

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 794**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61K 31/575** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2013 PCT/EP2013/076677**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14095705**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013 E 13815447 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016 EP 2931255**

54 Título: **Composiciones de gel**

30 Prioridad:

**17.12.2012 EP 12197473**

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

**17.04.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GONZÁLEZ OJER, CARLOS;  
DA COSTA MARTINS, RAQUEL MARIA;  
SUÑÉ NEGRE, JOSEP M.;  
MIÑARRO CARMONA, MONTSERRAT;  
TICÓ GRAU, JOSEP RAMON;  
GARCÍA MONTOYA, ENCARNA;  
PÉREZ LOZANO, PILAR;  
ROIG CARRERAS, MANEL y  
SÁNCHEZ PORQUERES, NATALIA**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 608 794 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**Composiciones de gel

5 La presente invención se refiere a una combinación de policarbófilo, polivinilpirrolidona, glicerina, y propilenglicol la cual, gracias a los porcentajes y proporciones en peso específicos, es agente formador de gel así como agente formador de película. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y veterinarias, así como a dispositivos médicos que comprenden la combinación de la invención.

10

**ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

La administración tópica de ingredientes activos permite de manera ventajosa la máxima concentración de ingrediente cerca de la biofase directamente y evita, al mismo tiempo, que su dispersión en los tejidos pueda causar riesgos innecesarios de toxicidad o intolerancia.

15

El tiempo de residencia de la composición en el sitio de aplicación se ve afectado, de manera crucial, por la consistencia de la composición. Por lo tanto, en el caso concreto de una composición farmacéutica, un vehículo no optimizado puede afectar negativamente a la eficacia terapéutica de tal composición.

20

En el caso de la administración cutánea, una viscosidad elevada de la composición requiere una extensión más enérgica, lo que causa quemaduras o dolor si se irritan o dañan los tejidos; mientras que una composición no viscosa se puede eliminar rápidamente del sitio de aplicación.

25

En el caso particular de las composiciones farmacéuticas tópicas, se opta frecuentemente por la liberación sostenida del ingrediente activo. A este respecto, la liberación sostenida del ingrediente activo implica polímeros que, por lo general, liberan el fármaco a una velocidad controlada debido a la difusión fuera del polímero o debido a la dilución del polímero a lo largo del tiempo. La administración tópica de fármacos cambia la velocidad a la que los fármacos entran en el tejido y la farmacocinética del fármaco, y por lo tanto los materiales diseñados correctamente pueden optimizar el efecto terapéutico mediante el control de la velocidad de liberación del fármaco.

30

Por lo tanto, existe la necesidad insatisfecha desde hace tiempo de un material que permita la liberación adecuada del ingrediente activo.

35

Además de lo expuesto anteriormente, el experto en la materia se encuentra además con otras desventajas técnicas cuando formula una composición farmacéutica tópica, debido a la naturaleza del ingrediente activo incluido en la misma. Algunos ingredientes activos conocidos en el estado de la técnica poseen baja solubilidad en agua o son casi totalmente insolubles en sistemas de disolventes hidrofóbicos.

40

Por lo tanto, es difícil producir una formulación tópica que contenga una concentración de ingrediente activo suficiente disuelta para que ejerza su efecto completo y optimice también el flujo del compuesto en la piel.

45

Además de la facilidad de liberación, también es importante que cualquier formulación de un compuesto farmacéuticamente activo sea estable durante periodos de tiempo prolongados, no pierda su potencia, no se decolore o forme sustancias o complejos insolubles, y no sea excesivamente irritante para la piel o la mucosa.

50

A pesar de los esfuerzos realizados, aún existe la necesidad de proporcionar composiciones tópicas con una estabilidad, bioadhesión apropiada, y una biodisponibilidad mejorada de los ingredientes activos incluidos en la misma.

55

**EXPLICACIÓN DE LA INVENCION**

Los presentes inventores, en un intento por desarrollar una composición de gel con propiedades bioadhesivas apropiadas, han descubierto una combinación que soluciona los problemas mencionados anteriormente mediante la selección de excipientes específicos, en cantidades y proporciones en peso específicas.

60

Sorprendentemente, se ha descubierto que una combinación que comprende policarbófilo,

polivinilpirrolidona, glicerina, y propilenglicol, y trometamol o una sal del mismo, en porcentajes y proporciones en peso específicos, es capaz de formar un gel bioadhesivo, sin la necesidad de incorporar ningún agente formador de gel.

5 Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una combinación que comprende los siguientes ingredientes:

- policarbófilo en una cantidad comprendida de un 1 a un 5 % en peso,
- polivinilpirrolidona en una cantidad comprendida de un 4 a un 8 % en peso,
- 10 - glicerina en una cantidad comprendida de un 1 a un 10 % en peso, y
- propilenglicol en una cantidad comprendida de un 20 a un 40 % en peso, en donde:  
la proporción en peso de polivinilpirrolidona:policarbófilo está comprendida de 1:1 a 4:1,  
la proporción en peso de glicerina:policarbófilo está comprendida de 1:1 a 2:1, y  
la proporción en peso de propilenglicol:policarbófilo está comprendida de 8:1 a 20:1.

15 Se ha descubierto que la combinación de la presente invención es capaz de formar una película, cuando se deposita sobre un tejido corporal.

20 Es destacable que ninguno de los excipientes que forman la combinación del primer aspecto de la invención se conoce en el estado de la técnica como agente formador de gel. De hecho, el policarbófilo se conoce como agente bioadhesivo; la polivinilpirrolidona se conoce como disgregante, agente de suspensión, agente para aumentar la viscosidad, y aglutinante de comprimidos; la glicerina se conoce como agente humectante; y el propilenglicol se conoce como agente emulgente, agente de suspensión, y agente para aumentar la viscosidad.

25 Hasta la fecha, estaba bien establecido que cualquier composición de gel necesitaba la incorporación de al menos uno de los agentes formadores de gel conocidos en el estado de la técnica con el fin de obtener dicha textura. Uno de los agentes formadores de gel más ampliamente usado es el carbopol. Está bien establecido que la inclusión de un agente formador de gel, tal como carbopol, además de proporcionar la textura de gel, aumenta la viscosidad de la composición resultante. Como conocen bien los expertos en la materia, un aumento en la viscosidad de la composición puede afectar negativamente a la difusión del agente (que tiene que ejercer el efecto pretendido) a través de la matriz y/o a la aplicación de la composición en una zona específica, ambos afectando negativamente a la biodisponibilidad del ingrediente activo y, por lo tanto, a la eficacia de la composición.

30 Sorprendentemente, una combinación como la referida en el primer aspecto de la invención, permite la formación de un gel sin la necesidad de incluir agentes formadores de gel, tales como carbopol. La combinación de la invención se puede aplicar fácilmente y, además, muestra la viscosidad apropiada para no afectar negativamente a la biodisponibilidad del agente incluido en la misma. Por último, como se ilustra posteriormente, una de las características más notablemente ventajosas de la combinación de la invención es que existe una alta biodisponibilidad del ingrediente activo incluido en la misma, con las consiguientes ventajas de alta eficacia, dosis reducida y/o número reducido de aplicaciones del producto. Esta alta biodisponibilidad que caracteriza las composiciones que comprenden la combinación de la invención se debe al menos a la viscosidad apropiada de la combinación de matriz de gel del primer aspecto de la invención.

35 Además de lo expuesto anteriormente, el gel formado por la combinación del primer aspecto de la invención muestra propiedades bioadhesivas. Como se muestra posteriormente, cuando una composición que incluye la combinación del primer aspecto de la invención y un ingrediente activo se aplica en una zona específica, se observa que hay una alta concentración del ingrediente activo en la piel, y que ese ingrediente difunde desde la matriz de gel a la piel, para penetrar en la misma y ejercer su aplicación terapéutica, sin llegar a la circulación sistémica. Con el fin de conseguir este comportamiento, la combinación de la invención se adhiere al tejido corporal donde se aplica, formando una película delgada (que es la responsable de la alta capacidad de bioadhesión observada con la combinación de la invención). Debido a esta fuerte bioadhesión y a las propiedades físico-químicas del entorno de la matriz de gel (determinadas por los excipientes, porcentajes, y proporciones que forman la combinación de la invención), el ingrediente activo se difunde desde la matriz de gel y penetra en la piel.

40 Una ventaja adicional de la combinación de la invención es que cuando se aplica sobre células epiteliales, en concreto membranas de la piel y mucosas (mucosa), no se observa ninguna irritación ni corrosión (tal y como confirman los ensayos cutáneos de irritación/corrosión que se incluyen posteriormente).

En vista de las ventajas mencionadas anteriormente de bioadhesión, biodisponibilidad, y no toxicidad, la combinación del primer aspecto de la invención se convierte en un buen vehículo para la formulación de composiciones farmacéuticas o veterinarias.

5 Por lo tanto, en un segundo aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende la combinación que se ha definido anteriormente, junto con: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo o de una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) otros excipientes y/o portadores veterinaria o farmacéuticamente aceptables apropiados.

10 Muchas de las composiciones farmacéuticas o veterinarias de gel comerciales se caracterizan por el hecho de que el ingrediente activo (que tiene el efecto pretendido) precipita en la matriz. Esta precipitación, que se puede deber a la falta de estabilidad en la matriz de gel, afecta negativamente a la biodisponibilidad del ingrediente activo.

15 Sorprendentemente, la composición farmacéutica o veterinaria del segundo aspecto, que comprende la combinación de la invención, es transparente, no detectándose ningún precipitado en la matriz de gel. Sin querer está limitado a teoría, se cree que la combinación de la invención proporciona una matriz de gel con el entorno fisicoquímico apropiado que permite la estabilización del ingrediente activo añadido, de tal manera que no se produce ninguna precipitación. Por lo tanto, la combinación con estos excipientes en las proporciones y porcentajes especificados en el primer aspecto de la invención mejora la biodisponibilidad del ingrediente activo hidrofílico incluido en la misma. A este respecto, también se ha descubierto que el trometamol en el porcentaje y la proporción en peso especificados, ayuda a disolver el ingrediente activo en la matriz.

25 La composición farmacéutica o veterinaria de la invención, debido a la mejor biodisponibilidad del ingrediente activo hidrofílico, posee una eficacia mejorada. Por lo tanto, la dosis requerida de composición para obtener el efecto terapéutico deseado es inferior y/o se puede reducir el número de aplicaciones necesarias para obtener el efecto deseado.

