



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 818**

51 Int. Cl.:
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04763658 .4**

86 Fecha de presentación : **30.07.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1651274**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

54 Título: **Gel bioadhesivo a base de hidroxietilcelulosa.**

30 Prioridad: **08.08.2003 IT MI03A1640**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **MITECH-IDEA S.R.L.**
Via C. Pisacane 14
20129 Milano, IT

72 Inventor/es: **Prini, Massimo**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Gel bioadhesivo a base de hidroxietilcelulosa.

5 Esta invención se refiere a composiciones en forma de gel bioadhesivo que se adhiere a las membranas mucosas, en particular a la mucosa vaginal, para la aplicación de ingredientes y/o principios activos.

La bioadhesión es la propiedad por la que algunos hidrogeles se adhieren a tejidos biológicos, en particular a epitelios revestidos de mucosa tales como mucosas gástrica, bucal, vaginal y rectal.

10 Esta propiedad se ha explotado para desarrollar sistemas de suministro de fármacos, especialmente para aumentar el tiempo a lo largo del cual los fármacos permanecen en contacto con ciertos sitios o áreas de interés terapéutico, dando ocasión a efectos sistémicos (aumentando así la absorción transmucósica) o efectos locales.

15 Los polímeros más comúnmente usados que son capaces de formar hidrogeles e impartir bio- y/o muco- adhesión son polímeros de ácido acrílico y metacrílico, posiblemente reticulados, y quitosano, o sus derivados.

20 En particular, para fármacos diseñados para uso ginecológico, un bioadhesivo capaz de asegurar contacto prolongado entre el ingrediente activo y la mucosa vaginal y liberación gradual de ese ingrediente a lo largo del tiempo, proporciona la solución ideal en términos de eficacia y adaptación por los pacientes.

25 En consecuencia se han descrito geles vaginales bioadhesivos, por ejemplo, en los documentos US 6159491, US 2002012674, US 2003091642, WO 200047144, WO 200203896, WO 200143720 y WO 9610989. En todos estos casos, se usa un polímero de ácido acrílico (Carbómero o policarbófilo) como controlador de viscosidad o agente bioadhesivo.

El documento WO 200015192 describe formulaciones mucoadhesivas en las que se usa quitosano en lugar de polímero de ácido acrílico.

30 Sin embargo, permanece sustancialmente sin resolver el problema de obtener una formulación bioadhesiva que presente las siguientes ventajas y propiedades:

- 35 - liberación de fármaco durante hasta aproximadamente 24 horas
- ausencia de agentes gelificantes/bioadhesivos, caracterizados por la presencia de grupos ácidos, que son por lo tanto sensibles a la fuerza iónica del medio, y que algunas veces necesitan ser neutralizados con bases;
- 40 - la posibilidad de transportar fármacos con diferentes propiedades físico químicas, en particular fármacos solubles en agua y fármacos lipófilos que son sustancialmente insolubles en agua;
- reducción del tiempo y coste del tratamiento

45 Se ha encontrado ahora que se pueden conseguir dichos objetivos mediante formulaciones de geles bioadhesivos que se adhieren a las membranas mucosas, en particular la mucosa vaginal, que comprenden hidroxietilcelulosa como único polímero bioadhesivo. Este excipiente gelificante no tiene grupos ácido y por lo tanto no es dependiente de la fuerza iónica del medio; también tiene un efecto matriz que permite liberación gradual, particularmente lenta, del ingrediente, durante hasta 24 horas.

50 Esta invención se refiere por tanto a composiciones en forma de un gel acuoso para la liberación intravaginal de ingredientes activos, que comprenden hidroxietilcelulosa como único agente gelificante y bioadhesivo.

55 Las composiciones de la invención también contienen glicerol, éter monoetílico de dietilenglicol, tensioactivos, conservantes y acidificantes. Se pueden incluir otros excipientes de uso común para la forma de suministro considerada en este documento.

Las composiciones de la invención preferiblemente contendrán 1 a 5% en peso de hidroxietilcelulosa, 25 a 90% en peso de agua, 5 a 25% en peso de glicerol, 5 a 50% en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 0,01 a 10% en peso de tensioactivos, 0,05 a 1% en peso de conservantes, y 0,01 a 1% en peso de acidificantes.

