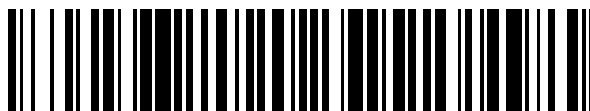


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 300**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2003** **PCT/EP2003/004316**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2004** **WO04037229**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2003** **E 03727364 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** **EP 1556015**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación controlada y prolongada que comprenden polímeros cargados**

30 Prioridad:

24.10.2002 US 278912
08.01.2003 US 438501 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

73 Titular/es:

COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA)
LIMITED (100.0%)
Canon's Court, 22 Victoria Street
Hamilton HM 12, BM

72 Inventor/es:

LEVINE, HOWARD, L. y
BOLOGNA, WILLIAM, J.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 618 300 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 farmacéuticas de liberación controlada y prolongada que comprenden polímeros cargados

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de administración para composiciones farmacéuticas que depende, en parte, de la interacción iónica para controlar y facilitar la liberación del agente de tratamiento. Más específicamente, la invención se refiere a un sistema de liberación controlada y prolongada sin una fase oleosa que tiene un agente de tratamiento iónico y un polímero iónico.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del dolor pélvico asociado a la disrritmia uterina. La composición se centra, en parte, en el uso local y tópico de agentes de tratamiento para su absorción en los tejidos locales para el tratamiento o la prevención de las contracciones musculares anormales o indeseables subyacentes que provocan el dolor o las molestias en lugar de simplemente aliviar o enmascarar el dolor o las molestias resultantes sin influir en la causa. La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la mejora de la infertilidad asociada a la disrritmia uterina.

Antecedentes de la invención

Como se usa en el presente documento, la "liberación sostenida" de un agente de tratamiento significa que el agente de tratamiento se libera durante un periodo de tiempo, por ejemplo, durante 6 horas o 24 horas o 72 horas, en lugar de casi inmediatamente. La "liberación controlada" es una cuestión diferente. Un fármaco podría liberarse durante 72 horas, pero la variación hora a hora en la velocidad de liberación podría ser aleatoria, por ejemplo, del 600 % o más. Una formulación de este tipo se caracterizaría como sostenida pero no controlada (a menos que el patrón particular de liberación fuera deliberado y no al azar). El objetivo, que se satisface mediante el uso de un sistema de emulsión, es no solo para mantener el efecto, sino también controlarlo para proporcionar una velocidad de liberación de una manera controlada, con frecuencia una velocidad de liberación continua, pero opcionalmente con cambios predeterminados y con propósito en la velocidad de liberación con el tiempo. El resultado es una liberación sostenida y controlada.

En las formulaciones anteriores se han utilizado policarbófilo y polímeros similares para sostener la acción de los fármacos que utilizan un sistema de emulsión para controlar su liberación. En el caso de sulfato de la terbutalina y la progesterona, la liberación sostenida controlada se proporciona mediante el uso de un sistema de emulsión. Se ha demostrado anteriormente, para estas formulaciones, una liberación controlada aparentemente de orden cero, es decir, se libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo. Las composiciones anteriores, sin embargo, incluían todas una fase oleosa mediante el uso de un sistema de emulsión.

Los ejemplos de formulaciones anteriores de los inventores que tienen una fase oleosa incluyen los siguientes: las formulaciones de terbutalina como se divulgan en la Patente de los EE.UU. N.º 6.126.959 y las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N.º 09/510.527 y 09/877.218; formulaciones de progesterona o progestina como se divulgan en la Patente de los EE.UU. N.º 5.543.150, 5.985.861, 6.054.447, 6.126.959 y 6.306.914; y las Solicitudes de Patente de los EE.UU. N.º 09/510.527, 09/833.259 y 09/877.218.

Se indican a continuación ejemplos específicos de estas formulaciones, que contienen tanto una fase oleosa como una acuosa.