30 En el estado de la técnica existen numerosos procesos para preparar composiciones farmacéuticas o veterinarias de gel. Como conoce el experto en la materia, cuando se preparan estas formulaciones, uno de los problemas más críticos es obtener la composición sin grumos. Muchos de los procesos que se conocen en la actualidad proporcionan composiciones de gel con grumos (que se pueden observar visualmente). Estas composiciones con grumos no son aceptables desde el punto de vista farmacéutico y, por lo tanto, los fabricantes tienen que invertir tiempo y dinero en etapas/tecnología adicionales para intentar disolverlos.

35 Los inventores de la presente invención han desarrollado un procedimiento adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas o veterinarias según se definen en el segundo aspecto de la invención.

40 Por lo tanto, en un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la composición farmacéutica o veterinaria que se ha definido anteriormente, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas: (a) mezclar mediante agitación el ingrediente activo o la sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo con propilenglicol; (b) añadir la polivinilpirrolidona; (c) añadir la glicerina; (d) añadir el policarbófilo; y (e) añadir los demás excipientes y/o portadores veterinaria o farmacéuticamente aceptables adecuados.

45 Con tal proceso, se superan los problemas de grumos, consumo de tiempo, e inversión de grandes cantidades de dinero en la obtención de esas composiciones sin grumos.

50 Los inventores han descubierto que hay dos aspectos cruciales en el procedimiento para conseguir la composición sin grumos: (1) que el ingrediente activo se añade antes de la gelificación de la combinación (que tiene lugar una vez están presentes los cuatro excipientes, que es después de llevar a cabo la etapa (d)); y (2) la incorporación del ingrediente activo al propilenglicol se ha de realizar con agitación.

55 Debido a la ausencia de precipitados y grumos, las composiciones farmacéuticas o veterinarias de la presente invención son transparentes.

60 Además, las composiciones de la invención también son estables.

La composición farmacéutica o veterinaria se puede administrar de diversas formas, como se explica con detalle posteriormente. Entre ellas, la composición del segundo aspecto de la invención se puede fabricar en forma de un kit.

5 Por lo tanto, en un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un kit que comprende la combinación que se ha definido en el primer aspecto de la invención o la composición que se ha definido en el segundo aspecto de la invención, y un soporte.

10 Como se ha discutido anteriormente en detalle, la combinación de la presente invención actúa como agente formador de gel gracias a la selección específica de excipientes, y porcentajes y proporciones en peso.

15 Por lo tanto, en un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de la combinación del primer aspecto de la invención como agente formador de gel.

Además, como se ha explicado anteriormente, cuando la combinación de la invención se aplica sobre un tejido corporal (tal como piel y mucosa, entre otros), forma una película inmediatamente después del contacto. Sin pretender estar limitado a teoría alguna, se cree que cuando la combinación de la invención se aplica sobre el tejido corporal.

20 Por lo tanto, en un sexto aspecto, la presente invención proporciona el uso de la combinación que se ha definido anteriormente como agente formador de película mediante la deposición de la combinación en un tejido corporal, la cual absorbe de ese modo la humedad del tejido, y forma una película sobre la superficie de tejido corporal.

25 Finalmente, en un séptimo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica o veterinaria como se ha definido anteriormente, para su uso como un medicamento.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 FIG. 1 muestra la cantidad total de aciclovir (%) en muestras de piel humana, después de 5 aplicaciones de la Formulación 1 (barra negra) o la composición de referencia (barra gris) en los puntos temporales de 2, 6, 10 h, y 24 h. Se observa un "efecto acumulativo" cuando se aplica la composición de la invención, siendo la concentración de aciclovir 5 o 21 veces mayor cuando se compara con la concentración de aciclovir disponible cuando se aplica la composición de referencia. Eje Y: mg de aciclovir; eje X: tiempo (expresado en horas) en el que se toman las muestras.

35 FIG. 2 muestra la cantidad total de aciclovir (%) en el fluido receptor después de 5 aplicaciones de la Formulación 1 (barra negra) o la composición de referencia (barra gris) en los puntos temporales de 2, 6, 10 h, y 24 h. Eje Y: mg de aciclovir; eje X: tiempo (expresado en horas) en el que se toman las muestras.

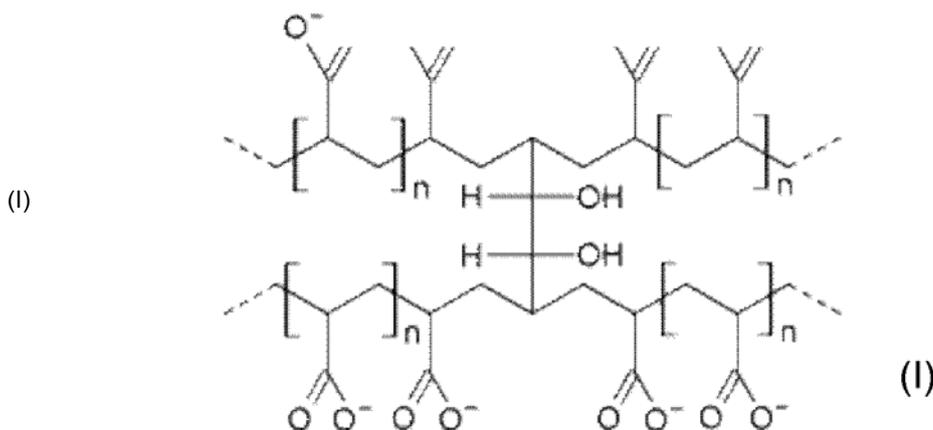
#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

45 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona una combinación de policarbófilo, polivinilpirrolidona, glicerina, y propilenglicol en cantidades y proporciones en peso específicas.

50 La expresión "porcentaje (%) en peso" se refiere al porcentaje de cada ingrediente de la combinación con respecto al peso total.

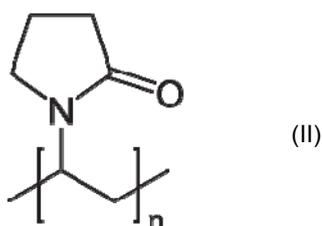
La expresión "proporción en peso" se refiere a la proporción de pesos de policarbófilo:polivinilpirrolidona, y de glicerina:propilenglicol.

55 En la presente invención, se ha de entender el término "policarbófilo" como un polímero del ácido acrílico de alto peso molecular reticulado con divinilglicol de fórmula (I).



10 Se ha usado ampliamente para mejorar la liberación de ingredientes activos a diversas membranas mucosas.

15 En la presente invención, se ha de entender el término "polivinilpirrolidona", de fórmula molecular  $(C_6H_9NO)_n$ , como un polímero soluble en agua preparado a partir del monómero *N*-vinilpirrolidona:



20 y que tiene el número de registro CAS 9003-39-8. El mecanismo para terminar la reacción de polimerización hace posible producir polivinilpirrolidona soluble de casi cualquier peso molecular. Las diferentes longitudes de cadena proporcionan diferentes viscosidades. Tradicionalmente, el grado de polimerización se caracteriza por el valor K, que es básicamente función de la viscosidad en solución acuosa (ejemplos ilustrativos no limitantes son: K-15, K-25, K-30, K-60 y PVP K-90).

25 En una realización, el policarbófilo está en una cantidad de un 3 % en peso.

En otra realización, la polivinilpirrolidona está una cantidad de un 6 % en peso.

En aún otra realización, la glicerina está en una cantidad de un 2 % en peso.

30 En otra realización más, el propilenglicol está en una cantidad de un 30 % en peso.

35 En la presente invención, se ha de entender el término "gel" como una forma semisólida, que consiste en un líquido gelificado (tal como agua o alcohol) con la ayuda de la combinación de la invención. En estos sistemas semisólidos, la fase líquida está confinada dentro de una matriz tridimensional con cierto grado de reticulación.

40 En la presente invención, se ha de entender el término "hidrogel" como una red polimérica, hidrofílica y tridimensional capaz de embeber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. Las redes se componen de homopolímeros o copolímeros, y son insolubles debido a la presencia de reticulaciones químicas (puntos de enlace, cruces), o reticulaciones físicas, tales como entrelazamientos o cristalitas. Las últimas proporcionan la estructura de red e integridad física. Estos hidrogeles exhiben una compatibilidad termodinámica con el agua que les permite hincharse en medios acuosos.

45 En una realización del primer aspecto de la invención, la proporción de policarbófilo:polivinilpirrolidona es 0,5:1.

En otra realización del primer aspecto de la invención, la proporción en peso de polivinilpirrolidona:policarbófilo es 2:1.

En otra realización del primer aspecto de la invención, la proporción en peso de glicerina:policarbófilo está comprendida de 0,5:1 a 1:1.

5 En otra realización del primer aspecto de la invención, la proporción en peso de propilenglicol:policarbófilo es 10:1.

En una realización del primer aspecto de la invención, la combinación incluye un agente regulador de pH.

10

Algunos ejemplos ilustrativos no limitantes de agentes reguladores de pH incluyen, entre otros, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, etanolamina, ácido fórmico, ácido oxálico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, trietanolamina, ácido cítrico, citrato monosódico o monopotásico, citrato disódico o dipotásico, citrato trisódico o tripotásico, ácido fosfórico, fosfato monosódico o monopotásico, fosfato disódico o dipotásico, fosfato trisódico o tripotásico, glicina, trometamol, o sus mezclas. Preferentemente, el agente regulador de pH es trometamol. Se ha descubierto que la inclusión de trometamol en la combinación de la invención mejora la estabilidad del gel resultante y ayuda a disolver el ingrediente activo en la matriz.

15

20 En una realización del primer aspecto de la invención, la combinación comprende trometamol en un % en peso comprendido de un 1 a 5 %, y en una proporción en peso de trometamol:policarbófilo de 1:1.

Preferentemente, la combinación del primer aspecto de la invención es la que comprende:

25

- policarbófilo: 3 % en peso
- polivinilpirrolidona: 6 % en peso,
- glicerina: 2 % en peso,
- propilenglicol: 30 % en peso, y
- trometamol: 3 % en peso.

30

Como se ha mencionado anteriormente, en un aspecto adicional la presente invención proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende la combinación del primer aspecto de la invención, junto con: (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) excipientes y/o portadores veterinaria o farmacéuticamente aceptables apropiados.

35

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o aliviar en cierto grado, uno o más de los síntomas de la enfermedad a la que se dirige. La dosis concreta de compuesto administrada de acuerdo con la presente invención vendrá determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen el caso, incluyendo el compuesto administrado, la vía de administración, la afección particular que se va a tratar, y consideraciones similares.

