

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 570**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2010 E 10177380 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2298280**

54 Título: **Gel que comprende una combinación de flurbiprofeno y relajante muscular**

30 Prioridad:

18.09.2009 TR 200907179

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

19.02.2014

73 Titular/es:

**SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM
ŞİRKETİ (100.0%)
İstinye Mah., Balabandere Cad. No:14
34460 Sarıyer/İstanbul , TR**

72 Inventor/es:

**ÇAKIR, FATİH;
TÜRKYILMAZ, ALI y
CIFTER, ÜMIT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 443 570 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).

DESCRIPCION

Gel que comprende una combinación de flurbiprofeno y relajante muscular

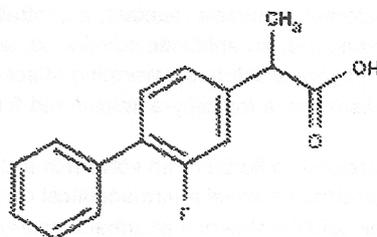
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas combinaciones farmacéuticas de flurbiprofeno o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo y thicolchicósido o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, así como de mentol, con actividades antiinflamatorias, analgésicas, y miorelajantes.

La presente invención se refiere más particularmente a combinaciones farmacéuticas de flurbiprofeno, thicolchicósido y mentol, en la forma de geles tópicos con actividades antiinflamatorias, analgésicas y miorelajantes. La proporción de penetración percutánea de dicha composición está potenciada con los productos auxiliares que contiene.

10 Antecedentes de la invención

El flurbiprofeno es un derivado del ácido propiónico, también conocido como NSAID (fármaco antiinflamatorio no esteroideo), que posee actividades analgésicas y antiinflamatorias. Su estructura química se ilustra con la Fórmula 1 mostrada a continuación:



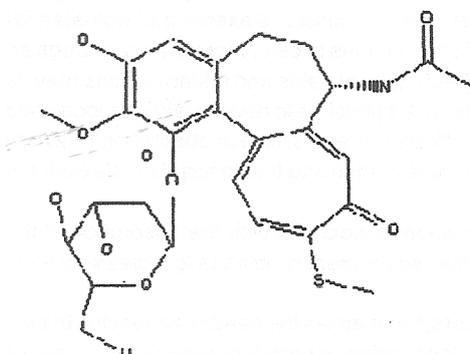
15

Fórmula 1

El flurbiprofeno se usa para aliviar el dolor en el sistema músculo-esquelético y trastornos de articulaciones tales como espondilitis anquilosante, osteoartritis y artritis reumatoide, en lesiones de tejidos blandos tales como distensiones y esguinces, en casos post-operativos, y en la menstruación y migraña dolorosa y severa. El flurbiprofeno se usa además como una pastilla en la mejora sintomática de la faringitis.

20 El flurbiprofeno sódico se usa para la prevención de la miosis intra-operativa, así como en venas oftálmicas para controlar la inflamación de la capa anterior del ojo después de cirugía. El flurbiprofeno se administra mediante inyección intravenosa en caso de dolores severos en algunos países.

El thicolchicósido es un miorelajante, con la estructura siguiente ilustrada en la Fórmula 2.



25

Fórmula 2

Este glicósido natural relajante muscular tiene efectos antiinflamatorios y analgésicos. El thicolchicósido ejerce el efecto miorelajante mediante la activación de los receptores GABA y glicina al nivel espinal.

