

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 088**

21 Número de solicitud: 201430103

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 33/04 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.01.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.07.2015

71 Solicitantes:

**ENOC SOLUTIONS, S.L. (100.0%)
C/ Pescadores, 8 Local 2
07157 Puerto de Andratx (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

GONZÁLEZ ENSEÑAT, Pedro

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Composición de azufre liposomado**

57 Resumen:

Composición de azufre liposomado.

La presente invención se refiere a una composición que comprende una suspensión de liposomas los cuales contienen azufre elemento incorporado a su membrana lipídica, y también al uso de dicha composición en el tratamiento de enfermedades dermatológicas como dermatitis seborreica o acné.

ES 2 542 088 A1

COMPOSICIÓN DE AZUFRE LIPOSOMADO

DESCRIPCIÓN

5 La presente invención se refiere a una composición de liposomas que contienen azufre elemento incorporado a su membrana lipídica y al uso de dicha composición en el tratamiento de enfermedades, principalmente dermatológicas, como la dermatitis seborreica o el acné, además de otras. Por tanto, la invención se podría encuadrar en el campo de la farmacología y la cosmética.

10

ESTADO DE LA TÉCNICA

El uso de azufre como agente terapéutico para diversos desórdenes o enfermedades dermatológicos y no dermatológicos data de tiempos inmemoriales. Durante muchos años se ha considerado al azufre elemento por vía tópica en distintas formas o preparaciones galénicas como el remedio específico de la seborrea. Debido a su escasa solubilidad o su solubilidad en disolventes no permitidos o no apropiados para su uso humano o animal, la actividad de dichas formulaciones siempre ha sido relativa, escasa o baja y por ello los preparados han tenido que incorporar altas concentraciones de dicho elemento para compensar dicha problemática, entre un 2 % y un 10% o 20% del mismo. Dicha baja actividad o eficacia, siempre ha estado relacionada y determinada o condicionada por su forma de suspensión/dilución y el tamaño de partícula del azufre elemento incorporado en la formulación, ambas consecuencias directas de su escasa o casi nula solubilidad.

25

Las aplicaciones por vía tópica del azufre elemento en diferentes formas o preparaciones galénicas son múltiples. Por su efecto queratolítico, es de utilidad en el tratamiento y prevención de la dermatitis seborreica, el acné, la rosácea, la pitiriasis versicolor, algunas parasitosis como la escabiosis, foliculitis y otras patologías cutáneas como algunas dermatofitosis superficiales, dermatitis perioral, acné necrótico, y ciertos formas de eccema y psoriasis. También se ha utilizado a bajas concentraciones como queratoplásico, como antipruriginoso, y, además, posee actividad oxidorreductora, vasomotora, fotosensibilizante, “despigmentante”, cierta

30

actividad germicida y fungicida. A altas dosis puede ser irritante, producir prurito/quemazón, enrojecimiento de la piel, exfoliación o hiperproliferación.

5 Por vía general el azufre elemento ha sido utilizado en el tratamiento de algunas parasitosis intestinales, también como oligoelemento por su carácter “nutritivo” esencial para la síntesis de muchos aminoácidos, para la caída del pelo, fortalecer uñas, etc...

10 De todas sus posibilidades terapéuticas, son las aplicaciones dermatológicas por vía tópica mencionadas las más frecuentes y relevantes hasta el momento.

15 Las formulaciones o formas de azufre elemento tópico más conocidas históricamente son el azufre precipitado y el azufre sublimado. Ambas formulaciones o formas contienen azufre elemento con un grado de pureza mínimo del 99,5% en forma anhidra. La experiencia galénica y terapéutica con el azufre elemento, sublimado o precipitado, ha llevado a los expertos a la conclusión de que cuanto menor sea el tamaño de partícula del azufre elemento en la formulación, mayor y más homogéneo será el grado de interacción o contacto con la zona a tratar y, por ello, mayor será también su eficacia terapéutica.

20 Con el fin de mejorar sus características galénicas y funcionales se han desarrollado otros preparados de azufre como por ejemplo el azufre coloidal, el “bioazufre”, la potasa sulfurada, etc... Otras ejemplos de ello son los ácidos politiónicos, sus sales alcalinas, los politionatos de amonio cuaternario, y los ácidos mercaptocarboxílicos ya sean en forma de ácido, ésteres o amidas. Se han obtenido resultados funcionales interesantes utilizando algunos de los derivados minerales u orgánicos del azufre, ya sean naturales o sintéticos, aunque generalmente sus características organolépticas, especialmente el mal olor que desprenden, complican o condicionan su utilización y aceptación.

30 Además, la problemática galénica del azufre elemento y otras formas del mismo incluye en muchos casos la necesidad de utilizar como solventes o dispersantes determinados componentes, como son grasas o aceites, para su formulación final, de efecto oclusivo y engrasante, cuya aplicación puede ser contraproducente en la

patología a tratar, un ejemplo de ello sucede con dicho tipo de formulación y patologías como la dermatitis seborreica, el acné, etc.

5 El azufre terapéutico actualmente se aplica sobre la piel y faneras en muy diferentes formas o preparaciones galénicas, como por ejemplo, pomadas, cremas, geles, lociones o leches, jabones o champús, máscaras y ungüentos. Su aplicación a altas dosis y concentraciones puede ser irritante, producir descamación, quemazón, enrojecimiento de la piel, exfoliación, hiperproliferación...por lo que existe la necesidad de un sistema de administración de azufre que sea efectivo y que no requiera altas
10 concentraciones de éste para minimizar las posibles reacciones adversas, facilitar su aplicación y mejorar sus características organolépticas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 La incorporación del azufre elemento en liposomas con una buena actividad funcional, en una formulación galénicamente correcta, y, organolépticamente muy aceptable es la innovación desarrollada y objeto de esta patente. Esta encapsulación del azufre elemento en liposomas se ha realizado con el fin de solubilizar, suspender y/o dispersar el mismo sin necesidad de utilizar disolventes no permitidos u otros
20 productos no convenientes, solucionando con ello el principal problema galénico del mismo, así como a su vez su aspecto funcional que también mejora de forma considerable pues, debido a su tamaño nanométrico y a las características fisicoquímicas de dichos liposomas, una vez aplicado, el azufre elemento en forma liposomal será transportado por dichas nanoestructuras mejorando sus características
25 farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además de los problemas de solubilidad, de formulación galénica, y funcionales del azufre elemento, el producto resultante, en su forma liposomal, es organolépticamente mucho mejor, más fácil de aplicar y tolerable o agradable para los pacientes, tanto por su olor como por sus posibles texturas y por su facilidad de aplicación o uso, todo ello en comparación con las formas clásicas o
30 convencionales del mismo.