40

El ingrediente activo se puede seleccionar entre ingredientes activos hidrofílicos o hidrofóbicos, que pueden estar opcionalmente encapsulados. Algunos ejemplos ilustrativos no limitativos de ingredientes activos que se pueden incluir en la composición de la invención son: agentes quimioterapéuticos incluyendo antivirales (tales como aciclovir, penciclovir, valaciclovir, idoxuridina, tromantadina, imiquimod, y metronidazol); antibióticos (tales como ácido fusídico, mupirocina, gentamicina, neomicina, retapamulina, clindamicina, eritromicina, y clortetraciclina); antifúngicos tales como derivados de imidazol y triazol (incluyendo bifonazol, clotrimazol, eberconazol, econazol, fenticonazol, flutrimazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, tioconazol); nistatina, Naftifina, terbinafina, tolnaftato, y ciclopirox; agentes de curación, tales como *Arnica montana*, *Centella asiatica*, y becaplermina; agentes antihistamínicos tópicos tales como difenhidramina, dimetindeno, y prometazina; anestésicos locales, tales como lidocaína, benzocaína, y tetracaína; agentes antipsoriáticos, tales como etanorcept, adalimumab, ustekinumab, ditranol, calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, y tazaroteno; agentes antiinflamatorios tales como los de naturaleza esteroidea (incluyendo dexametasona, prednisolona, triamcinolona, fluorometolona, betametasona, budesonida, hidrocortisona, clobetasona, beclometasona, desoximatasona, metilprednisolona), y agentes no esteroideos (AINE) (incluyendo diclofenaco, aceclofenaco, benzidamina, dexketoprofeno, etofenamato, fepradinol, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, piroxicam); agentes retinoides (tales como tretinoína, isotretinoína, y adapaleno); agentes antisépticos y desinfectantes (tales como clorhexidina, ácido bórico, triclosán); tacrolimus; hidroquinona; minoxidil; Finasterida.

50

55

60

En una realización del segundo aspecto la invención, la composición está en forma de un hidrogel y el ingrediente activo es: i) un ingrediente activo hidrofílico o una sal del mismo, que está opcionalmente encapsulado o, alternativamente, (ii) un ingrediente activo hidrofóbico encapsulado.

5 En la presente invención, se ha de entender la expresión "ingrediente activo hidrofílico" como un fármaco que polariza la carga y es capaz de formar enlaces de hidrógeno, permitiéndole esto disolverse más fácilmente en agua que en aceite u otros disolventes hidrofóbicos. También se conoce como "fármaco polar" y ambas expresiones se pueden usar de forma intercambiable.

10 En la presente invención, se ha de entender la expresión "ingrediente activo hidrofóbico" como un fármaco que tiende a ser no polar y, por lo tanto, prefiere otras moléculas neutras y disolventes no polares en lugar del agua. Las moléculas hidrofóbicas en agua a menudo se aglomeran conjuntamente formando micelas.

15 Como es bien conocido por el experto en la materia, un parámetro útil para determinar si un ingrediente activo es hidrofílico o hidrofóbico es la determinación de su coeficiente de partición (P). El coeficiente de partición (P) es la proporción de concentraciones de un compuesto concreto en una mezcla de dos fases inmiscibles en equilibrio. Normalmente, uno de los disolventes seleccionados es agua, mientras que el segundo es hidrofóbico, tal como octanol. Los ingredientes activos hidrofóbicos tienen coeficientes de partición octanol/agua elevados, y los ingredientes activos hidrofílicos tienen coeficientes de partición octanol/agua bajos. El valor de log P también se conoce como una medida de la lipofilidad/hidrofiliidad. El logaritmo de la proporción de concentraciones de soluto sin ionizar en los disolventes, a un pH específico, se denomina log P. El valor de log P también se conoce como una medida de la lipofiliidad:

$$\log P_{oct/agua} = \log \left( \frac{[soluto]_{octanol}}{[soluto]_{agua}^{sin\ ionizar}} \right)$$

25 en la que el "soluto" es el ingrediente activo.

En la presente invención, se ha de entender el término "encapsulado" como encerrado en sistemas de micro o nanolibración, tal como una micropartícula o una nanopartícula.

30 Se ha de entender el término "micropartícula" como partículas esféricas relativamente sólidas, con un diámetro entre 1 y 1000 micrómetros, que forman una red o sistema matriz continuo compuesto por una o más sustancias poliméricas, en el que se dispersa el ingrediente activo. De acuerdo con su estructura, las micropartículas se pueden clasificar en microcápsulas y microesferas. De ese modo, las microcápsulas son sistemas vesiculares en los que el ingrediente activo está confinado en una cavidad y está rodeado por una membrana polimérica; y las microesferas son sistemas matriciales en los que está disperso el ingrediente activo.

40 El término "nanopartícula", como se usa en el presente documento, se refiere a una partícula con al menos dos dimensiones a nanoescala, particularmente con las tres dimensiones a nanoescala, donde la nanoescala está en el intervalo de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 1000 nm.

45 En la presente invención, se ha de entender que la expresión "una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable" comprende cualquier sal formada a partir de ácidos no tóxicos veterinaria o farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos u orgánicos. No existe ninguna limitación con respecto a las sales, excepto que si se usan con fines terapéuticos, deben ser farmacéuticamente aceptables. Tales ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, fosfórico, sórbico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico, y similares.

50 La preparación de sales veterinaria o farmacéuticamente aceptables de ingredientes activos hidrofílicos se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar a partir del compuesto precursor, que contiene una porción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, por reacción de las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido farmacéuticamente aceptable apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los mismos.

En la presente invención, la expresión "excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables" se refiere a materiales, composiciones o portadores farmacéuticamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, correlacionando con una relación beneficio/riesgo razonable. De forma análoga, la expresión "veterinariamente aceptable" significa adecuado para su uso en contacto con un animal no humano.

Como se muestra posteriormente, en la sección de Ejemplos, cuando se aplica la composición farmacéutica de la invención y se analizan las muestras de piel, a diferentes tiempos, se observa un gran aumento de la concentración del ingrediente activo en la piel cuando se compara con la referencia.

En una realización, la composición farmacéutica o veterinaria del segundo aspecto de la invención muestra un perfil de liberación sostenida.

En la presente invención, se ha de entender la expresión "perfil de liberación sostenida" como la liberación del ingrediente activo a una velocidad predeterminada con el fin de mantener una concentración de fármaco constante durante un periodo de tiempo específico con efectos secundarios mínimos.

La composición farmacéutica o veterinaria de la presente invención se puede aplicar de cualquier forma adecuada, tal como tópicamente, intradérmicamente o transdérmicamente. Preferentemente, la composición se aplica tópicamente.

En una realización, la composición farmacéutica o veterinaria muestra una liberación sostenida y se aplica tópicamente.

En una realización, la composición farmacéutica o veterinaria está en forma de una película bioadhesiva.

Son bien conocidos en el estado de la técnica varios procesos para preparar una película bioadhesiva.

Para la administración tópica, los excipientes o portadores farmacéuticos apropiados incluyen, pero no se limitan a, agentes hidratantes, emolientes, emulgentes, humectantes, agentes reguladores de pH, antioxidantes, agentes conservantes, vehículos, o mezclas de los mismos. Los excipientes o portadores usados tienen afinidad por la piel, son bien tolerados, estables, y se usan en una cantidad adecuada para proporcionar la consistencia deseada, y una fácil aplicación.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es tópica, se puede formular en diversas formas que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, hidrogeles, emulgeles, lipogeles, lociones, geles, pomadas, pastas, y cremas, entre otros. Estas composiciones farmacéuticas tópicas se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente los excipientes y/o portadores farmacéuticos apropiados, y sus cantidades, de acuerdo con el tipo de formulación que se va a preparar.

Ejemplos de agentes hidratantes tópicos apropiados incluyen, entre otros, colágeno, aminoácidos de colágeno, dimeticonol, glicina, ácido hialurónico, hialuronato de dimetilsilanol, estearato de magnesio, maltitol, maltosa, ácido pirrolidonacarboxílico (PCA), PCA de manganeso, PCA sódico, manitol, trehalosa, trilactina, glucosa, ácido glutámico, eritritol, estearoil glutamato de aluminio, acetilmetionato de cobre, o dímero de dilinoleato de ditridecilo.

Ejemplos de emulgentes apropiados incluyen, entre otros, trioleato de glicerilo, oleato de glicerilo, diestearato de sacarosa acetilado, trioleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno, monooleato de glicerol, diestearato de sacarosa, monoestearato de polietilenglicol, octil fenoxipoli (etilenoxi) etanol, pentaisoestearato de deacilcerino, sesqui-oleato de sorbitán, lanolina hidroxilada, lecitina, lanolina, diisostearato de triglicerilo, polioxietilén oleil éter, estearoil-2-lactilato de calcio, lauroil lactilato sódico, estearoil lactilato sódico, cetearil glucósido, sesqui-estearato de metil glucósido, monopalmitato de sorbitán, copolímero de metoxi polietilenglicol-22/dodecilglicol, copolímero de polietilenglicol-45/dodecilglicol, diestearato de polietilenglicol 400 y estearato de glicerilo, ésteres de poliglicerilo-3 de candelilla/jojoba/salvado de arroz, fosfato de cetilo, fosfato de potasio y cetilo, o sus mezclas.

Algunos ejemplos de cosolventes apropiados para ayudar en la dispersión del fármaco incluyen, entre

otros, ácido oleico, fosfolípidos, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, benzoatos de ácidos grasos C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>, y transcútol.

5 Ejemplos de agentes quelantes apropiados para ayudar en la dispersión o la solubilización del fármaco son la ciclodextrina y los polifosfatos.

10 Algunos ejemplos de agentes tensioactivos apropiados incluyen, entre otros, tensioactivos no iónicos, iónicos (aniónicos o catiónicos) o zwitteriónicos (o anfotéricos en los que la cabeza del tensioactivo contiene dos grupos con cargas opuestas). Algunos ejemplos de tensioactivos aniónicos son, por ejemplo, los basados en aniones sulfato, sulfonato o carboxilato tales como perfluorooctanoato (PFOA o PFO), sulfonato de alquilbenceno, jabones, sales de ácidos grasos, o sales de alquil sulfato tales como perfluorooctanosulfonato (PFOS), dodecil sulfato sódico (SDS), lauril sulfato de amonio, o lauril éter sulfato sódico (SLES). Ejemplos de tensioactivos catiónicos son, por ejemplo, los basados en cationes de amonio cuaternario tales como alquiltrimetilamonio incluyendo bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB), o bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio (CPC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), o cloruro de benzetonio (BZT). Ejemplos de tensioactivos zwitteriónicos incluyen, pero no se limitan a, dodecil betaína, cocamidopropil betaína, o coco anfoglicinato. Ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen, pero no se limitan a, alquil poli(óxido de etileno), alquilfenol poli(óxido de etileno), copolímeros de poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno) (denominados comercialmente Poloxámeros o Poloxaminas), alquilpoliglucósidos incluyendo octilglucósido y decilmaltósido, alcoholes grasos que incluyen alcohol cetílico y alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA, o polisorbatos que incluyen tween 20, tween 80, u óxido de dodecil dimetilamina.

