

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 159**

51 Int. Cl.:

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2010 E 10803276 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2480204**

54 Título: **Formulación tópica para úlceras del pie diabético**

30 Prioridad:

22.09.2009 IN MU14762009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.02.2014

73 Titular/es:

**VLIFE SCIENCES TECHNOLOGIES PVT LTD.
(100.0%)
Pride Purple Coronet 1st Floor S.N°287 Baner
Road
Pune 411 045, Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**DESHPANDE, SUPREET, K.;
KULKARNI, SUDHIR, A. y
GOLLAPUDY, REENA**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 443 159 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación tópica para úlceras del pie diabético

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a una nueva formulación tópica en gel del fármaco clorhidrato de Esmolol para el tratamiento de heridas crónicas tales como heridas de diabéticos, herida por quemaduras, úlceras venosas y úlceras por presión.

10

Antecedentes de la invención

Las heridas crónicas son heridas no curativas que no siguen la fisiopatología de las heridas comunes. Las heridas crónicas están normalmente atrapadas en una de las fases de la cicatrización de la herida, por lo general en la fase inflamatoria. Las heridas crónicas causan significativa carga física, emocional y financiera para los pacientes. Las heridas crónicas pueden incluir úlceras crónicas, úlceras venosas, úlceras diabéticas, úlceras por presión y úlceras por quemaduras.

15

Los problemas del pie diabético se encuentran entre las complicaciones más graves y costosas de la diabetes. La prevalencia ascendente de la diabetes en todo el mundo ha traído consigo un aumento en el número de amputaciones de miembros inferiores realizadas como resultado de la enfermedad. Los informes epidemiológicos indican que cada año se realizan más de un millón de amputaciones en personas con diabetes. Esto equivale a que en algún lugar del mundo cada 30 segundos se pierde una pierna por diabetes.

20

La mayoría de estas amputaciones son precedidas por las úlceras del pie diabético (DFU). Sólo dos tercios de las úlceras eventualmente se curarán y el resto podrán resultar en algún tipo de amputación. El tiempo medio de cicatrización de una úlcera es aproximadamente seis meses. Tanto las úlceras como amputaciones tienen un enorme impacto en la vida de las personas, que conducen frecuentemente a la independencia reducida, aislamiento social y estrés psicológico. El pie diabético es además un problema económico importante, particularmente si la amputación resulta en hospitalización prolongada, rehabilitación, y una necesidad aumentada de atención en el hogar y servicios sociales. En ausencia de terapias eficaces y asequibles, el estándar actual de cuidado para el DFU es el apósito, manteniendo la herida limpia y libre de carga. El único tratamiento aprobado disponible para DFU es el factor de crecimiento derivado de las plaquetas en forma de gel tópico, Regranex[®]. Así, se limitan las opciones de tratamiento para DFU.

25

30

35

Se cree que las úlceras venosas (o úlceras varicosas) son heridas que se producen debido a un funcionamiento inapropiado de las válvulas en las venas generalmente de las piernas. Son la causa principal de heridas crónicas, que ocurren en 70% a 90% de los casos de heridas crónicas (Snyder R.J., Clin. Dermatol. 2005, 23: 388-95). Se estima que las úlceras por estasis venoso afectan 500-600,000 personas en los Estados Unidos cada año y es por mucho el tipo más común observado de úlceras de pierna. Este tipo de úlcera es responsable de la pérdida de 2 millones de días de trabajo e incurre en costos de tratamiento próximos a \$3 billones de dólares por año en los Estados Unidos. Aunque la terapia de compresión ha sido el estándar de oro del tratamiento de las úlceras por estasis venosa, existen algunos individuos, que no pueden tolerar la compresión sobre la úlcera, ya que el dolor es demasiado grande. En los últimos años un fármaco llamado pentoxifilina (Trental) se ha usado con una cantidad razonable de éxito.