Así como las concentraciones de azufre elemento utilizadas en las formas convencionales son altas, entre 20 y 200 mg/g, en la forma liposomal éstas oscilan entre 0,02 y 0,4 mg/ml.

El producto final, una suspensión liposomal de base acuosa, es de muy fácil y rápida aplicación, como por ejemplo la atomización, rápida absorción y no tiene efecto oclusivo ni engrasante de la zona tratada. Puede ser fácilmente aplicado a faneras,
5 pelos y uñas, con las mismas ventajas. Apenas mancha la piel ni la ropa.

En la forma liposomal propia del invento la eficacia del azufre elemento en el tratamiento o prevención de ciertas patologías se ve potenciada, no solo por las aportaciones galénicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de la estructura
10 liposomal, sino que también por la reconocida actividad antiseborreica – anticomedogénica de la fosfatidilcolina en especial, y los fosfolípidos insaturados en general, principales componentes de la membrana liposomal, y que actúan sinérgicamente con el azufre en dichas patologías. La eficacia antiseborreica- anticomedogénica de estos compuestos es principalmente atribuida a su alto
15 contenido en ácido linoleico.

Las ventajas de la presente invención se enumeran a continuación:

- El liposoma al solubilizar, suspender o dispersar el azufre elemento en una fase acuosa en forma de unas partículas de tamaño diminuto y muy homogéneo ofrece una
20 muy buena alternativa galénica a dicho activo.
- El liposoma por sus características fisicoquímicas especiales mejora las propiedades terapéuticas del azufre elemento comparado con las formas galénicas clásicas o convencionales. Esta mejora es debida a las especiales características farmacodinámicas y farmacocinéticas del azufre elemento encapsulado en los
25 liposomas.
- Las mejoras o ventajas anteriormente mencionadas permiten utilizar concentraciones y dosis más bajas del activo manteniendo su actividad terapéutica, disminuyendo el riesgo de reacciones adversas o no deseadas, como son irritación, quemazón,....
- Las formulaciones farmacéuticas que incorporan la forma liposomal de azufre
30 elemento tienen mejores características organolépticas, especialmente el olor, comparadas con las que lo contienen en sus concentraciones y formas galénicas convencionales.
- El producto en forma liposomal, de base acuosa, además de aplicarse y absorberse con mucha mayor facilidad que las formulaciones convencionales, especialmente las

grasas, no engrasa y ocluye la piel, no deja color sobre la misma, y apenas mancha la ropa.

5 - Las características especiales y muy versátiles de la formulación liposomal de azufre elemento permiten incorporarla y presentarla en muchas formas galénicas, tanto en forma fluida tipo loción, suspensión, serum, atomizador,..., como también en formas semisólidas como son los geles, emulsiones, emulgeles, ungüentos, máscaras, etc...

10 - El "concentrado" liposomal ó los liposomas con azufre elemento es/son fácilmente incorporable/s o asociable/s a otras formulaciones o productos que además del mismo contengan otro u otros activos sinérgicos o complementarios destinados al tratamiento de diferentes patologías con el fin de mejorar su eficacia y/o tolerancia.

15 - Las mejoras galénicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas aportadas por los liposomas propios del invento en general, pues por su gran biocompatibilidad pueden ser administrados por cualquier vía mejorando y potenciando los efectos del azufre elemento, nos permiten pensar en nuevas aplicaciones del mismo por cualquier vía de administración y para patologías no contempladas actualmente como susceptibles de ser tratadas con azufre elemento.

20 - El efecto antiseborreico - anticomedogénico de la fosfatidilcolina, principal componente de la membrana liposomal, que actúa sinérgicamente con el azufre elemento en determinadas patologías, también significa una ventaja importante de la forma liposomal del mismo frente a las convencionales.

- El aumento de la capacidad bactericida de los liposomas conteniendo azufre elemento, comparado con el azufre elemento en su forma convencional, significa una mejora en la actividad del mismo y tiene la ventaja de reforzar el efecto antiacneico, anticomedogénico, anti rosácea, etc,... del producto.

25 - Las características fisicoquímicas, la facilidad y versatilidad de formulación de dicha forma de azufre elemento liposomal, tienen la ventaja de no necesitar de productos que interfieran o puedan ser contraproducentes para el tratamiento de determinadas patologías, o para la propia salud del paciente. Por ejemplo, no necesitar grasas, aceites u otros solventes o componentes para su formulación.

30 - El preparado tiene unas características, tamaño de partícula, que le permiten ser esterilfiltrado tanto en su fase de concentrado como también en su forma diluida, como producto acabado. Esta posibilidad supone la ventaja de permitir envasar y administrar los productos sin necesidad de añadir conservantes a la formulación.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende una suspensión de liposomas en fase acuosa caracterizada porque comprende:

- 5 • Fosfolípidos con una proporción de fosfatidilcolina de entre el 75 y el 99,5% en peso,
- al menos una sal biliar,
- al menos un alcohol y
- agua,

10 y porque los liposomas contienen azufre elemento incorporado a la bicapa fosfolipídica.

Los fosfolípidos de la composición pueden proceder de lecitinas naturales extraídas o ser de origen sintético.

15 Por el término “liposoma” se entiende una vesícula esférica con al menos una membrana compuesta de una doble capa de fosfolípidos, también llamada bicapa fosfolipídica, que constan de partes hidrofílicas y lipofílicas.