60 Preferiblemente, el contenido de hidroxietilcelulosa es mayor de 2% y menor de 4%.

65 Hidroxietilcelulosa está comercialmente disponible a partir de muchas fuentes: se prefiere una hidroxietilcelulosa que tenga un grado de sustitución de aproximadamente 1,5 (correspondiente a 3 grupos hidroxietilo por cada dos unidades de sacárido) y un peso molecular estimado a partir de mediciones intrínsecas de viscosidad que oscile de 1,0 a $1,3 \times 10^6$. Hidroxietilcelulosa que tiene dichas características está disponible bajo la marca registrada Natrosol 250 HX de Hercules Inc. UK.

ES 2 305 818 T3

El porcentaje de ingrediente activo dependerá obviamente de las características del fármaco seleccionado, y puede variar dentro de un amplio intervalo, por ejemplo de 0,01 a 10% en peso.

Ingredientes activos que se pueden formular ventajosamente según la invención incluyen antifúngicos, antisépticos y antimicrobianos, antibióticos, analgésicos, anestésicos locales, antihistaminas, agentes antiinflamatorios, anticonceptivos, hormonas y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de estos ingredientes activos incluyen, en particular econazol, miconazol, fluconazol, ciclopiroxolamina, nifuratel, nistatina, clorhexidina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, bencidamina, cloruro de benzalconio u otros antisépticos de amonio cuaternario, nonoxinol-9 y todos los otros ingredientes activos de interés para aplicaciones ginecológicas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle.

15

Ejemplo 1

(No reivindicado)

20

Composición	Porcentaje
Agua purificada	81,9%
Glicerol	12,9%
Digluconato de clorhexidina, solución al 20% peso/volumen	2,7%
Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250 HX)	2,5%

25

30

Ejemplo 2

Gel vaginal de ibuprofeno

35

(No reivindicado)

40

Composición	Porcentaje
Ibuprofeno	0,100%
Cloruro de benzalconio	0,150%
Éter monocetílico de Polioxietileno-20 Brij 58)	0,500%
Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250 HX)	2,500%
Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol P)	10,000%
Agua purificada	86,750%

45

50

Ejemplo 3

Gel vaginal de nitrato de econazol

55

60

65

Composición	Porcentaje
Nitrato de econazol	1,000%
Cloruro de benzalconio	0,150%
Hidroxietilcelulosa (Natrosol 250 HX)	2,500%
Polisorbato 80 (Tween 80)	4,000%
Glicerol	10,000%
Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol P)	40,000%
Agua purificada	42,350%

Ejemplo 4

Estudio de bioadhesión de geles vaginales

Se midió la bioadhesión *in vitro* usando un dinamómetro Lloyd adecuadamente modificado. El sustrato de medición (mucosa gástrica de conejo o polipropileno) se fijó con un adhesivo al soporte superior, que a su vez se conectó a la varilla transversal móvil, y se colocaron 200 mg de la formulación de ensayo sobre el soporte inferior de modo que cubriera uniformemente la superficie. Después de llevar a efecto un estrecho contacto entre la formulación y el sustrato (30 s), se elevó la varilla transversal a una velocidad definida, constante hasta que se separaron las dos superficies.

Se usó para las mediciones una célula de carga de 20 N [J.Y. Chang, Y-K. Oh, H.S. Kong, E.J. Kim y col., J. Control. Release 82 (2002) 39-50; S. Skulason, T. Kristmundsdottir, W.P. Holbrook, Bio-Gels Pharmaceuticals].

Se tomaron cinco mediciones para cada muestra; los parámetros considerados fueron la carga de rotura máxima (ML) y el trabajo de adhesión (W).

Las condiciones de operación usadas en el estudio se reseñan a continuación.