- Los relajantes musculares reducen también el tono muscular y se usan en el tratamiento de espasmos y contracturas musculares. El espasmo muscular es uno de los factores principales responsables de dolores crónicos; además de patologías ortopédicas degenerativas e inflamatorias reumáticas, define igualmente diversas patologías del sistema locomotor; cuando afecta a las articulaciones, no solamente causa dolor, sino también induce a la rigidez, la cual reduce la movilidad y flexibilidad de las articulaciones en el sitio afectado.
- Los relajantes musculares se usan en lesiones del sistema neuromuscular y músculo-esquelético. Existen dos tipos principales de relajantes musculares: relajantes musculares que actúan centralmente y relajantes musculares que actúan directamente.
- Los relajantes musculares que actúan centralmente típicamente actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) de una manera selectiva y fundamentalmente se usan para aliviar los espasmos musculares dolorosos y las distensiones que ocurren durante las lesiones del sistema músculo-esquelético y neuromuscular. Los mecanismos de acción de los mismos están asociados con las causas de actividades que suprimen el SNC. De acuerdo con ello, los relajantes musculares y las moléculas antiespasmódicas constituyen un tema de objeto que es aún clínicamente significativo.
- Recientemente, se ha informado que la actividad del thicolchicósido estaba basada en su capacidad de interactuar con receptores de glicina sensibles a la estricnina y, en consecuencia, los compuestos con actividades glicinomiméticas han sido introducidos para uso en campos reumatológico-ortopédicos como relajantes musculares.
- La investigación de la literatura de patente puede dar como resultado diversas patentes, las cuales se refieren al flurbiprofeno y thicolchicósido.
- La Solicitud WO 98/52545 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de flurbiprofeno con una cantidad eficaz terapéuticamente de uno o más ingredientes activos seleccionados entre una antihistamina, un supresor de la tos, un descongestivo, un expectorante, un relajante muscular, un analgésico que actúa centralmente, un anestésico local, un compuesto antibacteriano, un compuesto antivírico, un compuesto antibiótico, un compuesto antifúngico, minerales y vitaminas y/o una cantidad enmascarante del quemazón de un agente que tiene un efecto de calentamiento sobre la mucosa de la garganta.
- La Patente de EE.UU. 05807568 divulga una formulación administrada tópicamente que comprende flurbiprofeno como el agente activo.
- La Patente WO 9523596 divulga un disolvente de flurbiprofeno en un alcohol de C₂₋₄.
- La Patente FR 2 725 134 divulga una nueva composición farmacéutica que contiene ibuprofeno o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo y thicolchicósido o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo en una proporción que varía desde 1:50 hasta 1:200. De acuerdo con dicha invención, dicha composición farmacéutica es útil en el tratamiento de síndromes musculares dolorosos y más específicamente en el tratamiento de lumbagos.
- La Patente EP 0 837 684 divulga composiciones farmacéuticas que contienen, en forma sólida, una sal diclofenaco y thicolchicósido, combinado con al menos un vehículo aceptable farmacéuticamente, para uso en terapia.
- Morimoto y otros, "Effect of I-Menthol-Ethanol-Water System on the Systemic Absorption of Flurbiprofen after Repeated Topical Applications in Rabbits", *Biological & Pharmaceutical Bulletin of Japan*, vol. 23, no. 10, 1 de Octubre de 2000, divulga un gel que comprende flurbiprofeno y mentol, en el que la cantidad de mentol es el 3% del peso total de la composición. El documento divulga igualmente la formulación de gel y el procedimiento de fabricación del mismo.
- El Documento EP 1992333 A1 describe una composición farmacéutica que comprende flurbiprofeno o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo en combinación con tizanidina o thicolchicósido con actividad antiinflamatoria, analgésica y miorelajante, administrada oral, parenteral, intramuscular y tópicamente en forma de comprimido, cápsula, preparación inyectable, suspensión, jarabe, sobres, ungüento, crema o gel. Dichas composiciones farmacéuticas que comprenden flurbiprofeno y thicolchicósido, las cuales pueden presentarse en la forma de ungüentos, cremas y geles y administradas tópicamente, se dice que dichas composiciones tienen un efecto analgésico aditivo y actividades miorelajantes.
- No se ha desarrollado hasta la fecha ningún gel farmacéutico que comprenda una combinación de thicolchicósido, flurbiprofeno y mentol. Incluso si en la práctica se han usado conjuntamente relajantes musculares y fármacos inflamatorios no esteroideos, este hecho requiere que los pacientes tomen más de un fármaco y causa dificultades relacionadas con la aplicación.
- El uso de flurbiprofeno en el tratamiento de dolores locales e inflamaciones puede causar un problema especialmente para aquellos que tienen trastornos del sistema gastrointestinal. Es posible desarrollar diversas formas tópicas administrables localmente de flurbiprofeno, con el fin de evitar los efectos secundarios sistémicos del mismo. No obstante, la proporción de absorción de la piel del producto relevante a usar en aplicaciones tópicas, es absolutamente

significativa. La potenciación de la proporción de absorción proporciona tanto la facilidad de aplicación como el incremento de la eficacia de la molécula.

5 Incluso si no existe ningún problema asociado con la absorción de thicolchicósido, que es el otro ingrediente activo usado en la formulación, la exigencia es obvia para incrementar la proporción de absorción particularmente durante situaciones agudas.