40

45

Las úlceras por presión (PUs), conocidas además como úlceras por decúbito, úlceras de cama o úlceras por presión, se inducen patomecánicamente y patofisiológicamente por lesiones por isquemia-reperusión como resultado principalmente de la presión continua (Salcido y otros, J Spinal Cord Med. 2007;30:107-116). Un estimado de 1.3 a 3 millones de pacientes en los Estados Unidos tienen úlceras por presión (PUs), la incidencia es mayor en pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos que están hospitalizados o se encuentran en centros de atención a largo plazo. El envejecimiento aumenta el riesgo, en parte debido a la grasa subcutánea reducida y flujo sanguíneo capilar disminuido. La inmovilidad y comorbilidades aumentan el riesgo más aun. Se estima que los costos anuales directamente relacionados con el tratamiento de PU en un año son de \$3.5 a \$7.0 billones (Kuhn BA y Coulter S.J., Nurs Econ. 1992, 10:353-9). La prevalencia de PUs se estima en 3% a 10 % de todos los pacientes hospitalizados y de 20% a 32% de todos los pacientes ancianos hospitalizados con discapacidad a largo plazo (Kosiak M., Arch Phys Med Rehabil. 1959;40(2):62-69).

50

55

Las heridas por quemaduras pueden causarse por varios factores como el calor, la luz solar, la electricidad, los productos químicos, etc. Las profundidades de la quemadura se describen ya sea como superficial, superficial de espesor parcial, profunda de espesor parcial, o de espesor total. Aproximadamente 0.5 millones de casos de lesiones por quemaduras se reportan cada año en los Estados Unidos (http://www.ameribum.org/resources_factsheet.php). Las lesiones por quemaduras son responsables de aproximadamente 3,000-5,000 muertes por año en los Estados Unidos. La incidencia mundial de las lesiones

60

relacionadas con fuego en el 2004 se estimó en 1.1 por 100,000 personas, con la tasa más alta en el sudeste asiático y la más baja en las Américas.

5 El tratamiento tópico para las heridas o úlceras es más fácil de aplicar y tiene menos efectos secundarios en comparación con otras vías de administración. Además, los fármacos tópicos que tienen media vida más corta presentan un mejor perfil de seguridad que otros.

10 El clorhidrato de Esmolol es un bloqueador del receptor beta-1-adrenérgico de acción corta que se usa para el tratamiento o profilaxis de trastornos cardíacos en mamíferos. El clorhidrato de Esmolol posee la actividad selectiva de bloqueo beta-1-adrenérgico, sin embargo, en alta concentración bloquea además al receptor beta- 2-adrenérgico. A diferencia de los compuestos betabloqueadores convencionales, el clorhidrato de Esmolol contiene un grupo éster que conduce a su corta media vida única de nueve minutos.

15 La presencia de grupo éster en Esmolol lo hace propenso a la degradación debido a la hidrólisis. Esta propiedad del Esmolol representa el reto significativo en la generación de su formulación estable. Se encontró que el clorhidrato de Esmolol es estable alrededor de un pH de entre aproximadamente 4 y 6, y este normalmente se logra mediante la adición de tampones a la solución de Esmolol. Se informaron varias formulaciones de clorhidrato de Esmolol para la administración parenteral (US4857552, WO02/076446, US5017609, US6528450, US6310094,WO20908/147715). Se informó una formulación tópica de clorhidrato de Esmolol (WO 2008/093356). La presente invención proporciona una formulación dérmica tópica que es un gel polimérico termo-reversible adherente al tejido adecuado para la aplicación en las heridas crónicas.

Resumen de la invención

25 La presente invención se refiere a una nueva formulación tópica en gel, como se define en la reivindicación 1, así como un método para producir esta composición farmacéutica adecuada para el tratamiento de heridas crónicas, más específicamente, las úlceras del pie diabético, como se define en la reivindicación 6. La formulación tópica puede comprender el ingrediente farmacéutico activo (API) clorhidrato de metil-3-[4-(2-hidroxi-3-isopropilamino) propoxil] fenil propionato (clorhidrato de Esmolol), poloxámero 338, agua purificada, tampones tales como tampón de acetato, ácido clorhídrico para el ajuste del pH y un antimicrobiano de cloruro de benzalconio al 50%.

