

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 846**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 47/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2011 E 11770791 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2629756**

54 Título: **Composición farmacéutica tópica de mupirocina**

30 Prioridad:

20.10.2010 EP 10382274

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

20.03.2015

73 Titular/es:

**LABORATORIOS OJER PHARMA S.L. (100.0%)
C/ Sancho El Mayor 2, 1º izquierda
31002 Pamplona (Navarra), ES**

72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ OJER, CARLOS;
GOÑI ALLO, BEATRIZ;
PASTOR FERNÁNDEZ, FIONA y
YÁRNOZ DE MIGUEL, CAYETANA**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 531 846 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).

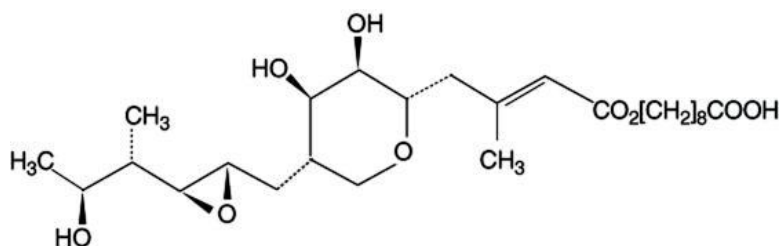
DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica tópica de mupirocina.

- 5 La presente invención se refiere al campo farmacéutico y más específicamente, al desarrollo de nuevas composiciones farmacéuticas.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

- 10 La mupirocina o ácido pseudomónico A, también es conocida por su nomenclatura química como ácido 9-[(E)-4-[(2S,3R,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-[[[(2S,3S)-3-[(2S,3S)-3-hidroxiбутан-2-il]oxiran-2-il]metil]oxan-2-il]-3-metilbut-2-enoyl]oxinonanoico y por su número CAS 12650-69-0. Su estructura química aparece a continuación:



- 25 La mupirocina es un agente antibiótico producido tras la fermentación de *Pseudomonas fluorescens*. La mupirocina es activa frente a un gran número de bacterias gram-positivas y ciertas gram-negativas mediante la inhibición de la síntesis proteica bacteriana a través de la unión reversible y específica a la enzima isoleucil-transferasa ARN-sintetasa.

- 30 La mupirocina está actualmente comercializada por Glaxo Smithkline Beecham en forma de pomada, crema y pomada nasal bajo el nombre de Bactroban. Bactroban está aprobado en la Unión Europea (UE) y en Estados Unidos, como antibiótico tópico. En la UE, la mupirocina está indicada en el tratamiento de infecciones bacterianas primarias agudas, por ejemplo impétigo y foliculitis, y para infecciones bacterianas secundarias, por ejemplo dermatitis, producidas por organismos sensibles a la mupirocina.

- 35 Ambas composiciones tópicas de Bactroban (crema y pomada), se encuentran formuladas en bases oleosas hidrófilas. Bactroban pomada se encuentra formulado en una base oleosa soluble en agua formada por una mezcla de polietilenglicoles y Bactroban crema se encuentra formulado en una base crema oleosa soluble en agua.

- 40 Tanto la mupirocina base como sus sales comerciales, por ejemplo mupirocina cálcica, son principalmente hidrofóbicas, por ello, las composiciones de mupirocina formuladas en bases hidrófilas o medios acuosos, generalmente, tienden a la inestabilidad.

- 45 La mupirocina también se ha formulado en bases lipófilas. Desafortunadamente, estas bases lipófilas no son siempre apropiadas para disolver completamente la mupirocina. Generalmente, la disolución del principio activo es preferible a la suspensión para aumentar la eficacia clínica de las composiciones de uso tópico. La disolución del principio activo mejora su difusión desde la composición hasta el lugar de acción. El documento EP0251434A2 describe pomadas tópicas lipófilas así como cremas con bases acuosas tanto de mupirocina como de su sal cálcica.
- 50 Tal y como se refleja en los Ejemplos, las pomadas lipófilas propuestas no fueron capaces de disolver más del 1% del principio activo presente en la composición.