Particularmente en trastornos agudos, surge la necesidad de potenciar la proporción de absorción en el sitio de administración.

En los casos durante los cuales los dolores locales asociados con lesiones en eventos deportivos han de ser urgentemente aliviados, se hace necesario aplicar anestesia local en el sitio adecuado.

10 Como resultado de ello, los inconvenientes anteriormente mencionados requieren una novedad en la técnica de las combinaciones farmacéuticas con actividades antiinflamatorias, analgésicas y miorelajantes.

Objeto y breve descripción de la invención

15 La presente invención se refiere a una combinación fácilmente aplicable de flurbiprofeno, thicolchicósido y mentol, que elimina todos los problemas anteriormente mencionados y aporta ventajas adicionales a la técnica anterior adecuada.

De acuerdo con ello, el objeto principal de la presente invención es obtener una formulación de gel estable de flurbiprofeno, thicolchicósido y mentol con actividades antiinflamatorias, analgésicas y miorelajantes.

Otro objeto de la presente invención es incrementar la proporción de penetración percutánea, acortando, de esta forma, el periodo de tiempo en el cual los agentes activos ejercen su efecto.

20 Un objeto adicional de la presente invención es obtener una formulación con efecto anestésico local, estimulando con el mentol usado en dicha combinación los receptores mediante los cuales se percibe la sensación de frío.

De acuerdo con ello, de acuerdo con la invención, se ha desarrollado un gel farmacéutico tópico para lograr todos los objetivos mencionados anteriormente y los cuales surgen de la descripción detallada siguiente.

25 De acuerdo con la presente invención, dicha novedad se logra con flurbiprofeno o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, thicolchicósido o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, conjuntamente con mentol, en el que la cantidad de mentol constituye 0,05 a 10%, preferiblemente 0,1 a 5%, y más preferiblemente 0,25 a 3% del peso total de la composición, comprendiendo la formulación además carbómero y trietanolamina.

30 De acuerdo con una realización preferida, la presente invención contiene polisorbato como un potenciador de penetración percutánea. La cantidad de polisorbato es 0,05 a 5%, preferiblemente 0,10 a 4%, y más preferiblemente 0,25 a 3% del peso total de la composición.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención contiene alcohol etílico como un potenciador de penetración percutánea y como un disolvente. La cantidad de alcohol etílico constituye 0,05 a 40%, preferiblemente 0,10 a 25%, y más preferiblemente 0,25 a 20% del peso total de la composición.

35 De acuerdo con la presente invención, el carbómero y la trietanolamina se usan como potenciadores de la viscosidad y la gelificación.

En otra realización preferida, de acuerdo con la presente invención, se usa polietileno glicol como un disolvente.

40 En una realización adicional preferida, de acuerdo con la presente invención, la cantidad de flurbiprofeno constituye 0,10 a 10%, preferiblemente 0,10 a 8%, y más preferiblemente 0,25 a 6% del peso total de la composición, en tanto que la cantidad de thicolchicósido constituye 0,05 a 7%, preferiblemente 0,10 a 6%, y más preferiblemente 0,15 a 5% del peso total de la composición.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación del gel farmacéutico de acuerdo con la presente invención, comprendiendo este procedimiento las etapas de

- a. adición de carbómero en agua e hinchamiento de esta mezcla bajo agitación, con el fin de proporcionar la primera mezcla,
- 45 b. adición y disolución de flurbiprofeno en alcohol en un recipiente separado y, a continuación, adición de mentol previamente disuelto en alcohol en esta mezcla, con el fin de proporcionar la segunda mezcla,
- c. disolución de thicolchicósido en polietileno glicol y adición de esta mezcla en la segunda mezcla y, a continuación, adición de polisorbato en la mezcla resultante, con el fin de proporcionar la tercera mezcla,
- d. adición de la tercera mezcla en la primera mezcla bajo agitación; y

e. adición de trietanolamina en la mezcla final resultante y, a continuación, gelificación y agitación de esta mezcla con la adición de agua en ella.

En una realización adicional preferida de la presente invención, dicho gel farmacéutico contiene únicamente los siguientes ingredientes:

- 5 a. flurbiprofeno de 0,10 a 10% en peso
- b. thicolchicósido de 0,10 a 5% en peso
- c. mentol de 0,05 a 10% en peso
- d. carbómero de 0,10 a 4% en peso
- e. polietileno glicol de 2 a 50% en peso
- 10 f. trietanolamina de 0,10 a 5% en peso
- g. polisorbato de 0,10 a 15% en peso
- h. alcohol etílico de 2 a 50% en peso
- i. agua purificada de 30 a 60% en peso.