Descripción detallada de la invención

35 De acuerdo con esta descripción detallada, se aplican las siguientes abreviaturas y definiciones. Cabe señalar que tal como se usan en la presente, las formas singulares "un", "uno", "una", y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "la dosis" incluye la referencia a una o más dosis y equivalentes de ésta conocidos por los expertos en la técnica.

40 Por el término "sujeto" o "paciente", como se usa en la presente, se entiende que incluye un mamífero. El mamífero puede ser un canino, felino, primate, bovino, ovino, porcino, camélido, caprino, roedor, o de equino. Preferentemente el mamífero es un humano.

45 Las expresiones "portador farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refieren a cualquier compuesto o compuestos que se usa(n) en la formación de una parte de la formulación que se destina a actuar simplemente como un portador. El portador o excipiente farmacéuticamente aceptable es generalmente seguro, no tóxico, ni biológicamente ni de otra manera indeseable. Un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable como se usa en la presente incluye tanto uno como más de tal portador o excipiente.

50 La presente invención se encuentra generalmente en el campo de la entrega de fármacos controlada y particularmente en el área de la entrega directa de una nueva formulación tópica de clorhidrato de Esmolol en la superficie de las heridas crónicas. La presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de las heridas crónicas incluyendo úlceras del pie diabético, úlceras venosas, úlceras por presión y úlceras por quemaduras.

55 Las heridas crónicas se deben a diversas causas, tales como insuficiencia vascular y diabetes. Entre el sinnúmero de complicaciones causadas por la diabetes crónica, la úlcera del pie diabético (DFU) es una de las caídas más críticas y peligrosas para la vida, debido probablemente a su progresión en una sepsis como condición que conduce a la amputación y la muerte en última instancia.

60 La diabetes es la principal causa de amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores en todo el mundo y las úlceras del pie son el principal predictor de la futura amputación en los sujetos con diabetes. Incluso sin amputación, la DFU contribuye a una importante carga económica para la sociedad y perjudica la calidad de vida del individuo. El estándar de cuidado para el tratamiento de la úlcera del pie diabético requiere del ambiente húmedo de la herida. Esto se proporciona usualmente a través del uso de apósitos húmedos. Una composición dérmica tópica adecuada para el tratamiento de DFU requiere una fácil aplicación y adherencia a la superficie de la herida.

La etiología exacta de las úlceras venosas no es cierta, pero se cree que surgen cuando las válvulas venosas que existen para impedir el reflujo de la sangre no funcionan apropiadamente, causando que aumente la presión en las venas (Brem y otros, Am. J. Surg. 2004, 188 (1A Suppl): 1-8; Mustoe T., Am. J. Surg. 2004, 187 (5A): 65S-70S). El cuerpo necesita el gradiente de presión entre las arterias y venas para que el corazón bombee la sangre a través de las arterias y en las venas. Cuando existe hipertensión venosa, las arterias ya no tienen una presión significativamente mayor que las venas, la sangre no se bombea tan eficazmente dentro o fuera del área y se mezcla. La hipertensión venosa puede elastizar además las venas y permitir que las proteínas de la sangre se escapen hacia el espacio extravascular, aislando las moléculas de la matriz extracelular (ECM) y factores de crecimiento, lo que les impide ayudar a sanar la herida. Se acepta que las úlceras por presión son causadas por tres fuerzas de tejido diferentes:

- I. Presión, o la compresión de los tejidos
- II. Fuerza de corte, o una fuerza creada cuando la piel de un paciente permanece en un lugar cuando la fascia profunda y el músculo esquelético se deslizan hacia abajo con la gravedad
- III. Fricción o una fuerza que resiste el corte de la piel.

Las úlceras por presión son áreas de necrosis y ulceración donde los tejidos se comprimen entre las prominencias óseas y las superficies duras. Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, problemas de circulación, la inmovilización, la desnutrición, y la incontinenia. Estas lesiones se encuentran en el intervalo de gravedad clínica de la etapa I a la etapa IV. La etapa I de PUs se considera la menos severa clínicamente y consiste en que la piel intacta aparece rosada o roja en la luz ambiental y no se torna blanca (eritema no-blanqueable) cuando se aplica la presión manual. La etapa IV de PUs incluye un daño importante que se extiende a través de la piel y el músculo hasta el hueso. Aunque esta clasificación se usa en la práctica clínica, no se refiere necesariamente al origen de la lesión o la progresión temporal o cicatrización de la úlcera (no representa una escala ordinal). La gravedad se encuentra en el intervalo del eritema cutáneo no-blanqueable a la pérdida del espesor total de la piel con necrosis extensiva de los tejidos blandos. El tratamiento incluye la reducción de presión, evasión de fricción y fuerzas de cizallamiento, cuidado local, y a veces injertos de piel o aletas miocutáneas.