- 55 En el estado de la técnica, también se han descrito otras composiciones de mupirocina dirigidas a mejorar la estabilidad de la mupirocina en la composición. Por ejemplo, el documento EP1174133A1 describe composiciones tópicas basadas en el uso de una fase hidrofóbica, en concreto una composición con mupirocina cálcica amorfa, una base hidrofóbica y hexilenglicol como disolvente.

- 60 A pesar de que las cremas y pomadas tópicas que comprenden un principio activo son ampliamente utilizadas, su utilidad disminuye cuando es necesario que la composición permanezca en el lugar de aplicación durante largo tiempo. La eficacia clínica de los tratamientos tópicos se ve reducida por el hecho de que las composiciones actualmente en el mercado, desaparecen fácilmente del lugar de aplicación debido a la transpiración, humedad y erosión, lo cual hace necesario aumentar las aplicaciones diarias de la composición en el lugar de tratamiento, dificultando el seguimiento del tratamiento por parte del paciente.

- 65 Las composiciones bioadhesivas permanecen en el lugar de aplicación más tiempo y han sido desarrolladas para mejorar la eficacia clínica de las composiciones tópicas y el cumplimiento terapéutico. Por ejemplo, el documento

WO199823291A1 describe composiciones farmacéuticas que son capaces de formar un film con un polímero que es capaz de modular la tasa de liberación del principio activo.

5 El documento WO200410988A1 describe composiciones acuosas de mupirocina que contienen etilcelulosa como polímero hidrófobo modulador de la tasa de liberación. A pesar de que en la descripción de esta patente no se discuten los efectos de estas composiciones de mupirocina, los resultados de permeación transdérmica referentes a composiciones de tretinoína muestran una notable absorción transdérmica de dicho compuesto, alcanzando circulación sistémica. Este hecho constituye una desventaja ya que la absorción de compuestos tópicos a través de la piel, puede modificar los perfiles de seguridad de los productos farmacéuticos y veterinarios, un factor crítico en la
10 determinación de la bioequivalencia entre una nueva composición de un producto farmacéutico o veterinario y otro ya autorizado y comercializado.

15 Por lo tanto, tal como se desprende del estado de la técnica descrito anteriormente en el presente documento, sería necesario disponer de mejores formulaciones farmacéuticas o veterinarias tópicas de mupirocina, más estables, que supusieran un aumento de la eficacia clínica a la vez que mantuvieran los perfiles de seguridad adecuados para determinar su bioequivalencia frente a otras composiciones de mupirocina ya comercializadas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

20 Los inventores han encontrado una composición tópica farmacéutica o veterinaria de mupirocina o de su sal correspondiente, en forma de gel anhidro que comprende una base lipofílica seleccionada de entre petrolato, triglicéridos de cadena media, miristato de isopropilo y una mezcla de éstos; un componente bioadhesivo seleccionado de entre polivinilpirrolidona y polimetacrilatos; y un disolvente seleccionado de entre etanol, propanol e isopropanol, la cual es estable y muestra un mayor tiempo de permanencia del principio activo en la piel, lo cual se traduce en una mayor eficacia clínica en infecciones cutáneas, manteniendo un nivel adecuado de tolerancia dérmica. El mayor tiempo de permanencia de la mupirocina en el lugar de acción, permite disminuir el número de aplicaciones necesarias para conseguir la misma eficacia clínica, lo cual resulta en una mejora del ratio
25 coste/efectividad del tratamiento con mupirocina de las infecciones tópicas.

30 Asimismo, la composición farmacéutica o veterinaria de la invención cumple los requisitos de bioequivalencia relativos a los perfiles de liberación y seguridad. El perfil de permeación de la mupirocina exhibido por la composición de la invención es similar al perfil exhibido por la composición comercial de mupirocina, Bactroban®.

35 La composición farmacéutica o veterinaria de la presente invención también cumple todos los requerimientos de viscosidad, estabilidad física, estabilidad química y formulación para composiciones tópicas. Además, a diferencia de las composiciones conocidas, la composición de la presente invención es transparente e incolora, lo cual favorece su aceptación por parte del paciente y, por tanto, el cumplimiento terapéutico.

40 Además, la composición farmacéutica o veterinaria de la presente invención, muestra una estabilidad y una disolución de la mupirocina adecuadas para cumplir con los requerimientos de venta y uso de geles bioadhesivos.

