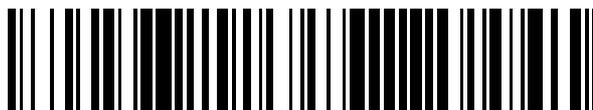


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 367**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2007 E 07734379 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2019666**

54 Título: **Preparaciones farmacéuticas para uso transdérmico**

30 Prioridad:

26.04.2006 IT BO20060313

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

23.06.2014

73 Titular/es:

**ALMA MATER STUDIORUM -UNIVERSITA' DI
BOLOGNA (100.0%)
VIA ZAMBONI, 33
40126 BOLOGNA, IT**

72 Inventor/es:

**CAVALLARI, CRISTINA;
LUPPI, BARBARA;
DI PIETRA, ANNA MARIA y
RODRIGUEZ, LORENZO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 470 367 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

Preparaciones farmacéuticas para uso transdérmico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una formulación para uso transdérmico que comprende un emulgel, tiocolchicósido y un compuesto sustancialmente lipófilo, que tiene una actividad farmacológica, que está seleccionado del grupo que consiste en: ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y sulindaco.

Además, la presente invención se refiere a una formulación para uso transdérmico que comprende tiocolchicósido, ibuprofeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para uso transdérmico.

10 Las formulaciones reivindicadas en la presente memoria se usan como productos farmacéuticos en el tratamiento de dolor y/o inflamación.

Técnica anterior

Normalmente, en la mayoría de los casos, las medicinas se administran por vía oral o por las vías parenteral o transdérmica.

15 La administración parenteral de medicinas puede implicar la contaminación de tejidos internos con sustancias extrañas o bacterias.

La administración de muchas medicinas por vía oral es algunas veces imposible o no deseable, ya que algunas medicinas pueden descomponerse, ser insuficientemente absorbidas o dañadas en el tubo gastrointestinal. Además, el mantenimiento de concentraciones hemáticas constantes y óptimas de las medicinas administradas por vía oral es frecuentemente difícilmente obtenible.

20 La administración transdérmica de medicinas puede usarse para conseguir una acción local, además de una sistémica; la acción sistémica se determina por la absorción en la circulación sanguínea de las medicinas.

25 Aunque la administración tópica de medicinas no implica todos los inconvenientes de las administraciones oral y parenteral, relativamente pocas medicinas se administran por la vía transdérmica. Esto es principalmente debido al hecho de que la piel tiene una impermeabilidad que no permite que muchas medicinas alcancen el nivel subcutáneo en cantidad suficiente.

De los argumentos anteriormente mencionados también puede deducirse que todavía hay una necesidad notable de poner a disposición nuevas formulaciones para uso transdérmico que puedan vencer, al menos en parte, los inconvenientes anteriormente mencionados, que sean fáciles y baratas de implementar y que permitan la penetración al nivel subcutáneo de medicinas relativamente difíciles de permear en el estrato córneo.

30 El documento US6399093 desvela una combinación de colchicina y etodolaco en una composición de gel tópico. La combinación transdérmica de colchicina e ibuprofeno también se desvela, pero no en forma de un gel tópico. Las combinaciones tópicas se usan para el tratamiento de inflamación y dolor.

El documento WO96/41635 desvela una combinación de tiocolchicósido y diclofenaco en forma de un gel tópico. La composición se usa para el tratamiento de inflamación y dolor.

35 El documento FR 2 725 134 desvela una administración por vía oral de tiocolchicósido e ibuprofeno.

40 PIFFERI G: "COMPATIBILITA CHIMICO-FISICA TRA TIOLCHICOSIDE E FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI. - Compatibilidad químico-física de tiocolchicósido con fármacos antiinflamatorios no esteroideos", BOLLETTINO CHIMICO FARMACEUTICO, SOCIETA EDITORIALE FARMACEUTICA, MILANO, IT, vol. 132, nº 6, 1 de junio de 1993 (01-06-1993), páginas 203-209, desvela una formulación inyectable que comprende tiocolchicósido y ketoprofeno.

Divulgación de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar formulaciones para la administración transdérmica y para su uso en terapia.

45 A menos que no especifique expresamente lo contrario, en el presente texto los siguientes términos se introducen con el siguiente significado.

Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" está prevista una composición de una o más sustancias (excipientes, diluyentes, etc.) adecuadas para administrarse a seres humanos y a mamíferos. Particularmente, las sustancias

incluidas en el vehículo farmacéuticamente aceptable tienen que ser adecuadas para mezclarse con los principios activos contenidos en la formulación de manera que se evite la reducción de la eficacia de tales principios activos; las sustancias incluidas en el vehículo también tienen que ser suficientemente puras y su toxicidad tiene que ser suficientemente baja para permitir la administración a seres humanos y a mamíferos. Ejemplos de las sustancias contenidas en el vehículo son: etilenglicol, propilenglicol, glicerol, parafina líquida, etanol, agua, antioxidantes, conservantes, emulsionantes, materiales gelificantes.

En el presente texto, por "emulgel" está prevista una composición con una estructura coloidal y que comprende un agente tensioactivo. En particular, las composiciones que contienen una fase aceitosa, una fase acuosa, un tensioactivo (o emulsionante) y un agente gelificante, que tienen la función de gelificar la fase acuosa, se consideran "emulgeles". El tensioactivo tiene la función de emulsionar la fase aceitosa en la fase acuosa. Preferentemente, el agente gelificante contiene Sepigel, particularmente Sepigel 305 (SEPPIC).