La composición farmacéutica de esta invención es un hidrogel y de ese modo proporciona un ambiente húmedo para la herida. La formulación está contenida en el tubo en una forma licuada y forma un gel uniforme tras la exposición en el sitio de la herida roto, fracturado. Por lo tanto, la formulación se adhiere a la zona de la herida para proporcionar el ingrediente farmacéutico activo (API). El gel es líquido a 4°C y sólido a la temperatura corporal y es fluido a 25°C. La composición farmacéutica de esta invención es de este modo una formulación tópica en gel que proporciona un ambiente húmedo, así como la adherencia de la herida.

La presente formulación proporciona un gel incoloro claro transparente, estable. Se sabe que el Esmolol es inestable debido a la presencia de un grupo éster. La hidrólisis de este grupo éster causa la degradación del fármaco (Rosenberg y otros, 1988, Pharma. Res., 5, 514-517). Por lo tanto, el intervalo de pH estable es entre 4 y 6, y un pH de alrededor de 5 es el pH óptimo para la más alta estabilidad. De acuerdo con ello, se encontró que un pH de 5 era óptimo para una formulación.

Los estudios de preformulación que incluyen el análisis físico-químico del clorhidrato de Esmolol y el estudio de solubilidad como se describió anteriormente se realizaron. La acidez/alcalinidad de una solución acuosa de la API a varias concentraciones se determinó también.

Debido a que cuando se administra el clorhidrato de Esmolol tiene una media vida farmacológica corta de 9 minutos, sólo se ha utilizado para condiciones agudas. Para que sea útil en condiciones crónicas como el tratamiento de las heridas crónicas, puede requerirse de la formulación tópica con altas concentraciones de clorhidrato de Esmolol.

Los estudios preclínicos para la cicatrización de heridas en ratas diabéticas sugieren que la concentración efectiva estaba en el intervalo de 10% a 20% (WO 2008/093356). Por lo tanto, en el desarrollo de la presente formulación, era importante seleccionar el agente gelificante adecuado que puede formar un gel estable con alta concentración de clorhidrato de Esmolol.

Varios agentes gelificantes conocidos en las composiciones farmacéuticas trataron de formular el gel estable con alta concentración (20% p/p) de clorhidrato de Esmolol. Sin embargo, la mayoría de los agentes gelificantes no pueden formar a esa alta concentración de ingrediente activo. Por ejemplo, los agentes gelificantes de varios grados y concentraciones explorados para la formulación fueron hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, almidón de papa y carragenina. Los geles ya sea no se formaron adecuadamente o fueron inestables incluso a temperatura ambiente. Sin embargo, sorprendentemente, el poloxámero 338 se encontró que era el agente gelificante adecuado que forma el gel estable a altas concentraciones de hidrocloreuro de Esmolol.

El poloxámero 338 es soluble en agua y forma el hidrogel en concentraciones apropiadas que pueden retener el agua en la formulación y proporcionar un ambiente húmedo a la herida. Una ventaja adicional de poloxámero 338 se

debe a su propiedad de tensioactivo o acción detergente que limpia la herida y permite el desbridamiento de los tejidos no viables.

5 Para estabilizar el pH de la formulación, se trataron después varios sistemas tampón, tales como tampón citrato y tampón acetato. La cantidad requerida de ácido cítrico para ajustar el pH fue más allá de lo que se permite por la base de datos de IIG, y se prefirió así el tampón de acetato. Los ensayos iniciales con tampón de acetato que contienen 0.03% de acetato sódico trihidrato mostraron reducción de los valores de pH en los 7 días de almacenamiento a 40°C/75% RH que indicaron que la actividad del tampón fue inadecuada. En ensayos adicionales la concentración se aumentó a 0.3% y el pH se ajustó a 5.0 usando ácido acético glacial. En el ensayo posterior, la concentración de ácido acético glacial se redujo a 0.0546% y el pH se ajustó a 5.0 por adición de ácido clorhídrico concentrado (0.0238%).

