soluble en agua, un cosolvente soluble en agua o un agente regulador del pH.

En una realización particular, los sistemas descritos anteriormente, comprenden además al menos una sustancia activa.

- 20 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el sistema definido anteriormente.

- En otro aspecto, la invención se refiere al uso de dicho sistema para la preparación de un medicamento. En una realización particular, dicho uso se refiere a la administración de un medicamento a través de mucosas. De forma más particular, a la administración
- 25 de un medicamento vía vaginal.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de dicho sistema como antifúngico, antibacteriano, antiviral, anticonceptivo, espermicida, anestésico local, antiinflamatorio, relajante muscular, inductor del parto y agente para el tratamiento de una enfermedad de transmisión sexual.

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la obtención del sistema definido anteriormente que comprende

- i) dispersar la fase silicónica y el emulsificante,
- ii) adicionar la fase acuosa, y
- 5 iii) homogeneizar la mezcla.

En una realización particular, en una etapa adicional i') entre la etapa i) y la etapa ii) se incorpora uno o varios principios activos si son hidrosolubles, o un agente estabilizante soluble en agua, o un agente solubilizante soluble en agua o un cosolvente soluble en agua o una mezcla de los mismos. En otra realización particular, una o varias sustancias
10 activas se homogeneizan con la fase silicónica en la etapa i), cuando estas son insolubles en agua.

Descripción de las figuras

Figura 1. Valores de viscosidad diferencial de emulsiones conteniendo dos proporciones diferentes de fase silicónica (ciclometicona pentámera) y un 8 y un 15%
15 de progesterona.

Figura 2. Valores de modulo elástico (G'') y viscoso (G') obtenidos para las emulsiones con dos proporciones diferentes de fase silicónica, empleando ciclometicona pentámera. Los valores obtenidos muestran que las formulaciones son consistentes y se tratan de sistemas estructurados

20 **Figura 3.** Valores de jeringabilidad de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de fase silicónica, empleando dos ciclometiconas diferentes. Los valores obtenidos muestran que todas las formulaciones elaboradas pueden administrarse fácilmente empleando un sistema de émbolo.

25 **Figura 4.** Valores de extensibilidad de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de fase silicónica, empleando dos ciclometiconas diferentes. Peso empleado para la medida 250 g. Todas las formulaciones muestran una excelente extensibilidad.

Figura 5. Trabajo de adhesión empleando piel curtida como substrato obtenido para emulsiones silicónicas elaboradas a partir de dos ciclometiconas con diferentes

proporciones de fase acuosa /silicónica y para tres formulaciones comerciales de referencia. Vemos como la adhesión de las emulsiones A/S aumenta a medida que se incrementa la proporción de fase interna acuosa y que presentan valores de adhesión similares o superiores a las formulaciones comerciales de referencia.

- 5 **Figura 6.** Trabajo de bioadhesión obtenido empleando mucosa vaginal Bovina o piel curtida como sustrato, de una emulsión silicónica elaborada a partir de ciclometicona tetramera conteniendo aproximadamente un 15% de fase silicónica y de las tres formulaciones comerciales empleadas como referencia. Vemos como el trabajo de adhesión es similar en piel y en mucus, siendo la adhesión de la emulsiones A/S similar
10 a las formulaciones comerciales de referencia.

- Figura 7.** Efecto de la presencia de fluido vaginal sobre la bioadhesividad expresada como trabajo de bioadhesión. La presencia de fluido vaginal disminuye los valores de bioadhesion de las formulaciones comerciales desde el primer momento, no así en la emulsion A/S de la invención. Se observa como la emulsión silicónica mantiene su
15 bioadherencia, indicando su resistencia al lavado, mientras que las comerciales de referencia pierden su capacidad bioadhesiva al incrementar el tiempo de contacto con el fluido vaginal.

- Figura 8.** Liberación in vitro de progesterona a partir de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de ciclometicona pentámera y un 8% de fármaco incluyendo la
20 formulación comercial CRINONE como referencia.

Figura 9. Liberación in vitro de progesterona a partir de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de ciclometicona tetramera y un 8% de fármaco incluyendo la formulación comercial CRINONE como referencia.

- Figura 10.** Liberación in vitro de progesterona a partir de las emulsiones elaboradas con
25 un 15 y un 20 % de ciclometicona pentámera, un 8 y un 15% de fármaco, en presencia y ausencia de Hidroxipropil-beta-ciclodextrina Kleptose Crisneb (HPB) en la fase interna

Descripción detallada de la invención

- En la presente invención, se entiende por “Gel” las formulaciones semisólidas formadas
30 por una fase líquida contenida en una red o matriz polimérica tridimensional formada

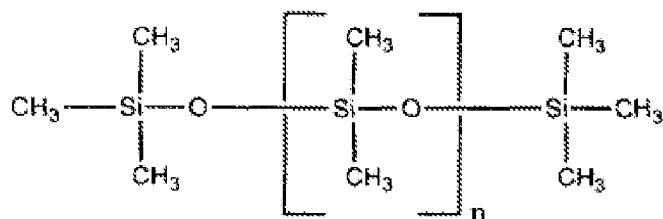
por el establecimiento de uniones o reticulaciones físicas entre sus componentes (Semisolid Preparations, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition, Informa Healthcare 2006, pp 3257-3274.).

Es importante diferenciar los geles de las emulsiones objeto de la presente invención. Se entiende por cremas o emulsiones, las formulaciones semisólidas de aspecto opaco cuya consistencia y propiedades reológicas dependen de la composición y signo de la emulsión. (Semisolid Preparations, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition, Informa Healthcare 2006, pp 3257-3274). Las emulsiones semisólidas no están constituidas por redes o matrices tridimensionales y habitualmente son nombradas como cremas.

La presente invención se dirige al diseño y desarrollo de un sistema que comprende

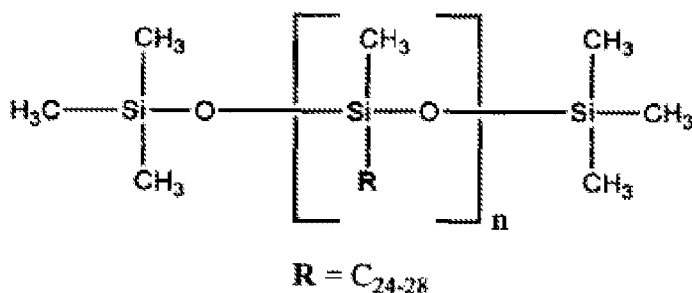
- a) una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso,
- b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso,
- c) al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, con la condición de que no contiene aceites.

La fase externa silicónica se refiere a una fase apolar que comprende un polímero silicónico o una mezcla de varios polímeros silicónicos. Los polímeros silicónicos se seleccionan entre polisiloxanos lineales, ciclosiloxanos y mezclas de los mismos. Los polisiloxanos lineales son preferiblemente los polidimetil siloxanos y los polimetilalquil siloxanos. Los polidimetil siloxanos presentan la siguiente fórmula,



donde n está comprendido entre 1 y 1000.

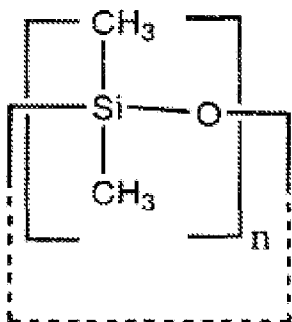
Los polimetilalquil siloxanos son siliconas que presentan la siguiente fórmula:



donde R es un grupo alquilo de entre 24 y 28 átomos de carbono.

Los polisiloxanos citados comprenden siliconas de baja, media y alta viscosidad.

- 5 El término ciclosiloxanos se refiere a oligómeros cíclicos volátiles de siloxano también llamados ciclometiconas, que presentan la siguiente fórmula:

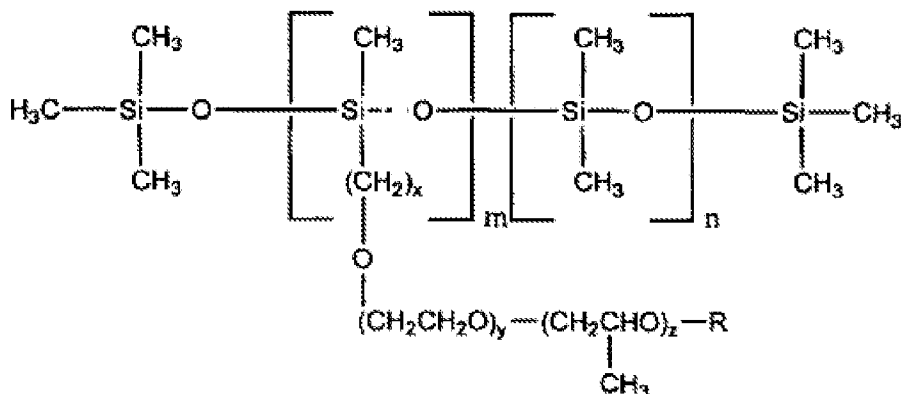


donde n está comprendido entre 3 y 7.