Sepigel 305 tiene tanto una actividad gelificante como emulsionante y comprende: poli(acrilamida e isoparafina C13-14 y lauril éter-7 (alcohol láurico 7 etoxilado).

En el presente texto, por "componente sustancialmente lipófilo" está previsto un compuesto que puede disolverse más fácilmente en una base lipídica (en particular, parafina líquida) que en una acuosa (en particular, agua).

En el presente texto "logP" significa el logaritmo en base diez del coeficiente de reparto de octanol/agua de un componente. El logP se define y se calcula como se describe en el artículo de La Rotonda, M. I., Amato, G., Barbato, F., Silipo, C., Vittoria, A., Quant. Struct. Act., Relat. (1983) 2, 168, cuyo contenido se incluye en el presente documento para completitud de la descripción.

En el presente texto, por "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto está prevista una coordinación del compuesto con otro derivado químico que genera en disolución dos iones de signo opuesto, incluso no unidos entre ellos.

Ejemplos de procedimientos para la preparación de tales sales incluyen los siguientes: adición de ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido cítrico) al compuesto; sustitución de un protón ácido del compuesto con un catión metálico (por ejemplo, un catión de un metal alcalino o aluminio); transferencia de un protón ácido del compuesto a una base orgánica (por ejemplo, dimetilamina, trietilamina) y coordinación con tal base orgánica. Los compuestos (tiocolchicósido, derivados sustancialmente lipófilos, ibuprofeno) contenidos en las formulaciones objeto de la presente invención deben considerarse, a menos que se especifique lo contrario, como moléculas en su forma neutra y/o como iones de sales farmacéuticamente aceptables.

En el presente texto, "h" significa horas (tiempo).

Breve descripción del dibujo

Se describirán varias realizaciones de la presente invención a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- la Figura 1 ilustra esquemáticamente una celda de Franz usada para llevar a cabo pruebas *in vitro* de permeación transdérmica.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación para uso transdérmico que comprende un emulgel, tiocolchicósido y un compuesto sustancialmente lipófilo, que tiene una actividad farmacológica, que está seleccionado del grupo que consiste en: ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y sulindaco.

Es importante indicar que puede observarse experimentalmente que, sorprendentemente, la acción del tiocolchicósido y del emulgel mejora sustancialmente la penetración al nivel subcutáneo de los compuestos sustancialmente lipófilos.

El compuesto sustancialmente lipófilo tiene un valor de logP: entre 1,5 y 4,5, entre 1,5 y 3,8, entre 3,1 y 3,7, entre 3,4 y 3,6.

Según realizaciones cada vez más preferidas, el emulgel comprende un aceite o una mezcla de aceites, en el que la solubilidad en peso/peso del compuesto lipófilo está entre el 5 % y el 20 %, entre el 8,2 % y el 14,5 %, y aproximadamente entre el 8,3 % y aproximadamente el 11,5 %.

Según algunas realizaciones, el compuesto sustancialmente lipófilo está seleccionado del grupo de: ibuprofeno (logP = 3,5), ketoprofeno (logP = 3,12), naproxeno (logP = 3,34), sulindaco (logP = 3,42).

Preferentemente, el compuesto sustancialmente lipófilo es ibuprofeno.

5 Según realizaciones cada vez más preferidas, la concentración en peso/peso (peso/peso) del compuesto lipófilo está entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 16 %, entre aproximadamente el 3 % y aproximadamente el 15 %, entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 12 %, entre aproximadamente el 9 % y aproximadamente el 11 %, de aproximadamente el 10 %.

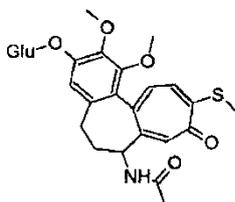
Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación para uso transdérmico que comprende tiocolchicósido, ibuprofeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para uso transdérmico.

Es importante indicar que los presentes inventores han observado experimentalmente que las acciones del ibuprofeno y tiocolchicósido se combinan sorprendentemente de manera que mejora la penetración subcutánea.

10 Según realizaciones preferidas, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un emulgel; el emulgel se define, más preferentemente, como antes.

Preferentemente, las formulaciones que se han mencionado anteriormente comprenden al menos un potenciador de la absorción. Según realizaciones preferidas, las formulaciones que se han definido anteriormente comprenden uno o más de los siguientes derivados: urea, etanol, Escine, dietilamina y dimetilaminoetanol. Preferentemente, la urea está a una concentración en peso/peso entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 40 %; más preferentemente, la concentración en peso/peso de urea está entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 20 %. Preferentemente, el etanol está a una concentración en peso/peso entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 20 %. Preferentemente, Escine está a una concentración en peso/peso entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 2 %, más preferentemente a aproximadamente el 1 %. Preferentemente, la dietilamina está a una concentración en peso/peso entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 2 %, más preferentemente aproximadamente el 1 %. Preferentemente, el dimetilaminoetanol se introduce a una concentración en peso/peso entre aproximadamente el 0,5 y el 2 %, más preferentemente a aproximadamente el 1 %.