Aparato	Tensiómetro Lloyd LRX provisto de mordazas para ensayos de adhesión
Condiciones de ensayo	Velocidad de varilla transversal 0,1 mm/s Célula de carga 20 N Tiempo de contacto entre sustrato y gel 30 s Superficie de contacto mucosa gástrica de conejo/polipropileno

Resultados

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

FORMULACIÓN	Mucosa gástrica de conejo		Polipropileno	
	ML(N)	W (Nmm)	ML(N)	W (Nmm)
EJEMPLO 1	0,088±0,017	0,095±0,030	0,101±0,019	0,099±0,014
EJEMPLO 2	0,076±0,012	0,069±0,010		
EJEMPLO 3	0,179±0,032	0,155±0,032		

Ejemplo 5

Ensayo de difusión a pH 4,0 de geles de los Ejemplos 1, 2 y 3

Medio de difusión: tampón de lactato, pH 4,0

Volumen de difusión: 50 mL

Temperatura: 37±0,5°C

ES 2 305 818 T3

Velocidad de agitación: 50 rpm

Cantidad de muestra: 1,5 g

5 Área de liberación: 4,5 cm²

Membrana de liberación: acetato de celulosa 0,45 µm.

10 El ensayo respecto a la liberación del fármaco del gel se realizó usando celdas de difusión, con membranas de celulosa que tenían una superficie de 4,5 cm². La cantidad de gel aplicado fue de 1,5 g. En ciertos momentos, un sistema automático tomaba cantidades alícuotas de muestras predeterminadas, para lectura inmediata con espectrómetro UV a 254 nm.

15 La Figura 1 muestra el perfil de difusión de clorhexidina como media de 8 muestras ± desviación típica.

La Figura 2 muestra el perfil de difusión de clorhexidina de 8 muestras.

La Tabla 2 muestra los porcentajes liberados para las 8 muestras de clorhexidina.

20

TABLA 2

	tiempo	muestra 1	muestra 2	muestra 3	muestra 4	muestra 5	muestra 6	muestra 7	muestra 8	media	DT
25		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10	12,89	8,532	11,94	10,37	11,54	4,473	12,28	9,514	10,19	2,74
	20	20,05	19,09	19,92	19,39	18,9	17,3	20,35	18,51	19,19	0,98
30	30	25,29	23,73	26,29	24,53	23,49	22,86	25,73	24,65	24,57	1,17
	40	29,94	28,16	31,35	29,54	27,11	27,24	29,5	27,47	28,79	1,53
	60	37,63	33,33	39,02	38,09	34,48	35,99	37,73	35,43	36,46	1,97
	90	48,43	45,46	51,11	50,36	42,11	40,69	45,84	43,93	45,99	3,76
35	120	57,25	53,77	59,81	60,04	49,54	51,69	53,37	51,09	54,57	4,01
	150	64,1	60,13	65,16	64,99	56,34	60,75	62,1	60,35	61,74	2,99
	180	69,83	65,88	70,99	72,06	59,42	64,05	65,88	63,19	66,41	4,31
	210	75,2	72,57	76,17	79,41	66,23	70,77	71,62	69,9	72,73	4,103
	240	78,71	74,61	79,33	82,52	69,9	73,52	74,98	73,03	75,8	4,07
40	270	81,79	78,38	81,54	84,88	72,61	77,04	77,86	74,84	78,62	3,99
	300	84,36	81,24	83,65	87,96	76,38	79,6	80,6	79,33	81,64	3,59

45 La figura 3 muestra el perfil de difusión de ibuprofeno como media de 8 muestras ± desviación típica.

La Tabla 3 muestra los porcentajes liberados para las 8 muestras de ibuprofeno.

50

TABLA 3

	tiempo	muestra 1	muestra 2	muestra 3	muestra 4	muestra 5	muestra 6	muestra 7	muestra 8	media	DT
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	30	15,56	17,83	18,96	18,96	4,18	3,22	17,06	11,26	13,38	6,05
	60	24,34	26,60	26,88	19,53	33,15	24,14	26,71	19,95	25,16	4,06
	90	30,56	28,02	32,26	28,02	34,44	36,37	30,57	37,01	32,16	3,28
	120	40,19	33,39	45,28	30,56	36,05	44,74	42,16	39,59	38,99	4,94
60	150	47,26	47,54	45,56	56,60	47,63	44,74	43,77	43,77	47,11	3,89
	180	57,45	41,60	53,49	46,69	47,31	44,74	44,09	44,41	47,47	4,99
	240	57,73	54,62	54,62	59,71	52,11	51,81	53,03	52,11	54,47	2,70
	300	68,20	61,69	59,99	63,67	68,88	61,87	69,49	62,17	64,49	3,52
65	360	70,18	66,79	64,24	59,71	76,80	74,67	69,79	71,31	69,19	5,17
	420	61,98	74,99	65,65	73,30	77,41	84,72	77,71	76,50	74,03	6,73
	480	78,39	72,16	71,60	71,31	81,98	84,72	81,07	80,15	77,67	4,93