25 Ejemplos de humectantes tópicos apropiados incluyen, entre otros, glicerina, diglicerina, etilhexilglicerina, glucosa, miel, ácido láctico, polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa, polidextrosa, hialuronato sódico, lactato sódico, tagatosa, o trehalosa.

30 Ejemplos de agentes reguladores de pH tópicos apropiados incluyen, entre otros, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, etanolamina, ácido fórmico, ácido oxálico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, trietanolamina, ácido cítrico, citrato monosódico o monopotásico, citrato disódico o dipotásico, citrato trisódico o tripotásico, ácido fosfórico, fosfato monosódico o monopotásico, fosfato disódico o dipotásico, fosfato trisódico o tripotásico, glicina, o sus mezclas.

35 Ejemplos de antioxidantes apropiados incluyen, entre otros, secuestradores o agentes reductores de radicales libres tales como, acetil cisteína, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxitolueno butilado, extracto de té verde, ácido cafeico, cisteína, tocoferol, ubiquinona, galato de propilo, butilhidroxianisol, hidroxitolueno butilado (BHT), y sus mezclas.

40 Ejemplos de agentes conservantes apropiados incluyen, entre otros, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, diazohidril urea, imidurea, propilparabeno, metilparabeno, ácido sórbico, sorbato potásico, benzoato sódico, fenoxietanol, triclosán, o sus mezclas.

45 Las composiciones mencionadas anteriormente también incluyen un vehículo. Algunos ejemplos de vehículos incluyen, pero no se limitan a, agua, butilenglicol, etanol, isopropanol, o siliconas. Preferentemente, el vehículo es agua.

50 Además, las composiciones de la presente invención pueden contener otros ingredientes, tales como fragancias, colorantes, y otros componentes conocidos en el estado de la técnica para uso en formulaciones tópicas.

La composición farmacéutica o veterinaria se puede aplicar a piel intacta o lesionada.

55 Las lesiones de piel se pueden clasificar en lesiones primarias y secundarias. Las lesiones de piel primarias son variaciones en color o textura que pueden estar presentes en el nacimiento (tales como marcas de nacimiento) o se pueden adquirir durante la vida de la persona, tales como las asociadas a enfermedades infecciosas (por ejemplo, psoriasis), reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria o dermatitis de contacto), o agentes ambientales (por ejemplo, quemaduras solares, presiones o temperaturas extremas). Las lesiones de piel secundarias son aquellos cambios de la piel que son el resultado de lesiones de piel primarias, ya sea como progresión natural o como resultado de la manipulación de la persona (por ejemplo, rascarse o pellizcarse) de una lesión primaria. Los tipos principales de lesiones de piel secundarias son úlceras, escamas, costras, erosiones, escoriación, cicatrices, liquenificación, y atrofia, entre otros.

La presente invención proporciona, en el tercer aspecto de la invención, un procedimiento para preparar una composición farmacéutica o veterinaria que comprende la combinación del primer aspecto de la invención. Como se ha indicado anteriormente, esta composición no tiene grumos.

5

En una realización del procedimiento del tercer aspecto, el policarbófilo se ha tamizado previamente.

En otra realización del procedimiento del tercer aspecto de la invención, el ingrediente activo, o la sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo, se disuelve previamente en un disolvente alcohólico.

10

Se ha de entender la expresión "disolvente alcohólico" como un disolvente alcohólico C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. Algunos ejemplos ilustrativos no limitativos de disolventes alcohólicos son metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, entre otros.

15

La presente invención también proporciona un kit que comprende la combinación o la composición como se ha definido anteriormente, y un soporte.

El soporte puede estar recubierto con la combinación de la presente invención siempre que se mantengan las propiedades bioadhesivas detalladas anteriormente. Preferentemente, el material portador está revestido y, más preferentemente, está revestido por una cara. En el caso de revestimiento, no se lleva a cabo etapa de secado (en cuyo caso la combinación o la composición de la invención podría perder sus propiedades ventajosas).

20

En la presente invención, se ha de entender el término "soporte" como cualquier material portador convencional conocido para uso en vendajes. Es preferente que el material portador esté formado por fibras inelásticas. El material portador está generalmente cosido, extruido, tejido, o no tejido. Está opcionalmente en forma de espuma o película. Las fibras están hechas de algodón, rayón, poliéster, poliamida, polipropileno, poliamida o lana o una mezcla de las mismas.

25

30

Los expertos en la materia conocen bien los procesos para la preparación de tales dispositivos médicos.

Además, el kit puede incluir instrucciones para su uso en cualquiera de las aplicaciones mencionadas anteriormente.

35

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona la combinación de la invención como agente formador de película mediante la deposición de la combinación sobre un tejido corporal, la cual absorbe de ese modo la humedad del tejido, y forma una película sobre la superficie del tejido corporal.

40

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. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". 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 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.

45

## EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formulación con la combinación de la invención y aciclovir (Formulación 1)

5

Tabla 1

Ingrediente	cantidad
Aciclovir	5 g
Policarbófilo (Noveon AA-1)	3 g
PVP 30	6 g
Mentol cristal	0,10 g
Trometamol	3 g
Glicerina	2 g
Propilenglicol	30 g
Agua desionizada	50,90 g

Todos los componentes se pesaron en balanzas de precisión comerciales. A continuación, el mentol cristalino se pulverizó en un mortero y, posteriormente, se disolvió con agitación en propilenglicol. La solución se pasó a un vaso de precipitados y, con agitación, se añadió el aciclovir.

10

Por otra parte, se disolvió el trometamol en agua desionizada. A continuación, se incorporó y disolvió la povidona, con agitación, en la solución de trometamol. La solución resultante se añadió a la solución de aciclovir obtenida previamente y, usando un emulgente Bi-agi®, se añadió la glicerina. Una vez añadida, se tamizó el Noveon AA-1 (tamaño de malla: 0,5 mm) y se incorporó lentamente a la emulsión usando el emulgente comercial Bi-agi®, obteniendo de este modo la Formulación 1.

15

Ejemplo 2: Formulación con la combinación de la invención y ácido fusídico (Formulación 2)

Tabla 2

Ingrediente	cantidad
Ácido fusídico	2 g
Policarbófilo (Noveon AA)	3,2 g
Povidona (PVK 29/32)	5,00 g
Timol	0,10 g
Trometamol	2,00 g
Glicerina	10,00 g
Propilenglicol	20,00 g
Agua desionizada	57,70 g

20

Se siguió el mismo procedimiento que el que se siguió en el Ejemplo 1 para obtener la Formulación 1, con la particularidad que se usó timol en lugar de mentol cristalino.

Ejemplo 3: Análisis de suministro dérmico y absorción percutánea de la Formulación 1

25

## A) Materiales y métodos

A.1. Se usaron membranas de piel de origen abdominal humano femenino de una cirugía cosmética. Con un dermatomo se preparó un fragmento de piel (aprox. 500 p.m) que comprendía el capa córnea, la epidermis, y parte de la dermis. Se prepararon las piezas de piel para el uso en la celda de difusión (10 mm de diámetro de área de exposición) con un punzón. Las piezas de piel se congelaron entre portaobjetos de microscopio a -15°C. Se midió el espesor del fragmento de piel preparado entre las dos monturas del portaobjetos de microscopio.

30

Dado que la preparación de la membrana podría dar como resultado una lesión en la piel, se comprobó la integridad de la membrana de piel antes de ajustarla a la celda de difusión.

35

A.2. Se usó solución salina tamponada con fosfato (PBS) como fluido receptor. Con el fin de conseguir un equilibrado exento de burbujas de aire del sistema de difusión de ensayo y las celdas de difusión, el fluido receptor se desgasificó antes de su uso.

40

A.3. La celda de difusión se diseñó con una parte donadora y aceptora de politetrafluoroeteno (PTFE) del flujo a través de la celda de difusión para la exposición horizontal de la superficie de piel. El área de exposición de piel fue aproximadamente 80 mm<sup>2</sup>. Las celdas de difusión se ajustaron a un microprocesador controlado con un bloque de termostatación. Se conectó una bomba peristáltica de

45

múltiples canales a la parte receptora de la celda de difusión y un colector de fracciones programable fue el responsable de la recogida de las muestras.

5 La piel congelada se aclaró con el fluido aceptor (PBS) y se colocó en el compartimento aceptor. La celda de difusión se cerró con el compartimento receptor y se equilibró con el fluido receptor (PBS) desgasificado en la posición horizontal del bloque térmico. Las celdas de difusión se ajustaron a una temperatura de aproximadamente 32 °C.

10 Finalmente, se comprobó la integridad de barrera de la piel montada en la celda de difusión usando agua tritiada. En resumen, después del equilibrado de las membranas de piel durante aproximadamente 15 min, se aplicaron 40 µl de agua tritiada (1 kBq) a la superficie de la piel durante 20 min. El flujo de fluido receptor se reguló para suministrar aproximadamente 0,2 mL/h. El fluido sin absorber se secó a continuación con un aplicador de punta de algodón y se aplicaron 40 µL de PBS a la superficie de la piel. El efluente de la celda de flujo se recogió durante un periodo adicional de 60 min. Se consideró que la piel no tenía daño si no se recuperaba más de un 2 % de la radioactividad aplicada del fluido receptor.

#### B. Protocolo

20 Se sometieron a ensayo dos formulaciones diferentes: la Formulación 1 (Ejemplo 1) y, como referencia, se seleccionó Zovirax.

25 Para cada formulación, se realizaron 3 duplicados para cada punto temporal de recogida de muestra, debido a la alta variabilidad entre individuos. En todos los puntos temporales de recogida de muestra, se recuperaron piel, fluido receptor y producto de ensayo y de referencia remanente para el análisis analítico.