- 10 En una realización particular, el polímero silicónico se selecciona entre las ciclometiconas cíclicas, como la tetrámera, pentámera y hexámera, o las lineales como la dimeticona o sus mezclas.

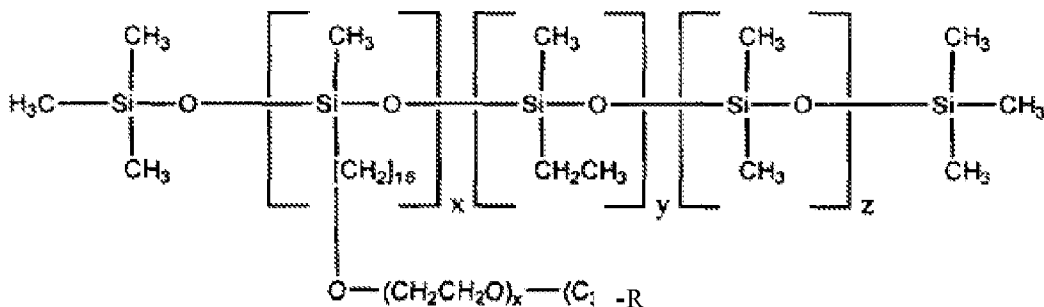
- En una realización particular, los emulsificantes se seleccionan entre componentes silicónicos con un HLB inferior a 10, que pueden ser por ejemplo, dimeticonas anfifílicas, polidimetilsiloxanos iónicos, poliglucósidos de silicona, o mezclas de los mismos. En una realización particular, se seleccionan entre dimeticonas anfifílicas sustituidas con grupos etoxi. En una realización preferida los emulsificantes se seleccionan entre dimeticona copoliol, cetildimeticona copoliol, laurildimeticona copoliol, o mezclas de los mismos.

- 20 Se entiende por dimeticona copoliol los copolímeros de polidimetilsiloxanos y polioxialquilen eter, que poseen la siguiente fórmula



donde R representa grupos alquilo, de 1 a 20 átomos de carbono, y donde x toma valores de 1 o 2, y, z, toman valores de 1 a 100, m de 1 a 100 y n de 100 a 1000.

- Se entiende por cetildimeticona copoliol y laurildimeticona copoliol los copolímeros de polidimetilsiloxanos- polialquilpolieter que presentan la siguiente fórmula



donde R corresponde a un ester del alcohol cetílico para la cetildimeticona copoliol y un éster de alcohol láurico para la laurildimeticona copoliol, x puede tomar valores de 1 a 20, y puede tomar valores de 10 a 100 y z puede tomar valores de 10 a 200.

- El emulsificante se selecciona entre componentes silicónicos porque estabilizan mejor la emulsión que los no silicónicos. Los emulsificantes seleccionados deben de presentar un HLB inferior a 10 para obtener una emulsión en la que la fase externa es silicónica y la interna acuosa; emulsificantes con HLB superiores a 10 conducen a emulsiones de signo contrario.

- En una realización particular, el emulsificante se selecciona entre dimeticonas copoliol o mezclas de las mismas.

- En otra realización particular, el emulsificante se selecciona entre cetildimeticonas copoliol o mezclas de las mismas. En una realización aún más particular, el emulsificante es ABIL WE09. ABIL WE09 es una mezcla comercial de cetildimeticona copoliol con isoestearato de glicerilo y laurato de hexilo comercializada por Dow Corning.

Los sistemas a los que se refiere la invención están especialmente diseñados para que puedan incorporar sustancias activas y después liberarlas de forma controlada y sostenida en el tiempo. Esta liberación se puede modular variando los componentes del sistema o la relación de sus proporciones. Además, la bioadhesividad de estos sistemas es adecuada para la aplicación a mucosas de forma eficaz ya que incrementan en el tiempo su permanencia en la mucosa y resisten incluso al lavado por parte de flujos vaginales.

La emulsión ha de ser un semisólido y poseer la consistencia adecuada para su correcta administración a mucosas, ya que es la consistencia de la emulsión la que permite que una vez que se aplica a la mucosa establezca uniones con la misma y permanezca cohesionada a ella sin deslizarse. Los dispositivos que se pueden utilizar con este fin son cualquiera de aquellos conocidos en el estado de la técnica, sin limitarse, por ejemplo, un aplicador con émbolo, jeringa o manualmente.

Los sistemas con una proporción de fase acuosa entre 65% y 95% en peso respecto al peso total del sistema y una proporción de fase silicónica entre 4% y 28% en peso respecto al peso total del sistema, y que además tengan una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, permiten una adecuada adherencia a las mucosas, superior a 0.15 mJ y una adecuada jeringabilidad de entre 25 y 300 mJ. Para proporciones diferentes de fase acuosa y fase silicónica y con un valor inferior de viscosidad, los sistemas son líquidos y por lo tanto no permanecerían en la mucosa de forma efectiva. Los sistemas obtenidos en los rangos indicados y dentro del valor de viscosidad, según se describió anteriormente, son sistemas pseudoplásticos caracterizados porque su viscosidad aparente decrece cuando aumenta el gradiente de velocidad de deformación (figura 1). Esto es una ventaja ya que en reposo son consistentes y viscosos, por lo que dificultan su eliminación de las superficies mucosas, pero disminuyen su viscosidad cuando se aplica una fuerza suficiente facilitando su administración mediante, por ejemplo, un aplicador de émbolo.

En una realización particular, la viscosidad está comprendida entre 1 Pa.s y 1000 Pa.s, cuando se mide según el procedimiento descrito en la presente memoria, a una velocidad de deformación de 1/s. En una realización más particular, la viscosidad está comprendida entre 1 Pa.s y 500 Pa.s, para una velocidad de deformación de 1 1/s.

En una realización particular, el sistema comprende una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso, b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso, c) al menos un

emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, una jeringabilidad de entre 25 y 300 mJ y una adhesión superior a 0.15 mJ, con la condición de que no contiene aceites.

Los sistemas con mejor bioadhesión son aquellos en los que la proporción de la fase silicónica es inferior o igual a 17% en peso. Por ello, en una realización preferida, los sistemas definidos anteriormente comprenden una fase a) que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 17% en peso respecto al peso total del sistema.

En cuanto a la fase acuosa, puede comprender de forma opcional otros componentes solubles en la misma, como por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, cosolventes y agentes reguladores de pH. Sin embargo, para conseguir las propiedades de bioadhesión antes descritas y la consistencia adecuada, es necesario que la fase acuosa contenga agua en una proporción superior al 50% en peso respecto al peso total del sistema. Así, en una realización preferida, la fase acuosa b) comprende una proporción de agua superior al 50% en peso respecto al peso total del sistema. En una realización aún más preferida, la proporción de agua es superior al 55%. En una realización todavía más preferida, la proporción de agua es superior al 65%.

Hay que tener en cuenta que a medida que se incrementa la fase acuosa los sistemas de la invención se vuelven más viscosos y consistentes. Sin embargo, debido a su naturaleza pseudoplástica (figuras 1 y 2), el incremento de consistencia no impide que las emulsiones posean una jeringabilidad y extensibilidad excelentes, (figuras 3 y 4) incluso cuando se emplean los mayores porcentajes de agua, indicando que se aplican con facilidad y son capaces de extenderse adecuadamente una vez administrados.

Cuanto mayor es su consistencia mayor es su bioadhesividad.

En una realización particular, la invención se dirige a un sistema que comprende una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 17% en peso, una fase interna acuosa en una proporción entre 76 y 95% en peso en la que la proporción de agua es superior al 50%, al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, con la condición de que no contiene aceites.

Los agentes estabilizantes o estabilizadores tienen como fin asegurar la estabilidad fisicoquímica de la emulsión y facilitar la actuación de los agentes tensoactivos silicónicos. Son agentes estabilizantes por ejemplo las sales inorgánicas, como el cloruro de sodio y análogos, el 1,2-propanodiol, la glicerina y análogos.

5 Preferiblemente, se utilizan cloruro de sodio y glicerina en cantidades comprendidas entre el 0.1 y 10% en peso respecto al peso total del sistema. De forma particular cloruro sódico entre 0.1 y 3% y glicerina entre 2 y 5%.

El término agente solubilizante se refiere a sustancias que se adicionan a la disolución para aumentar la solubilidad acuosa de los agentes biológicamente activos. Los agentes

10 solubilizantes incluyen ciclodextrinas, polímeros hidrofílicos, cosolventes, etc., o sus mezclas.