15 Para seleccionar un sistema conservante adecuado para la formulación, una combinación de metil y propil parabenos se ensayó, pero esto resultó en un cambio de color en el producto bajo condiciones de estrés. Un intento adicional se preparó además para incluir el alcohol bencílico en una concentración de 2.7% como conservante pero se observó la caída del pH cuando la composición se sometió a condiciones de estabilidad acelerada. El uso de la solución de benzalconio no mostró tales efectos adversos en la formulación, por lo tanto se finalizó su uso.

20 Los estudios de compatibilidad con los excipientes de fármacos se llevaron a cabo y lotes prometedores se sometieron a la prueba de esfuerzo, en forma de estudios de estabilidad a corto plazo en varios paquetes de hasta tres meses. Los estudios de degradación forzada y las pruebas de eficacia de conservación se llevaron a cabo también, y los resultados se encontraron que eran satisfactorios.

25 Usando los sistemas de tampón y conservante optimizados, los lotes de 14% y 20% de resistencia se tomaron también y encontraron que tenían propiedades fisicoquímicas aceptables.

Composición de la formulación en gel

30 La composición contiene clorhidrato de metil-3-[4-(2-hidroxi-3-isopropilamino) propoxi] fenil propionato (clorhidrato de Esmolol) como el API en una cantidad eficaz para curar úlceras del pie diabético. Además la composición contiene una matriz polimérica biocompatible que es adherente al tejido y biodegradable y tiene propiedades termo-reversibles. Adicionalmente, el cloruro de benzalconio se usa como un aditivo antimicrobiano y un tampón para reducir la degradación del clorhidrato de Esmolol.

35 La matriz polimérica presente en la formulación tópica consiste en Pluracare[®] F108NF que es el poloxámero 338. Los poloxámeros son copolímeros en bloque, disponibles en el comercio por ejemplo de la Corporación BASF bajo los nombres comerciales de Pluronic[®] y Lutrol[®]. Estos son copolímeros sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno. La función poloxámeros es como tensioactivos, emulsionantes, solubilizantes y estabilizantes en las preparaciones. Las formas físicas del poloxámero incluyen una forma de globulillos, molde sólido y pastillas. Tiene un olor suave de poliol y es de color blanco a crema. La fórmula molecular para el poloxámero 338 es $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a \text{H}$ con $a=141$ y $b=44$. El poloxámero 338 es soluble en agua y en concentración mayor que 25% se forma un gel. El poloxámero tiene la propiedad única de formar geles termo-reversibles en o por encima de 20°C. Estos geles son líquidos a temperatura de 2-8°C y se solidifican a temperatura ambiente (25-30°C).

45 El cloruro de benzalconio al 50% es un biocida usado en las preparaciones farmacéuticas antimicrobianas. Los compuestos de amonio cuaternario pertenecen a un grupo de sales de amonio en los que los radicales orgánicos se han sustituido en los cuatro hidrógenos del catión de amonio original. Tienen un átomo de nitrógeno central que se une a cuatro radicales orgánicos y un radical ácido. Los radicales orgánicos pueden ser alquilo, arilo, o aralquilo, y el nitrógeno pueden ser parte de un sistema de anillo. Se preparan mediante el tratamiento de una amina con un agente alquilante. Ellos muestran una variedad de propiedades físicas, químicas y biológicas y la mayoría de los compuestos son solubles en agua y electrolitos fuertes. Tales compuestos incluyen cloruro de benzalconio y cloruro de benzaltonio entre otros. Ellos tienen propiedades tensioactivos y para alterar los procesos celulares de los microorganismos. La adición de cloruro de benzalconio a la composición impide el crecimiento de microbios.