30 El número de aplicaciones de las formulaciones de referencia y de ensayo, en 7 mg/disco de piel (que corresponde a 9 mg/cm<sup>2</sup>), fue 5 veces en 24 h (puntos temporales de aplicación de 0 h, 4 h, 8 h, 12 h, 16 h), siguiendo la dosificación recomendada en las instrucciones de referencia del fabricante. El producto de ensayo/referencia no se retiró en ningún punto temporal, sino que se añadió a la formulación aplicada previamente.

35 La recogida del fluido receptor comenzó en el punto temporal t 0 h. El flujo de fluido receptor se reguló para suministrar aproximadamente 0,2 mL/h.

En los puntos temporales de 2 h, 6 h, 10 h y 24 h se recogieron las correspondientes muestras de piel, fluido receptor, y aclarados de piel para su posterior análisis por LC-MS.

40 Al final del periodo de exposición, el producto de ensayo y de referencia remanente residual se limpió con un bastoncillo de algodón de la cara donadora de la celda de difusión así como de la superficie de la piel. Además, se llevaron a cabo diversas etapas de aclarado con el fluido receptor PBS para retirar el producto de ensayo/referencia remanente. Los bastoncillos de algodón y el líquido de aclarado se almacenaron a -15 °C para análisis posterior del producto de ensayo y de referencia remanente.

45 Los discos de piel y el fluido receptor recogido se almacenaron a 5,15 °C para análisis posterior.

#### C. Análisis de datos

50 Todas las muestras se almacenaron congeladas hasta que se llevó a cabo el análisis.

55 En el momento análisis, las muestras de piel, y las muestras de producto de ensayo y de referencia remanente se trataron para extraer todo el aciclovir. Esto se llevó a cabo mediante homogeneización de la piel usando un sistema FastPrep24 (MP Biomedicals) seguido de extracción térmica (60 °C, 30 min) y precipitación de proteínas, usando acetonitrilo.

60 Después de la precipitación del aciclovir en todas las muestras a analizar, se siguió un procedimiento de detección de LC-MS/MS. Brevemente, se usó un sistema de cromatografía líquida (Agilent serie 1200) con un detector de masas (AB Sciex, API 4000<sup>M</sup>) que contenía el sistema de datos Analyst versión 1.4.2.

Para la separación cromatográfica de los compuestos se usó una columna de HPLC (Luna Hilie (3 µm, 100 x 2,0 mm, Phenomenex)) en condiciones de gradiente isocrático con acetonitrilo y

formiato armónico 50 mM como fase móvil.

Las condiciones específicas fueron:

Volumen de inyección:	10 µl
Temperatura de almacenamiento de muestra:	4 °C
Temperatura del horno:	30 °C
Caudal:	400 µl/min
Disolvente:	formiato amónico 50 mM: acetonitrilo, 10/90 (v:v), isocrático
Tiempo de proceso:	5 min
Tiempo de retención:	ACV: aprox. 3 min GCV: aprox. 3,6 min
Detección:	Transferencia de masa de ACV: 226,14 / 152,0 uma GCV: 256,3 / 152,0 uma

5

A partir de los datos obtenidos, se generó un perfil de absorción percutánea.

#### D. Resultados

10 En FIG. 1, en la que se determina la cantidad de aciclovir en la piel, se puede observar que existe un efecto acumulativo considerable cuando se administra la composición de la invención. De hecho, se muestra que a 10 y 24 h la cantidad de aciclovir disponible en la superficie de la piel es considerablemente mayor cuando se compara con la cantidad obtenida cuando se aplica la formulación de referencia.

15 Estos datos apoyan el hecho de que la combinación de la invención proporciona una matriz dentro de la cual el ingrediente activo está altamente biodisponible.

20 Además, tal efecto "acumulativo" observado con la formulación de la invención es un indicio de su fuerte perfil bioadhesivo. Con el fin de obtener tal comportamiento, la combinación de la invención se adhiere al tejido corporal donde se aplica, formando una película delgada (que es la responsable de la alta capacidad de bioadhesión observada en la combinación de la invención). Debido a esta fuerte bioadhesión y a las propiedades fisicoquímicas del entorno de la matriz de gel (determinadas por los excipientes, porcentajes, y proporciones que forman la combinación de la invención), el ingrediente activo se difunde desde la matriz de gel y penetra en la piel.

25

Lo expuesto anteriormente se apoya además en los datos de la Tabla 3, en la que se indica la cantidad de aciclovir en la piel después de varios lavados con fluido receptor:

Tabla 3

Muestra	Cantidad de Aciclovir (%)							
	t = 2		t = 6		t = 10		t = 24	
	media	SD	media	SD	media	SD	media	SD
Formulación 1	3,14	2,54	1,47	0,53	6,11	3,83	9,69	4,87
Zovirax	0,88	0,00	0,78	0,13	1,10	0,83	0,46	0,14

30

Como se puede observar, la cantidad de aciclovir detectada en la piel es al menos el doble cuando se aplica la Formulación 1 a la piel, en comparación con la cantidad del fármaco cuando se aplica la composición de referencia.

35 Además, en FIG. 2 se muestra que no se detecta aciclovir en los fluidos de receptor recogidos cuando la formulación aplicada es la del Ejemplo 1, al contrario de los resultados obtenidos con la formulación de referencia. Esto es indicativo de que la matriz provista por la combinación de la invención confiere un entorno apropiado para el fármaco incluido en la misma, de modo tal que se suministra de forma sostenida, y penetra en la piel pero no alcanza la circulación sistémica.

40

## E. Conclusiones

5 Esto significa que la combinación de la invención proporciona una matriz que: (a) no afecta negativamente a la biodisponibilidad del fármaco sino que, por el contrario, garantiza una biodisponibilidad considerable del fármaco, (b) dicho fármaco permanece en la piel durante un periodo de tiempo más prolongado (que explica tal efecto acumulativo), (c) muestra un mejor perfil bioadhesivo que la composición de referencia, garantizando, incluso en condiciones adversas (tales como aclarados de piel), una cantidad de ingrediente activo al menos el doble de la disponible con la composición de referencia, y (d) el fármaco no alcanza la circulación sistémica.

10

Por lo tanto, a partir de los resultados obtenidos, se puede concluir que la combinación de la presente invención se puede usar para formular composiciones farmacéuticas o veterinarias usando cantidades menores del ingrediente activo o reduciendo la dosificación/número de aplicaciones para obtener el efecto terapéutico deseado.

15

Resumiendo, la composición de la invención proporciona importantes ventajas comerciales adicionales ya que la generación de una película bioadhesiva hidrofílica que actúa como depósito o matriz de liberación asegura la permanencia de la sustancia activa durante más tiempo cuando se compara con los tratamientos convencionales. Sus propiedades bioadhesivas junto con sus propiedades estéticas (transparencia) facilitan el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (duración promedio de tratamiento reducida).

20

Aunque se han llevado a cabo estos ensayos con la Formulación 1, el experto en la materia reconocerá que las ventajas indicadas en este ejemplo así como en toda la memoria descriptiva, se deben a la combinación de excipientes, en las proporciones y porcentajes en peso especificados.

25

Ejemplo 4: Ensayos de toxicología para la Formulación 1

El aciclovir es una sustancia ampliamente conocida cuyo perfil de seguridad está bien establecido. Sin embargo, para comprobar el perfil de seguridad de la combinación de la invención, se llevó a cabo una batería de estudios de seguridad y tolerancia reguladora con la Formulación 1 (también denominada en esta sección "producto de ensayo"), entre los que se incluyen a continuación un estudio de tolerancia dérmica en conejos en dosis individual, un estudio de tolerancia dérmica en conejos a dosis repetidas, y un estudio de tolerancia ocular en conejos con una única dosis.

35

Como referencia, se usó el vehículo de la Formulación 1, que es: policarbófilo (Noveon AA-1): 3 g; PVP 30: 6 g; mentol cristal: 0,10 g; trometamol: 3 g; glicerina: 2 g; propilenglicol: 30 g; y agua desionizada: 55,90 g. Todos los componentes se mezclaron como se ha descrito en el Ejemplo 1.

40

A modo de conclusión, la Formulación 1 tiene una excelente tolerabilidad para la piel en condiciones de uso clínico con al menos el mismo margen de seguridad y eficacia que su producto de referencia.

Ejemplo 4.1.: Estudio de tolerancia ocular en conejos con dosis individual: irritación/corrosión ocular aguda

45

## A) Objetivo

El fin de este estudio fue evaluar la tolerancia ocular (ensayo de irritación/corrosión) de la Formulación 1, después de una aplicación de una sola dosis en el saco conjuntivo de conejos.

50

En este estudio, fue esencial realizar una evaluación completa de los síntomas (intensidad, tiempo de aparición, reversibilidad) producidos por el producto, con el fin de obtener el grado de irritación o corrosión. En el estudio, el ojo sin tratar se usó como control.

55

## B) Condiciones de ensayo

Ensayo inicial (irritación/corrosión): los conejos de Nueva Zelanda recibieron una única aplicación de 0,1 mL del producto de ensayo en el saco conjuntivo del ojo derecho. El ojo izquierdo se mantuvo sin tratar y sirvió como control.

60

Después de 72 horas de administración, y en ausencia de corrosión, se procedió a la realización del siguiente ensayo de confirmación.

Ensayo de confirmación (irritación): en ausencia de irritación grave, dos conejos de Nueva Zelanda

recibieron simultáneamente una aplicación individual de 0,1 mL del producto de ensayo en el saco conjuntivo del ojo derecho. El ojo izquierdo de ambos conejos se mantuvo sin tratar y sirvió como control.

- 5 Dado que no se detectaron efectos corrosivos o irritantes durante 72 horas, no fue necesario evaluar la reversibilidad y el estudio se dio por concluido. Por lo tanto, para cada uno de los 3 animales, el periodo de observación fue de 3 días (72 horas).

C) Procedimiento

10

Los animales se identificaron y se distribuyeron en jaulas individuales. Después del periodo de aclimatación comenzó el ensayo inicial y, durante este, 24 horas antes de la administración, se procedió a examinar los ojos del primer animal, usando una lente de aumento y una linterna. El animal identificado como 1 recibió una única dosis de 0,1 mL del producto de ensayo en el saco conjuntivo del ojo derecho. El producto se aplicó mediante presión suave del párpado inferior en la parte exterior del globo ocular. Una vez aplicado, los párpados se mantuvieron juntos durante aproximadamente un segundo, con el fin de evitar la pérdida de material. El ojo izquierdo se mantuvo sin tratar y sirvió como control. En ausencia de signos de corrosión o irritación grave, se llevó a cabo el ensayo de confirmación y, para esto, se procedió simultáneamente con los otros dos animales del estudio (marcados como 2 y 3) del mismo modo que se ha descrito anteriormente.