20 Los liposomas pueden ser uni-, oligo- o multilamelares, es decir que pueden comprender una o varias dobles capas de fosfolípidos. Si bien los propios de la invención, los más adecuados y preferidos para su aplicación tópica son los unilamelares.

25 Por “composición que comprende liposomas” se entiende composiciones que den lugar a la formación de liposomas, ya sean uni-, oligo- o multilamelares y soluciones micelares convertibles por dilución en liposomas, si bien preferentemente interesan los liposomas unilamelares.

30 El término “azufre elemento incorporado a la bicapa” quiere decir que el azufre forma parte o está incluido en la estructura de bicapa lipídica del liposoma. La combinación de los componentes del liposoma y el azufre elemento como principio activo tiene lugar durante la preparación de los mismos y previa a la fabricación de la suspensión liposomal.

Por el término “azufre elemento” se entiende cualquier forma de azufre mineral con un mínimo del 99,5% de pureza, si bien preferentemente se utiliza la sustancia conocida como “azufre flor” que, por poseer un tamaño de grano adecuado y unas características y propiedades terapéuticas y farmacéuticamente reconocidas, se transforma en el activo de dicha formulación o preparación liposomal.

El encapsulado de azufre elemento en liposomas conduce a una buena alternativa o solución de las dificultades de su formulación galénica, a una mejora de los aspectos o características funcionales del mismo, y, consecuentemente, a una reducción significativa de la dosis necesaria del mismo con la misma o superior eficacia terapéutica, comparado con la formas clásicas o no liposomales convencionales. Los inconvenientes de su formulación y presentación, así como gran parte de sus posibles efectos secundarios se reducen drásticamente o incluso desaparecen. Algunos ejemplos de esta mejora general son unas mejores características galénicas del producto, especialmente, una mejora de sus características organolépticas, una mayor facilidad de formulación, una mayor facilidad y comodidad de aplicación, una mayor seguridad y margen de seguridad del producto, una menor posibilidad de sobredosificación y de aparición de reacciones adversas.

En una realización preferida los liposomas de azufre elemento son primero producidos o fabricados en una forma concentrada que puede ser almacenada durante largos periodos de tiempo, y/o, en segundo lugar, ser diluida o incorporada en otra formulación a una determinada concentración para su aplicación en pacientes. En determinados casos el producto puede aplicarse en la forma concentrada del mismo, si bien deberá realizarse con mucho cuidado.

En una realización preferida de un producto final para su aplicación en pacientes, la composición se presenta o prepara en forma de suspensión acuosa a una concentración de azufre elemento en forma liposomal apropiada o adecuada para su aplicación tópica directa en forma de loción, atomizada o con cuentagotas, asociada o no a otros componentes u activos.

En otra realización preferida, la composición se presenta en una forma apropiada para la administración tópica, oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea,

tópica cutánea, ungueal, capilar o inhalatoria. Preferiblemente por vía tópica cutánea, ungueal y capilar, (piel y faneras).

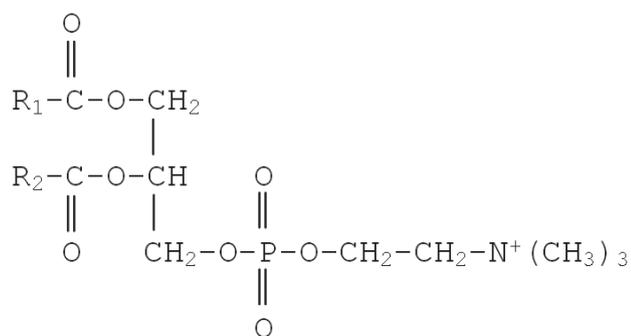
5 En otra realización preferida, los liposomas tienen un diámetro medio entre 40 nm y 500 nm, preferiblemente entre 60 nm y 180 nm, y más preferiblemente entre 75 nm y 145 nm.

10 En otra realización preferida de invento, el azufre elemento incorporado en los liposomas es azufre flor de calidad farmacéutica. Preferiblemente en el producto final para el paciente la concentración de este elemento está entre los 0,004 gr por litro hasta los 0,4 gr por litro, más preferiblemente entre 0,012 gr por litro y los 0,25 gr por litro, y aun más preferiblemente entre 0,02 gr por litro y 0,12 gr por litro. En el concentrado resultante de la fabricación de los liposomas de azufre flor propios del invento, el azufre está preferiblemente a una concentración del 0,4% y en el producto final para el paciente la concentración preferida es de 0,04%.

20 En otra realización preferida del invento, la concentración de fosfolípidos es de 10 g a 200 g por litro de composición, más preferiblemente entre 50 g y 150 g por litro de composición y aún más preferiblemente entre 90 g y 110 g por litro de composición. En el concentrado resultante de la fabricación de los liposomas de azufre flor propios de la invención, la concentración de fosfolípidos es preferiblemente de 100 g/litro y en el producto final es de 10 g/litro.

En otra realización preferida, los fosfolípidos tienen la fórmula (I):

25



(I)

donde R_1 y R_2 pueden ser igual o diferentes entre sí, son cadenas hidrocarbonadas de C_{12} - C_{22} , que comprenden entre 0 y 8 enlaces dobles cis, preferiblemente entre 0 y 6 enlaces dobles cis.