55 Los tampones de acetato y citrato se pueden usar para estabilizar la degradación del clorhidrato de Esmolol. El tampón de acetato puede incluir acetato sódico trihidrato y ácido acético glacial. El tampón de citrato puede incluir citrato sódico dihidrato y ácido cítrico. El clorhidrato de Esmolol exhibe estabilidad y reduce la degradación a pH entre 4 y 6. Por lo tanto, se requiere que el pH de la composición de la formulación tópica en gel sea aproximadamente pH 5.0, el cual se alcanza por adición de ácido clorhídrico a la formulación.

60 El agente farmacéutico activo en la presente invención es clorhidrato de Esmolol. La presente formulación proporciona clorhidrato de Esmolol en el intervalo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 50% como el ingrediente farmacéutico activo. Las concentraciones más preferidas de clorhidrato de Esmolol están en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%. Las concentraciones más preferidas de clorhidrato de Esmolol de cicatrización de la herida diabética están en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%.

65

El excipiente poloxámero 338 usado en la presente composición está presente en el intervalo de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%. La concentración preferida de poloxámero 338 está en el intervalo de aproximadamente 25% a aproximadamente 40% para alcanzar el gel termoreversible. La concentración más preferida de poloxámero 338 está en el intervalo de aproximadamente 27% a aproximadamente 30%.

El cloruro de benzalconio al 50% usado en la presente composición está en el intervalo de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1.0%. La concentración preferida de cloruro de benzalconio al 50% usado en la presente composición está en el intervalo de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.3%. La concentración más preferida de cloruro de benzalconio al 50% usado en la presente composición está en el intervalo de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 0.3%.

Los tampones de acetato y citrato se pueden usar en la composición para estabilizar la degradación del clorhidrato de Esmolol. El tampón de acetato se prefiere sobre el tampón de citrato, debido a que la cantidad de ácido cítrico requerido para estabilizar el pH a 5.0 fue por encima de los límites permitidos. El tampón de acetato usado en la presente composición tiene acetato sódico trihidrato en el intervalo de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.4%, mientras que el ácido acético glacial está en el intervalo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1%. La concentración preferida de acetato sódico trihidrato está en el intervalo de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.3%, mientras que el ácido acético glacial está en el intervalo de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.07% en el tampón de acetato. La concentración más preferida de acetato sódico trihidrato está en el intervalo de aproximadamente 0.27% a aproximadamente 0.29%, mientras que el ácido acético glacial está en el intervalo de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.06% en el tampón de acetato.

Debido a que poloxámero 338 añadido en la composición tiene un pH básico de alrededor de 6.5, se añade ácido clorhídrico para ajustar el pH al de la formulación entre 4 y 6. El ácido clorhídrico añadido en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.1%. La concentración preferida de ácido clorhídrico añadido en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.08%. La concentración más preferida de ácido clorhídrico añadido en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.06%.

La formulación dérmica tópica en gel descrita anteriormente se entrega por vía tópica en el sitio de la herida o úlcera con la composición de gel a través de un tubo, tales como aluminio, HDPE o tubos laminados. Los datos de estabilidad obtenidos en diferentes contenedores sugieren que el contenedor de máxima preferencia es el tubo de aluminio plegable laqueado.

La formulación en el intervalo de 10% a 20% de clorhidrato de Esmolol se debe aplicar una o dos veces al día sobre la superficie de la herida lo suficiente para cubrir completamente el área de la herida. La cantidad de formulación que se aplica sobre la herida o úlcera depende del tamaño de la herida; sin embargo la aplicación de 0.04-0.1 ml de formulación por cm² de herida resultó ser la dosis eficaz para la cicatrización. La formulación en gel puede proporcionar además un ambiente húmedo a todas heridas crónicas y para heridas de exudación, esta puede absorber los exudados y proporcionar un ambiente limpio. La acción anti-nociceptiva del Esmolol (Tanahashi y otros, Eur J Anaesthesiol. 2009 26:196-200) proporciona una ventaja adicional de la aplicación de la formulación en las heridas por quemaduras.