En una aplicación particular se selecciona como agentes solubilizantes las ciclodextrinas que incluyen: α -, β -, y γ -ciclodextrina y sus mezclas; α -, β -, y γ -alquil-ciclodextrinas y sus mezclas; α -, β -, y γ -hidroxialquil-ciclodextrinas como la

15 hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, y la hidroxipropil- γ -ciclodextrina, y sus mezclas; α -, β -, y γ -sulfoalquil-eter-ciclodextrina como la sulfobutyleter- β -ciclodextrina, y sus mezclas; α -, β -, y γ -ciclodextrinas ramificadas en las que se unen uno o dos residuos de glucosa o maltosa al anillo y sus mezclas; y α -, β -, y γ -alquil-carboxialquil-ciclodextrinas y sus mezclas; o mezclas de ellas. En una

20 realización particular, se encuentran en una proporción de entre 0,1% y 20% en peso en relación con el peso total del sistema. El grupo "Alquil" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales, ramificadas o no ramificadas, de entre 1 y 6 átomos de carbono.

Los polímeros hidrofílicos podrán seleccionarse entre el grupo consistente en

25 poloxámeros, poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinil pirrolidona, polisorbatos o alcohol polivinílico.

Los cosolventes podrán ser seleccionados entre el grupo consistente en, polioles como el propilenglicol y la glicerina, etanol, metanol, acetona o sus mezclas. En una realización particular, los cosolventes se encuentran en una proporción de entre 0 y 20%

30 en relación con el peso total del sistema..

Los agentes reguladores de pH o sistemas tampón comprenden mezclas de cantidades apropiadas de un ácido tal como ácido láctico, cítrico, clorhídrico, fosfórico, succínico y

tartárico y una base, en particular hidróxido sódico o fosfato disódico. Preferiblemente, dichos sistemas tampón mantienen el pH de la formulación entre 1 y 8, más preferiblemente entre 3 y 7. Alternativamente, el pH de la composición puede ajustarse por adición de uno de los ácido o de las base enumeradas.

5

Los sistemas de la invención son capaces de incorporar sustancias activas independientemente de las características de solubilidad de las mismas.

El término “sustancia activa” se refiere a cualquier sustancia que se utiliza en el tratamiento, cura, prevención o diagnóstico de una enfermedad o que se utiliza para
10 mejorar el bienestar físico y mental de seres humanos y animales. La sustancia activa podrá ser por ejemplo un fármaco, una vitamina, etc. La proporción de sustancia activa incorporada dependerá en cada caso de la sustancia activa que va a incorporarse, la indicación para la que se utiliza y la eficiencia de administración. Cuando una o varias sustancias activas se incorporan al sistema de la invención éstas podrán encontrarse
15 dispersas a nivel molecular, de partículas, glóbulos, formando complejos con componentes de la emulsión o incluidas en sistemas que permitan mejorar su solubilidad o controlar su liberación. Sustancias activas de interés para la invención, pero sin limitarse exclusivamente a ellas, son hormonas, antifúngicos, antibacterianos, antivirales, espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, relajantes musculares,
20 inductores del parto, agentes para el tratamiento de enfermedad de transmisión sexual, etc. A modo de ejemplos no limitativos cabe citar los siguientes: progesterona, medrogestona, medroxi-progesterona, ciclopirox olamina, metronidazol, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, fenticonazol, tioconazol, sertaconazol, oxiconazol, itraconazol, butaconazol, terconazol, saperconazol, troconazol, fluconazol, econazol, nistatina,
25 amfotericina B, clindamicina, trimetoprim, sulfametoxazol, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, doxiciclina, bacitracina, lincomicina, colistina, polimixinaB, vancomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomina, eritromicina, amikacina, tobramicina, nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol, ciclodextrinas, tetracaína, mepivacaína, lidocaína, benzocaína, procaína, beta-metasona, hidrocortisona,
30 triamcinolona, mometasona, diclofenac, etodolac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam, prostaglandina, estriol, 17- β -estradiol, terbutalina, ritodrina, isoxsuprina, fenoterol, salambutol, hexoprenalina, metaproterenol, bitolterol y pirbuterol, prostaglandina PGF₂(dinoprostona), PGF₂(dinoprost), carboprost, sulprostona, misoprostol, gemeprost.

Los sistemas de la invención permiten modular la liberación de las sustancias activas en función de los componentes que comprenden la fase externa, de su naturaleza volátil o no, y de las proporciones empleadas en su composición. Cuanto menor es la proporción de componentes silicónicos en la fase externa mayor es la velocidad de liberación de la sustancia activa. Sin embargo, y aún en los casos en los que se ensayaron proporciones de la fase externa de aproximadamente un 5%, la liberación tuvo lugar a lo largo de al menos 14 días. Así, los sistemas que comprenden una fase a) que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 10% en peso respecto al peso total del sistema, proporcionan la mejor bioadhesión y la liberación de las sustancias activas está sostenida en el tiempo.

En otra realización particular, los sistemas descritos anteriormente son útiles para el tratamiento o prevención de candidiasis, tricomaniasis, vaginitis, vaginosis.

En una realización particular, la sustancia activa es progesterona natural micronizada; preferiblemente en concentraciones entre el 2 y el 40% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en tratamientos de deficiencias de la fase lútea, en particular en procedimientos de fertilización “in vitro” y son administradas de manera que se obtienen niveles séricos de progesterona de 7 a 20 ng/ml.

En una realización particular, la sustancia activa es ciclopirox olamina entre 0.1% y 50% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento o la prevención de candidiasis.

En una realización particular de la invención, la sustancia activa es metronidazol entre 0.1% y 50% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento de tricomoniasis y vaginitis.

En una realización particular de la invención, la sustancia activa es triamcinolona entre 0.01% y 5% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o que se acompañan de inflamación.

En una realización particular de la invención, la sustancia activa es clindamicina entre 1 y 30% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento o la prevención de vaginosis por agentes infecciosos.

En una realización particular, la sustancia activa es estriol en una cantidad entre 0.001 y 1% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento o la prevención de atrofia urogenital por déficit estrogénico.

A continuación, para una mejor comprensión de la invención se proporcionan los siguientes ejemplos, sin que éstos supongan una limitación a la invención.

Ejemplo 1. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo un 8% progesterona, empleando como fase externa diferentes derivados silicónicos .

Se prepararon emulsiones siliconas de diferente composición, incorporando un 8% P/P de progesterona. La composición de la base emulsión empleada para la preparación de las emulsiones conteniendo el fármaco se muestra a continuación.

Formulación	A	B	C	D	E
Ciclometicona pentámera	5.45%	10.9%	16.35%	21.8%	27.25%
Ciclometicona tetramera	-----	-----	-----	-----	-----
Dimeticona	-----	-----	-----	-----	-----
CINa	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%
Abil WE 09	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%
Glicerol	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%
Agua	83.67%	78.22%	72.77%	67.32%	61.87%

Formulación	F	G	H	I	J	K
Ciclometicona pentámera	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Ciclometicona tetramera	5.45%	10.9%	16.35%	21.8%	27.25%	-----
Dimeticona	-----	-----	-----	-----	-----	10.9%
CINa	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%
Abil WE 09	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%
Glicerol	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%
Agua	83.67%	78.22%	72.77%	67.32%	61.87%	78.22%

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando procedimientos conocidos en la técnica. En estos ejemplos hemos empleado un método de emulsificación directa usando un homogeneizador Unguator 2 (Microcaya). De forma resumida, se pesan la progesterona y la fase silicónica y el emulsificante (Ciclometicona pentámera y el Abil WE 09) en el recipiente del Unguator y se homogeniza durante 15 segundos a velocidad media. Se disuelve el cloruro sódico en

agua y se incorpora el glicerol. Se adiciona aproximadamente un tercio de la disolución acuosa sobre la fase silicónica y se homogeniza durante 30 segundos. Se repite la operación hasta incorporar completamente la fase acuosa. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

- 5 Las emulsiones se caracterizaron, determinando su reología, extensibilidad, jeringabilidad, bioadhesión y liberación de progesterona, tal como se detalla a continuación.

Caracterización reológica. Se llevó a cabo en un reómetro Rheolyst AR-1000N (TA Instruments) con un analizador AR2500, un plato Peltier y un cono de 6 cm de diámetro y 2.1°. Para la realización de los ensayos la muestra se equilibra durante 2 minutos a 25° y se hace un barrido de frecuencia de entre 0,1 y 50 rad/s, aplicando una fuerza de oscilación de 0,1 Pa, determinándose el módulo elástico, módulo viscoso y viscosidad a diferentes velocidades de deformación. Los resultados se muestran en la figura 1 y 2. Los valores indicados en la memoria están medidos a un velocidad de deformación de 1
15 1/s.

Jeringabilidad (estudios de extrusión). Se determina como el trabajo necesario para la descarga de 0.2 ml de formulación a través de una jeringa de 1 ml de capacidad cargada con la emulsión empleando texturómetro TA.XT.plus. Los resultados se muestran en la figura 3.