15

20

Ningún animal mostró irritación ocular, ni defectos o alteraciones oculares de la córnea antes de la administración, de modo que se pudieron usar todos los animales. Los animales se sometieron a un estudio que incluyó: examen y evaluación clínica de la irritación/corrosión ocular, como se detalla a continuación.

25

D) Examen clínico

Viabilidad/mortalidad: diariamente, durante 3 días después de la administración.

30

Peso del animal: a la llegada de los animales, al comienzo y antes del sacrificio, como PNT-BT-502.

Síntomas generales: antes y después de la administración, y diariamente durante los 3 días posteriores.

E) Evaluación de corrosión en el ojo

35

La corrosión ocular se evaluó como parte del ensayo inicial, inmediatamente después de la aplicación del producto y 1, 24, 48 y 72 horas después. Se evaluaron, en términos de presencia-ausencia, lesiones consideradas irreversibles como: perforación o ulceración corneal considerable, ulceración o necrosis conjuntival, necrosis de la membrana nictitante, hemorragia ocular, opacidad corneal de grado 4 que persiste durante 48 horas y ninguna reacción del iris a la luz de grado 2 que persiste durante 72 horas.

40

En el momento de la evaluación una hora después de la aplicación, no había ningún remanente del producto de ensayo, de modo que no fue necesario lavar con solución salina.

F) Evaluación de irritación en el ojo

45

La irritación ocular se evaluó para los 3 animales del estudio (ensayos inicial y de confirmación); 1, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación del producto. En ausencia de molestias, no fue necesario estudiar la reversibilidad y el estudio finalizó después de 72 horas de tratamiento.

50

Se observó el grado y la naturaleza de la irritación, así como cualquier lesión histopatológica. La evaluación de las lesiones oculares se llevó a cabo con el animal inmovilizado en trampas especiales. La reacción se evaluó ocular (valores numéricos entre 0 y 4) de acuerdo con la Tabla 4:

Tabla 4

ENSAYO DE IRRITACIÓN OCULAR (OECD TG-405)	
<b>Córnea</b>	
• Ausencia de ulceración/opacidad	0
• Opacidad difusa (detalles del iris claramente visible)	1
• Área translúcida (detalles del iris ligeramente oscurecidos)	2
• Área necrótica (ningún detalle del iris visible)	3
• Córnea turbia	4
	<hr/>
Valor máximo	4
<b>Iris</b>	
• Normal	0
• Congestión, hinchazón, iris reactivo a la luz	1
• Hemorragia, destrucción grave, falta de reactividad a la luz	2
	<hr/>
Valor máximo	2
<b>Conjuntiva</b>	
• Promedio	0
• Ampollas de sangre	1
• Enrojecimiento difuso	2
• Rojo oscuro borroso	3
	<hr/>
Valor máximo	3
<b>Edema</b>	
• Normal	0
• Ligera hinchazón	1
• Hinchazón evidente	2
• Hinchazón con párpados semicerrados	3
• Hinchazón con párpados prácticamente cerrados	4
	<hr/>
Valor máximo	4

5 Una vez finalizada la fase piloto, los animales se sacrificaron mediante inyección letal, previa sedación. Se extrajeron los dos ojos de todos los animales, para análisis de anatomopatología. Las muestras se fijaron en formaldehído al 10 %, y se procesaron, se tallaron y se enviaron al Servicio de Morfología del CIMA para su inclusión, corte y tinción (hematoxilina-eosina) y para llevar a cabo las preparaciones histológicas. El examen anatomopatológico de estas preparaciones fue realizado por el Servicio de Diagnóstico de Anatomía Patológica de Animales de Laboratorio (DAPAL) de la Universidad de Zaragoza.

10

H) Resultados y discusión

15 H.1. Viabilidad/mortalidad y síntomas generales: no se registró ninguna letalidad en ninguno de los animales a los que se había administrado el producto de ensayo. Los animales experimentales no mostraron ninguna alteración en su condición general.

20 H.2. Evaluación macroscópica de corrosión ocular: el estudio de corrosión ocular realizado en el ensayo inicial no mostró la presencia de lesiones irreversibles, tales como perforación o ulceración corneal considerable, ulceración o necrosis conjuntival, necrosis de la membrana nictitante, hemorragia ocular, opacidad corneal de grado 4 que persiste durante 48 horas y ninguna reacción del iris a la luz de grado 2 que persiste durante 72 horas

25 H.3. Evaluación macroscópica de irritación ocular: como se refleja en la Tabla 5, después de la aplicación del producto de ensayo, no se observó edema ni ninguna alteración en la conjuntiva, iris o córnea.

**Tabla 5: evaluación de irritación ocular. Datos individualizados.**

Identificación del animal	Tiempo de evaluación	CÓRNEA	IRIS	CONJUNTIVA	EDEMA
1	24 h	0	0	0	0
	48 h	0	0	0	0
	72 h	0	0	0	0
2	24 h	0	0	0	0
	48 h	0	0	0	0
	72 h	0	0	0	0
3	24 h	0	0	0	0
	48 h	0	0	0	0
	72 h	0	0	0	0

**Tabla 6: alteraciones promedio en córnea, iris, conjuntiva y edema. Datos individualizados.**

Identificación del animal	PROMEDIO DE CÓRNEA	PROMEDIO DE IRIS	PROMEDIO DE CONJUNTIVA	PROMEDIO DE EDEMA
1	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,0	0,0	0,0

5 Se determinó que no era irritante.

H.4. Hallazgos microscópicos: no se observó ninguna diferencia morfológica entre las muestras tratada y de control.

#### 10 I) CONCLUSIÓN

La Formulación 1 se clasificó como no irritante.

15 El examen histológico de los globos oculares no estableció diferencias morfológicas entre las muestras tratada y de control.

Ejemplo 4.2.: estudio de tolerancia dérmica en conejos con dosis repetida

20 A) Objetivo: evaluar la tolerancia local del producto de ensayo en conejos, después de aplicación dérmica de dosis repetida de 1 mL/120 cm<sup>2</sup> (8,3 µl/cm<sup>2</sup>), 4 veces al día, hasta un máximo de 10 días, con evaluación de tolerancia en los días 1, 5 y 10. Además, con el fin de evaluar la influencia de la formulación vehículo en los datos de tolerancia obtenidos, el estudio incluyó la inclusión de un grupo de animales, en paralelo al grupo tratado, que recibieron el vehículo del producto de ensayo.

25 Finalmente, con el fin de evaluar la reversibilidad de las lesiones de la piel que pudieran producirse después de la administración del producto de ensayo o su vehículo durante 10 días, se incluyeron dos grupos de animales (grupo tratado de reversión y grupo con vehículo de reversión) en los que, cuando se consideró necesario, el periodo de observación se extendió a 7 días después de la última administración.

30 B) Condiciones de ensayo

#### Distribución

35 24 conejos de Nueva Zelanda macho, en 2 grupos (n = 12) -tratado y vehículo-. Cada grupo se dividió en 4 subgrupos (n = 3) -a, b, c y reversión-.

#### Posología

40 4 aplicaciones dérmicas diarias (intervalo de 2,5 horas ± 15 minutos) del producto de ensayo de 1 mL/120 cm<sup>2</sup> (8,3 µl/cm<sup>2</sup>). Las aplicaciones se realizaron en un área afeitada de 120 cm<sup>2</sup> (aproximadamente un 10 % del tejido corporal). El número de aplicaciones dependió de los subgrupos y, para cada animal, el día del comienzo del tratamiento se consideró el día 0:

Subgrupo a: administración solo un día (Día 0).

Subgrupo b: administración diaria durante 5 días (Días 0-4, inclusive).

Subgrupo c: administración diaria durante 10 días (Días 0-9, inclusive).

45 Subgrupo de reversión: administración diaria durante 10 días (Días 0-9, inclusive).

Periodo de observación:

- grupos tratado y con vehículo (subgrupos a, b y c): hasta 16 horas después de la última administración.
- 5 • grupos tratado y con vehículo (subgrupos de reversión): hasta 72 horas después de la última administración.

C) Procedimiento

- 10 Los animales se identificaron y se distribuyeron en dos grupos: grupo de tratamiento y grupo de vehículo, que consistieron en 12 animales. A su vez, cada grupo se dividió en 4 subgrupos -a, b, c y de reversión- formado por 3 animales cada uno. El alojamiento animal fue individualizado.

- 15 La distribución de los animales, el programa de administración y la observación se reflejan en la Tabla 7

Tabla 7

Grupo/Subgrupo	Tiempo de administración (días)	Producto de administración	Identificación del animal	Periodo de observación (días)
Tratado. Subgrupo a	1	Producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Verde 1 a 3	1
Tratado. Subgrupo b	5	Producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Verde 4 a 6	5
Tratado. Subgrupo c	10	Producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Verde 7 a 9	10
Tratado. Subgrupo de reversión	10	Producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Verde 10 a 12	13 (10+3)
Vehículo. Subgrupo a	1	Vehículo del producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Negro 1 a 3	1
Vehículo. Subgrupo b	5	Vehículo del producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Negro 4 a 6	5
Vehículo. Subgrupo c	10	Vehículo del producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Negro 7 a 9	10
Vehículo. Subgrupo de reversión	10	Vehículo del producto de ensayo (8,3 µl/cm <sup>2</sup> )	Negro 10 a 12	13 (10+3)

- 20 Los animales se afeitaron, y se marcó un área de 12 cm x 10 cm (120 cm<sup>2</sup>) con tinta indeleble en el lomo del animal (aproximadamente un 10 % del tejido corporal), y con el fin de conservar el área claramente identificable a través del estudio, se afeitó y resaltó el área siempre que fue necesario. En este área, los animales recibieron diariamente 4 administraciones de 1 mL de producto de ensayo o su vehículo (8,3 µl/cm<sup>2</sup> de área superficial), con un intervalo de 2,5 horas ± 15 minutos, durante 1, 5 o 10 días de acuerdo con el subgrupo.

- 25 La aplicación se realizó dérmicamente y, para ello, se aplicó una jeringa cargada con 1 mL del producto de ensayo (o del vehículo del producto de ensayo) en el centro del área marcada en el lomo del animal (área de aplicación) y, con la mano, el producto a aplicar se distribuyó en la totalidad del área delimitada. El animal no volvió a la jaula hasta que se observó la formación de una película adhesiva no pegajosa. En ningún caso se lavó el área de administración e, incluso cuando se observaron restos de la película adhesiva durante la siguiente administración, se realizó la nueva aplicación sobre la misma.
- 30

Los animales de todos los grupos/subgrupos se sometieron a un estudio que incluyó: examen clínico y

evaluación de la tolerancia local, como se detalla a continuación.