45 A pesar de que cada una de las ventajas de la composición farmacéutica o veterinaria de la presente invención mencionadas anteriormente, ya supone un notable desarrollo en el estado de la técnica, su combinación da lugar a una composición farmacéutica más efectiva, adecuada para el tratamiento de infecciones tópicas debido a la mayor permanencia del principio activo en la piel, con una bioequivalencia similar a un producto ya comercializado y que cumple con los requerimientos de viscosidad, estabilidad química, física y de formulación para composiciones tópicas.

50 Así, como un aspecto de la invención, la presente invención proporciona una composición tópica farmacéutica o veterinaria en forma de gel anhidro de mupirocina o de alguna de sus sales, que comprende una base lipofílica seleccionada entre petrolato, triglicéridos de cadena media, miristato de isopropilo y sus mezclas correspondientes; un bioadhesivo seleccionado de entre polivinilpirrolidona y polimetacrilatos; y un disolvente seleccionado entre etanol, propanol e isopropanol.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1 Esquema del modelo de infección murino utilizado en el ensayo "in vivo", en el que se determinó la eficacia de la composición de la invención del Ejemplo 12.

60 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En la presente invención, si no se especifica lo contrario, todos los porcentajes se encuentran expresados como porcentaje de peso respecto al peso total de la composición farmacéutica tópica.

65 En la presente invención, el término "base lipofílica" se refiere a una composición tópica base con gran afinidad por líquidos y semisólidos no-polares como los aceites.

En una realización preferida de la invención, la composición es una composición farmacéutica.

5 Las bases lipófilas adecuadas para su uso en la composición de la presente invención son petrolato, triglicéridos de cadena media, miristato de isopropilo o sus mezclas.

10 Los triglicéridos de cadena media, N° CAS. 73398-61-5, son un componente conocido (cf. "Pharmaceutical Excipients", Medium-chain triglycerides monograph, Rowe RC, Sheskey PJ, and Owen SC Editors, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. Versión electrónica, edición 2006) que se define como el aceite fijado extraído de la fracción seca del endosperma de Cocos nucifera L. o del endosperma seco de Elaeis guineensis Jacq. Comprende una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente ácido caprílico y ácido cáprico, y contiene no menos del 95% de ácidos grasos saturados. Los triglicéridos de cadena media se han utilizado en formulaciones farmacéuticas tópicas como componentes de pomadas, cremas y emulsiones líquidas.

15 En una realización particular de la invención, la base lipófila se selecciona entre petrolato, triglicéridos de cadena media y sus mezclas.

20 En una realización más particular de la presente invención, la base lipófila se selecciona entre petrolato, triglicéridos de cadena media o miristato de isopropilo. Más particularmente, la base lipófila puede seleccionarse entre petrolato y triglicéridos de cadena media.

En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, la base lipófila de la composición de la invención es triglicéridos de cadena media.

25 En una realización preferida de la presente invención, la cantidad de base lipófila en la composición farmacéutica de la invención está comprendida entre 15% y 50% p/p, más preferiblemente entre 18% y 36% p/p.

30 En la presente invención, el término "composición bioadhesiva" se refiere a una composición farmacéutica indicada para uso tópico, en la cual la composición puede adherirse a un sustrato biológico y permanecer en el lugar de aplicación durante un largo periodo de tiempo. Generalmente, una composición bioadhesiva se utiliza para dirigir la liberación del activo hacia una zona específica para conseguir una acción local y aumentar el tiempo de contacto en el lugar de aplicación. Los "excipientes bioadhesivos" o "bioadhesivos" son aquellos excipientes naturales o sintéticos que confieren a la composición la capacidad de adherirse al tejido biológico.

35 Excipientes farmacéuticos bioadhesivos adecuados para el uso en la presente invención son polivinilpirrolidona y polimetacrilatos, es decir los polímeros y copolímeros de ácido metacrílico.

En una realización preferida de la presente invención, el bioadhesivo es polivinilpirrolidona.

40 En una realización preferida de la presente invención, la cantidad de bioadhesivo en la composición está comprendida entre 2% y 20% p/p, preferiblemente entre 4% y 16% p/p.

45 En una realización particular de la invención, el bioadhesivo es un polimetacrilato y está presente en la composición en una cantidad de entre 5% y 10% p/p. Preferiblemente, el polímero de metacrilato es Eudragit L, un copolímero 1:1 de ácido metacrílico y metil metacrilato.