- 20 Extensibilidad. Se empleó el método del Formulario Nacional 1ª ED. Los resultados se muestran en la figura 4.

Bioadhesión. Se empleó el método descrito Blanco Fuente et al en 1996 (Blanco-Fuente, H, Vila-Dorrio, B, Anguiano-Igea, S, Otero-Espinar, FJ, Blanco-Méndez, J. Tanned leather: a good model for determining hydrogels Bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics*. 138, 103-112, 1996) empleando piel curtida y mucosa vaginal bovina como sustrato y un texturómetro TA-XT2i (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, UK). Se incluyeron en el estudio varias formulaciones vaginales bioadhesivas comerciales como referencia: Crinone, KYjelly y Zidoval.

Crinone vaginal gel (Serono) es un gel bioadhesivo que contiene un 8% de progesterona formado por ácido sórbico (E-200), glicerol (E-422), parafina líquida ligera, glicéridos de aceite de palma hidrogenados, carbomer 974P, policarbofilo, hidróxido de sodio y
30

agua purificada. Viene en aplicadores vaginal que contiene 1,125 g de gel vaginal (equivalen a 90 mg de progesterona).

K-Y Jelly (Johnson & Johnson) es un gel lubricante vaginal que incorpora hidroxietilcelulosa como polímero mucoadhesivo además incluye glicerina gluconado de clorhexidina , glucono delta-lactona, metilparaben e hidróxido sódico.

Zidoval (3M Pharmaceuticals) es un gel que contiene 7,5 mg de Metronidazol y cuyos excipientes son Carbómero (Carbopol) 974P, edetato disódico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, propilenglicol, hidróxido sódico y agua purificada.

Las condiciones para la realización de los ensayos fueron: Fuerza inicial aplicada 0.5 N (piel curtida) o 0.1 N (mucosa vaginal) durante 60 segundos empleando una velocidad de descenso de 1 mm/seg; velocidad de tracción 1 mm/s (piel curtida) o 5 mm/s (mucosa vaginal). Los resultados se muestran en las figuras 5 y 6.

Se determinó también el efecto de la presencia del fluido vaginal sobre las propiedades bioadhesivas de las formulaciones usando piel curtida como sustrato. Para ello, se adicionó fluido vaginal simulado a 37°C en cantidad suficiente para recubrir toda la muestra y se inicia el ensayo. Finalizado el ciclo se hace retornar el punzón superior a una altura de 2 cm y pasado un minuto se repite el ciclo de compresión extensión en las mismas condiciones. De esta manera se realizan 10 determinaciones consecutivas con la muestra sumergida en el fluido vaginal, determinándose el trabajo realizado en cada uno de los períodos de extensión. Los resultados se muestran en la figura 7.

Ensayo de liberación

Se lleva a cabo en células de Franz empleando membranas de diálisis y tampón fosfato a 37°C como solución. Los resultados se muestran en las figuras 8, 9 y 10, incluyendo la formulación Crinone descrita en el ensayo anterior como referencia.

Resultados:

Desde el punto de vista de su capacidad bioadhesiva (figuras 5 y 6) , todas las emulsiones silicónicas poseen niveles de mucoadhesión similares o superiores a los

geles bioadhesivos empleados como referencia. Cuanto mayor es el contenido en agua mayor es la bioadhesión que presentan las emulsiones. Los ensayos realizados indican también que la silicona pentámera da lugar a emulsiones ligeramente más bioadhesivas que las elaborados con ciclometicona tetrámera.

- 5 El estudio de la influencia de la presencia de fluidos vaginales sobre la capacidad bioadhesiva de las emulsiones muestra que las formulaciones de referencia disminuyen y pierden su capacidad bioadhesiva como consecuencia del lavado y dilución que sufren por efecto de los fluidos vaginales. Por el contrario, las emulsiones silicónicas A/S que se describen en la presente memoria son capaces de mantener su capacidad
- 10 bioadhesiva sin alterarla por la presencia de estos fluidos acuosos (figura 7).

Las figuras 8 y 9 muestran las cinéticas de liberación obtenidas a partir de emulsiones conteniendo un 8% de Progesterona. Como se ve con ambas siliconas se obtienen perfiles constantes de liberación siguiendo un patrón típico de un proceso cinético de orden 0. Las emulsiones elaboradas con la ciclometicona pentámera, menos volátil,

15 liberan más lentamente el fármaco y de manera prácticamente independiente a su proporción, salvo en los periodos de tiempo más elevados donde existe la tendencia de que una menor proporción de silicona aumenta la liberación. Todas las formulaciones ensayadas, incluidas las preparadas con menor proporción de silicona presentan un control de la liberación es muy efectivo en períodos de tiempo prolongado (por lo

20 menos 14 días).

Ejemplo 2. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo un 15% de progesterona.

Se prepararon emulsiones siliconas incorporando 15% de progesterona empleando las

25 emulsiones base descritas en la tabla siguiente.

Formulación	L	M
Ciclometicona pentámera	17.7%	23.6%
ClNa	2.36%	2.36%
Abil WE 09	5.9%	5.9%
Glicerol	3.54%	3.54%
Agua	70.5%	64.6%

Las emulsiones se elaboraron mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1. Se obtiene cremas consistentes, homogéneas de color blanco brillante.

- Los resultados de los ensayos de liberación realizados con el mismo método que para el ejemplo 1, muestra como la velocidad de liberación de progesterona es independiente de la dosis que incorporen, indicando que sólo la fase continua de silicona es la causante del control de la liberación (Figura 10).

Ejemplo 3. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo progesterona y ciclodextrinas como solubilizante.

- Se prepararon emulsiones siliconas incorporando un 8% o un 15% de progesterona incorporando hidroxipropil- β -ciclodextrina (Kleptose HPB) Crysmeb o β -ciclodextrina parcialmente metilada (Kleptose Crysmeb) en la fase acuosa interna. La composición de las bases de emulsiones empleadas se muestra a continuación.

Formulación	N	O	P	Q
Ciclometicona pentámera	16.35%	16.35%	17.7%	17.7%
Abil We 08	5.45%	5.45%	5.9%	5.9%
Glicerol	3.27%	3.27%	3.54%	3.54%
Cloruro de sodio	2.18%	2.18%	2.36%	2.36%
Kleptose Crysmeb		14.25%		14.25%
Kleptose HPB	14.25%		14.25%	
Agua	58.50%	58.50%	56.25%	56.25%

- La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1, disolviendo las ciclodextrinas en la fase acuosa. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

- Los ensayos de liberación de las emulsiones conteniendo HPB realizados empleando el método descrito para el ejemplo 1 (figura 10) indican que la Solubilización de la progesterona en la fase interna acuosa de la emulsión mediante la adición de ciclodextrinas HPB no modifican la velocidad de liberación del fármaco, que sólo depende de la fase externa silicónica

Ejemplo 4. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo ciclopirox olamina al 1%.

Se prepararon emulsiones silicónicas conteniendo un 1% de ciclopirox olamina empleando la base emulsión descrita en la tabla siguiente

5

Ciclometicona pentámera	10 %
ClNa	2 %
Abil WE 09	5 %
Glicerol	3 %
Agua	80 %

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1, disolviendo el ciclopirox olamina en la fase acuosa. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

10

Ejemplo 5. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo metronidazol al 1%.

Se prepararon emulsiones silicónicas conteniendo un 1% de metronidazol empleando la base emulsión descrita en la tabla siguiente

15

Ciclometicona pentámera	10 %
ClNa	2 %
Abil WE 09	5 %
Glicerol	3 %
Agua	80 %

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

20

Ejemplo 6. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo acetónido de triamcinolona al 0.1%.