D) Examen clínico

5 Viabilidad/mortalidad: diario.

Síntomas generales: el comportamiento animal se monitorizó diariamente durante el periodo de administración. El estudio incluyó la evaluación de las condiciones generales, actividad, posición corporal, color de la piel, ojos, membranas mucosas y la presencia/ausencia de convulsiones, temblores, diarrea y piloerección.

10

Peso del animal: a la llegada de los animales, al comienzo, y después del sacrificio.

E) Evaluación de la tolerancia local (evaluación macroscópica): se evaluó macroscópicamente la naturaleza y magnitud de la reacción observada. Se evaluó la presencia de eritema, edema, y descamación. Los días de observación fueron el día 1 para los subgrupos a, b, c y de reversión; el día 5 para los subgrupos b, c y de reversión; y el día 10 para el grupo c y de reversión. Con el fin de estudiar la reversibilidad de las alteraciones observadas después de 10 días de tratamiento, se llevó a cabo la evaluación del subgrupo de reversión en los puntos temporales de 24, 48 y 72 horas después de la última administración (días 10, 11 y 12).

15  
20

Los animales se sacrificaron mediante inyección letal, previa sedación.

A continuación, se obtuvieron muestras de piel, se tallaron y se enviaron al Servicio de Morfología del CIMA para su inclusión, corte y tinción (hematoxilina-eosina). El examen anatomopatológico fue realizado por el Servicio de Diagnóstico de Anatomía Patológica de Animales de Laboratorio (DAPAL) de la Universidad de Zaragoza.

25

F) Resultados y discusión

30

F.1. Viabilidad/mortalidad y síntomas generales: no se registró ninguna mortalidad en los animales a los que se les había administrado con el producto de ensayo o su vehículo. Los animales no mostraron ninguna alteración en su condición general durante los días de tratamiento.

35 **Tabla 8. Viabilidad/mortalidad. Datos individualizados en los grupos tratados**

Identificación del animal	Días de estudio												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 Tratado a	V	*											
2 Tratado a	V	*											
3 Tratado a	V	*											
4 Tratado b	V	V	V	V	V	*							
5 Tratado b	V	V	V	V	V	*							
6 Tratado b	V	V	V	V	V	*							
7 Tratado c	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	*		
8 Tratado c	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	*		
9 Tratado c	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	*		
10 Tratado de reversión	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	*
11 Tratado de reversión	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	*
12 Tratado de reversión	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	*

V: animal vivo \* sacrificio programado

5 F.2. Evaluación macroscópica: la administración del producto de ensayo con 4 aplicaciones/día durante 1, 5 y 10 días evaluada en los subgrupos tratado a, tratado b, tratado c, y tratado de reversión, no produjo ningún signo de trastorno en la piel en los animales tratados (véase la Tabla 9).

10 Con respecto al grupo de animales que recibió el vehículo, en el día 5 (después de 20 aplicaciones) se observó la presencia de un eritema muy ligero (Grado 1) en dos animales (los identificados como 7 y 12). En el caso del animal 12, el eritema estaba acompañado por descamación de intensidad moderada. La gravedad del eritema y la descamación disminuyó hasta que la evaluación macroscópica se llevó a cabo en el día 10 (después de 40 aplicaciones). Las evaluaciones del animal 12 del subgrupo de vehículo de reversión, 24, 48 y 72 horas después del tratamiento, confirmaron la resolución del eritema, mientras que la descamación permaneció con una intensidad muy baja, apenas apreciable.

15 **Tabla 9: evaluación de la tolerancia dérmica del grupo tratado. Datos individualizados en los días 1, 5 y 10**

Identificación del animal	Día 1			Día 5			Día 10		
	Eritema a	Edema	Descamaci	Eritema a	Edema	Descamaci	Eritema a	Edema	Descamaci
1 Tratado a	0	0	0						
2 Tratado a	0	0	0						
3 Tratado a	0	0	0						
4 Tratado b	0	0	0	0	0	0			
5 Tratado b	0	0	0	0	0	0			
6 Tratado b	0	0	0	0	0	0			
7 Tratado c	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8 Tratado c	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9 Tratado c	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 Tratado de reversión	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11 Tratado de reversión	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 Tratado de reversión	0	0	0	0	0	0	0	0	0

La evaluación cualitativa de eritema, edema y descamación se expresa como:

Eritema:	Edema:	Descamación:
- Ausencia ..... 0	- Ausencia ..... 0	- Ausencia ..... 0
- Muy ligero (apenas perceptible) ..... 1	- Muy ligero (apenas perceptible)..... 1	- Leve (apenas perceptible)..... 1
- Bien definido ..... 2	- Bien definido ..... 2	- Moderado ..... 2
- Moderado-grave ..... 3	- Moderado-grave (aprox. 1 mm) ..3	- Grave (surgen escamas de la piel) ..... 3
- Eritema grave (enrojecimiento) hasta formar costra ..... 4	-Edema grave (más de 1 mm fuera del área de exposición) ..... 4	

Nota 1: en ninguna evaluación hubo algún otro signo, tal como úlceras, sangrado, formación de costra u otros.

5

### G) CONCLUSIÓN

La aplicación dérmica del producto de ensayo en una cantidad de 1 mL/120 cm<sup>2</sup> con 4 aplicaciones diarias durante 10 días, no fue irritante y fue completamente segura.

10

Ejemplo 4.3.: estudio de tolerancia dérmica en conejos con una única dosis: irritación/corrosión dérmica aguda

15

A) Objetivo: el fin de este estudio fue evaluar la tolerancia dérmica de la piel (irritación/corrosión) del producto de ensayo después de aplicar una única dosis en piel intacta de conejos.

Con el fin de evaluar la influencia del vehículo de la formulación en los efectos observados, el estudio contempló su aplicación en un área separada independiente (considerada como área de control de vehículo). Finalmente, en cada animal, un área no tratada sirvió como área de control negativo.

20

### B) Condiciones de ensayo

Ensayo inicial (irritación/corrosión): un conejo de Nueva Zelanda recibió una única dosis de 0,5 mL tanto del producto de ensayo (área tratada) como de su vehículo (área de control de vehículo) aplicada dérmicamente en el área dorsal del animal, sobre un tejido corporal de aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> para cada área de administración. El periodo de exposición fue 4 horas. En ausencia de signos de corrosión a las 72 horas, se procedió a la realización del siguiente ensayo (ensayo de confirmación).

25

Ensayo de confirmación (ensayo de irritación): dos conejos de Nueva Zelanda recibieron una única dosis de 0,5 mL del producto de ensayo (área tratada) y de su vehículo (área de control de vehículo) aplicado dérmicamente en el área dorsal del animal, sobre un tejido corporal de aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> para cada aplicación. El periodo de exposición fue de 4 horas.

30

Periodo de observación (considerando como día 0 el día de aplicación del producto): dado que no se detectaron efectos corrosivos o irritantes durante 72 horas, no fue necesario evaluar la reversibilidad y el estudio se dio por finalizado. Por lo tanto, para cada uno de los 3 animales, el periodo de observación fue de 3 días (72 horas).

35

### C) Procedimiento

Los animales se identificaron y se distribuyeron en jaulas individuales. Después del periodo de aclimatación comenzó el ensayo inicial y, para esto, aproximadamente 24 horas antes de la aplicación, se afeitó cuidadosamente el lomo del primer animal.

40

Para la administración dérmica, se cargó una jeringa con 0,5 mL de producto de ensayo, el cual se depositó en el centro del área marcada tratada en el lomo del animal, y el producto se extendió con la mano en el área definida. A continuación se procedió igualmente con el vehículo. 90 minutos después de la administración, se colocó una gasa en cada área de administración. Finalmente, se colocó un vendaje elástico alrededor de la gasa, que se fijó con esparadrapo. El vendaje se retiró 4 horas después de la aplicación. Ambas áreas se evaluaron inmediatamente después de la retirada del vendaje y 1, 24, 48 y 72 horas después.

45

50

5 Dado que no se detectó efecto corrosivo después de 72 horas, se procedió al ensayo de confirmación. Para este, se procedió de forma similar con los otros dos animales de este estudio. Los tres animales se sometieron a un estudio que incluyó: examen clínico y evaluación de la irritación de la piel, como se detalla a continuación.

D) Examen clínico

10 Viabilidad/mortalidad: diariamente, durante 3 días después de la administración.  
Peso del animal: a la llegada de los animales, al comienzo, y después del sacrificio.

Síntomas generales: antes y después de la administración, y diariamente durante 3 días después.

E) Evaluación de la corrosión de la piel

15 La corrosión de la piel se evaluó como parte del ensayo inicial, después de la retirada del vendaje y 1, 24, 48 y 72 horas después. La reacción se evaluó en términos de presencia-ausencia de úlceras, sangrado y formación de costras con componente hemorrágico.

F) Evaluación de la irritación de la piel

20 La irritación de la piel se evaluó para los 3 animales del estudio (ensayo inicial y de confirmación) 1, 24, 48 y 72 horas después de la retirada del vendaje. No se observó cambio alguno, de modo que no fue necesario prolongar el periodo de estudio. Se observó el grado y la naturaleza de la irritación, así como las posibles lesiones histopatológicas. Se evaluaron las reacciones de la piel (valores numéricos entre 0 y 4) de acuerdo con la siguiente tabla (escala de evaluación dérmica adoptada a partir de la directriz 404 de OECD). Se analizó la presencia de otras reacciones locales de la piel, así como cualquier efecto sistémico.

<b>Ensayo de irritación de la piel</b>	
<b>Eritema</b>	
• Ausencia de eritema	0
• Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
• Eritema bien definido	2
• Eritema moderado a grave	3
• Eritema grave (enrojecimiento) hasta formación de costra	4
Valor máximo	4
<b>Edema</b>	
• Ausencia de edema	0
• Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
• Eritema ligero	2
• Edema moderado (extendido aproximadamente 1 mm)	3
• Edema grave (más de 1 mm fuera del área de exhibición)	4
Valor máximo	4

G) Patología

30 Una vez finalizada la fase experimental, los animales se sacrificaron mediante inyección letal, previa sedación.

35 Se tomaron muestras de piel de las áreas tratadas (con el producto de ensayo y con su vehículo) y del área de control negativo (área sin tratar) de todo los animales, para estudio anatomopatológico. Las muestras se fijaron en formaldehído al 4 %, y se procesaron, se tallaron y se enviaron al Servicio de Morfología del CIMA para su inclusión, corte y tinción (hematoxilina-eosina) y para llevar a cabo las preparaciones histológicas. El examen anatomopatológico de estas preparaciones fue realizado por el Servicio de Diagnóstico de Anatomía Patológica de Animales de Laboratorio (DAPAL) de la Universidad de Zaragoza.

