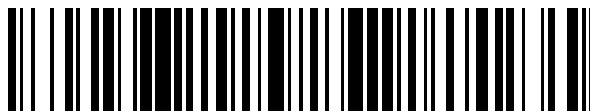


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 484 068**

21 Número de solicitud: 201330152

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

08.02.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.08.2014

71 Solicitantes:

MÍNGUEZ MARTÍ, Ana (100.0%)
Blanquerías, 13-3º-3ª
46003 Valencia ES

72 Inventor/es:

MÍNGUEZ MARTÍ, Ana

74 Agente/Representante:

SANZ-BERMELL MARTÍNEZ, Alejandro

54 Título: **Una composición farmacéutica que contiene ketamina y amitriptilina**

57 Resumen:

Consiste en una composición farmacéutica que contiene amitriptilina y ketamina, formada por:

- Amitriptilina, 2%-4% en peso
- Ketamina, 2%-3% en peso
- Propilenglicol, 5%-7% en peso
- Una emulsión no iónica del tipo o/w (de aceite en agua), 86%-90% en peso.

ES 2 484 068 A1

DESCRIPCIÓN

Una composición farmacéutica que contiene ketamina y amitriptilina

La presente invención tiene por objeto una composición farmacéutica de uso tópico conteniendo como principios activos ketamina en una
5 proporción superior al 2,5% en peso y preferentemente un 3%, y amitriptilina en una proporción superior al 3% en peso, y preferentemente un 4%.

El dolor Neuropático (DN) está asociado a lesiones o disfunciones del
10 sistema nervioso provocadas por múltiples enfermedades y es motivo de consulta muy frecuente en las Unidades Especializadas de Tratamiento de Dolor.

Desde el punto de vista anatómico, las lesiones nerviosas responsables
15 de la aparición del dolor pueden clasificarse en dos tipos, DN periférico, cuando las lesiones nerviosas se localizan en nervios periféricos o en raíces nerviosas y DN central cuando las lesiones nerviosas son a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), siendo múltiples, las causas que pueden provocar estas lesiones, compresiones y atrapamientos,
20 traumatismos, infecciones, alteraciones metabólicas, isquemias, polineuropatías, enfermedades oncológicas, etc.

Los pacientes con DN presentan gran variedad de síntomas aislados o asociados, entre los que destacan sensaciones anormalmente
25 desagradables (disestesias), el aumento de la sensibilidad dolorosa

espontánea o provocada (hiperalgesia), la sensación de dolor a estímulos que normalmente no producen dolor (alodinia), (parestesias) definidas como una sensación desagradable expresadas como hormigueo o cosquilleo, (hiperestesias) o aumento de la sensibilidad 5 táctil y térmica, (hiperpatía) o sensibilidad extrema y en algunos pacientes incluso (hipoestesia) o disminución de la sensibilidad superficial y dolor referido, metamérico o incluso en áreas lejanas.

En general el DN se asocia a la evolución no esperada de una 10 enfermedad o de un acto quirúrgico y, requiere su pronta identificación para poder instaurar un tratamiento específicamente dirigido al control del mismo, porque este grupo de patologías pueden evolucionar a cuadros de dolor intenso o muy intenso.

15 A pesar de que se dispone de una gran cantidad de fármacos de primera línea y con evidencia científica para su tratamiento, antiepilépticos, antidepresivos, opioides, bloqueos nerviosos, estimulación medular etc., son frecuentes los fracasos terapéuticos o los efectos secundarios intolerables a los tratamientos. De forma que, 20 la persistencia y rebeldía del DN provoca en los pacientes altas tasas de sufrimiento, genera gran impacto económico y su inadecuado control representa un desafío para el profesional sanitario que los atiende.

La utilización de la vía tópica en el tratamiento del dolor es una alternativa en auge y de interés durante los últimos años. La capacidad de actuar a nivel de los receptores periféricos, la baja absorción sistémica y su reducido coste y fácil aplicación, le confiere a los fármacos analgésicos administrados por esta vía, un perfil favorable de seguridad, eficacia y coste frente a las otras vías alternativas existentes.