Se prepararon emulsiones silicónicas conteniendo un 0.1% de acetónido de triamcinolona empleando la base emulsión descrita en la tabla siguiente

25

Ciclometicona pentámera	10 %	10 %
ClNa	2 %	2 %
Abil WE 09	5 %	5 %
Glicerol	3 %	3 %
Kleptose CRYSMEB®	-	1%
Agua	80%	79%

- 5 La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

Reivindicaciones

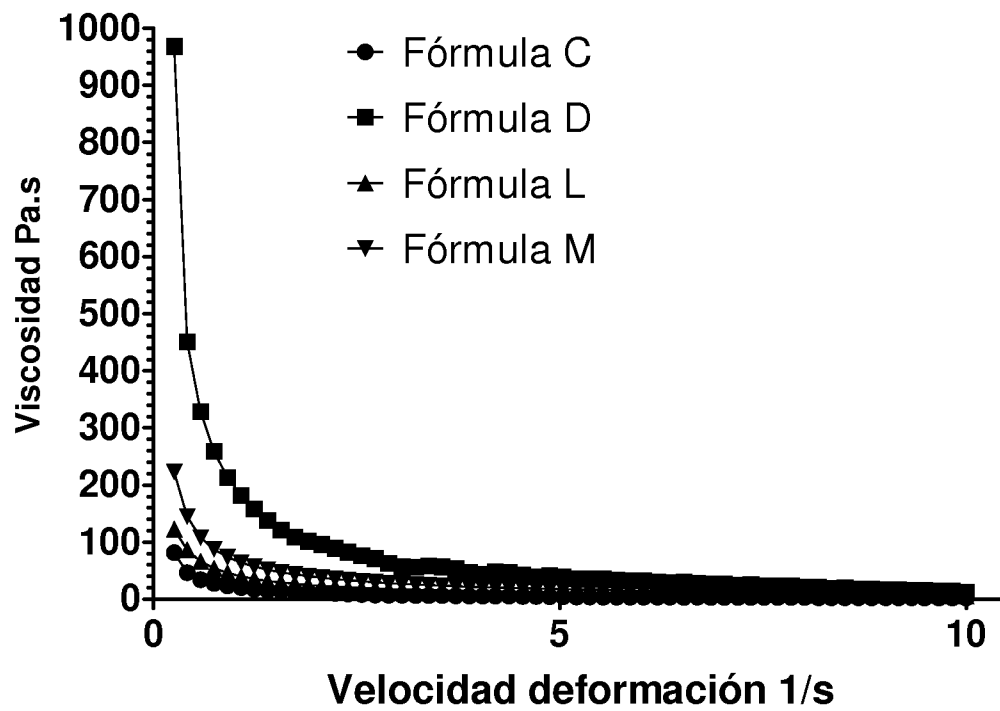
1. Un sistema que comprende,
 - a) una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso,
 - 5 b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso,
 - c) al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, con la condición
 - 10 de que no contiene aceites.
2. Sistema, según la reivindicación 1, donde los derivados silicónicos de la fase a) están en una proporción entre 4% y 17% en peso.
3. Sistema, según la reivindicación 1 y 2, donde la fase acuosa b) comprende una proporción de agua superior al 50% en peso.
- 15 4. Sistema, según las reivindicaciones anteriores, donde los derivados silicónicos se seleccionan entre polisiloxanos lineales, ciclosiloxanos y una mezcla de los mismos.
5. Sistema, según la reivindicación 4, donde los ciclosiloxanos se seleccionan entre ciclometicona tetramera, pentámera o hexámera, y mezclas de las mismas.
- 20 6. Sistema, según las reivindicaciones 1 a 4, donde el derivado silicónico es dimeticona.
7. Sistema, según la reivindicación 1, donde el emulsificante se selecciona entre dimeticonas anfifílicas, polidimetilsiloxanos iónicos, poliglucósidos de silicona, y mezclas de las mismas.
- 25 8. Sistema, según la reivindicación 7, donde el emulsificante se selecciona entre dimeticona copoliol, cetildimeticona copoliol, laurildimeticona copoliol, y mezclas de las mismas.
9. Sistema, según la reivindicación 1, que además comprende al menos un agente estabilizante soluble en agua.

10. Sistema, según la reivindicación 9, donde el agente estabilizante se seleccionan entre sales inorgánicas y alcoholes.
11. Sistema, según la reivindicación 1, que además comprende al menos un agente solubilizante soluble en agua.
- 5 12. Sistema, según la reivindicación 11, donde el agente solubilizante se selecciona de entre ciclodextrinas, polímeros hidrofílicos y cosolventes.
13. Sistema, según la reivindicación 12, donde el polímero hidrofílico se selecciona entre poloxámero, poloxamina, polietilenglicol, urea, polivinil pirrolidona o alcohol polivinílico.
- 10 14. Sistema, según la reivindicación 12, donde el cosolvente se selecciona entre propilenglicol, etanol, metanol, acetona y glicerina.
15. Sistema, según la reivindicación 1, que además comprende un agente regulador del pH.
- 15 16. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende al menos una sustancia activa.
17. Sistema según la reivindicación 16, donde la sustancia activa se selecciona entre antifúngicos, antibacterianos, antivirales, anticonceptivos, espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, relajantes musculares, inductores del parto y agentes para el tratamiento de enfermedad de transmisión sexual.
- 20 18. Sistema según las reivindicaciones 16 y 17, donde la sustancia activa es ciclopirox o sus sales.
19. Sistema según las reivindicaciones 16 y 17, donde la sustancia activa es metronidazol.
- 25 20. Sistema según las reivindicaciones 16 y 17, donde la sustancia activa se selecciona entre progesterona, medrogestona, medroxi-progesterona, prostaglandina, estriol, 17- β -estradiol, terbutalina, ritodrina, isoxsuprina, fenoterol, salambutol, hexoprenalina, metaproterenol, bitolterol y pirbuterol, prostaglandina PGF₂(dinoprostona), PGF₂(dinoprost), carboprost, sulprostona, misoprostol, gemeprost.

21. Sistema según la reivindicación 20, donde la sustancia activa es progesterona.
22. Composición farmacéutica que comprende un sistema como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 5 23. Uso de un sistema como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la preparación de un medicamento.
24. Uso de un sistema como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de un medicamento antifúngico, antibacteriano, antiviral, anticonceptivo, espermicida, anestésico local, antiinflamatorio, relajante muscular, inductor del parto, o para el tratamiento de una enfermedad de transmisión sexual.
- 10 25. Uso de un sistema como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de candidiasis, tricomaniasis, vaginitis o vaginosis.
26. Uso de un sistema como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para administrar sustancias activas en mucosas.
- 15 27. Uso, según la reivindicación 26, donde la mucosa es la vagina.
28. Procedimiento para la obtención del sistema del sistema descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que comprende:
- 20 i) dispersar la fase silicónica y el emulsificante,
 ii) adicionar la fase acuosa, y
 iii) homogeneizar la mezcla.
29. Procedimiento, según la reivindicación 28, que comprende una etapa adicional i') entre la etapa i) y la etapa ii) en la que se incorpora uno o varios principios activos si son hidrosolubles, o un agente estabilizante soluble en agua, o un agente solubilizante soluble en agua o un cosolvente soluble en agua o una mezcla de los mismos.
- 25 30. Procedimiento, según la reivindicación 28, que comprende una etapa adicional en la que se homogeneizan una o varias sustancias activas con la fase silicónica en la etapa i), cuando éstas son insolubles en agua.