En las formulaciones que se han definido anteriormente, el derivado de colchicina es tiocolchicósido:



25 Según algunas formulaciones, el emulgel comprende uno o más de los siguientes componentes: poliacrilamida, isoparafina C13-C14 y lauril éter-7.

Según algunas realizaciones, el emulgel comprende uno o más de los siguientes componentes: Sepigel 305, Mygliol 812, Cremophor RH40, agua y propilenglicol.

30 Preferentemente, la formulación tiene un porcentaje en peso/peso de Sepigel 305 entre el 2 % y el 11 %, más preferentemente entre el 2,5 % y el 3 %. Preferentemente, la formulación tiene un porcentaje en peso/peso de agua entre el 44 % y el 65 %. Preferentemente, la formulación tiene un porcentaje en peso/peso de propilenglicol (que actúa de humectante) de aproximadamente el 5 %. Preferentemente, la formulación tiene un porcentaje en peso/peso de Mygliol 812 entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 13 %, más preferentemente entre aproximadamente el 6 % y aproximadamente el 12 %, incluso más preferentemente entre aproximadamente el 11,7 % y aproximadamente el 6,3 %. Preferentemente, la formulación tiene un porcentaje en peso/peso de Cremophor RH40 entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 8 %, más preferentemente entre aproximadamente el 6 % y aproximadamente el 12 %, incluso más preferentemente de aproximadamente el 6,3 %.

Según realizaciones preferidas, en las formulaciones que se han mencionado anteriormente, la concentración de tiocolchicósido está entre aproximadamente el 0,03 % y aproximadamente el 0,25 %.

40 Según realizaciones cada vez más preferidas, la formulación tiene una concentración en peso/peso de ibuprofeno: entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 16 %, entre aproximadamente el 3 % y aproximadamente el 15 %, entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 12 %, entre aproximadamente el 9 % y aproximadamente el 11 %, de aproximadamente el 10 %.

45 Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan las formulaciones que se han definido anteriormente para su uso como productos farmacéuticos; preferentemente, para su uso en el tratamiento de dolor e inflamación.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan usos de formulaciones que se han definido anteriormente para la preparación de productos farmacéuticos antiinflamatorios; particularmente, para la preparación de productos farmacéuticos que van a administrarse a mamíferos para tratar dolor e inflamación.

5 Según otro aspecto de la presente invención, se proporcionan formulaciones que se han definido anteriormente para su uso en el tratamiento de dolor e inflamación, en las que la formulación se administra tópicamente a mamíferos.

Características adicionales de la presente invención resultarán a partir de la descripción de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Se han llevado a cabo pruebas para verificar la solubilidad de ibuprofeno en diferentes aceites; los resultados de estas pruebas se resumen en la Tabla 1

10

Tabla 1

ACEITES	almendras	Parafina	Parafina Cremoph	Miristato de isopropilo	Isopropilo Cremophor	Mygliol 812	Mygliol 812 Cremophor
[] p/p	1,9	2,0	2,7	6,5	8,3	10,7	11,5

En la primera línea se informan los tipos de aceites o mezclas de aceites usados. Las solubilidades se informan como porcentajes en peso/peso (soluto/disolvente).

15 Mygliol 812 (SASOL) es un triglicérido sintético que contiene 75 % de ácido octanoico (ácido caprílico) y 25 % de ácido decanoico (ácido cáprico).

Cremophor significa Cremophor RH 40 (BASF), que es un agente que mejora la solubilidad y un emulsionante obtenido mediante una reacción entre 45 moles de óxido de etileno y un mol de aceite de ricino hidrogenado.

Ejemplo 2

El presente ejemplo describe realizaciones alternativas de la formulación y una metodología para obtenerla.

20 Un recipiente de 50 ml que contiene parafina líquida y Cremophor RH (aceite de ricino hidrogenado etoxilado) pesado exactamente se colocó en un baño termostático. A la mezcla aceitosa agitada se añadió ibuprofeno en pequeñas porciones evitando cuidadosamente superar la temperatura de 60 °C a la que empieza la degradación del principio activo. La fase aceitosa obtenida se dejó en el termostato durante la preparación de la fase acuosa.

25 La fase acuosa se preparó vertiendo en un mortero el agente gelificante (Sepigel 305) y añadiendo a él disolución de tiocolchicósido en una mezcla de agua y propilenglicol (humectante). La disolución se añadió en pequeñas cantidades bajo mezcla lenta continua.

La formulación final se obtuvo entonces añadiendo la fase aceitosa a la acuosa. Entonces, la formulación se puso dentro de un tubo y se guardó en el frigorífico.

FORMULACIÓN 1	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Aceite de parafina	11,70 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	64,25 %

ES 2 470 367 T3

FORMULACIÓN 2	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Aceite de parafina	11,70 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	59,25 %
Urea	5,00 %

FORMULACIÓN 3	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Miristato de isopropilo	11,70 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	59,25 %
Urea	5,00 %

FORMULACIÓN 4	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	44,25 %
Urea	20,00 %

- 5 Según las formulaciones 2 a 4, debe señalarse que la urea es un agente humectante que favorece aflojar los enlaces intermoleculares que mantienen juntas las estructuras de proteínas de la epidermis; como consecuencia se logra un suavizado del estrato córneo y una mejora de la permeabilidad de los fármacos contenidos en la formulación. La urea puede incluirse hasta el 40 % en las formulaciones farmacéuticas.