En una realización particular de la invención, el bioadhesivo es una polivinilpirrolidona y está presente en la composición en una cantidad de entre 10% y 20% p/p.

50 El disolvente utilizado en la composición de la invención es un disolvente farmacéuticamente aceptable seleccionado entre alcoholes (C₂-C₃), es decir etanol, propanol e isopropanol, los cuales son adecuados para disolver la mupirocina.

55 En una realización preferida de la invención, el disolvente es isopropanol.

En una realización preferida de la invención, la cantidad de disolvente en la composición se encuentra entre 40% y 80% p/p, preferiblemente entre 50% y 65% p/p.

60 En una realización preferida de la invención, la composición comprende una cantidad de mupirocina entre 1% y 2.5% p/p, preferiblemente 2% p/p. A pesar de que la dosis de mupirocina se indica en relación a la cantidad de mupirocina ácida libre, las composiciones que contienen sales farmacéuticamente aceptables de mupirocina o sus hidratos, también se hallan bajo el alcance de la presente invención y la dosis del principio activo será la equivalente a la dosis de mupirocina ácida libre.

En una realización preferida de la invención, la composición comprende al menos un excipiente adicional seleccionado del el grupo que consiste en agentes conservantes, antioxidantes, agentes tampón y agentes moduladores del pH.

5 Los conservantes y antioxidantes adecuados para composiciones farmacéuticas tópicas se pueden seleccionar entre hidroxibutilanisol (BHA), butil hidroxitolueno (BHT), galatos de alquilo, por ejemplo propil o etil galato, metilparabén, etilparabén, propilparabén, butilparabén y sus sales, alcohol bencílico y sus mezclas. Adicionalmente, la composición de la presente invención puede incluir agentes tampón, por ejemplo trietanolamina, trometamina y sales de fosfatos como las sales monosódicas, disódicas o trisódicas.

10 Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes colorantes y saborizantes seleccionados entre los conocidos por el experto en la materia, con el fin de mejorar el sabor y la apariencia del producto.

15 La composición farmacéutica de la invención puede prepararse por métodos conocidos en la técnica para la formulación de geles tópicos. Como ejemplo, una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse disolviendo la mupirocina en el disolvente seleccionado bajo agitación. Después, se añade lentamente el bioadhesivo bajo agitación suave y finalmente, se añade la base lipófila bajo agitación. La composición de la presente invención se obtiene tras un reposo de 30 minutos a 1 hora. Los componentes adicionales pueden
20 añadirse en diferentes pasos por separado o junto con los excipientes y disolventes previamente mencionados, antes de su adición a la mezcla

En una realización particular de la invención, la composición de la presente invención se define por las siguientes composiciones generales:

25

Tabla 1.1

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	10% a 20%
Triglicéridos de cadena media	20% a 30%
Isopropanol	50% a 70%

Tabla 1.2

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polivinilpirrolidona (Kollidon 30F)	15% a 20%
Triglicéridos de cadena media	20% a 30%
Isopropanol	50% a 70%

30

Tabla 1.3

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polimetacrilato (Eudragit L12.5)	5% a 10%
Triglicéridos de cadena media	20% a 30%
Isopropanol	50% a 70%

Tabla 1.4

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	10% a 20%
Petrolato líquido	20% a 30%
Isopropanol	60% a 80%

35

Tabla 1.5

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	10% a 20%
Triglicéridos de cadena media	20% a 30%
Étanol	40% a 60%

Tabla 1.6

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	10% a 20%
Triglicéridos de cadena media	15% a 25%
Isopropanol	50% a 65%
Alcohol bencílico	1% a 5%

El alcohol bencílico se añade en la última etapa bajo agitación suave.

5

Tabla 1.7

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	10% a 20%
Triglicéridos de cadena media	20% a 40%
Isopropanol	60% a 80%
BHA/BHT (1/1)	0.4% a 2%

La mezcla BHA/BHT se añade en la última etapa bajo agitación fuerte.

Tabla 1.8

Componente	Cantidad (p/p)
Mupirocina	1% a 2.5%
Polivinilpirrolidona (Kollidon 90F)	10% a 20%
Triglicéridos de cadena media	20% a 40%
Isopropanol	60% a 80%
Trometamina	0.5% a 8%

10

Trometamina se añade en la última etapa bajo agitación y pH constante.