H) Resultados y discusión

H.1. Viabilidad/mortalidad y síntomas generales: no se registró ninguna letalidad en los animales a los que se

había administrado el producto de ensayo. Los animales experimentales no mostraron alteraciones en su condición general.

- 5 H.2. Evaluación macroscópica de la corrosión de la piel: como se refleja en las Tablas 10 y 11, el estudio de corrosión de la piel realizado en el ensayo inicial no mostró la presencia de úlceras, sangrados o formación de costras en las áreas donde se aplicó el producto de ensayo, o su vehículo.

**Tabla 10: evaluación de la corrosión de la piel con el producto de ensayo. Datos individualizados**

Identificación del animal	Tiempo de evaluación*	ÚLCERAS	SANGRADO	FORMACIÓN DE COSTRAS
1	0 h (después de la retirada del vendaje)	-	-	-
	1 h	-	-	-
	24 h	-	-	-
	48 h	-	-	-
	72 h	-	-	-

-: Ausencia; \*: en horas, desde la retirada del vendaje

10

**Tabla 11: evaluación de la corrosión de la piel con vehículo. Datos individualizados**

Identificación del animal	Tiempo de evaluación*	ÚLCERAS	SANGRADO	FORMACIÓN DE COSTRAS
1	0 h (después de la retirada del vendaje)	-	-	-
	1 h	-	-	-
	24 h	-	-	-
	48 h	-	-	-
	72 h	-	-	-

-: Ausencia; \*: en horas, desde la retirada del vendaje

15

- H.3. Evaluación macroscópica de la irritación de la piel: como se refleja en las Tablas 12 y 13, el estudio de irritación de la piel no mostró la presencia de eritema, edema, o ninguna otra reacción de las áreas donde se aplicaron el producto de ensayo o su vehículo.

**Tabla 12: evaluación de la irritación de la piel con el producto de ensayo. Datos individualizados**

Identificación del animal	Tiempo de evaluación	ERITEMA	EDEMA
1	24 h	0	0
	48 h	0	0
	72 h	0	0
2	24 h	0	0
	48 h	0	0
	72 h	0	0
3	24 h	0	0
	48 h	0	0
	72 h	0	0

20

**Tabla 13: evaluación de la irritación de la piel con el vehículo. Datos individualizados**

Identificación del animal	Tiempo de evaluación	ERITEMA	EDEMA
1	24 h	0	0
	48 h	0	0
	72 h	0	0
2	24 h	0	0
	48 h	0	0
	72 h	0	0
3	24 h	0	0
	48 h	0	0
	72 h	0	0

I) CONCLUSIÓN

- 5 El Índice de Irritación de la Piel (IIC) calculado para el producto de ensayo tiene un valor de cero. Se observó la ausencia de eritema, edema u otras reacciones en las áreas de aplicación. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se concluyó que el producto de ensayo se clasifica como no irritante.
- 10 El examen histológico de las áreas que recibieron el producto de ensayo o el vehículo no mostró ninguna alteración significativa. Los hallazgos describieron, para ambas áreas, y para uno de los animales, alteraciones de intensidad muy baja con ninguna significación clínica, consideradas como un mecanismo de adaptación reversible de la piel.

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación que comprende:
- 5           - policarbófilo en una cantidad comprendida de un 1 a un 5 % en peso,  
          - polivinilpirrolidona en una cantidad comprendida de un 4 a un 8 % en peso,  
          - glicerina en una cantidad comprendida de un 1 a un 10 % en peso, y  
          - propilenglicol en una cantidad comprendida de un 20 a un 40 % en peso,
- 10   en la que:
- la proporción en peso de polivinilpirrolidona:policarbófilo está comprendida entre 1:1 y 4:1,  
          la proporción en peso de glicerina:policarbófilo está comprendida de 0,5:1 a 2:1, y  
          la proporción en peso de propilenglicol:policarbófilo está comprendida de 8:1 a 20:1.
- 15   2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proporción en peso de polivinilpirrolidona:policarbófilo es 2:1.
- 20   3. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la proporción en peso de glicerina:policarbófilo está comprendida de 0,5:1 a 1:1.
4. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la proporción en peso de propilenglicol:policarbófilo es 10:1.
- 25   5. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además un agente regulador de pH.
6. La combinación de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el agente regulador de pH es trometamol.
- 30   7. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende:
- policarbófilo: 3 % en peso  
          - polivinilpirrolidona: 6 % en peso,  
35           - glicerina: 2 % en peso,  
          - propilenglicol: 30 % en peso, y  
          - trometamol: 3 % en peso.
- 40   8. Composición farmacéutica o veterinaria que comprende la combinación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, junto con; (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un ingrediente activo o una sal veterinaria o farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) otros excipientes y/o portadores apropiados veterinaria o farmacéuticamente aceptables.
- 45   9. La composición farmacéutica o veterinaria de acuerdo con la reivindicación 8, que está en forma de un gel.
10. La composición farmacéutica o veterinaria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, que es de tipo liberación sostenida.
- 50   11. Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica o veterinaria como se define en cualquiera de las reivindicaciones 8-10, comprendiendo el procedimiento las siguientes etapas:
- (a) mezclar el ingrediente activo o la sal farmacéutica o veterinaria del mismo con propilenglicol bajo agitación;  
55           (b) añadir la polivinilpirrolidona;  
          (c) añadir la glicerina;  
          (d) añadir el policarbófilo; y  
          (e) añadir los otros excipientes y/o portadores apropiados veterinaria o farmacéuticamente aceptables.
- 60   12. Un kit que comprende la combinación como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o la composición farmacéutica o veterinaria como se define en cualquiera de las reivindicaciones 8-10, y un soporte.

13. Uso de la combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, como agente formador de gel.
- 5 14. Combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso como agente formador de película mediante la deposición de la combinación en un tejido corporal, la combinación absorbiendo de ese modo la humedad del tejido, y formando una película sobre la superficie del tejido corporal.
- 10 15. Una composición farmacéutica o veterinaria de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10 para su uso como un medicamento.

FIG. 1

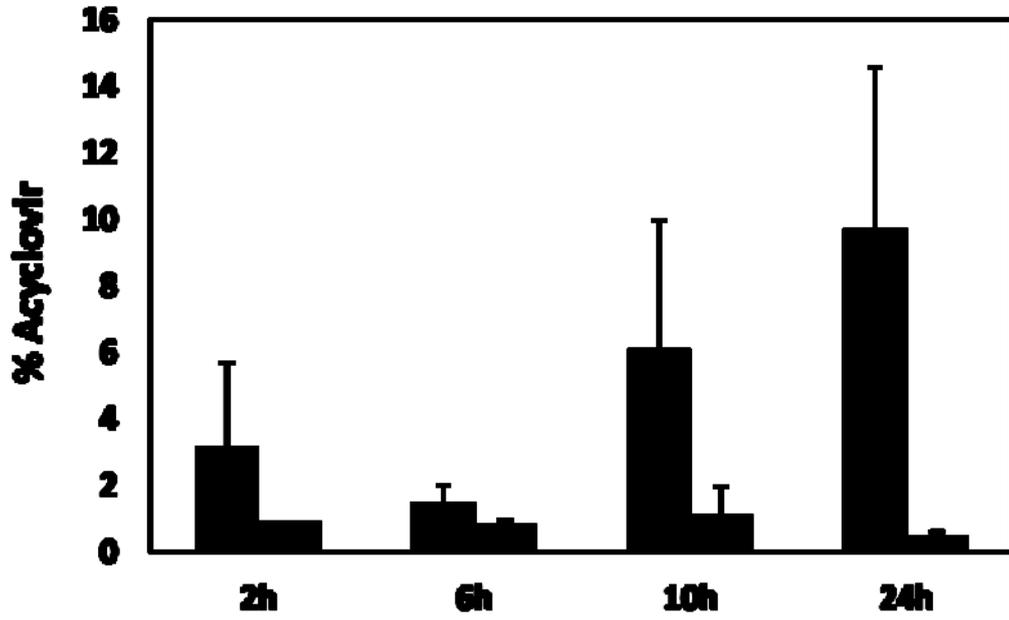
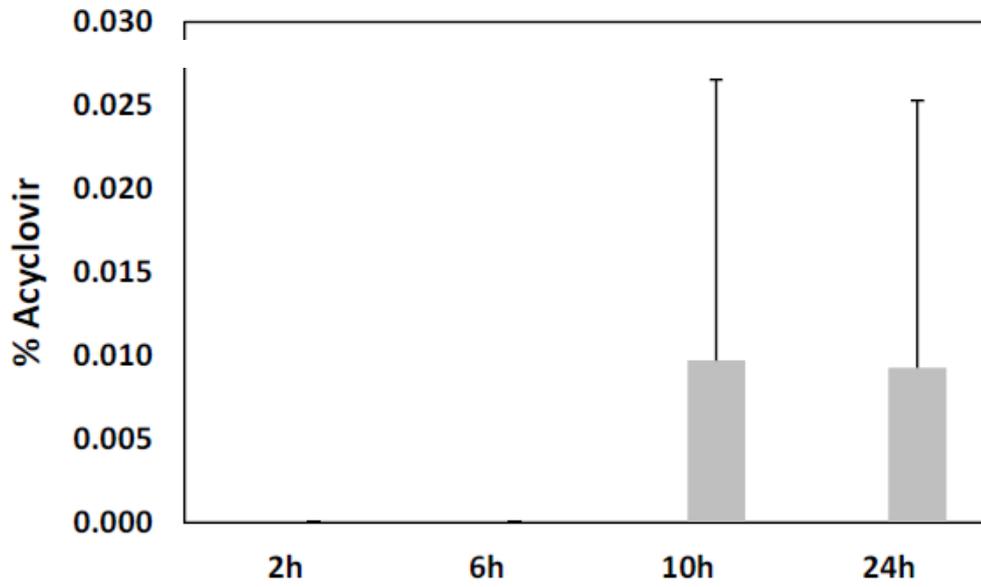


FIG. 2



**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

10

WO 20065074883 A1 [0003]