ES 2 470 367 T3

FORMULACIÓN 5	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Aceite de parafina	6,70 %
Ácido oleico	5,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	64,25 %

El ácido oleico aumenta la fluidez, alterando la estructura regular del estrato córneo, reduciendo de esta forma su función de barrera.

FORMULACIÓN 6	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	6,70 %
Etanol	5,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	64,25 %

5

FORMULACIÓN 7	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	6,70 %
Etanol	20,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	49,25 %

Relativamente a las formulaciones 6 y 7, debe señalarse que el etanol aumenta la solubilidad del principio activo (ibuprofeno) en las membranas biológicas y en el vehículo, penetra en el estrato córneo y tiene la capacidad de reducir la función de barrera del estrato córneo extrayendo los lípidos contenidos en su interior.

ES 2 470 367 T3

FORMULACIÓN 8	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
Escine	1,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	63,25 %

Puede señalarse que Escine aumenta la tonicidad venosa y es evidente la fuerte actividad antiinflamatoria; actúa en la fase inicial de la inflamación antagonizando la formación del edema, normaliza la permeabilidad de la pared vascular alterada por la inflamación. Además, Escine tiene una actividad analgésica y antiflogística.

FORMULACIÓN 9	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
DEA	1,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	63,25 %

5

DEA significa dietilamina, que aumenta la solubilidad del ibuprofeno en el vehículo y la permeación a través del mismo a través del estrato córneo.

Formulación 10	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
DMEA	1,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	63,25 %

DMEA significa dimetilaminoetanol, que aumenta la solubilidad del ibuprofeno en el vehículo y la velocidad de

ES 2 470 367 T3

permeación del mismo a través del estrato córneo. Aunque la función biológica del DMEA no se ha aclarado todavía de una forma unívoca, varios estudios parecen indicar que es un precursor del neurotransmisor acetilcolina (Ach), que ayuda en el control de los mecanismos cognitivos más elevados y de todas las funciones motoras.

Formulación 11	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	4,00 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
Escine	1,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	60,95 %
DEA	1,00 %

Formulación 12	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	4,00 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
Escine	1,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	60,95 %
DMEA	1,00 %

Formulación 13	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	10,00 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
Escine	1,00 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	54,95 %
DMEA	1,00 %

Formulación 14	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Miristato de isopropilo	11,70 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	64,25 %

Formulación 15	
Ibuprofeno	10,00 %
Tiocolchicósido	0,05 %
Sepigel 305	2,70 %
Cremophor RH40	6,30 %
Mygliol 812	11,70 %
Propilenglicol	5,00 %
Agua	64,25 %

Ejemplo 3

5 El presente ejemplo describe pruebas *in vitro* de la permeación de tiocolchicósido e ibuprofeno a través del estrato córneo.

10 En la Figura 1 se muestra una celda de Franz. Al igual que la mayoría de las celdas de liberación, está hecha de dos compartimentos de vidrio: un compartimento 2 donante con forma de un cilindro, que contiene la fase donante semisólida, y un compartimento 3 aceptor, que contiene la fase líquida receptora. Un puerto 4 de muestreo está conectado al fondo del compartimento 3. Una membrana 5 de separación entre la formulación y el aceptor de líquido separa los dos compartimentos. Varias gomas 6 elásticas mantienen los compartimentos del aceptor 2 y donante 3 en contacto. También puede incluirse un segundo puerto de manera que se obtenga una celda de flujo.

Las pruebas de permeación se hicieron usando la celda 1 y, como membrana 5, la piel obtenida de la oreja de un cerdo.

15 El compartimento 3 receptor, en el que se ha introducido una barra magnética, de la celda 1 se ha llenado previamente con 100 ml de una disolución de tampón fosfato a pH 7,4. Sobre la superficie del compartimento 2 donante se aplicó una barrera de piel, distribuyendo uniformemente sobre ella 1 g de formulación exactamente pesada.

El sistema, cerrado en la parte superior con una película transparente, se colocó dentro de un baño termostático durante 6 horas a 37 °C y se agitó continuamente.

20 A intervalos regulares de una h se extrajo una muestra de 1 ml a través del puerto 4 de las celdas; el mismo volumen, 1 ml, de la fase receptora, tampón fosfato a pH 7,4, se añadió a la célula con una pipeta graduada.

25 Las muestras recogidas se analizaron por medio de HPLC. Los análisis cromatográficos se realizaron a temperatura ambiente usando una columna Phenomenex Luna C18 (250 x 4,60 mm, D.I. 5, µm). Las separaciones se consiguieron a condiciones isocráticas empleando una fase móvil constituida de una mezcla de tampón fosfato a pH 7 (0,025 M) - acetonitrilo-metanol (50:25:25 v/v/v) a velocidad de flujo de 1 ml/min. El detector de UV se fijó a las siguientes longitudes de onda: 224 nm y 260 nm, para ibuprofeno y tiocolchicósido, respectivamente. Las curvas de calibración de tiocolchicósido e ibuprofeno se consiguieron informando en una gráfica de las áreas de los picos de operación en

función de las concentraciones correspondientes del compuesto analizado.