Existen preparados ya comercializados para su uso tópico como agentes analgésicos en el tratamiento del dolor de etiología neuropática. Así, la crema de capsaicina utilizada por vía tópica para el tratamiento del DN de distinta etiología debe ser aplicada a bajas concentraciones (0.025 1%) por sus efectos irritantes intensos. Estudios realizados muestran que la aplicación repetida de una dosis baja (0,075%) de crema , o una sola aplicación de una dosis alta (8 %) mediante parche, aunque puede proporcionar un alivio del dolor en algunos pacientes con dolor neuropático, es frecuente que la irritación local de la piel provoque la retirada del tratamiento, y las estimaciones sobre los beneficios y daños no son consistentes debido a la cantidad limitada de datos disponibles que avalen su uso para diferentes condiciones de DN. Los parches de lidocaína al 5%, están indicados para el alivio del dolor asociado con una neuralgia post herpética en mayores de 18 años. Pero aunque parece eficaz para el tratamiento del DN un meta análisis efectuado evaluando ensayos controlados aleatorios o cuasi aleatorizados que compararon

todas las aplicaciones tópicas de lidocaína, incluyendo geles y parches en las personas de todas las edades que sufren de neuralgia postherpética, mostró que no hay pruebas suficientes para recomendar la lidocaína tópica como agente de primera línea en el tratamiento de la NPH con alodinia, destacando la necesidad de investigaciones futuras para evaluar la eficacia de la lidocaína tópica para otros trastornos de dolor crónico neuropático.

La combinación de la amitriptilina y ketamina por vía tópica está descrita como una alternativa atractiva por el efecto analgésico aditivo y multimodal de ambos fármacos en el tratamiento del DN.

La ketamina es una sustancia utilizada en medicina como principio activo con fines analgésicos.

15

La amitriptilina es una sustancia utilizada en medicina como medicamento antidepresivo.

En particular la invención que se propone tiene por objeto una composición farmacéutica que comprende sobre un excipiente ketamina y amitriptilina en las proporciones anteriormente indicadas, y su utilización para el tratamiento de dolor crónico localizado de etiología neuropática.

Estado de la técnica

US 2003/0060463 A1 describe un método para la preparación de composiciones utilizadas para el tratamiento del dolor. Según este método se utiliza la aplicación de composiciones por vía tópica a las
5 áreas de piel afectadas por el dolor, conteniendo dichas composiciones tres clases de agentes terapéuticamente efectivos preparados en bases adecuadas; los agentes son antagonistas de los receptores NMDA, agentes anticolinérgicos, y agentes de bloqueo del simpático. Estos pueden ser utilizados solos o combinados.

10

Sin embargo, aún cuando no quedan específicamente definidas, las proporciones que logran obtenerse no superan el 1% en el mejor de los casos, lo que resulta insatisfactorio para un tratamiento eficaz.

La amitriptilina 2 % y la Ketamina 2% administrada de forma tópica
15 para el tratamiento del dolor neuropático localizado, ha sido asociada con efectos analgésicos para amplios periodos de tiempo (6 12 meses). Bien tolerada por los pacientes y sin riesgos de absorción sistémica, su efecto farmacológico se justifica por bloqueo de los receptores periféricos del N Metil D aspartato junto con sus propiedades
20 anestésicas locales y la interacción con sistemas adenosina, siendo una alternativa sencilla y de interés. Pero son necesarias altas concentraciones de esta combinación de fármacos para provocar una significativa analgesia porque concentraciones de una mezcla de amitriptilina al 2% y 1 % ketamina, cuando fueron comparadas con
25 crema de Amitriptilina 2% y de Ketamina 1 % no revelaron diferencias

entre 3 grupos de tratamiento en un ensayo controlado de 3 semanas de duración.

Descripción de la invención

5 La presente invención consiste en una composición farmacéutica formada por:

- Amitriptilina, 2%-4% en peso
 - Ketamina, 2%-3% en peso
 - Propilenglicol, 5%-7% en peso
- 10 • Una emulsión no iónica del tipo o/w (de aceite en agua), 86%-90% en peso.