Descripción detallada de la invención

15 **Ejemplo**

<u>Contenido</u>	<u>Cantidad (%) (p/p)</u>
Flurbiprofeno	5,0
Thicolchicósido	0,25
Mentol	2,50
Carbómero 940	1,50
Polietileno glicol 400	10,00
Trietanolamina	0,15
Polisorbsto 80	2,0
Alcohol etílico	20,0
Agua purificada	58,60

20 El Carbómero 940 se agregó en agua bajo agitación y la mezcla se hinchó manteniéndola en agitación. De esta forma, se obtuvo la primera mezcla. El flurbiprofeno se disolvió en un recipiente separado y, a esta mezcla, se agregó mentol previamente disuelto en alcohol. De esta forma, se obtuvo la segunda mezcla. A continuación, se disolvió el thicolchicósido en propileno glicol y se agregó a la segunda mezcla; a continuación, se agregó polisorbato a la misma, con el fin de obtener la tercera mezcla. La tercera mezcla obtenida se agregó a la primera mezcla bajo agitación. A la mezcla final resultante se agregó trietanolamina y, de esta forma, se logró un estado gelificado y el procedimiento se completó con la adición de agua a la misma.

25 Con la formulación obtenida de acuerdo con la presente invención, se obtiene de manera sorprendente una nueva formulación con actividades antiinflamatorias, analgésicas y miorelajantes, la cual es rápidamente absorbida y proporciona efecto anestésico local.

30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden comprender igualmente uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente. Dichos excipientes aceptables farmacéuticamente adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes formadores de geles, potenciadores de la viscosidad, agentes tensioactivos, potenciadores de la penetración, agentes quelantes, conservantes, antioxidantes, agentes enmascaradores del olor, disolventes, etc., y mezclas de los mismos.

El mentol usado en la formulación incrementa tanto la penetración percutánea como proporciona efecto anestésico en el sitio de administración como un resultado de la estimulación de los receptores, mediante lo cual se percibe sensación de frío. Este efecto desarrolla también el alivio mental y psicológico del sujeto. Cualquiera de los olores no

deseados probablemente producidos es también eliminado de esta forma. Depende del porcentaje, el cual es de 0,05 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 5%, y más preferiblemente de 0,25 a 3% del peso total de la composición.

5 El Polisorbato 80, usado como el agente tensioactivo, así como solo o como una mezcla de dimetil sulfóxido, alcohol etílico y/o polisorbato, usado como el potenciador de la penetración percutánea, eleva la proporción de absorción de la composición, acortando substancialmente, de esta forma, el proceso de terapia. La cantidad de dicho potenciador de la penetración percutánea constituye 0,05 a 5%, preferiblemente 0,1 a 4%, y más preferiblemente 0,25 a 3% del peso total de la composición. El alcohol etílico se usa igualmente como un conservante microbiológico.

Como potenciadores de la viscosidad y la gelificación, se usa una mezcla de carbómero y trietanolamina.

10 De acuerdo con lo anterior, se proporcionan combinaciones farmacéuticas tópicas, que comprenden flurbiprofeno o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, thiocolchicosido o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y cantidad específica de mentol, en la forma de suspensiones, ungüentos, crema, o geles con actividades anti-inflamatorias, analgésicas y miorelajantes.

15 Por esta razón, la presente invención puede usarse para el tratamiento de osteoartritis, dolor asociado con traumas de tejidos que surgen posteriores a la cirugía de osteoartritis, artritis psoriática, artritis reumatoide, mialgia, dolor óseo, dolor, artralgia, espasmos musculares, traumas de tejidos blandos, lumbago, dolor de espalda, ciática, espondilitis anquilosante, y tortícolis.

20 Los agentes de formación de geles adecuados son el Carbómero 940, Carbómero 941, gelatina, copolímero de carbómero, monoestearato de aluminio, dextrina, silicato de aluminio y magnesio, dióxido de silicio, alginato sódico, trietanolamina, alcohol polivinílico, pectina, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa y mezclas de los mismos. Los agentes formadores de geles los más preferidos son Carbómero 940 y trietanolamina.