La fórmula de progesterona es:

Carbopol (carbómero) 974P	1,00 %
NOVEON® AA1 (policarbófilo)	2,00 %
Glicerina	12,90 %
Vestran (parafina líquida ligera)	4,20 %
Myverol	1,00 %
Ácido sórbico	0,08 %
Progesterona	8,00 %
Agua	70,82 %

La fórmula de terbutalina es:

Sulfato de terbutalina	0,40 %
Carbopol 974P	3,00 %
Policarbófilo	2,00 %
Glicerina	12,90 %
Parafina líquida ligera	4,20 %
Glicéridos de poliglicósilo (Labrafil)	1,00 %
Metil parabeno	0,18 %
Ácido sórbico	0,08 %

Agua

76,24 %

Otras patentes y aplicaciones que divulgan formulaciones de policarbófilo que tienen un agente de tratamiento que utiliza fases tanto oleosas como acuosas, las Patentes de los EE.UU. N.º 4.615.697, 4.795.436, 4.983.392, 5.225.196, 5.474.768, 5.667.492, 5.968.500 y 6.248.358; y las Solicitudes de los EE.UU. N.º 09/593.603, 09/596.073, 09/748.753, 10/089.796 y 10/278.910.

La Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 09/877.218 divulga varias formulaciones de terbutalina que no contienen una fase oleosa. En esa solicitud, la terbutalina está en forma de granulado húmedo, que se seca posteriormente. Los polímeros se mezclan solo después de que el granulado se haya secado. Por tanto, la formulación de terbutalina no se hidrata y forma un complejo entre el polímero y el agente de tratamiento como en la presente invención. En consecuencia, estas formulaciones de terbutalina proporcionan una liberación sostenida y controlada del agente de tratamiento a través de un mecanismo diferente del de la presente invención.

Se han utilizado polímeros de ácido poliacrílico para formar complejos insolubles con otros fines en el pasado. Por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 3.427.379 divulga que el HCl de dextrometorfano puede complejarse con un polímero de ácido poliacrílico, carbómero 934P, específicamente, para superar su sabor amargo desagradable, ya que los fármacos insolubles no tienen sabor. En este caso, el complejo se crea en una formulación farmacéutica sin sabor, tal como una suspensión, que después se traga. En cuanto el producto se traga y alcanza el medio ambiente ácido del estómago, el polímero de ácido poliacrílico se vuelve a protonar y todo el dextrometorfano se vuelve disponible para ser absorbido inmediatamente. El único propósito de la invención de la patente 3.427.379 es enmascarar el sabor amargo; que no sostiene ni controla la liberación del dextrometorfano.

La progesterona es parcialmente soluble en las fases oleosa y acuosa con la mayor parte en suspensión, creando un sistema de liberación controlada. En este ejemplo, la progesterona se almacena en la fracción lipófila y se suspende en el gel, creando de este modo un depósito para la liberación prolongada. Una pequeña cantidad de la progesterona también se disuelve en la fase acuosa. En la aplicación vaginal, así como en todas las demás vías de administración, solo el fármaco de la fracción acuosa está disponible para la difusión en el útero o la absorción en el torrente sanguíneo. Por tanto, por ejemplo, la absorción de la progesterona desde el gel de progesterona no es dependiente de la presencia de una hidratación local adecuada ya que la progesterona disuelta en la fase acuosa está disponible inmediatamente. Específicamente, la absorción de la progesterona desde el gel de progesterona no depende del grado, muy variable, de secreciones vaginales, como es el caso para los productos de progesterona a base de aceite y otras formulaciones no hidratadas.

En un sistema de emulsión, las fases oleosa y acuosa están en equilibrio dinámico. Por ejemplo, a medida que la progesterona difunde en el tejido o la sangre desde la fase acuosa, es reemplazada por la progesterona que se almacena en la fase oleosa o el depósito de suspensión, asegurando, por tanto, una liberación constante y controlada de la progesterona. El sistema de entrega bioadhesivo a base de policarbófilo del gel de progesterona asegura una liberación sostenida de la progesterona. Véase la figura 1A. En estas formulaciones el sistema de emulsión proporciona la liberación controlada del fármaco, no el policarbófilo.