Las disoluciones patrón de ibuprofeno dentro del intervalo de la linealidad (0,0036-0,0144 mg/ml) se prepararon en metanol-tampón fosfato a pH 4,5 (90:10 v/v) y luego se inyectaron por triplicado; la disolución correspondiente al punto central se inyectó seis veces.

- 5 Las disoluciones patrón de tiocolchicósido dentro del intervalo de la linealidad (0,00696-0,02088 mg/ml) se prepararon en tampón fosfato a pH 7 (0,025 M)-acetonitrilo-metanol (40:30:30 v/v/v) y luego se inyectaron por triplicado; la disolución correspondiente al punto central se inyectó seis veces.

Las pruebas se realizaron para las formulaciones mencionadas en el Ejemplo 2 y para las formulaciones comerciales Brufen® crema y Muscoril® crema.

- 10 Brufen® crema es una formulación que contiene 10 % de ibuprofeno con los siguientes excipientes: agua purificada, carboxipolimetileno, fenoxietanol, polietilenglicol 300, trietanolamina.

Muscoril® crema es una formulación que contiene 0,25 % de tiocolchicósido con los siguientes excipientes: monooleato de polioxietilen-20-sorbitano, laurilsulfato de sodio, espermaceti, mezcla de alcoholes grasos e hidrocarburos, lanolina hidrogenada, ácido esteárico, alginato de sodio, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, esencia de lavanda, agua purificada.

- 15

Los valores encontrados para tiocolchicósido con respecto a Muscoril® crema se informan en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (h)	% (M _t /M ₀)
0	0,00
1	0,00
2	1,72
3	4,90
4	8,70
5	14,00
6	17,00

Los valores experimentales para ibuprofeno con respecto a Brufen® crema se informan en la Tabla 3.

20

Tabla 3

Tiempo (h)	% (M _t /M ₀)
0	0,00
1	0,10
2	0,42
3	1,13
4	1,90
5	2,70
6	3,20

Los valores experimentales para tiocolchicósido en la formulación 1 se informan en la Tabla 4.

Tabla 4

Tiempo (h)	% (M_t/M_0)
0	0,00
1	0,00
2	3,51
3	10,02
4	15,65
5	21,55
6	25,67

Los valores experimentales para ibuprofeno en la formulación 1 se informan en la Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo (h)	% (M_t/M_0)
0	0,00
1	0,26
2	0,63
3	1,26
4	1,90
5	2,70
6	3,40

5

En la Tablas de 2 a 5, M_t significa la cantidad de fármaco perdida por la compartimento 2 y recibida por el compartimento 3; M_0 es la cantidad de fármaco inicialmente presente en el compartimento 2; la relación M_t/M_0 se informa como %.

Las cantidades de permeación para tiocolchicósido para las formulaciones 1-15 se informan en la Tabla 6.

10

Tabla 6

Formulación	S (cm^2)	b (cm)	t_L (h)	D (cm^2/h)	J (mg/cm^2)	Cc (mg/mg)
1	10,70	0,180	1,46	0,0037	3,043	148,00
2	-	0,198	1,00	0,0065	2,125	64,75
5	-	0,207	1,45	0,0050	2,294	94,97
14	-	0,206	1,48	0,0047	2,861	125,40
3	-	0,191	0,82	0,0074	1,919	49,54
15	-	0,168	1,00	0,0047	4,036	144,26
6	-	0,191	0,63	0,0097	3,419	67,32
7	-	0,213	2,15	0,0035	3,625	219,76

(continuación)

Formulación	S (cm ²)	b (cm)	t _L (h)	D (cm ² /h)	J (mg/cm ²)	Cc (mg/mg)
4	-	0,202	1,36	0,0050	4,014	162,15
8	-	0,167	1,78	0,0026	5,334	340,60
9	-	0,147	1,49	0,0024	1,676	102,66
10	-	0,185	2,73	0,0020	2,019	186,73
11	-	0,171	0,91	0,0054	3,440	109,25
12	-	0,167	1,45	0,0032	4,345	226,75
13	-	0,205	2,23	0,0031	2,580	170,61

Las cantidades de permeación para ibuprofeno en las formulaciones 1-15 se informan en la Tabla 7.

5

Tabla 7

Formulación	S (cm ²)	b (cm)	t _L (h)	D (cm ² /h)	J (mg/cm ² h)	Cc (mg/mg)
1	10,70	0,180	1,00	0,005	588,79	19626
2	-	0,198	0,87	0,007	526,19	13891
5	-	0,207	1,00	0,007	539,14	15718
14	-	0,206	1,10	0,006	643,72	20720
3	-	0,191	0,96	0,006	463,68	14058
15	-	0,168	1,02	0,004	600,70	21938
6	-	0,191	1,44	0,004	1033,90	47018
7	-	0,213	1,24	0,006	539,74	18908
4	-	0,202	1,95	0,003	1328,60	76679
8	-	0,167	1,30	0,003	412,28	19554
9	-	0,185	1,21	0,005	1159,10	45624
10	-	0,147	0,72	0,005	2475,4	72776
11	-	0,201	0,73	0,007	2212,20	57216
12	-	0,167	0,80	0,006	2092,30	58236
13	-	0,205	1,25	0,006	2000,30	67677