La presentación de la composición es en forma de pomada y su utilización de uso tópico.

15

Se ha comprobado la coadministración de ketamina y amitriptilina en crema formulada al 2% y de ketamina al 3% y Amitriptilina al 4% respectivamente en el tratamiento del dolor neuropático localizado y rebelde a tratamiento conservador, con buenos resultados en un grupo
20 amplio de pacientes aquejados de dolor neuropático localizado.

La amitriptilina 2 % y la Ketamina 2% administrada de forma tópica para el tratamiento del dolor neuropático localizado, ha sido asociada con efectos analgésicos para amplios periodos de tiempo (6 12 meses).

25 Bien tolerada por los pacientes y sin riesgos de absorción sistémica, su

efecto farmacológico se justifica por bloqueo de los receptores periféricos del N Metil D aspartato junto con sus propiedades anestésicas locales y la interacción con sistemas adenosina, siendo una alternativa sencilla y de interés. Pero son necesarias altas

5 concentraciones de esta combinación de fármacos para provocar una significativa analgesia porque concentraciones de una mezcla de amitriptilina al 2% y 1 % ketamina, cuando fueron comparadas con crema de Amitriptilina 2% y de Ketamina 1 % no revelaron diferencias

entre 3 grupos de tratamiento en un ensayo controlado de 3 semanas

10 de duración.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica que contiene amitriptilina y
5 ketamina, caracterizada por estar formada por:
- Amitriptilina, 2%-4% en peso
 - Ketamina, 2%-3% en peso
 - Propilenglicol, 5%-7% en peso
 - Una emulsión no iónica del tipo o/w (de aceite en agua), 86%-
10 90% en peso.
- 2.- Una composición farmacéutica, según la reivindicación 1,
caracterizada por presentarse en forma de pomada.



- ②① N.º solicitud: 201330152
②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.02.2013
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 03015699 A2 (EPICEPT CORP) 27.02.2003, página 3, líneas 4-23; página 20, líneas 22-29; página 21, líneas 1-4,15-17; ejemplos 1,2.	1-2
A	LYNCH et al. Topical Amitriptyline and Ketamine in Neuropathic Pain Syndromes: An Open-Label Study. JOURNAL OF PAIN, 20051001 SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US 01.10.2005 VOL: 6 No: 10 Págs: 644-649 ISSN 1526-5900 Doi: doi:10.1016/j.jpain.2005.04.008.	1-2
A	US 2002028789 A1 (FORD PETER R) 07.03.2002, párrafos [0006]-[0019],[0021]; ejemplo 5.	1-2
A	WO 2006022611 A2 (OZTURK BINNUR et al.) 02.03.2006, párrafos [0008]-[0010],[0016], [0031].	1-2
A	WO 2008021847 A2 (MCGRAW THOMAS) 21.02.2008, ejemplo 5.	1-2

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.02.2014

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/135 (2006.01)

A61K9/06 (2006.01)

A61P25/02 (2006.01)

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

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.02.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-2	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-2	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 03015699 A2 (EPICEPT CORP)	27.02.2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene amitriptilina y ketamina, caracterizada por estar formada por: amitriptilina (2-4% en peso), ketamina (2-3% en peso), propilenglicol (5-7% en peso), una emulsión no iónica del tipo aceite en agua (O/W) (86-90% en peso). La reivindicación 2 se refiere a su presentación en forma de pomada.

El documento D01 divulga composiciones de uso tópico para tratamiento del dolor neuropático, en forma de emulsiones aceite en agua (O/W), que comprenden un agente antidepresivo, un antagonista de receptores NMDA, un componente lipídico, agua y un surfactante. En los ejemplos 1 y 2 se preparan composiciones que contienen amitriptilina (2,3%) y ketamina (4,5%) (composiciones A y C), junto con excipientes, en una emulsión aceite en agua. En la página 20, líneas 22-29 y página 21, líneas 1-4, 15-17, se recoge el uso de propilenglicol como humectante y como agente para mejorar la penetración, en una proporción 1-10%, preferentemente 2-5%.

A la vista de lo divulgado en D01, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-2 de la solicitud no cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).