La suma total de los componentes en todas las composiciones representadas en las fórmulas generales anteriores es 100%.

15

En una realización más preferida de la invención, la composición tópica en forma de gel anhidro de mupirocina de la presente invención comprende 2% (p/p) de mupirocina, 12% (p/p) de polivinilpirrolidona, 21% (p/p) de triglicéridos de cadena media y 65% (p/p) de isopropanol.

20

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

25

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Gel tópico bioadhesivo de mupirocina

30

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
Triglicéridos de cadena media	21	21.00
Isopropanol	65	65.00
Total	100	100

En primer lugar, se mezclaron 2 g de mupirocina y 65 g de isopropanol hasta su completa disolución. El siguiente paso consistió en añadir, lentamente, 12 g de polivinilpirrolidona (Kollidon 90F) bajo agitación a bajas r.p.m. A continuación, se mantuvo la agitación mientras se adicionaban 21 g de triglicéridos de cadena media. Finalmente, se dejó reposar la mezcla entre 30 minutos y 1 hora, período tras el cual se obtuvo el producto final en forma de lipogel transparente sin agregados.

35

De acuerdo con este procedimiento, se obtuvieron los siguientes Ejemplos 2-9. Todas las composiciones obtenidas mostraron una adecuada disolución de la mupirocina.

40

Ejemplo 2

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	10	10.00
Triglicéridos de cadena media	32	32.00
Isopropanol	56	56.00
Total	100	100

Ejemplo 3

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
Triglicéridos de cadena media	36	36.00
Isopropanol	50	50.00
Total	100	100

5

Ejemplo 4

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	4	4.00
Triglicéridos de cadena media	32	32.00
Isopropanol	62	62.00
Total	100	100

Ejemplo 5

10

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
Triglicéridos de cadena media	18	18.00
Alcohol bencílico	3	3.00
Isopropanol	65	65.00
Total	100	100

La composición del Ejemplo 5 se obtuvo de acuerdo al procedimiento descrito para el Ejemplo 1, añadiéndole además 3 g de alcohol bencílico tras la adición de los triglicéridos de cadena media.

Ejemplo 6

15

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
Triglicéridos de cadena media	23	23.00
Alcohol bencílico	3	3.00
Isopropanol	60	60.00
Total	100	100

La composición del Ejemplo 6 se obtuvo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 5.

Ejemplo 7

20

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	16	16.00
Triglicéridos de cadena media	20	20.00
Alcohol bencílico	2	2.00
Isopropanol	60	60.00
Total	100	100

La composición del Ejemplo 7 se obtuvo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6.

Ejemplo 8

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	16	16.00
Triglicéridos de cadena media	22	22.00
Isopropanol	60	60.00
Total	100	100

Ejemplo 9

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	16	16.00
Eudragit L12.5 (polimetacrilatos)	1	1.00
Triglicéridos de cadena media	19	19.00
Alcohol bencílico	2	2.00
Isopropanol	60	60.00
Total	100	100

5 La composición del Ejemplo 9 se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, añadiéndole además 1 g de Eudragit L 12.5 bajo agitación, tras la disolución de la mupirocina.

Ejemplo 10 comparativo

10 Se formularon dos composiciones hidrófilas para evaluar la viabilidad de geles hidrófilos bioadhesivos. Ambas composiciones se obtuvieron de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 1 pero adicionando propilenglicol en vez de triglicéridos de cadena media.

15 Composición hidrófila comparativa A

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	10	10.00
Propilenglicol	32	32.00
Isopropanol	56	56.00
Total	100	100

Composición hidrófila comparativa B

Componente	% (p/p)	Peso (g)
Mupirocina	2	2.00
Kollidon 90F (PVP)	12	12.00
Propilenglicol	36	36.00
Isopropanol	50	50.00
Total	100	100

20 La composición A se obtuvo como un hidrogel muy fluido y con gran proporción de aire. Tras varias horas de reposo, aparecieron agregados de mupirocina, lo cual indicó que el principio activo precipita.