En las Tablas 6 y 7, S significa la superficie de la membrana 5; b significa el espesor de la membrana 5; t_L es el tiempo de retardo o el tiempo necesario para permear el estrato córneo (en el caso específico de la membrana 5); D es el coeficiente de difusión y se calcula con la siguiente ecuación 1:

10

$$D = b^2/6t_L \text{ (cm}^2\text{/horas) (1);}$$

J es el flujo, se calcula con la siguiente ecuación (2):

$$J = dM/dt S \text{ (mg/cm}^2\text{ horas) (2);}$$

Cc es la concentración de la molécula (tiocolchicósido o ibuprofeno) en el estrato córneo, es decir, la relación entre el peso de la molécula (tiocolchicósido o ibuprofeno) absorbida en el estrato córneo y el peso del mismo estrato córneo; Cc se expresa como % y se calcula por medio de la siguiente ecuación 3:

$$C_c = J_b/D \quad (3).$$

- 5 De la Tabla 6 puede deducirse que la introducción de promotores de la absorción (potenciadores), tales como urea o ácido oleico, ha producido un aumento del coeficiente de difusión (D), aumentando por tanto la capacidad del fármaco para propagarse en el estrato córneo.

Pasando de la formulación que contiene aceite de parafina a la formulación con Mygliol 812 se observa un aumento del flujo (J), como resultado del aumento de D.

- 10 Los emulgeles con Escine muestran buenos valores de los parámetros de permeación, probablemente debido a que tal sustancia, que tiene las propiedades de un tensioactivo, determina una buena solubilización del tiocolchicósido en el estrato córneo.

- 15 De la Tabla 7 es evidente que el flujo (J) aumenta pasando del emulgel que contiene parafina al que contiene miristato de isopropilo y al que contiene Mygliol 812. Esto es debido al aumento de la concentración del principio activo en el vehículo (Cv), como consecuencia de la solubilidad mejorada en estos aceites.

- 20 El flujo también aumenta con la adición a la formulación de aminas, tales como DEA y DMEA, como consecuencia de un aumento de la concentración de ibuprofeno en el vehículo (Cv), debido a la salificación del ibuprofeno, que también puede disolverse en la fase acuosa en la forma disociada, aumentando el coeficiente de reparto de vehículo/piel. Además, los datos experimentales también enfatizan un aumento de la concentración de fármaco en el estrato córneo (Cc) que contribuye a aumentar el flujo.

Debe señalarse que tales parámetros también pueden influirse por la viscosidad de los diferentes emulgeles: yendo del gel con Mygliol a los geles con Mygliol y DEA/DMEA la viscosidad disminuye drásticamente favoreciendo el paso del principio activo del vehículo a la piel.

- 25 El emulgel que contiene Mygliol, Escine, DMEA y 10 % de Sepigel, es decir, el emulgel con una viscosidad comparable a la de los emulgeles que contienen Mygliol y sin aminas, produce una mejora de los parámetros de permeación, mostrando, sin embargo, que es más determinante el efecto de la salificación del ibuprofeno que la disminución de la viscosidad del vehículo. Estos datos también se confirman por la comparación de la permeación de tiocolchicósido con la de ibuprofeno en los mismos emulgeles: en los geles de baja viscosidad o en los geles en los que la amina está presente, un aumento significativo de la absorción se encuentra solo para ibuprofeno, sugiriendo que esto ocurre solo debido a la salificación.
- 30

Ejemplo 4

Este ejemplo describe pruebas *in vivo* ideadas para verificar la permeación de tiocolchicósido y ibuprofeno en estrato córneo.

- 35 Las pruebas *in vivo* de permeación se realizaron en voluntarios sanos con una edad entre 23 y 30 años. Antes de efectuar cada tipo de aplicación, los voluntarios se aclimataron a una temperatura y humedad relativa constantes. Las pruebas se llevaron a cabo a temperaturas en el intervalo 20-25 °C y a una humedad relativa en el intervalo del 55-65 %.

- 40 El sitio anatómico más apropiado en el que llevar a cabo los estudios de permeación es el antebrazo. Antes de la aplicación, el antebrazo se limpió con etanol del 96 % y luego con agua. La zona de aplicación tuvo una superficie 2 x 5 cm o 3 x 3 cm. La muestra se aplicó sobre la zona adecuada en una cantidad exactamente pesada. Después de una aplicación de 30-60 min, la sustancia en exceso se eliminó con papel y la zona se limpió con agua.

El estrato córneo del área tratada se estiró mediante la aplicación de tiritas CORNEOFIX® (Courage & Khazaka, Colonia, Alemania) aplicadas sobre la superficie de la piel y pegadas a ella con una fuerza de aproximadamente 1 kg.

- 45 La misma área tiene que estirarse más veces con las tiritas CORNEOFIX®. Las tiritas de cada voluntario y para cada aplicación se recogieron en un vaso de precipitados que contenía una cantidad adecuada de disolvente y se extrajeron durante 1 a 3 horas. Posteriormente se llevó a cabo un análisis cuantitativo para determinar la liberación de la sustancia de la formulación y su capacidad para permear la piel.

Los resultados de las pruebas para las formulaciones 9 y 10 se informan en la Tablas 8 y 9, respectivamente.