1 / 6

Figura 1



2 / 6

Figura 2

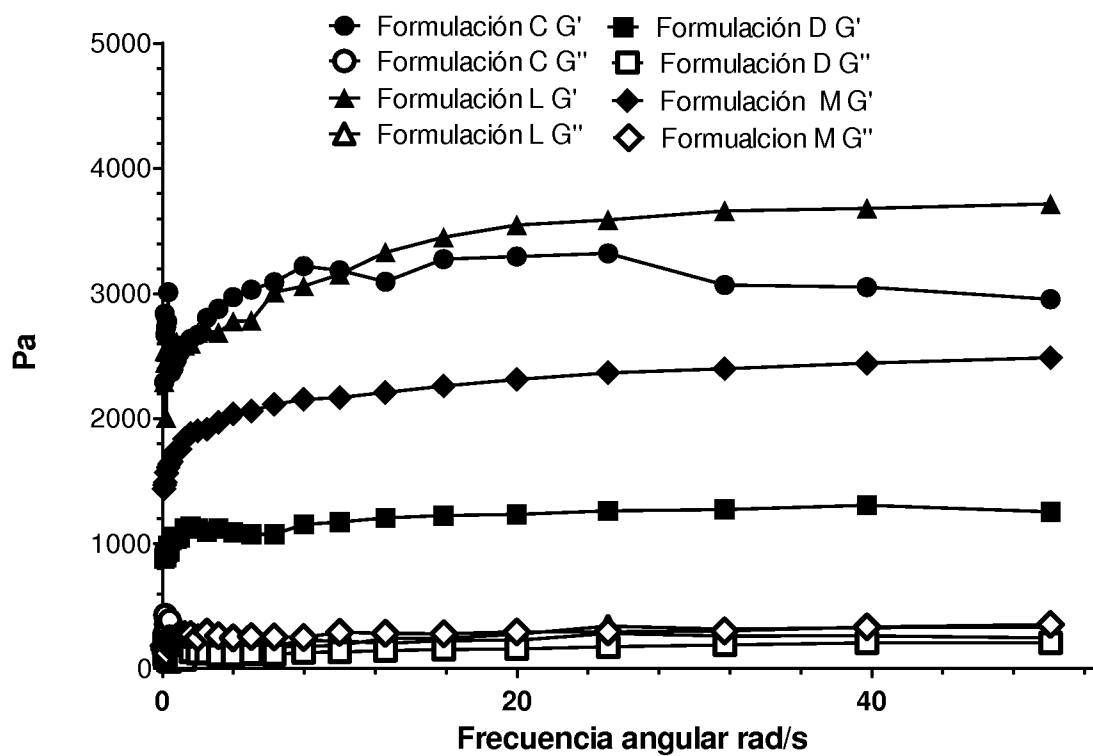
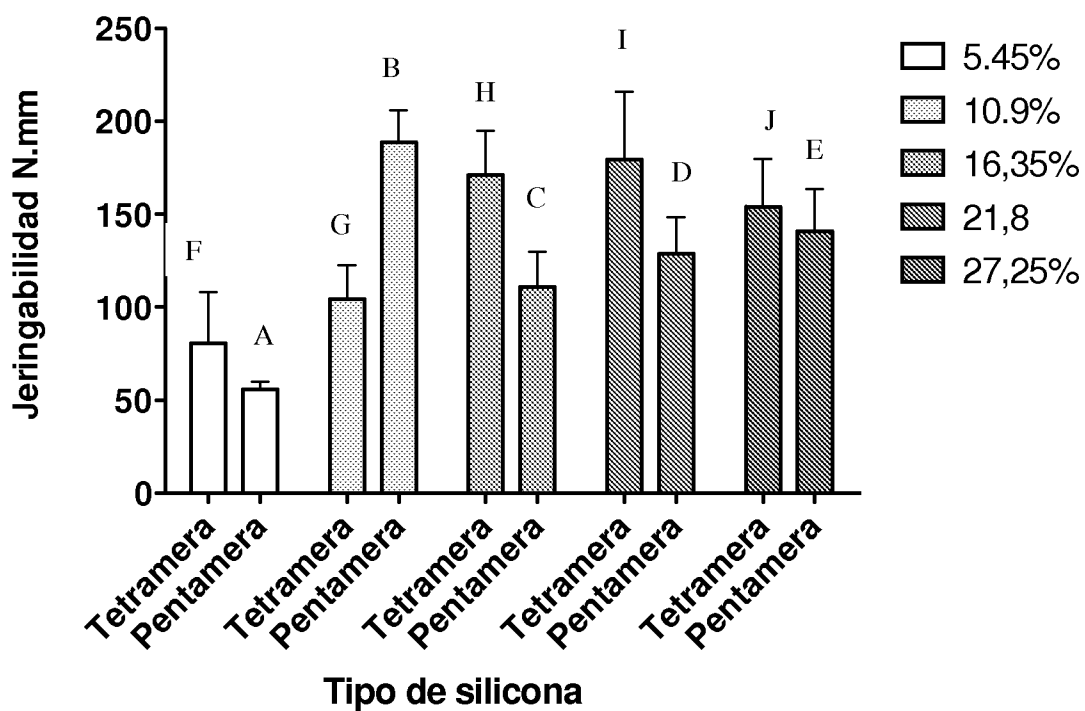


Figura 3



3 / 6

Figura 4

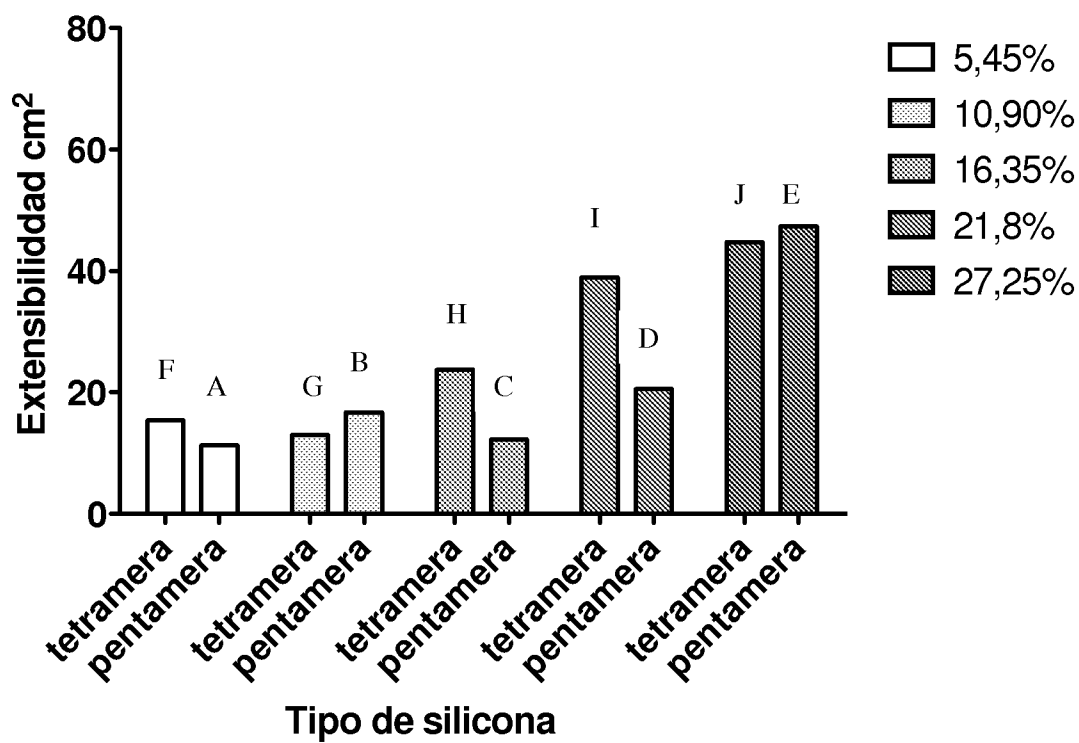
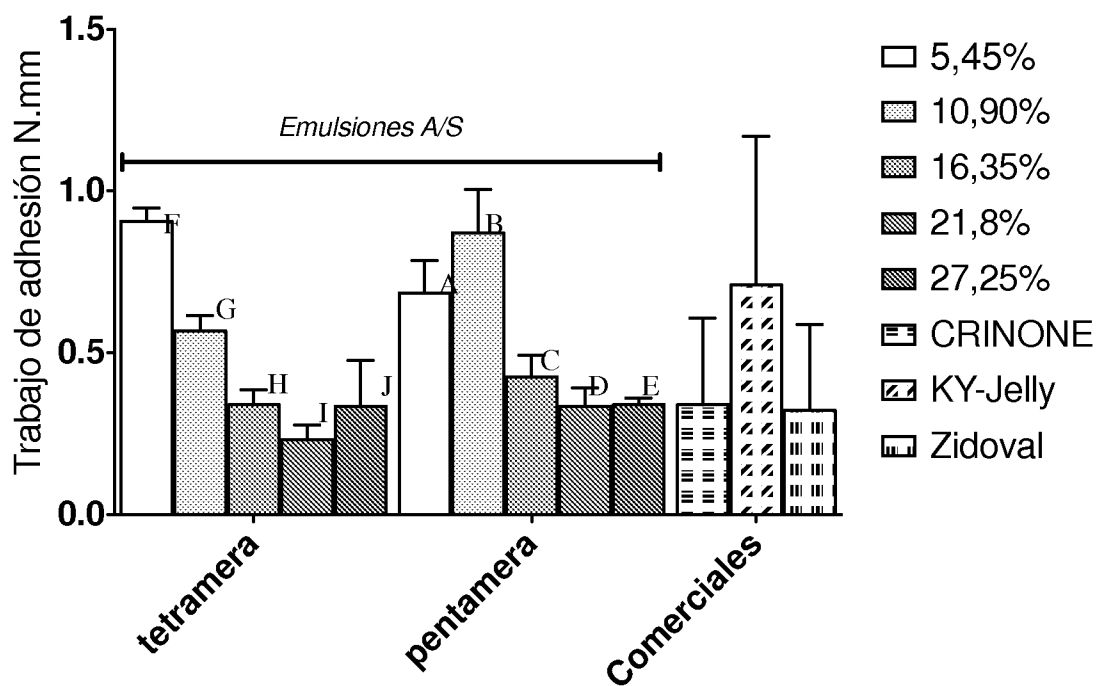
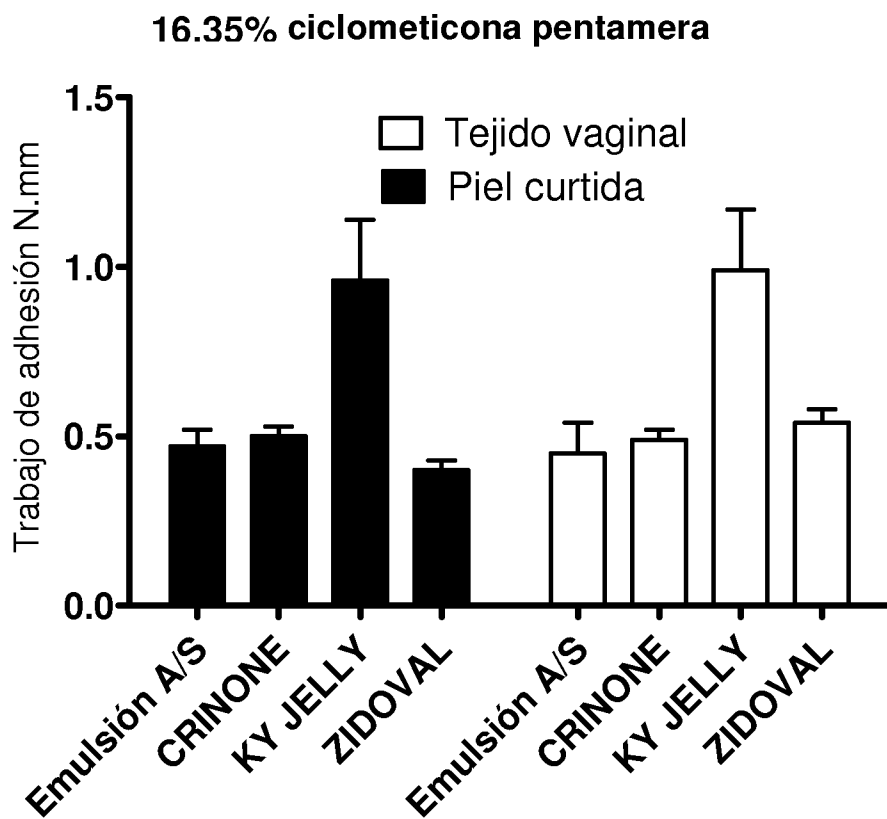