25 La composición B se obtuvo como un hidrogel muy viscoso con agregados que tras una homogenización de 15 minutos, se convirtió en un gel homogéneo. Sin embargo, tras una noche de reposo, la composición mostró turbidez y agregados debido a la precipitación de los componentes.

Ejemplo 11:

30 Ensayo de permeación transdérmica de composiciones de mupirocina

El ensayo de permeación transdérmica se realizó de acuerdo a "Guidance document for the conduct of skin absorption studies" OECD series on testing assessment, No. 28 ENV/JM/MONO (2004) 2.05-Mar-2004.

35 En el estudio, se ensayaron la composición del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2, así como Bactroban® pomada, que es el producto comercial y que se incluyó como comparador.

En el ensayo se emplearon células de Franz de diámetro de 1.8 cm y área de 2.54 cm². Como membrana de permeación, se utilizó piel humana de la zona abdominal de 0.4 mm de grosor, procedente de cirugía reparadora y previamente tratada. La integridad de la piel utilizada se comprobó mediante el cálculo de la pérdida de agua transepidérmica. Para cada formulación, se empleó piel humana procedente de una muestra poblacional (n=6) a fin de que los resultados fuesen representativos de un colectivo que aporte diferencias interindividuales.

En el compartimento donador se colocaron 300 mg de la sustancia de ensayo y como solución receptora se empleó una solución hidroalcohólica 80/20 atemperada a 32 ± 1 °C mediante camisa calefactora. La toma de muestras se realizó desde el compartimento receptor a los siguientes tiempos: 2, 4, 8 y 12 h. El volumen de la muestra fue de 0.3 ml.

Para determinar el paso y la retención del fármaco a través de la piel, se llevaron a cabo 4 ensayos con 18 células por ensayo y un quinto ensayo con 12 células de las dos formulaciones placebo testadas tan sólo a 12h. Las muestras se conservaron a -20 °C hasta su análisis por HPLC/UV (Columna: LiChrosper® 60RP-select B (5µm) 250 mm x 4 mm; Fase móvil: acetonitrilo: acetato amónico 0.05M, pH 6.3 (27.5:72.5); Flujo: 1 ml/min).

Tabla 2. Resultados de permeación Ejemplo 1 a 12 h.

Célula	Mupirocina permeada a través de la piel humana (% p/p)
1	0.0500
2	0.0187
3	0.0048
4	0.0000
5	0.0000
6	0.0000
Mediana	0.0024

Tabla 3. Resultados de permeación Bactobran® a 12 h.

Célula	Mupirocina permeada a través de la piel humana (% p/p)
7	2.4442
8	0.0000
9	0.0000
10	0.0000
11	0.0000
12	0.0000
Mediana	0.0000

Tabla 4. Resultados de permeación Ejemplo 2 a 8h and 12 h.

Célula	Mupirocina permeada a través de la piel humana (% p/p)	
	8 h	12 h
13	0.0000	0.0000
14	0.0000	0.0000
15	0.1042	0.2997
16	0.0000	0.0000
17	0.0000	0.0000
18	0.0000	0.0000
Mediana	0.0000	0.0000

Los resultados de permeación están expresados como porcentaje de mupirocina permeada en relación al peso total de la mupirocina presente en la formulación ensayada. Estos datos se acompañan del valor de la mediana como parámetro de tendencia central por tratarse de muestras biológicas que presentan gran variabilidad.

Los resultados obtenidos se procesaron mediante un estudio estadístico no paramétrico Kruskal-Wallis para evidenciar las posibles diferencias en la permeación de mupirocina desde las tres formulaciones ensayadas a las 12h. También se realizó un test de comparación múltiple (Dunn) para determinar entre qué formulaciones existen diferencias, en caso de que las hubiere. La tabla 5 muestra los resultados del análisis estadístico.