Ejemplo 1

El presente ejemplo proporciona una nueva formulación tópica en gel de API para el tratamiento de heridas diabéticas, más específicamente úlceras del pie diabético. La composición comprende el API, clorhidrato de metil-3-[4-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxi] fenilpropionato (clorhidrato de Esmolol), un excipiente Pluracare[®] F108NF (Pluronic F108NF Prill Poloxamer 338 de BASF), agua purificada, tampón de acetato, ácido clorhídrico y cloruro de benzalconio al 50%. Los detalles de las formulaciones al 14% y 20% se dan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Composición del gel API al 14%

Ingredientes	Composición		Función
	Cantidad (mg/g)	Porcentaje	
Clorhidrato de Esmolol	140.0	14.0	Ingrediente activo principal
50% cloruro de benzalconio	2.60	0.26	Antimicrobiano y conservante
Pluronic F108NF poloxámero 338 (Pluracare [®] F108NF)	300.0	30.0	Agente gelificante termoreversible

Ingredientes	Composición		Función
	Cantidad (mg/g)	Porcentaje	
Ácido acético glacial	0.546	0.0546	Componente tampón
Acetato sódico trihidrato	2.80	0.280	Componente tampón
Ácido clorhídrico concentrado	0.552	0.0552	Agente de ajuste del pH
Agua	553.502	55.3502	Vehículo

Tabla 2: Composición del gel API al 20%

Ingredientes	Composición		Función
	Cantidad (mg/g)	Porcentaje	
Clorhidrato de Esmolol	200.0	20.0	Ingrediente activo principal
50% cloruro de benzalconio	2.60	0.26	Antimicrobiano y conservante
Pluronic F108NF poloxámero 338 (Pluracare® F108NF)	300.0	30.0	Agente gelificante termoreversible
Ácido acético glacial	0.546	0.0546	Componente tampón
Acetato sódico trihidrato	2.80	0.280	Componente tampón
Ácido clorhídrico concentrado	0.238	0.0238	Agente de ajuste del pH
Agua	493.816	49.3816	Vehículo

Ejemplo 2

5

Procedimiento para la preparación del gel

En primer lugar, el agua purificada se colocó en un recipiente de mezcla. Aproximadamente el 5% de la cantidad total de agua se fijó a un lado para el enjuague. La solución de cloruro de benzalconio (50%) se añadió al recipiente de mezcla con agitación. El contenedor de cloruro de benzalconio se enjuagó con agua purificada y añadió al recipiente de mezcla. El acetato sódico trihidrato se añadió al recipiente de mezcla con agitación, y se agitó bien hasta que se disuelva completamente. El ácido acético glacial se añadió al recipiente de mezcla con agitación. El contenedor se enjuagó con agua purificada y se añadió al recipiente de mezcla. El ácido clorhídrico concentrado se añadió al recipiente de mezcla con agitación. El contenedor se enjuagó con el agua purificada restante y se añadió al recipiente de mezcla. La solución se dejó enfriar a aproximadamente 8-10°C y el poloxámero 338 se añadió después con agitación. La agitación se continuó hasta que se formó una solución uniforme. El clorhidrato de Esmolol se añadió al recipiente de mezcla con agitación, y la agitación se continuó hasta que se disuelva completamente y se formó una solución uniforme y homogénea. El gel se almacenó a aproximadamente 5°-10°C durante la desaireación completa, y hasta que la formulación formó un gel transparente e incoloro, libre de grumos. El gel se dejó alcanzar la temperatura ambiente. El gel preparado según anteriormente se introdujo en tubos de aluminio plegables y laqueados de 30 g.

Ejemplo 3

Los geles tópicos de clorhidrato de Esmolol al 14% y 20% preparados según el Ejemplo 1 y Ejemplo 2 se sometieron a la prueba de estabilidad. Las Tablas 3 y 4 muestran las condiciones usadas para la prueba de estabilidad, el cambio de pH de la composición y ensayo de clorhidrato de Esmolol en intervalos de tiempo definidos.