- 5 En una realización más preferida, R_1 y R_2 se seleccionan de la lista que comprende ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico, preferiblemente ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico.
- 10 Entre los fosfolípidos que comprenden estos ácidos grasos están la lecitina de soja, lecitina de huevo, lecitina de otras semillas como por ejemplo de la calabaza, etc... y lecitina con fosfolípidos omega 3 de diferente origen, fosfolípidos de krill, fosfolípidos de crustáceos, de foca, etc...
- 15 En una realización particular de la presente invención, el fosfolípido tiene la siguiente composición de ácidos grasos:

Ácido graso en R1 y/o R2	% en fosfolípido
ácido oleico	6-13
ácido linoleico	61-71
ácido linolénico	4-7
ácido palmítico	10-15
ácido esteárico	1,5-3,5
ácido araquidónico	0-2

- 20 En otra realización particular de la presente invención, el fosfolípido tiene la siguiente composición de ácidos grasos:

Ácido graso en R1 y/o R2	% en fosfolípido
ácido mirístico	1,8%
ácido palmítico	23,7%
ácido palmitoleico	1,4%
ácido oleico	8,5%

ácido eicosapentaenoico (EPA)	1,9%
ácido docosahexaenoico (DHA)	31,9%
Otros saturados cis	10,1%

Esta última realización particular es especialmente útil cuando se desean liposomas de muy alta capacidad de difusión e intercambio, permeabilidad y flexibilidad.

5 Preferiblemente el fosfolípido se selecciona del grupo que comprende lecitina de soja, lecitina de huevo, lecitina de semillas de calabaza, lecitina de krill y cualquiera de sus mezclas, más preferiblemente lecitina de soja, aunque también puede ser de huevo u
 10 otra fuente con alto contenido en fosfatidilcolina. Preferiblemente el contenido mínimo en fosfatidilcolina de las lecitinas o los fosfolípidos necesarios para la fabricación o producción de los liposomas de la invención está entre un 75% y 99,5% del total lipídico, más preferiblemente entre un 96,5 y 98,5 % del total lípido. Además de por fosfatidilcolina, la bicapa fosfolipídica del liposoma puede estar compuesta, en una proporción menor o igual a un 25% por fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, o cualquiera de sus mezclas y/o productos de degradación como es la
 15 lisofosfatidilcolina.

En otra realización preferida, la sal biliar se selecciona del grupo que comprende colato sódico, desoxicolato sódico, glicocolato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, ursocolato sódico y quenoxicolato sódico, más
 20 preferentemente colato sódico.

En otra realización preferida, la proporción molar de fosfolípidos/sal biliar está entre 1,5 y 10, preferiblemente entre 2,5 y 5, y más preferiblemente entre 3 y 4.

25 En otra realización preferida, la composición además comprende un alcohol seleccionado de la lista que comprende etanol, propanol, isopropanol y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente etanol 96% de calidad farmacéutica.

En otra realización del primer aspecto de la presente invención, la proporción de
 30 alcohol/fosfolípido o lecitina en volumen/peso está entre 0,25 y 3, preferiblemente entre 0,75 y 2,5, y más preferiblemente entre 1 y 2.

En otra realización preferida, la fase acuosa comprende agua pura o agua con una sal seleccionada de la lista que comprende cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, yoduro sódico y cualquiera de sus mezclas, preferiblemente cloruro sódico.

5 Preferiblemente, la concentración de la sal es inferior a 9 gramos por litro, más preferiblemente entre 0 y 0,9 gramos por litro. Sin embargo también sería posible su producción con concentraciones superiores al 0,9% de NaCl, o incluyendo distintas sales, especialmente sales en la concentración del agua de mar, con 35 a 38 g de sales por litro de agua. Preferiblemente la fase acuosa comprende agua pura calidad

10 farmacéutica.

En otra realización preferida, la composición además comprende suero glucosado, u otros azúcares como manitol.

15 La composición de liposomas además puede contener o comprender excipientes. El término “excipiente” hace referencia a una sustancia que ayuda a la administración (absorción) de cualquiera de los componentes del producto de la invención, estabiliza dichos componentes o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica en el sentido de darle consistencia y así estabilizar la suspensión, o aportar olores que lo

20 hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los componentes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de olorizar o desodorizar, función de colorante, función de protección del medicamento. Por tanto, el término “excipiente” se define como aquella materia que,

25 incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para ayudar a su administración, penetración en la piel o faneras, posibilitar su preparación o formulación y estabilizarla, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente “farmacéuticamente aceptable” debe permitir la actividad de los compuestos de la composición farmacéutica, es decir, que

30 sea compatible con dichos componentes. Ejemplos de excipientes son aglutinantes, rellenos, desintegradores, lubricantes, saborizantes o aromas y colorantes. Ejemplos más concretos no limitantes de excipientes aceptables son almidones, azúcares, ácido hialurónico, xantanas, glicerol, xilitol, sorbitol, o glicerina entre otros.

Además la composición de la invención también puede comprender diversos antioxidantes, como vitamina E, vitamina A y vitamina C, que principalmente proporcionarían un efecto estabilizante químico de la composición, y también puede contener perfumes o sustancias desodorizantes.

5

La composición puede contener también uno o más aditivos como tampones, tensoactivos, agentes espesantes, conservantes, o cualquiera de sus mezclas.

10

La composición también puede contener uno o más activos sinérgicos o complementarios de la acción del azufre elemento como por ejemplo, antibacterianos, antisépticos, crecepelos, astringentes, queratolíticos, exfoliantes, activos oxidoreductores, etc.

15

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición de la invención para la fabricación de un medicamento o un cosmético o un dietético o un nutraceutico.

20

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención por vía tópica de una enfermedad que se selecciona de entre dermatitis seborreica, acné, rosácea, pitiriasis versicolor, dermatofitosis superficiales, escabiosis, dermatitis perioral, verrugas, foliculitis, psoriasis, eccema, prurito, problemas de pigmentación o manchas en la piel, y queratosis.

25

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad que se selecciona de entre dermatitis seborreica, acné, rosácea, pitiriasis versicolor, dermatofitosis superficiales, escabiosis, dermatitis perioral, verrugas, foliculitis, psoriasis, eccema, prurito, problemas de pigmentación o manchas en la piel, o queratosis, que comprende la administración de la composición de la invención, preferiblemente por vía tópica, a un paciente que lo necesite.