Figura 5



4 / 6

Figura 6



5 / 6

Figura 7

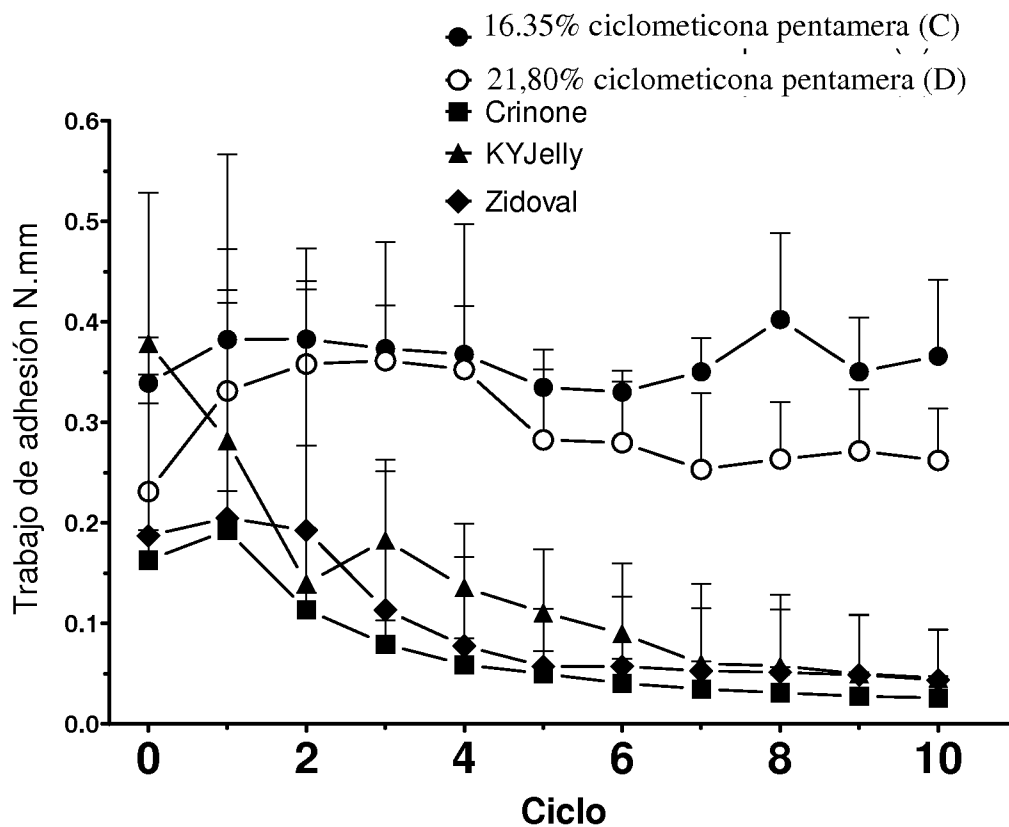
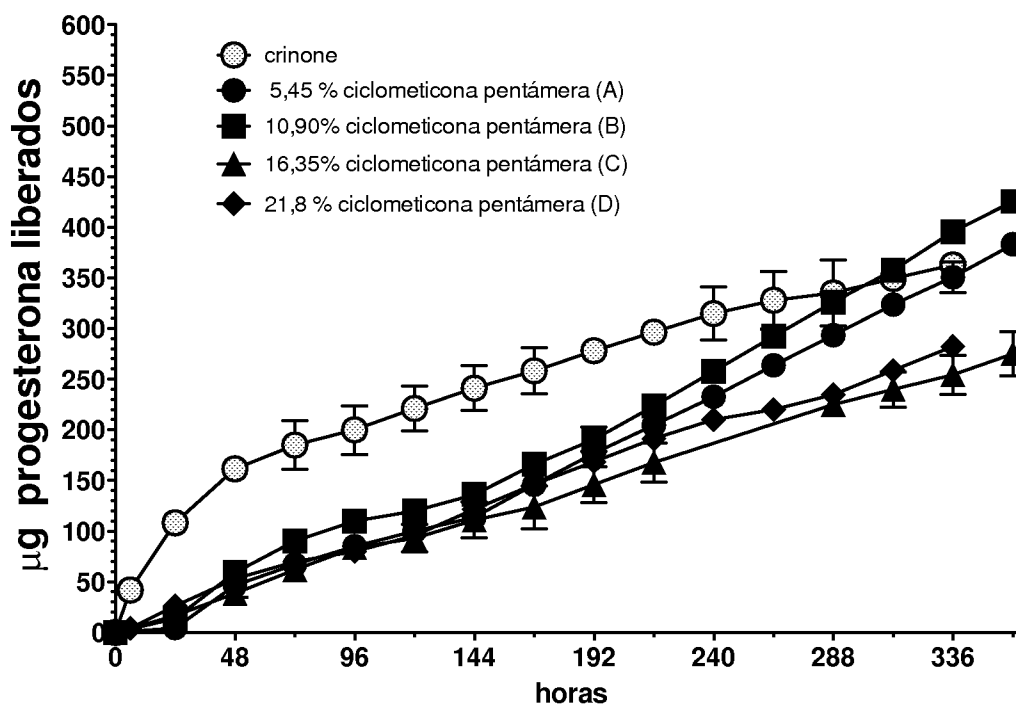


