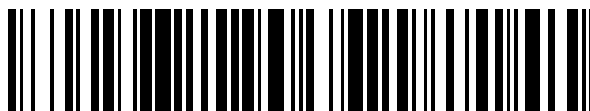


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 706**

21 Número de solicitud: 201100011

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/127** (2006.01)  
**A61K 8/14** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **30.12.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**30.07.2012**

71 Solicitante/s:  
**LABIANA LIFE SCIENCES S.A.U.**  
**DE VENUS, 26 POL. IND. CA'N PERELLADA**  
**08228 TERRASSA , Barcelona, ES**

72 Inventor/es:  
**DOMENECH, OSCAR;**  
**SCIRÉ, CARMELO;**  
**BERNAD, RAFAEL;**  
**RAMOS, MANUEL y**  
**HERNANDEZ BORRELL, JORDI**

74 Agente/Representante:  
**Fortea Laguna, Juan José**

54 Título: **FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE FOSFOLÍPIDOS PARA LA FORMACIÓN SOBRE LA PIEL DE CAPAS LAMINARES DE FOSFOLÍPIDOS.**

57 Resumen:

Forma de administración de fosfolípidos para la formación sobre la piel de capas laminares de fosfolípidos.

Esta forma de administración comprende la aplicación sobre la piel de un primer componente consistente en un alcohol líquido de bajo peso molecular y a continuación la aplicación de un segundo componente consistente en una suspensión acuosa de liposomas conteniendo un medicamento o un cosmético a ser vehiculado al interior de las células epiteliales.

ES 2 385 706 A1

DESCRIPCIÓN

FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE FOSFOLÍPIDOS PARA LA FORMACIÓN  
SOBRE LA PIEL DE CAPAS LAMINARES DE FOSFOLÍPIDOS.

5

**Objeto de la invención**

Forma de administración para que las estructuras liposomales de fosfolípidos en suspensión acuosa sean aplicadas a la piel en forma de estructuras laminares.

10

**Antecedentes de la invención**

Los fosfolípidos son aquellos lípidos que contienen ácido fosfórico. Se entiende por lípidos a un conjunto de moléculas orgánicas, generalmente de origen biológico, que tienen por característica principal ser hidrófobas. Las grasas son lípidos, pero no son el único tipo de ellos.

15

Los principales constituyentes de las membranas en las células epiteliales consisten en fosfolípidos que adoptan una estructura en bicapa en donde las zonas lipídicas (hidrófugas) de cada capa están enfrentadas en el interior y las zonas polares (hidrófilas) de cada capa forman las correspondientes superficies externas de dicha bicapa.

20

Además, los lípidos que componen la sustancia intercelular también contienen un alto porcentaje de fosfolípidos.

25

Por su afinidad química, los fosfolípidos de cualquier composición externa que los contenga disponen de una compatibilidad excepcional con las células epiteliales.

Pero la estructura de los fosfolípidos en suspensión acuosa no es laminar. Cuando están en suspensión acuosa forman la estructura esférica hueca conocida como liposoma.

- 5 Durante la formación de los liposomas en medio acuoso las colas lipófilas de los fosfolípidos entran en contacto entre ellas formando una membrana de doble capa que es lipófila en su interior e hidrófila tanto en la superficie externa como en la del hueco interior. El interior del liposoma contiene una porción del medio acuoso en el que se generó. Actualmente los liposomas se  
10 utilizan principalmente como transportadores de diversas sustancias entre el exterior y el interior de la célula. Estas sustancias son generalmente medicamentos o cosméticos. En su funcionamiento, los liposomas actúan como si fueran un envoltorio de composiciones acuosas. Este envoltorio atraviesa la membrana celular tras lo que liberan su contenido en el interior de  
15 la célula.

Pero en la práctica, los liposomas administrados en suspensión acuosa constan generalmente de liposomas de distintos tamaños encapsulados unos dentro de otros: un liposoma pequeño encerrado en otro mayor y estos dos, a  
20 su vez, encapsulados dentro de otro todavía mayor, y así sucesivamente. El resultado suele ser un liposoma multicapsular formado por hasta 12 liposomas de diferentes tamaños, siendo lo habitual tener de 5 a 7 encapsulados. El tamaño de estos liposomas multicapsulares varía entre 20 y 300 nanómetros. El resultado práctico cuando se pretende utilizar los  
25 liposomas para la administración tópica de un medicamento o de un cosmético es la falta de uniformidad en la absorción por la piel, pues allí donde se absorba un liposoma multicapsular la cantidad de la sustancia vehiculada podría ser considerablemente mayor que allí en donde se absorba un liposoma que no encapsule a otros.

30

La incorporación de los liposomas multicapsulares al citoplasma celular puede resultar en un inconveniente ya que, según sea la heterogeneidad en las encapsulaciones, se llegan a producir efectos negativos por exceso de la cantidad de disolución acuosa original vehiculada por el liposoma multicapsular que ha penetrado en la célula, efectos que pueden resultar por ejemplo en reacciones alérgicas.