30

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de obtención de la composición de la invención que comprende las siguientes etapas:

a) preparar una disolución acuosa que comprende la sal biliar,

b) preparar una disolución alcohólica que comprende el fosfolípido,

c) diluir por agitación simple el azufre flor, azufre elemento, en dicha mezcla lípido-alcohol de la etapa (b),

5 d) homogeneizar conjuntamente las disoluciones obtenidas en las etapas (a) y (c); dicha homogeneización puede realizarse por diferentes medios mecánicos, agitación, cizallamiento, extrusión, etc. o una mezcla de ellos.

e) opcionalmente realizar una etapa de filtrado del producto obtenido en la etapa (d), preferiblemente esterilfiltrado, es decir, un filtrado con esterilización simultánea,

10 f) diluir el concentrado liposomal con azufre elemento, obtenido siguiendo los pasos a) hasta e), en agua sin o con conservante, como por ejemplo el fenoxietanol al 0,5%, hasta que el preparado o formulación tenga la concentración deseada de azufre elemento en forma liposomal.

g) opcionalmente el producto puede ser utilizado en forma concentrada.

15 El producto en su forma concentrada obtenida en las etapas (d) ó (g) puede envasarse y almacenarse para su posterior utilización mezclado con otros componentes.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o
20 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 figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

25 EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto el uso de las composiciones de la invención como principio activo en el tratamiento de diferentes desórdenes dermatológicos tanto
30 humanos como veterinarios.

Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Ejemplo 1.**Obtención de una composición de liposomas de azufre elemento.**

Se disolvieron por agitación simple 80 g de lecitina de soja en 80 ml de etanol del 96%.

5 Se disolvieron por agitación simple 320 mg de Azufre Flor en la mezcla anterior, lecitina de soja/etanol. Se disolvieron por agitación simple 11,20 g de colato sódico en 640 ml de agua. Las disoluciones obtenidas se mezclaron y homogenizaron con un homogenizador y posteriormente se sometieron a esterilfiltrado o filtrado por 0,45 y/o 0,2 micras con esterilización simultánea, obteniéndose una dispersión y suspensión

10 muy fina y homogénea de partículas liposomales. Estas partículas se pueden diluir o no hasta la concentración deseada de administración, por ejemplo en una proporción 1/10 hasta una concentración de azufre del 0,04 mg/ml. El preparado puede ser esterilfiltrado por 0,45 o 0,2 micras también en su forma diluida. Esta posibilidad permite administrar los productos sin necesidad de añadir conservantes. A dicha

15 preparación final se le puede añadir o no conservante, sustancias odorizantes...Esta preparación se realiza preferiblemente en vacío o atmósfera inerte para evitar la degradación de los diferentes componentes.

Ejemplo 2.**20 Pruebas de actividad dermatológica realizadas con el azufre liposomado tópico.**

Durante un periodo de seis meses se realizaron pruebas de actividad funcional del producto de investigación, el invento, por vía tópica cutánea en voluntarios afectados de dermatitis seborreica, seborrea y acné. El producto final utilizado, como producto de

25 investigación tenía la siguiente composición, presentación y posología.

Composición del producto final:

- Lecitina de Soja 10,00 mg/ml
- Etanol 7,89 mg/ml
- 30 - Colato Sódico 1,4 mg/ml
- Azufre Flor 0,04 mg/ml
- Agua, cantidad suficiente hasta 1 ml
- pH de la suspensión 7,25

Presentación:

Suspensión acuosa de azufre elemento liposomado esterilfiltrada a una concentración de 0,04 mg/ml de azufre, sin conservante, envasado:

- 5 1- en un vial de cristal topacio de 20 ml/u con cabezal atomizador grafado.
 2- en una botella de cristal topacio de 125 ml de volumen con cuentagotas

Posología:

10 Se aplicó con el atomizador la cantidad de producto suficiente para humedecer la zona a tratar y realizar un ligero masaje para distribuirla y hacerla penetrar mejor. En la mayoría de casos, se realizó una aplicación diaria, preferiblemente por la noche. En algunos casos, la aplicación se repitió, espaciándolas en el tiempo unas 12 h aproximadamente, por ejemplo, aplicar por la mañana y por la noche.

15 **Resultados:**

a. 1) Dermatitis seborreica:

20 El producto final de investigación, con la composición y posología nombrada anteriormente, se ensayó en ocho voluntarios adultos, entre los 48 y 76 años de edad, afectados de dermatitis seborreica con un importante componente inflamatorio y descamativo, principalmente en la zona del surco nasogeniano y frente. La prueba clínica del producto final de investigación se realizó en tratamientos de 30 días de duración a cada paciente. El tratamiento se realizó en régimen ambulatorio y hubo dos visitas control por paciente, una al comienzo del tratamiento, con la entrega del
25 producto objeto de estudio, y, otra al final del tratamiento, con la recogida de datos y opiniones.

30 A los pocos días, (2 ó 3), del comienzo del tratamiento todos los enfermos notaron el buen funcionamiento del producto y refirieron una rápida disminución de la secreción o cantidad de grasa de su piel, acompañada de una importante disminución del componente inflamatorio y por tanto del enrojecimiento o eritema de la misma, propio de la dermatitis seborreica. En los pacientes con un componente descamativo importante de la piel (siete de los ocho) también se produjo una rápida reducción de la intensidad y número de escamas llegando, en un relativamente corto periodo de

tiempo, 2 a 7 días, a su total desaparición en todos los casos. El producto final de investigación y su presentación tuvo un importante grado de aceptación por parte de los pacientes. Todos ellos reportaron y loaron las buenas características organolépticas del producto, así como su facilidad de manejo y aplicación. El producto final de investigación tuvo una muy buena tolerancia cutánea y en ninguno de los casos se produjo reacción adversa alguna.

a. 2) Alopecia + Dermatitis seborreica:

El mismo producto final de investigación con la misma posología pero con una presentación en envases de cristal topacio de 125 ml de volumen con cuentagotas, se utilizó en otros cinco pacientes voluntarios, entre los 38 y 57 años de edad, afectados de alopecia androgénica con un importante componente seborreico. En estos casos el producto se asoció a otros preparados o productos anticaída/crecepelo como es la loción de minoxidilo tópico al 2%, en todos los caso con un importante éxito. La facilidad de su aplicación, textura y características organolépticas fueron del agrado de todos los voluntarios. El producto tuvo una muy buena tolerancia y en ningún caso se produjeron reacciones adversas.

b) Acné:

El producto final de investigación, azufre elemento liposomado, se ensayó o probó en doce pacientes voluntarios de ambos sexos, entre los 16 y 24 años, afectados de acné de distinta gravedad. El producto final de investigación tiene la misma posología y la presentación descrita en el apartado de "presentación".