Tabla 5

% PERM 12 H Estudio Kruskal-Wallis	Valor	
Valor P	0.5648	
¿Valor P exacto o aproximado?	Aprox. Gaussiana	
Resumen valor P	ns	
Las medianas varían significativamente? (P<0.05)	No	
Número de grupos	3	
Estadística Kruskal-Wallis	1.143	
Test de comparación múltiple de Dunn	Diferencia en la suma de rangos	Resúmen
Ejemplo 1 vs. Bactroban	2.167	ns (P>0.05)
Ejemplo 1 vs. Ejemplo 2	2.333	ns (P>0.05)
Bactroban vs. Ejemplo 2	0.1667	ns (P>0.05)

ns = no significativo

- 5 En conclusión, puede afirmarse que, de acuerdo con los resultados de permeación transdérmica, la cantidad de mupirocina permeada a través de piel humana a las 12h de la aplicación, no es relevante ni presenta diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones estudiadas. Así pues, todas las formulaciones estudiadas muestran un perfil de seguridad sistémica parecido, y similar a Bactroban, producto con mupirocina ya comercializado y utilizado como comparador en este estudio.

10

Extracción de la mupirocina en la piel a las 8h

La extracción de la mupirocina desde la membrana cutánea se realizó previo lavado de la misma con una solución de laurilsulfato sódico al 0.1%, y su posterior secado y pesado. Después, la piel se sumergió en una solución hidroalcohólica 50:50 v/v durante 20 minutos bajo sonicación a temperatura constante.

15

Tabla 6. Extracción de mupirocina a las 8 h

Mupirocina extraída de la piel humana (mediana % p/p)		
Ejemplo 1	Ejemplo 2	Bactroban
0.049	0.062	0.000

- 20 Los resultados obtenidos se procesaron mediante un estudio estadístico no paramétrico Kruskal-Wallis para evidenciar las posibles diferencias en la extracción de mupirocina desde las tres formulaciones ensayadas a las 8h. También se realizó un test de comparación múltiple (Dunn) para determinar entre qué formulaciones existen diferencias, en caso de que las hubiere. Los resultados de extracción de la mupirocina están expresados como porcentaje en peso de mupirocina extraída en relación al peso total de la mupirocina presente en la formulación ensayada. La tabla 7 muestra los resultados del análisis estadístico.

25

Tabla 7

% EXTR 8 H Estudio Kruskal-Wallis	Valor	
Valor P	0.0027	
¿Valor P exacto o aproximado?	Aprox. Gaussiana	
Resumen valor P	**	
Las medianas varían significativamente?, (P < 0.05)	Sí	
Número de grupos	3	
Estadística Kruskal-Wallis	11.8	
Test de comparación múltiple de Dunn	Diferencia en la suma de rangos	Resúmen
Ejemplo 1 vs. Bactroban	8.333	* (P>0.05)
Ejemplo 1 vs. Ejemplo 2	-1.333	ns (P>0.05)
Bactroban vs. Ejemplo 2	-9.667	** (P<0.01)

ns: no significativo

* : significativo

5 ** : Muy significativo

De acuerdo con los resultados del ensayo de extracción, la cantidad de mupirocina presente en la piel humana 8 horas después de la aplicación de la composición de la presente invención fue significativamente superior a la cantidad presente tras la aplicación de Bactroban pomada.

10 Esta alta concentración de mupirocina presente en la piel 8h después de la aplicación, supone una gran ventaja en el régimen de administración de 3 aplicaciones diarias, ya que en el punto 8h, momento en el que debe repetirse la aplicación, sigue habiendo una cantidad considerable de mupirocina en la zona, lo que indica que la composición de la presente invención aumenta el tiempo de permanencia de la mupirocina en la zona tratada con respecto a otras formulaciones ya comercializadas como Bactroban pomada. Así, las composiciones de la presente invención, son capaces de disminuir el número de aplicaciones necesarias para mantener la eficacia clínica y mejorar el ratio coste/efectividad del tratamiento de infecciones tópicas con mupirocina.

20 Ejemplo 12: Efecto "in vivo" de las composiciones de mupirocina

La eficacia "in vivo" de la composición del Ejemplo 1 y de Bactroban se estudió en un modelo murino de infección por *S. aureus* basado en el trabajo de Gisby y Bryant "Efficacy of a new cream formulation of mupirocin: comparison with oral and topical agents in experimental skin infections." Antimicrob. Agents Chemother., vol. 44, pp. 255–260.