ES 2 470 367 T3

Tabla 8

Muestra	brazo	tiempo	pH	hidratación	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (tio)	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (ibu)
1	izquierdo	0 min	4,9	36	-	-
		30 min	6,5	47	-	7,80
	derecho	0 min	4,8	36	-	-
		6 h	6,4	34	0,66	102,60
2	izquierdo	0 min	4,6	39	-	-
		30 min	6,5	50	-	7,80
	derecho	0 min	4,9	40	-	-
		6 h	6,4	40	0,74	175,20
3	izquierdo	0 min	5,1	28	-	-
		30 min	6,3	34	-	7,20
	derecho	0 min	5,3	27	-	-
		6 h	6,4	28	0,71	177,00
4	izquierdo	0 min	5,6	38	-	-
		30 min	6,3	39	-	7,20
	derecho	0 min	5,1	35	-	-
		6 h	6,1	32	0,73	174,00
5	izquierdo	0 min	5,0	34	-	-
		30 min	6,3	40	-	7,80
	derecho	0 min	5,2	35	-	-
		6 h	6,2	34	0,46	103,20
6	izquierdo	0 min	4,8	39	-	-
		30 min	6,5	43	-	7,20
	derecho	0 min	5,1	37	-	-
		6 h	6,3	35	0,50	103,20

Tabla 9

Muestra	brazo	tiempo	pH	hidratación	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (tio)	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (ibu)
1	izquierdo	0 min	5,2	31	-	-
		30 min	6,6	45	-	9,00
	derecho	0 min		35	-	-
		6 h	6,3	39	0,66	106,20

ES 2 470 367 T3

(continuación)

Muestra	brazo	tiempo	pH	hidratación	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (tio)	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (ibu)
2	izquierdo	0 min	4,6	39	-	-
		30 min	6,8	43	-	12,60
	derecho	0 min	4,9	42	-	-
		6 h	6,5	30	0,94	181,00
3	izquierdo	0 min	4,8	31	-	-
		30 min	6,6	32	-	12,00
	derecho	0 min	5,1	33	-	-
		6 h	6,4	20	0,74	179,20
4	izquierdo	0 min	5,2	32	-	-
		30 min	6,4	39	-	11,40
	derecho	0 min	4,8	36	-	-
		6 h	5,8	29	0,97	175,00
5	izquierdo	0 min	5,0	41	-	-
		30 min	6,3	43	-	9,00
	derecho	0 min	5,2	39	-	-
		6 h	6,2	30	0,85	182,40
6	izquierdo	0 min	4,9	34	-	-
		30 min	6,4	40	-	8,00
	derecho	0 min	5,1	36	-	-
		6 h	6,2	30	0,65	104,40

En las tablas 8 y 9, tio significa tiocolchicósido e ibu significa ibuprofeno.

- 5 Para ambas formulaciones 9 y 10, posteriormente a la aplicación, se observa un ligero aumento de la hidratación (corneómetro CM 820, Courage & Khazaka, Colonia, Alemania), particularmente después de 30 min; la hidratación después de 6 horas parece volver al valor inicial demostrando la naturaleza no oclusiva del vehículo.

- 10 Para ambas formulaciones 9 y 10 se observa un aumento del pH (pH-metro de la piel PH 900, Courage & Khazaka, Colonia, Alemania) que puede relacionarse con la presencia de sustancias básicas en el vehículo (DEA o DMEA); tal variación del pH también sugiere la posibilidad de transferir al estrato córneo el antiinflamatorio en la forma disociada mejorando su solubilidad (Cc) como también se verifica por las pruebas *in vitro*.

Para ambas formulaciones 9 y 10 no se detecta absorción de tiocolchicósido en el estrato córneo después de 30 min; esto está de acuerdo con los tiempos de retardo calculados en las pruebas *in vitro* que siempre superaron tal tiempo.

- 15 La formulación 10 que contiene DMEA ha participado en una mayor transferencia en la piel de los dos principios activos; tal situación no es referible a variaciones del pH o hidratación, sino a un aumento de los parámetros de permeación, como ya se ha observado previamente por la evaluación de las pruebas *in vitro*.

Ejemplo 5

El presente ejemplo describe pruebas llevadas a cabo *in vivo* que confirman la sorprendente actividad antiinflamatoria y/o analgésica de las formulaciones según la presente invención.

Caso 1

5 Sujeto: mujer de edad que supera los 50 años. Síndrome doloroso e inflamatorio postoperatorio (retirada de tornillo maleolar y placa tras la fractura de ambos maléolos). Tratamiento con la formulación 12 durante 30 días (con 3 aplicaciones diarias). Dos aplicaciones por la mañana y por la noche y una aplicación antes de la terapia de rehabilitación.

10 Resultados clínicos: disminución de la rigidez muscular, atenuación del dolor y mejora de los parámetros clínicos generales ya después de la primera semana de terapia farmacológica.

Caso 2

Sujeto: hombre de edad que supera los 50 años.

15 Síndrome doloroso postraumático tras la fractura del capital radial (codo). Después de la segunda semana de rehabilitación tras la retirada de las vendas escayoladas, tratamiento (con 3 aplicaciones diarias) con la formulación 1 durante quince días.

Resultado: recuperación clínica.

Caso 3

Sujeto: mujer de edad que supera los 80 años.

Síndrome doloroso en una rodilla golpeada por artritis reumatoide crónica.