La prueba clínica del producto final de investigación se extendió durante un periodo de seis meses y se realizaron tratamientos de 21 días de duración a cada paciente. El tratamiento se realizó en régimen ambulatorio y hubo dos visitas control por paciente, una al comienzo del tratamiento, con la entrega del producto, y, otra al final del tratamiento, con la recogida de datos y opiniones.

Entre el segundo o tercer día del comienzo del tratamiento todos los pacientes pudieron apreciar una mejora de su cuadro general. En mayor o menor grado, todos los enfermos notaron y refirieron una disminución de la cantidad de grasa y brillo de la

piel, acompañada de una disminución del componente inflamatorio o eritematoso de los comedones.

5 En los siguientes días los comedones fueron disminuyendo de tamaño y, con el tiempo, aproximadamente entre los cinco y nueve días del inicio del tratamiento, también comenzó la disminución de su número. En algunos casos, ocho, la disminución del número de comedones fue muy importante hasta llegar casi a desaparecer en su totalidad durante el periodo que duró el tratamiento.

10 El producto fue muy bien tolerado por todos los pacientes, y, salvo algo de sequedad de la piel que se produjo en tres de los casos, no se produjeron reacciones alérgicas o adversas de otro tipo.

15 Todos los pacientes apreciaron y agradecieron la facilidad de uso del producto final, así como la textura y las características organolépticas del mismo, especialmente su poco olor.

20 El producto final y los liposomas en el contenidos, así como en el concentrado, se mantuvieron físicamente estables durante todo el periodo que duraron las pruebas y siguen estables un año y medio después.

Ejemplo 3.

Estudio microbiológico: actividad bactericida del azufre liposomado frente a azufre en polvo.

25

Objetivo:

Comparar en el laboratorio la actividad bactericida del azufre liposomado (S-LIP) frente a la del azufre en polvo (S-POL) con el objetivo de demostrar que la forma liposomada presenta una actividad bactericida superior al azufre en polvo.

30

Método:

A partir de cultivos de concentraciones conocidas de cepas bacterianas representativas de la flora de epidermis humana o causantes de infecciones cutáneas

o relacionadas con el acné (*S.aureus*, *P.aeruginosa*, coliformes como *E.coli*) se comparó el efecto bactericida de las dos formas de azufre (S-LIP y S-POL).

Materiales y medios:

- 5 - Cepas bacterianas de trabajo: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E.coli*
- Tubos de 5ml. estériles
- Agua estéril (H₂O)
- Suero fisiológico (SF)
- Agua de peptona (PEP)
- 10 - Agar nutritivo (AN)

Instrucción:

- 1- Se preparó un banco de diluciones en SF de cada una de las cepas bacterianas citadas de manera que se obtengan concentraciones conocidas de cada una de ellas. Las concentraciones bacterianas para cada cepa que se enfrentaran a ambas sustancias son: 10⁶ - 10⁵ - 10⁴ - 10³ UFC* /0,1ml.

*UFC: Unidades Formadoras de Colonia.

- 2- Se partió de S-LIP 0,4 g/100ml.
- 20 3- Se preparó la siguiente dilución con agua esterilizada a partir de S-POL: 0,4 g/100ml
- 25 4- En tubos estériles se dispensaron las preparaciones A y B junto las cepas bacterianas según la siguiente tabla:

<i>S.aureus</i>	A (S-LIP 0,4)	B (S-POL 0,4)
10 ⁶	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. C) x 2
10 ⁵	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. C) x 2
10 ⁴	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. C) x 2
10 ³	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. C) x 2
<i>E.coli</i>	A (S-LIP 0,4)	B (S-POL 0,4)
10 ⁶	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. C) x 2
10 ⁵	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. C) x 2

10 ⁴	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. C) x 2
10 ³	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. C) x 2
<i>P.aeruginosa</i>	A (S-LIP 0,4)	B (S-POL 0,4)
10 ⁶	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. C) x 2
10 ⁵	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. C) x 2
10 ⁴	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. C) x 2
10 ³	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. A) x 2	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. C) x 2

Tabla 1

- 5- Control positivo: se dispensaron 2ml. de suero fisiológico con cada una de las cepas bacterias a las distintas concentraciones, según la siguiente tabla:

<i>S.aureus</i>	SUERO FISIOLÓGICO
10 ⁶	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. SF) x 2
10 ⁵	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. SF) x 2
10 ⁴	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. SF) x 2
10 ³	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. SF) x 2
<i>E.coli</i>	SUERO FISIOLÓGICO
10 ⁶	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. SF) x 2
10 ⁵	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. SF) x 2
10 ⁴	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. SF) x 2
10 ³	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. SF) x 2
<i>P.aeruginosa</i>	SUERO FISIOLÓGICO
10 ⁶	(0,1ml. 10 ⁶ + 2ml. SF) x 2
10 ⁵	(0,1ml. 10 ⁵ + 2ml. SF) x 2
10 ⁴	(0,1ml. 10 ⁴ + 2ml. SF) x 2
10 ³	(0,1ml. 10 ³ + 2ml. SF) x 2

Tabla 2

- 6- Se mezclaron en vortex todos los tubos e incubar a 37°C durante 48 horas.

10

- 7- Se inocularon 0,1ml. de cada tubo en una placa de AN.

8- Se incubaron todas las placas a 37°C durante 24horas.