Tabla 3: Estabilidad del gel tópico de clorhidrato de Esmolol al 14%

Condición	Prueba	Inicial	1 mes	2 meses	3 mes	6 mes
25°C ± 2°C y 60% RH ± 5% RH						
	pH como es (25°C ± 2°C)	5.11	4.93	5.00	5.03	4.80

ES 2 443 159 T3

Condición	Prueba	Inicial	1 mes	2 meses	3 mes	6 mes
40°C ± 2°C y 75% RH ± 5% RH	Ensayo de Esmolol HCl	99.33 %	99.96 %	99.58 %	99.44 %	97.22 %
	pH como es (25°C ± 2°C)	5.11	4.82	4.85	4.81	4.50
	Ensayo de Esmolol HCl	99.33 %	100.0 %	99.04 %	98.13 %	91.56 %

Tabla 4: Estabilidad del gel tópico de clorhidrato de Esmolol al 20%

Condición	Prueba	Inicial	1 mes	2 meses	3 mes	6 mes
25°C ± 2°C y 60% RH ± 5% RH						
	pH como es (25°C ± 2°C)	5.17	5.10	5.04	5.02	4.79
	Ensayo de Esmolol HCl	100.39 %	99.96 %	99.47 %	99.61 %	97.34 %
40°C ± 2°C y 75% RH ± 5% RH						
	pH como es (25°C ± 2°C)	5.17	4.93	4.85	4.78	4.56
	Ensayo de Esmolol HCl	100.39 %	99.91 %	98.40 %	98.26 %	92.17 %

REIVINDICACIONES

1. Una formulación tópica en gel para el tratamiento de heridas crónicas que comprende:
- 5 a. de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de clorhidrato de metil-3-[4-(2-hidroxi-3-isopropilamino)propoxi] fenilpropionato (clorhidrato de Esmolol);
 b. de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% de poloxámero 338;
 c. de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.3% de cloruro de benzalconio al 50%;
 d. de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.3% de acetato sódico trihidrato;
 10 e. de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.07% de ácido acético glacial;
 f. de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 0.08% de ácido clorhídrico concentrado;
 g. de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% de agua purificada; y
- en donde la formulación tiene un pH entre 4.0 a 6.0 y tiene propiedad termoreversible y se empaca en un
 15 contenedor adecuado
2. La formulación de la reivindicación 1, que comprende:
- 20 a. 14% de clorhidrato de Esmolol;
 b. 0.26% de cloruro de benzalconio al 50%;
 c. 30.0% de poloxámero 338;
 d. 0.0546% de ácido acético glacial;
 e. 0.28% de acetato sódico trihidrato;
 f. 0.0552% de ácido clorhídrico; y
 g. 55.3502% de agua.
- 25 3. La formulación de la reivindicación 1, que comprende:
- 30 a. 20% de clorhidrato de Esmolol;
 b. 0.26% de cloruro de benzalconio al 50%;
 c. 30.0% de poloxámero 338;
 d. 0.0546% de ácido acético glacial;
 e. 0.28% de acetato sódico trihidrato;
 f. 0.0238% de ácido clorhídrico; y
- 35 4. La formulación de la reivindicación 1, en donde las heridas crónicas se seleccionan del grupo que consiste de las úlceras del pie diabético, úlceras venosas, úlceras por presión y heridas por quemaduras.
- 40 5. La formulación de la reivindicación 1, en donde el contenedor adecuado es un tubo, botella o dispositivo de atomización.
6. El método de preparación de una formulación tópica en gel clara y termoreversible como reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para el tratamiento de heridas crónicas que comprende las etapas de:
- 45 1) añadir la solución de cloruro de benzalconio (50 %) a la cantidad requerida de agua en el recipiente de mezcla con agitación para formar la parte I;
 2) añadir el acetato sódico trihidrato a la parte I en el recipiente de mezcla con agitación hasta que se disuelva completamente para formar parte II;
 3) añadir el ácido acético glacial a la parte II en el recipiente de mezcla con agitación para formar la parte III;
 50 4) añadir el ácido clorhídrico a la parte III en el recipiente de mezcla con agitación para formar la parte IV;
 5) dejar enfriar la solución de la parte IV a aproximadamente 8-10°C y añadir el poloxámero 338 con agitación y continuar agitando para formar una solución uniforme que forma la parte V;
 6) añadir el clorhidrato de Esmolol a la parte V en el recipiente de mezcla con agitación, y continuar agitando hasta que se disuelva completamente y se forma una solución uniforme y homogénea.
- 55