25 Las cepas de *S. aureus* fueron aisladas de pacientes con faringitis o heridas infectadas y sólo se utilizaron aquellas cepas que resultaron sensibles a la mupirocina en estudios microbiológicos previos. Como soporte infeccioso, se utilizaron hilos de sutura, previamente sumergidos en una suspensión bacteriana con microorganismos obtenidos de las muestras clínicas, antes de insertárselos a los animales

30 El procedimiento quirúrgico utilizado para inducir la infección en los animales, se muestra en la Figura 1.

35 Se marcaron dos puntos en la línea media de la Z1, a una distancia de 1 cm entre sí. Se introdujo el hilo infectado quedando los extremos salientes sobre los puntos marcados. Se cortaron los extremos los más próximos a la superficie y se estiró en ambos sentidos de la dirección del hilo. De esta forma, ambos extremos quedan embebidos dentro la piel. Por último se realizó una incisión recta que conectaba los dos puntos marcados y en caso de ser necesario, se suturó con un punto de sutura en el centro. Este mismo proceso se repitió en la Z3 dejando libre de infección la Z2 que se usó como control.

40 En total, se trataron dos grupos de 10 animales cada uno, uno de ellos recibió como tratamiento antiinfeccioso la composición del Ejemplo 1 y el otro grupo recibió Bactroban. Las composiciones estudiadas, se administraron tres veces al día durante cuatro días. La zona tratada se cubrió tras la aplicación de los diferentes productos.

El recuento de unidades formadoras de colonias tras cada tratamiento se muestra a continuación:

Tabla 8

Staphylococcus aureus (ufc)		
Animal	Bactroban	Ejemplo 1
1	1.17E+03	0.00E+00
2	0.00E+00	0.00E+00
3	2.79E+03	0.00E+00
4	7.20E+02	6.30E+02
5	2.04E+05	2.70E+02
6	4.32E+06	4.14E+03
7	4.05E+06	3.60E+03
8	2.70E+02	3.24E+03
9	5.58E+03	0.00E+00
10	1.17E+04	1.09E+05
Media	3.10	2.10

5 De acuerdo con estos resultados, el recuento de ufc es significativamente inferior en el caso de la infección tratada con la composición de la presente invención que con la fórmula ya comercializada. Así, puede concluirse que el tratamiento con el gel bioadhesivo de la presente invención es significativamente más eficaz que el tratamiento con Bactroban. Además, los animales mostraron una tolerancia muy buena al tratamiento con la composición del Ejemplo 1 a pesar del incremento del tiempo de residencia y de la eficacia clínica de la composición de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica o veterinaria en forma de gel tópico anhidro de mupirocina o de una sal de la misma aceptable para uso farmacéutico o veterinario que comprende:
- 10 a) una base lipófila seleccionada del grupo que consiste en petrolato, triglicéridos de cadena media, miristato de isopropilo y sus mezclas;
b) un bioadhesivo seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona y polimetacrilatos; y
c) un disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, propanol e isopropanol.
- 15 2. Composición farmacéutica o veterinaria según la reivindicación 1, que además comprende al menos un excipiente seleccionado del grupo que consiste en conservantes, antioxidantes, agentes tampón y agentes reguladores del pH.
3. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la mupirocina se encuentra en una cantidad comprendida entre 1% y 2.5% p/p.
- 20 4. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la base lipófila se encuentra en una cantidad comprendida entre 15 y 50% p/p.
5. Composición farmacéutica o veterinaria según la reivindicación 4, donde la base lipófila se encuentra en una cantidad comprendida entre 18% y 36% p/p.
- 25 6. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la base lipófila son triglicéridos de cadena media.
7. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el bioadhesivo se encuentra en una cantidad comprendida entre 2% y 20%.
- 30 8. Composición farmacéutica o veterinaria según la reivindicación 7, donde el bioadhesivo se encuentra en una cantidad comprendida entre 4% y 16% p/p.
9. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el bioadhesivo es polivinilpirrolidona.
- 35 10. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde el disolvente se encuentra en una cantidad comprendida entre 40% y 80% p/p.
- 40 11. Composición farmacéutica o veterinaria según la reivindicación 10, donde el disolvente se encuentra en una cantidad comprendida entre 50% y 65% p/p.
12. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el disolvente es isopropanol.
- 45 13. Composición farmacéutica o veterinaria según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende:
2% p/p mupirocina;
12% p/p polivinilpirrolidona;
21% p/p triglicéridos de cadena media; y
65% p/p isopropanol.

Fig. 1