Los agentes tensioactivos y potenciadores de la penetración percutánea convenientes incluyen, pero sin restringirse a ellos, etanol, mentol, dimetil sulfóxido, dietanolamina, monoestearato de glicerilo, ácido oleico, lauril sulfato sódico, propileno glicol, succinato de polietileno glicol, Polisorbato 20, Polisorbato 40 Polisorbato 60, Polisorbato 80, etc., y mezclas de los mismos. Entre estos los más preferidos son uno o una mezcla de Polisorbato 80, etanol y/o mentol.

25 La presente invención se ha divulgado por este medio con referencia a una realización a modo de ejemplo dada anteriormente. Aunque esta realización a modo de ejemplo no restringe el objeto de la presente invención, esta debe evaluarse a la luz de la descripción detallada anterior.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un gel farmacéutico tópico que comprende flurbiprofeno o una sal aceptable farmacéuticamente de flurbiprofeno, thicolchicósido o una sal aceptable farmacéuticamente de thicolchicósido y mentol, en el que la cantidad de mentol es de 0,05 a 10% del peso total de la composición, preferiblemente de 0,1 a 5% del peso total de la composición, y más preferiblemente de 0,25 a 3% del peso total de la composición, comprendiendo la formulación además carbómero y trietanolamina.
- 2.** El gel farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende polisorbato como un potenciador de la penetración percutánea.
- 10 **3.** El gel farmacéutico de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que la cantidad de polisorbato es de 0,05 a 5% del peso total de la composición, preferiblemente de 0,10 a 4% del peso total de la composición, y más preferiblemente de 0,25 a 3% del peso total de la composición.
- 4.** El gel farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende alcohol etílico como un potenciador de la penetración percutánea y disolvente.
- 15 **5.** El gel farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad de alcohol etílico constituye del 0,05 al 40% del peso total de la composición, preferiblemente del 0,10 al 25% del peso total de la composición, y más preferiblemente del 0,25 al 20% del peso total de la composición.
- 6.** El gel farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende polietileno glicol como un disolvente.
- 20 **7.** El gel farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la cantidad de flurbiprofeno constituye del 0,10 al 10%, preferiblemente del 0,10 al 8%, y más preferiblemente del 0,25 al 6% del peso total de la composición, en tanto que la cantidad de thicolchicósido constituye del 0,05 al 7%, preferiblemente del 0,10 al 6%, y más preferiblemente del 0,15 al 5% del peso total de la composición.
- 8.** El procedimiento de preparación de un gel farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de
- 25 a. adición de carbómero en agua e hinchamiento de esta mezcla bajo agitación, con el fin de proporcionar la primera mezcla,
- b. adición y disolución de flurbiprofeno en alcohol en un recipiente separado y, a continuación, adición de mentol, previamente disuelto en alcohol, en esta mezcla, con el fin de proporcionar la segunda mezcla,
- 30 c. disolución de thicolchicósido en polietileno glicol y adición de esta mezcla en la segunda mezcla y, a continuación, adición de polisorbato en la mezcla resultante, con el fin de proporcionar la tercera mezcla,
- d. adición de la tercera mezcla en la primera mezcla bajo agitación, y
- e. adición de trietanolamina en la mezcla final resultante y, a continuación, gelificación y agitación de esta mezcla con la adición de agua en la misma.
- 35 **9.** El gel farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que consiste en,
- a. flurbiprofeno de 0,10 a 10% en peso
- b. thicolchicósido de 0,10 a 5% en peso
- 40 c. mentol de 0,05 a 10% en peso
- d. carbómero de 0,10 a 4% en peso
- e. polietileno glicol de 2 a 50% en peso
- f. trietanolamina de 0,10 a 5% en peso
- g. polisorbato de 0,10 a 15% en peso
- 45 h. alcohol etílico de 2 a 50% en peso
- i. agua purificada de 30 a 60% en peso.
- 10.** La combinación de gel farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en la prevención o tratamiento de osteoartritis, dolor asociado con trauma de tejidos que surgen posteriores a la cirugía de osteoartritis, artritis psoriática, artritis reumatoide, mialgia, dolor óseo, dolor, artralgia, espasmos musculares, traumas de tejidos blandos, lumbago, dolor de espalda, ciática, espondilitis anquilosante, y torticolis, en mamíferos, pero particularmente en seres humanos.
- 50