9- Se anotaron los resultados obtenidos: (Crecimiento – C / No crecimiento – NC):

<i>S.aureus</i>	A (S-LIP 0,4)	B (S-POL 0,4)
10 ⁶	NC	C
10 ⁵	NC	C
10 ⁴	NC	NC
10 ³	NC	NC
<i>E.coli</i>	A (S-LIP 0,4)	B (S-POL 0,4)
10 ⁶	NC	C
10 ⁵	NC	C
10 ⁴	NC	NC
10 ³	NC	NC
<i>P.aeruginosa</i>	A (S-LIP 0,4)	B (S-POL 0,4)
10 ⁶	NC	C
10 ⁵	NC	C
10 ⁴	NC	NC
10 ³	NC	NC

5

Tabla 3

<i>S.aureus</i>	SUERO FISIOLÓGICO
10 ⁶	C
10 ⁵	C
10 ⁴	C
10 ³	C
<i>E.coli</i>	SUERO FISIOLÓGICO
10 ⁶	C
10 ⁵	C
10 ⁴	C
10 ³	C
<i>P.aeruginosa</i>	SUERO FISIOLÓGICO

10 ⁶	C
10 ⁵	C
10 ⁴	C
10 ³	C

5

Tabla 4

10 Conclusiones:

Según los resultados obtenidos, el azufre liposomado presenta una actividad bactericida superior a la del azufre en polvo para todas las cepas que se han ensayado (*S. aureus*, *P.aeruginosa* y *E.coli*), ya que en el ensayo con la forma liposomada no se obtuvo crecimiento a concentraciones de inóculo de hasta 10⁶ UFC en todos los casos.

15

En el caso del ensayo con azufre en polvo se obtuvo crecimiento bacteriano para las tres cepas ensayadas a concentraciones de inóculo de 10⁵ UFC y 10⁶ UFC.

20

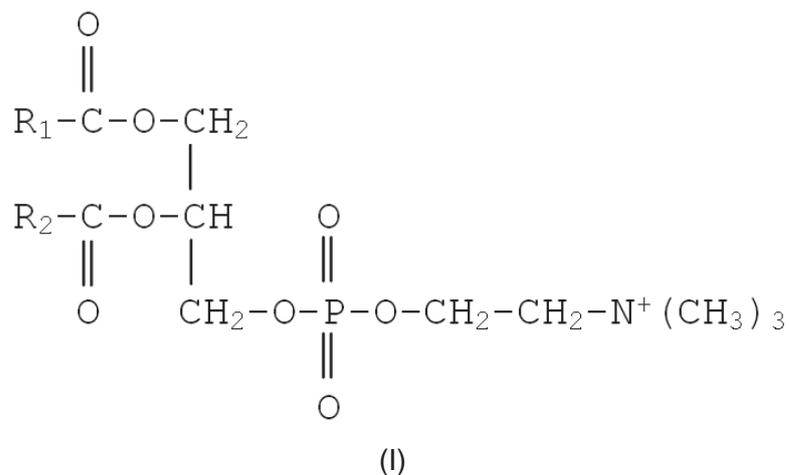
REIVINDICACIONES

1.- Una composición que comprende una suspensión de liposomas en fase acuosa caracterizada porque comprende:

- 5
- fosfolípidos con una proporción de fosfatidilcolina de entre el 75 y el 99,5 % en peso,
 - al menos una sal biliar,
 - al menos un alcohol y
 - agua,

10 y porque los liposomas contienen azufre elemento incorporado a la bicapa fosfolipídica.

2.- La composición según la reivindicación 1, donde los fosfolípidos tienen la fórmula (I):



15

donde R_1 y R_2 pueden ser igual o diferentes entre sí, son grupos alquilo o alquenoilo de C_{12} - C_{22} , que comprenden entre 0 y 8 enlaces dobles cis, preferiblemente entre 0 y 6 enlaces dobles cis.

20

3.- La composición según la reivindicación 2, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de la lista que comprende ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico.

25

- 4.- La composición según la reivindicación 3, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de la lista que comprende ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido palmítico, ácido esteárico.
- 5 5.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde los fosfolípidos comprenden una proporción menor o igual al 25% en peso de fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina o cualquiera de sus mezclas.
- 10 6.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los fosfolípidos se seleccionan de la lista que comprende lecitina de soja, lecitina de huevo, lecitina de semillas de calabaza, lecitina de krill y cualquiera de sus mezclas.
- 15 7.- La composición según la reivindicación anterior, donde el fosfolípido es lecitina de soja.
- 20 8.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la sal biliar se selecciona de la lista que comprende colato sódico, desoxicolato sódico, glicocolato sódico, taurocolato sódico, taurodesoxicolato sódico, ursocolato sódico y quenoxicolato sódico.
- 25 9.- La composición según la reivindicación anterior donde la sal biliar es colato sódico.
- 30 10.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proporción molar de fosfolípidos/sal biliar está entre 1,5 y 10.
- 11.- La composición según la reivindicación anterior, donde la proporción molar de fosfolípidos/sal biliar está entre 2,5 y 5.
- 12.- La composición según la reivindicación anterior, donde la proporción molar de fosfolípidos/sal biliar está entre 3 y 4.
- 13.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el alcohol se selecciona de la lista que comprende etanol, propanol, isopropanol y cualquiera de sus mezclas.

- 14.- La composición según la reivindicación anterior, donde el alcohol es etanol.
- 5 15.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la proporción de alcohol/fosfolípido en volumen/peso está entre 0,25 y 3.
- 16.- La composición según la reivindicación anterior, donde la proporción de alcohol/fosfolípido en volumen/peso está entre 0,75 y 2,5.
- 10 17.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición se presenta en una forma apropiada para la administración tópica, oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, tópica, ungueal, capilar o inhalatoria.
- 15 18.- La composición según la reivindicación anterior donde la composición se presenta en una forma apropiada para la administración tópica, ungueal o capilar.
- 19.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los liposomas tienen un diámetro medio entre 40 nm y 500 nm.
- 20 20.- La composición según la reivindicación anterior, donde los liposomas tienen un diámetro medio entre 60 nm y 180 nm.
- 25 21.- La composición según la reivindicación anterior, donde los liposomas tienen un diámetro medio de entre 75 nm y 145 nm.
- 22.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la concentración de fosfolípidos es de 10-200 g por litro de composición.
- 30 23.- La composición según la reivindicación anterior donde la concentración de fosfolípidos es de 50-150 g por litro de composición.
- 24.- La composición según la reivindicación anterior donde la concentración de fosfolípidos es de 90-110 g por litro de composición.