### **Descripción de la invención**

El presente objeto de invención se refiere a una forma de administración de fosfolípidos para la formación sobre la piel de capas laminares de fosfolípidos que evita los inconvenientes que el tratamiento de la piel con liposomas multicapsulares de contenidos desiguales e incontrolados puede llegar a causar en el sujeto. Esta forma de administración consiste en la aplicación de dos componentes cuya adecuada combinación destruye sobre la piel los liposomas, transformándolos en capas laminares de fosfolípidos del tipo natural que se encuentra en las mismas membranas celulares. Las composiciones acuosas vehiculadas inicialmente por los liposomas pasan a estar vehiculadas *in situ* por las capas fosfolipídicas laminares, las que aseguran así una distribución y absorción uniforme del medicamento o cosmético por toda la zona epitelial tratada.

Uno de dichos componentes contiene un alcohol. El otro componente consiste en una suspensión acuosa de fosfolípidos conteniendo el compuesto a ser vehiculado. Los fosfolípidos en el segundo componente forman los habituales liposomas con las habituales oclusiones y multien capsulaciones.

Mediante una aplicación secuencial en la que primero se aplica sobre la piel el componente alcohólico y a continuación el liposomal, los liposomas, al tomar contacto con el depósito sobre la piel del primer componente, se deshacen y los fosfolípidos adoptan la estructura bicapa laminar de las membranas biológicas. Las ventajas de esta nueva estructura consisten en que los

citoplasmas no asimilan cantidades inconvenientes de fosfolípidos y que la velocidad de difusión, al interior de la célula, de las sustancias inicialmente ocluidas en los liposomas se hace totalmente controlable.

**5 Realización preferente de la invención**

En un recipiente con 100 ml de agua se colocan 5 g de fosfatidilcolina y 2 g de ciprofloxacino. La suspensión se agita a temperaturas no superiores a 45°C hasta que la suspensión liposomal es satisfactoria.

10

Sobre la piel a tratar se nebuliza una capa de etanol hasta formar una delgada capa de este alcohol. Sobre esta capa de etanol se nebuliza una parte de la suspensión liposomal preparada según el párrafo anterior.

15 Mediante microscopia de fuerza atómica, que es la única que puede trabajar a alta resolución en condiciones de temperatura y pH adecuados para los lípidos sin pasar previamente por una fase de secado, se constata que sobre la piel los liposomas han desaparecido y que la fosfatidilcolina ha adoptado una estructura de capas laminares. El ciprofloxacino es vehiculado según una  
20 densidad superficial perfectamente uniforme.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Forma de administración de fosfolípidos para la formación sobre la piel de capas laminares de fosfolípidos **caracterizada** porque comprende la aplicación sobre la piel de un primer componente consistente en un alcohol líquido de bajo peso molecular y a continuación la aplicación de un segundo componente consistente en una suspensión acuosa de liposomas conteniendo un medicamento o un cosmético a ser vehiculado al interior de las células epiteliales.

10



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100011

②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K9/127** (2006.01)  
**A61K8/14** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 5164320 A (RUTNER HERMAN et al.) 17/11/1992, columna 2, líneas 3-35.	1
A	US 5366895 A (RUTNER HERMAN et al.) 22/11/1994, columna 2, líneas 3-41.	1
A	US 6183451 B1 (MEHL SR THOMAS L et al.) 06/02/2001, columna 1, línea 33 – columna 2 línea 21; columna 5, líneas 36-51.	1
A	WO 9104731 A1 (MICRO VESICULAR SYSTEMS ) 18/04/1991, página 5, línea 5 – página 7, línea 13.	1
A	EP 0524788 A1 (WAKO PURE CHEM IND LTD ) 27/01/1993, página 2, línea 44–58.	1

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  
26.04.2012

Examinador  
N. Vera Gutierrez

Página  
1/4

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

A61K

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, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, NPL



Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.04.2012

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

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 se publica.

**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	US 5164320 A (RUTNER HERMAN et al.)	17.11.1992
D02	US 5366895 A (RUTNER HERMAN et al.)	22.11.1994
D03	US 6183451 B1 (MEHL SR THOMAS L et al.)	06.02.2001

**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**

El objeto de la invención es una formulación farmacéutica consistente en dos componentes que se aplican de forma secuencial. El primer componente consiste en un alcohol líquido de bajo peso molecular y el segundo componente en una suspensión acuosa de liposomas conteniendo un medicamento o un cosmético a ser vehiculado al interior de las células epiteliales.

Los documentos D01 y D02 divulgan métodos para provocar la lisis de liposomas utilizando surfactantes. En D01, el surfactante utilizado es del tipo éteres de polietilenglicol mono n-alquilo (columna 2, líneas 31-35). En D02, el surfactante es del grupo éteres de polietilenglicol monononilfenil (columna 2, líneas 37-41).

El documento D03 divulga un método para la liberación de agentes para el tratamiento de la piel utilizando liposomas liofilizados. Los liposomas pueden ser aplicados directamente sobre la piel o sufrir una hidratación previa a su aplicación. En la columna 5, líneas 36-51 se describe el empleo de una toallita impregnada con liposomas liofilizados que contienen ketoconazol. Al frotar la piel, se produce la rotura de una porción de los liposomas, liberándose el principio activo.

A la vista de los documentos citados, se considera que la invención tal como se define en la reivindicación 1 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8. L.P.).