Figura 8



6 / 6

Figura 9

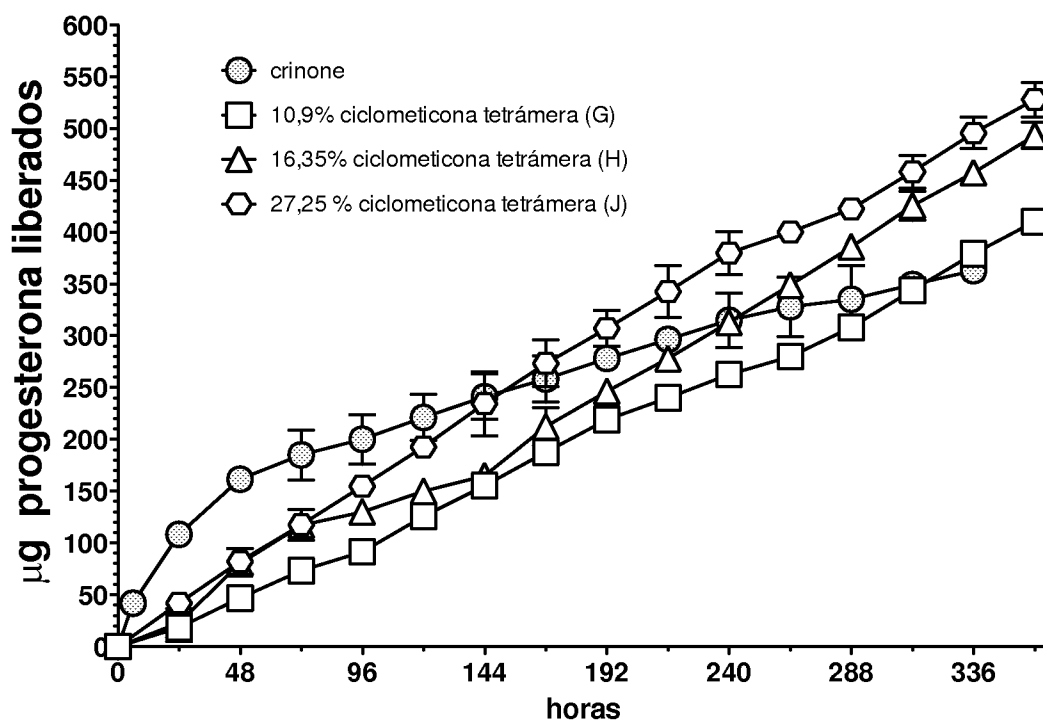
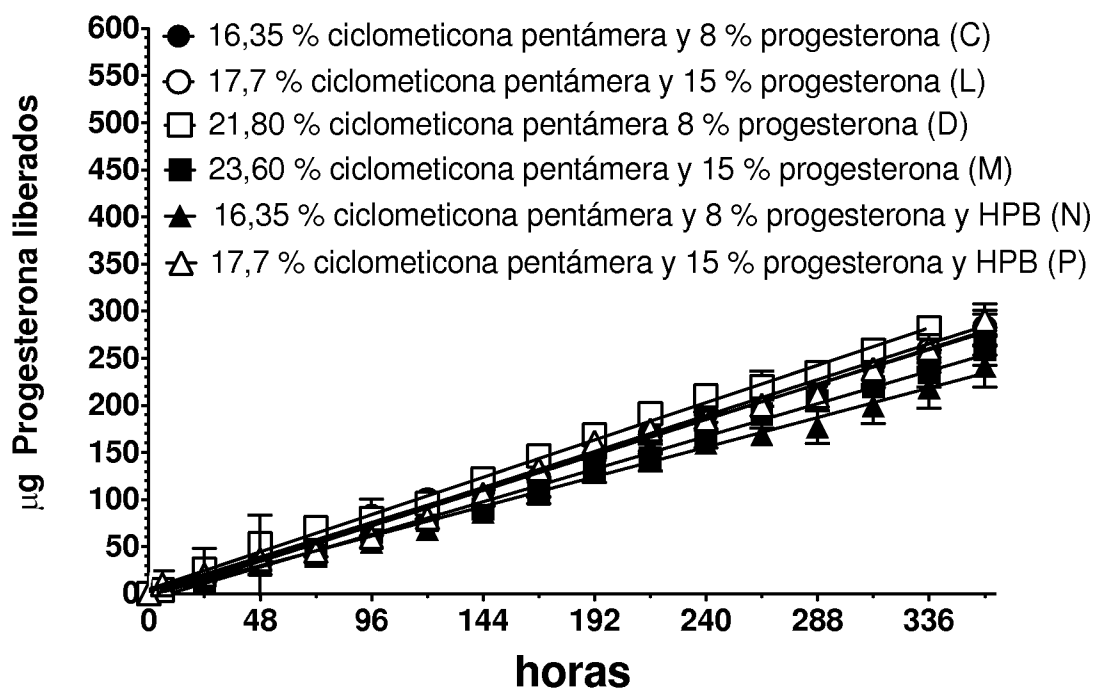


Figura 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070064

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)

B01F, 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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUERO, E., RODRIGUEZ, M.I., PÉREZ, S. et al. Crema silicónica of Ketoconazol. Práctica farmacéutica. Colegio oficial de farmacéuticos de Madrid. 12.2010. Vol 20, pages 12-14. ISSN: 1886-3132.	1-17, 19, 22-25, 28-30
X	ARCO J, ARRUZA MA, DIEGO M, et al. Formulación Magistral de Medicamentos. Colegio oficial de farmacéuticos de Bizkaia. 12. 2004. Pages 273-326.	1-16, 22, 23, 28-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"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
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30/05/2012

Date of mailing of the international search report
(12/06/2012)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
A. Barrios de la Fuente

Telephone No. 91 3496868

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/070064

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FICHA TÉCNICA ABIL WE 09. FAGRON. 5.09.2006. [on line], [retrieved on 2012-06-08] Retrieved from internet: <URL: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:XtUnF9CyCkJ:www.fagron.es/catalogue_items/1/download_file?file%3DFT32545-00_-_Abil_WE_09.pdf%26in%3Dprintable_assets%252Fstore%252Fdocuments%252FFT%252F32%252F54%252F5-%252F00%252F+abil+we+o9+fagron&hl=es&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEESjhGECD_QF cwGmfMXUMeL0nfkUm3thENfOEK3vOmmnUzQNEUBi0LPlhYMo4Yn JHX5nTsQWt2MExb5lkzaa8ACdTWtQXcNcEKZmRK9Zf4TxjaYIb1Jl BTY22y1d97ixM7wWUOCJ&sig=AHIEtbQmu4X8tW8qEBgFkNjE_1-uMhiebQ>	1-15, 28
X	KR20030050531 A (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD [KR]) 25.06.2003, (abstract) DataBase WPI. Thomson scientific, London [on line] [retrieved on 08.06.2012] Retrieved of: EPOQUE.	1-3, 7-8
A	ES2300492 T3 (BIERSDORF AG.) 01.09.2004, the whole document.	1-30
A	ETCHABERRY, F. Rosácea. El Farmacéutico (15.07.2007), N° 372, the whole document.	19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070064

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 26, 27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 26 and 27 relate to subject matter which this Authority considers falls under the provisions of PCT Rule 67(iv) relating to a method for the treatment of the human or animal body by therapy. Nevertheless, the search in respect of these claims has been carried out on the basis of the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2012/070064

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
KR20030050531 A	25.06.2003	KR100541147 B	10.01.2006
-----	-----	-----	-----
ES2300492 T	16.06.2008	WO03044080 A	30.05.2003
		DE10157542 A	18.06.2003
		EP1451242 AB	01.09.2004
		EP20020787755	21.11.2002
		US2005002888 A	06.01.2005
		JP2005528329 A	22.09.2005
		AT386769 T	15.03.2008
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070064

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01F3/08 (2006.01)

A61K9/107 (2006.01)

A61K47/24 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070064

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)

B01F, 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)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	SUERO, E., RODRIGUEZ, M.I., PÉREZ, S. et al. Crema silicónica de Ketoconazol. Práctica farmacéutica. Colegio oficial de farmacéuticos de Madrid. 12.2010. Vol 20, páginas 12-14. ISSN: 1886-3132.	1-17, 19, 22-25, 28-30
X	ARCO J, ARRUZA MA, DIEGO M, et al. Formulación Magistral de Medicamentos. Colegio oficial de farmacéuticos de Bizkaia. 12. 2004. Páginas 273-326.	1-16, 22, 23, 28-30

☒ 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:	"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.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"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.
"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).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"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.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
30/05/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
12 de junio de 2012 (12/06/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
A. Barrios de la Fuente

Nº de teléfono 91 3496868

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070064

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	FICHA TÉCNICA ABIL WE 09. FAGRON. 5.09.2006. [en línea], [recuperado el 2012-06-08] Recuperado de internet: <URL: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:XtU-nF9CyCkJ:www.fagron.es/catalogue_items/1/download_file?file%3DFT32545-00_-_Abil_WE_09.pdf%26in%3Dprintable_assets%252Fstore%252Fdocuments%252FFT%252F32%252F54%252F5-%252F00%252F+abil+we+o9+fagron&hl=es&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEESjhGECD_QF cwGmfMXUMeL0nfkUm3thENfOEK3vOmmnUzQNEUBi0LPlhYMo4Yn JHX5nTsQWt2MExb5lkzaa8ACdTWtQXcNcEKZmRK9Zf4TxjaYIb1Jl BTY22y1d97ixM7wWUOCJ&sig=AHIEtbQmu4X8tW8qEBgFkNjE_l-uMhiebQ >	1-15, 28
X	KR20030050531 A (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD [KR]) 25.06.2003, (resumen) Base de datos WPI. Thomson SCIENTIFIC, Londres [en línea] [recuperado el 08.06.2012] Recuperado de: EPOQUE.	1-3, 7-8
A	ES2300492 T3 (BIERSDORF AG.) 01.09.2004, todo el documento.	1-30
A	ETCHABERRY, F. Rosácea. El Farmacéutico (15.07.2007), Nº 372, todo el documento.	19

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070064

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: **26, 27**
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Las reivindicaciones N° 26 y 27 se refiere a una materia que esta Administración considera que está afectada por las disposiciones de la Regla 67. 1 PCT, relativas a un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal. A pesar de ello, se ha efectuado una búsqueda para esta reivindicación basada en los efectos atribuidos a la composición.

2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070064

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
KR20030050531 A	25.06.2003	KR100541147 B	10.01.2006
-----	-----	-----	-----
ES2300492 T	16.06.2008	WO03044080 A	30.05.2003
		DE10157542 A	18.06.2003
		EP1451242 AB	01.09.2004
		EP20020787755	21.11.2002
		US2005002888 A	06.01.2005
		JP2005528329 A	22.09.2005
		AT386769 T	15.03.2008
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

B01F3/08 (2006.01)

A61K9/107 (2006.01)

A61K47/24 (2006.01)