25.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la fase acuosa es agua pura, calidad farmacéutica o cosmética.

5 26.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la fase acuosa comprende una sal seleccionada de la lista que comprende cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio, yoduro sódico y cualquiera de sus mezclas.

10 27.- Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento.

15 28.- Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención por vía tópica de dermatitis seborreica, acné, rosácea, pitiriasis versicolor, dermatofitosis superficiales, escabiosis, dermatitis perioral, verrugas, foliculitis, psoriasis, eccema, prurito, exceso de pigmentación y queratosis.



- ②① N.º solicitud: 201430103
 ②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.01.2014
 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
A	US 20100034873 A1 (DELPRETE, K.) 11.02.2010, párrafos [0001],[0012]-[0014],[0020].	1-28
A	WO 2010121320 A1 (ICEUTICA PTY LTD) 28.10.2010, página 1, líneas 6-10; página 7, línea 20 – página 8, línea 36; página 11, línea 23; página 52, líneas 31-32; página 62, línea 22 – página 63, línea 21.	1-28
A	US 20110212157 A1 (EDELSON, J. et al.) 01.09.2011, párrafos [0003],[0012],[0112]-[0113],[0116],[0195].	1-28
A	WO 2008079898 A1 (PHARMWEST, INC.) 03.07.2008, párrafos [0001],[0014],[0015],[0022].	1-28

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
25.06.2015

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/127 (2006.01)

A61K33/04 (2006.01)

A61P17/00 (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, WPI, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, EMBASE, HCAPLUS, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.06.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-28	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-28	SI
	Reivindicaciones	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	US 20100034873 A1 (DELPRETE, K.)	11.02.2010
D02	WO 2010121320 A1 (ICEUTICA PTY LTD)	28.10.2010
D03	US 20110212157 A1 (EDELSON, J. et al.)	01.09.2011
D04	WO 2008079898 A1 (PHARMWEST, INC.)	03.07.2008

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

El objeto de la invención es una composición que comprende una suspensión de **liposomas** que contienen **azufre** elemento incorporado a la bicapa lipídica y el **uso** de dicha composición para la fabricación de un medicamento.

El documento D01 divulga composiciones que comprenden ácido ricinoleico y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos, como azufre (ver párrafo [0020]), junto a vehículos transdérmicos, como son los liposomas y vesículas, incluyendo fosfolípidos (ver párrafos [0001] y [0013]). Las composiciones pueden comprender también una gran variedad de otros vehículos transdérmicos conocidos en el estado de la técnica, como lecitina (ver párrafo [0012]), ácidos grasos y sus ésteres, entre los que se encuentra el ácido oleico (párrafo [0014]).

El documento D02 divulga composiciones que comprenden partículas de un material biológicamente activo, como puede ser el azufre (ver página 52, líneas 31-32), y un procedimiento para obtener dichas partículas por molienda (ver página 1, líneas 6-10). La matriz de molienda se selecciona entre un grupo en el que se incluyen lecitina de soja, desoxicolato sódico, taurocolato sódico, taurodeoxicolato sódico y fosfatidiletanolamina (ver página 7, línea 20-página 8, línea 36), además de cloruro sódico solo o combinado con otro material (ver página 11, línea 23). También se pueden incluir en la composición agentes facilitadores para aumentar la dispersión y controlar la aglomeración, como ácidos grasos en estado sólido, como ácido oleico y ácido palmítico (ver página 17, líneas 18-25). Los medicamentos divulgados pueden adoptar diversas formas de administración, entre las que se encuentran los liposomas, que en cada caso contendrán surfactantes u otros componentes adecuados (ver página 62, línea 22-página 63, línea 21).

El documento D03 divulga composiciones de nanopartículas, como nanoemulsiones o liposomas (ver párrafo [0012]), capaces de liberar de forma eficiente agentes activos específicamente a la dermis y que, por tanto, pueden utilizarse para el tratamiento de condiciones y enfermedades asociadas a las estructuras dérmicas (ver párrafo [0003]). Como medio de dispersión pueden utilizarse medios oleosos que pueden contener ácidos grasos, como ácido palmítico, esteárico, araquidónico o linoleico (ver párrafos [0112]-[0113]), junto a surfactantes o emulsionantes, como deoxicolatos, lecitina u otros fosfolípidos (ver párrafo [0116]). Las composiciones pueden comprender un agente terapéutico útil para el tratamiento de la rosácea, como es el azufre tópico (ver párrafo [0195]).

El documento D04 divulga composiciones que comprenden metales para el tratamiento y prevención de diversas condiciones y enfermedades dermatológicas (ver párrafo [0001]), opcionalmente junto a un agente antimicrobiano, como puede ser azufre (ver párrafo [0015]). Las composiciones comprenden también un transportador apropiado a la forma de administración, preferentemente transportadores que penetren en la piel, como liposomas o lecitina (ver párrafo [0014]), en ocasiones junto a otros fosfolípidos (párrafo [0022]).

Aunque los documentos citados mencionan algunos de los componentes de la composición de la invención, ninguno de ellos divulga una composición que comprende una suspensión de liposomas que contienen azufre elemento incorporado a la bicapa fosfolipídica junto a fosfolípidos, una sal biliar, un alcohol y agua.

Por lo tanto, los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en la reivindicación independiente **1**, que se refiere a una suspensión de liposomas que contienen azufre elemento incorporado a la bicapa lipídica, y, por tanto, tampoco hacia el uso de dicha composición para la fabricación de un medicamento (reivindicación independiente **27**), así como hacia las reivindicaciones dependientes que dependen de éstas.

En conclusión, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-28** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.