ES 2 305 818 T3

La figura 4 muestra el perfil de difusión de econazol como media de 8 muestras $\pm$ desviación típica.

La Tabla 4 muestra los porcentajes liberados para las 8 muestras de econazol.

TABLA 4

	tiempo	muestra 1	muestra 2	muestra 3	muestra 4	muestra 5	muestra 6	muestra 7	muestra 8	media	DT
10	1	8,9	8,9	10,7	11,7	9,1	8,8	10,3	12	10,1	1,3
	2	12,3	15,5	18,4	19,1	14,4	15	17,3	19,5	16,4	2,5
	3	24,1	21,6	24	25	22,1	25,3	21,1	23,6	23,4	1,6
	4	29	26,2	28,8	30,1	30,4	28,2	25,8	32,1	28,8	2,1
15	5	34,1	30,4	32,8	34,5	36	33,4	30,2	33,7	33,1	2,0
	6	40	34,2	35,4	37,6	38,4	36,5	34	36,3	36,6	2,1
	7	40,5	36,8	37,4	39,9	41	39,2	37	38,4	38,8	1,6
	8	44,4	39,3	38,6	41,3	43,2	40,2	39,6	41,2	41,0	2,0
20	9	45,2	40,6	40	43	45,8	42,1	42,3	44,2	42,9	2,1
	10	46,1	41,8	40,9	44	47,3	44	45	45,4	44,3	2,1
	11	47,2	42,8	41,4	44,8	48	45,3	46,3	46,7	45,3	2,3
	12	48,6	43,6	42,6	45,8	49,2	47,1	43,2	48,1	46,7	2,4
25	13	49,2	44,3	43,1	46,4	50,3	49,6	50,2	49,2	47,8	2,8
	14	50,2	45,2	43,6	46,9	51	49,8	50,8	50,1	48,5	2,8
	15	50,7	45,4	43,7	47,6	51,1	50	51,1	50,6	48,8	2,9
	16	51,3	46	44,3	47,4	51,3	50,3	51,4	50,8	49,1	2,8
30	17	51,9	46,3	44,7	47,7	51,5	50,4	51,7	50,9	49,4	2,8
	18	52,6	46,3	45	47,7	51,7	50,7	51,9	51,1	49,6	2,9
	19	53,1	46,8	46,7	48,2	52	51,1	52	51,3	50,2	2,5
	20	53,3	46,9	49,3	50,1	52,2	51,2	52,3	51,5	50,9	2,0
35	21	53,1	47	52,2	50,3	52,3	51,4	52,6	51,7	51,3	1,9
	22	53,9	47,8	54,2	51,2	52,5	51,6	52,7	51,9	52,0	2,0
	23	54,1	48,3	55,3	51,9	52,7	51,8	52,9	52,2	52,4	2,0
	24	55,2	50,1	56,1	52	53,2	52,4	53,1	52,4	53,1	1,9

REIVINDICACIONES

1. Composiciones en forma de gel acuoso bioadhesivo para el suministro de ingredientes y/o principios activos, que comprenden hidroxietilcelulosa como único agente gelificante y bioadhesivo, éter monoetílico de dietilenglicol, tensioactivos, conservantes y acidificantes.

2. Composiciones según la reivindicación 1, que contienen 1 a 5% en peso de hidroxietilcelulosa, 25 a 90% en peso de agua, 5 a 25% en peso de glicerol, 5 a 50% en peso de éter monoetílico de dietilenglicol, 0,01 a 10% en peso de tensioactivos, 0,05 a 1% en peso de conservantes, y 0,01 a 1% en peso de acidificantes.

3. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que contienen como constituyentes activos antifúngicos, antisépticos y antimicrobianos, antibióticos, analgésicos, anestésicos locales, antihistaminas, agentes antiinflamatorios, anticonceptivos, hormonas, o combinaciones de los mismos.

4. Composiciones según la reivindicación 3, en las que el ingrediente activo se selecciona entre econazol, miconazol, fluconazol, ciclopiroxolamina, nifuratel, nistatina, clorhexidina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, bencidamina, cloruro de benzalconio, u otros antisépticos de amonio cuaternario y nonoxinol-9.

FIGURA 1

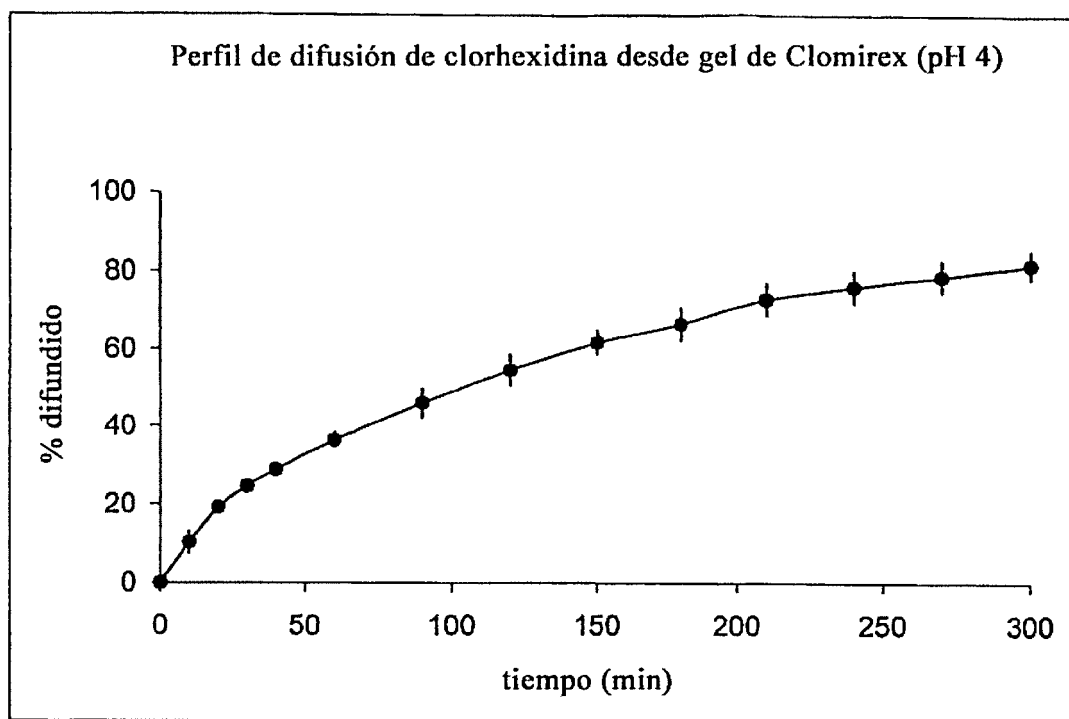


FIGURA 2

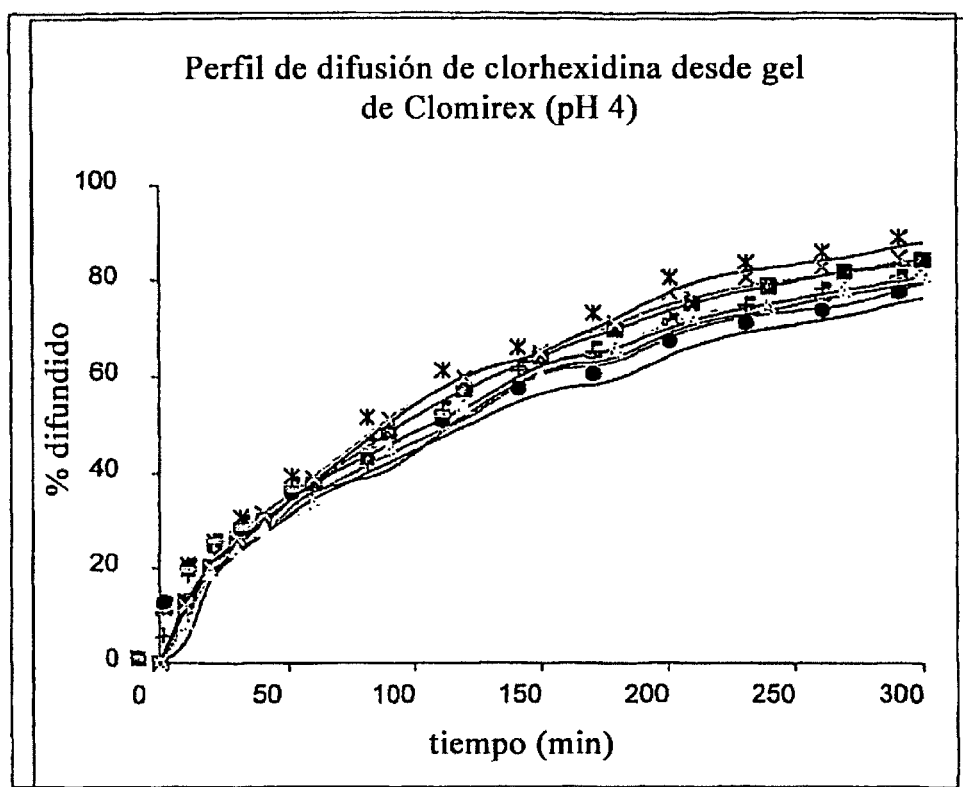


FIGURA 3

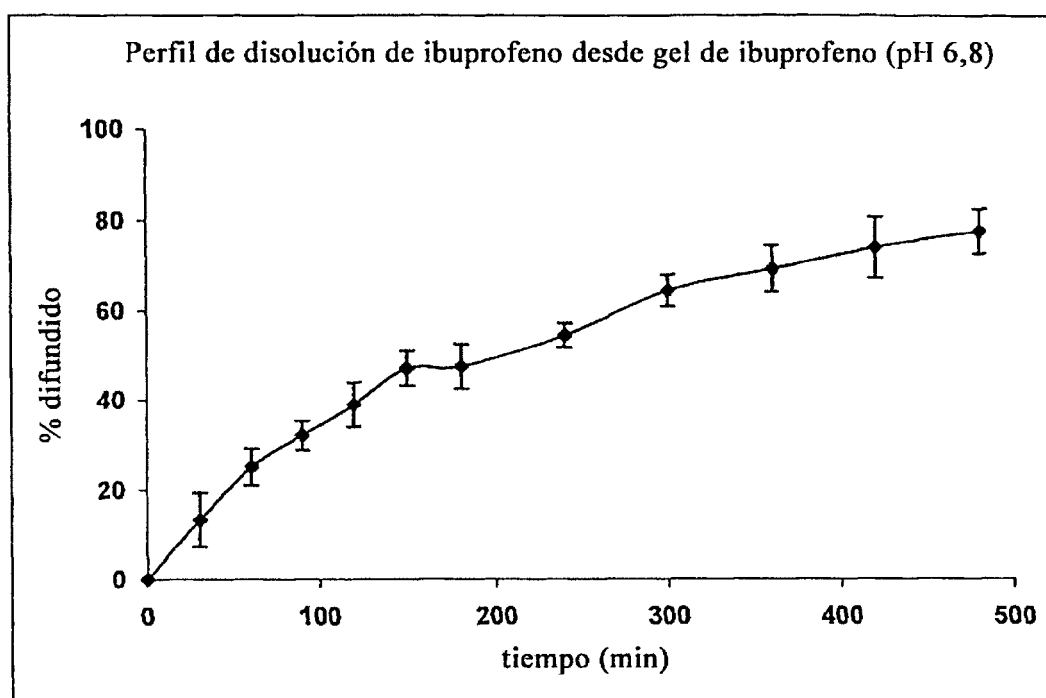


FIGURA 4