20 Resultados clínicos: mejora de la sintomatología con recuperación del sueño nocturno gracias a la disminución del dolor al nivel de los tejidos inflamados después de una semana de aplicaciones (tres aplicaciones diarias).

Caso 4

Sujeto: mujer de edad que supera los 30 años.

Síndrome postraumático agudo tras una ciática lumbar aguda.

25 Tratamiento con la formulación 12 hasta remisión completa de la sintomatología dolorosa (diez días).

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n para uso transd3rmico que comprende un emulgel, tiocolchic3sido y un compuesto sustancialmente lip3filo, que tiene una actividad farmacol3gica, que est3 seleccionado del grupo que consiste en: ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y sulindaco.
- 5 2. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el compuesto sustancialmente lip3filo es ibuprofeno.
3. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2, en la que la concentraci3n de ibuprofeno est3 entre el 2 % en peso y el 16 % en peso.
4. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentraci3n de tiocolchic3sido est3 entre el 0,03 % y el 0,25 %.
- 10 5. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgel comprende agua y/o propilenglicol.
6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 5, en la que el % en peso/peso de agua est3 entre el 44 % y el 65 %.
7. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgel comprende poliacrilamida e isoparafina C13-C14 y lauril 3ter-7.
8. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgel comprende Sepigel 305.
- 15 9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 8, en la que el % en peso/peso de Sepigel 305 est3 en el intervalo del 2 % y el 11 %.
10. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgel comprende agua y/o propilenglicol; y el % en peso/peso de propilenglicol es del 5 % con respecto a la formulaci3n.
11. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgel comprende Mygliol 812.
- 20 12. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgel comprende Cremophor RH40.
13. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que el emulgel comprende un aceite o una mezcla de aceites, en la que el compuesto lip3filo tiene una solubilidad entre el 5 % y el 20 %.
14. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 13, en la que la solubilidad del compuesto lip3filo est3 entre el 8,2 % y el 14,5 %.
- 25 15. Formulaci3n para uso transd3rmico que comprende tiocolchic3sido, ibuprofeno y un veh3culo farmac3uticamente aceptable adecuado para uso transd3rmico.
16. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 15, en la que el veh3culo farmac3utico adecuado comprende un emulgel.
17. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 16, en la que el emulgel se define seg3n una de las reivindicaciones 5 a 14.
- 30 18. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha formulaci3n comprende al menos un promotor de la absorci3n.
19. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones 15 a 18, en la que la concentraci3n de tiocolchic3sido est3 entre el 0,03 % y el 0,25 %.
20. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentraci3n de ibuprofeno est3 entre el 4 % y el 12 %.
- 35 21. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores para su uso como un producto farmac3utico.
22. Formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de dolor y/o inflamaci3n.
23. Formulaci3n para su uso seg3n la reivindicaci3n 21 3 22, en la que la formulaci3n se administra t3picamente.
24. Uso de una formulaci3n seg3n una de las reivindicaciones anteriores para la preparaci3n de un producto farmac3utico para la terapia de dolor y/o inflamaci3n en mam3feros.
- 40 25. Formulaci3n para su uso seg3n la reivindicaci3n 24, en la que la formulaci3n se administra t3picamente.

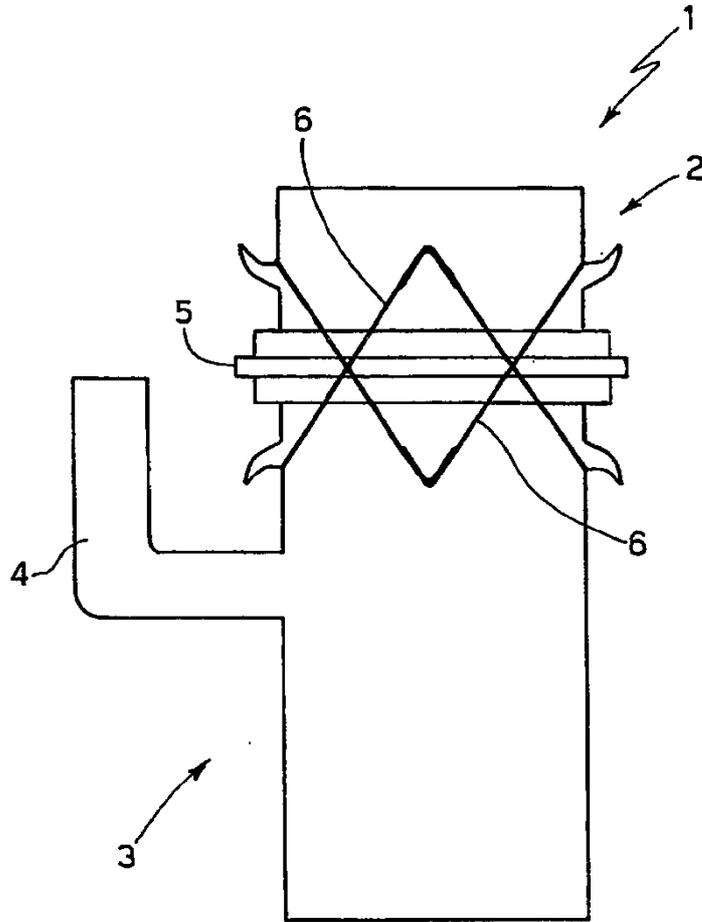


Fig.1