En un intento de tratar el dolor pélvico se han hecho varias composiciones farmacéuticas con un éxito limitado. El dolor pélvico puede ser intermitente o recurrente o puede ser constante y grave, pero se asocia con frecuencia a la disrritmia uterina - contracciones anormales, desordenadas o alteradas del útero. El dolor pélvico con frecuencia se experimenta durante el menstruado, como una menstruación dolorosa o dismenorrea. Las mujeres con dolor pélvico crónico asociado a la menstruación con frecuencia pasan un día, cada mes, en la cama y también puede tener un día adicional, cada mes, de actividad reducida debido a la gravedad del dolor. El dolor pélvico también puede ser provocado por infecciones pélvicas y enfermedades del tracto urinario o del intestino.

La infertilidad también puede asociarse a afecciones disrrítmicas uterinas, incluyendo la dismenorrea. Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 10/089.796. Las disrritmias uterinas pueden influir en el transporte rápido de los espermatozoides, influyendo de este modo en la fertilidad. La contractilidad a lo largo del tracto femenino (útero y trompas de Falopio) parece ser el motor primario que asegura el transporte rápido del espermatozoide desde el área cervical hasta el extremo distal de los tubos, donde tiene lugar la fertilización. La contractilidad uterina retrógrada parece impedir este mecanismo de transporte normal.

El dolor pélvico crónico es frecuente en las mujeres en edad de procrear. Esto provoca incapacidad y malestar y da como resultado costes significativos para los servicios de salud. En general, una mujer tiene, aproximadamente, un riesgo del 5 % de tener dolor pélvico crónico durante algún periodo de tiempo en su vida. En pacientes con un diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria pélvica este riesgo se multiplicó por cuatro hasta aproximadamente el 20 %. Datos epidemiológicos recientes de los Estados Unidos mostraron que el 14,7 % de las mujeres en edad de procrear notificó dolor pélvico crónico. Un total del 15 % de estas mujeres con dolor pélvico crónico notificó tiempo de trabajo perdido y el 45 % notificó una reducción de la productividad en el trabajo. En los Estados Unidos el 10 % de las consultas externas ginecológicas son para el dolor pélvico crónico y el 40 % de laparoscopias se realizan para el dolor pélvico crónico.

La patogenia del dolor pélvico crónico es poco conocida. Con frecuencia, la investigación por laparoscopia puede revelar endometriosis, de leve a moderada, o puede no revelar ninguna causa obvia para el dolor. Existen varias explicaciones posibles para el dolor pélvico crónico incluyendo el síndrome del intestino irritable no detectado, la hipótesis vascular donde se cree que el dolor surge de las venas pélvicas dilatadas en las que el flujo sanguíneo se reduce notablemente y la médula espinal y el procesamiento cerebral alterados de los estímulos en las mujeres con dolor pélvico crónico. Como la fisiopatología del dolor pélvico crónico no se conoce bien, su tratamiento es, con frecuencia, insatisfactorio y se limita a alivio de los síntomas. Actualmente, los principales enfoques de tratamiento incluyen el tratamiento sintomático del dolor con medicación, cirugía o, posiblemente, psicoterapia y orientación.

Se sabe muy poco acerca del tratamiento farmacológico eficaz para el dolor pélvico crónico, a pesar del hecho de que es un síndrome doloroso crónico muy frecuente. Se han utilizado varias clases farmacológicas diferentes de medicamentos para aliviar el dolor y el malestar sintomáticos, en lugar de tratar o prevenir la causa subyacente, en pacientes con síndromes de dolor crónico: fármacos antiinflamatorios no esteroides, anticonvulsivantes, anestésicos locales y opioides. Muy pocos estudios se han centrado en el tratamiento o la prevención reales de la causa subyacente -contracciones uterinas disrítmicas- con el fin de tratar o prevenir el dolor pélvico crónico.

La dismenorrea se asocia a dolor normalmente relacionado con el ciclo menstrual y puede ser primario o secundario. La mayoría de las mujeres experimentan dismenorrea primaria en algún momento de su vida. El dolor es de tipo cólico o agudo y dura los primeros días del periodo menstrual. Puede irradiarse a la espalda, los muslos o la pelvis profunda. Ocasionalmente se producen náuseas o vómitos. La dismenorrea secundaria puede deberse a la endometriosis o la estenosis cervical o, si se asocia a un flujo menstrual abundante, a fibroides, adenomiosis o pólipos endometriales grandes.

Con el fin de proporcionar el bloqueo local o regional durante periodos prolongados, los médicos utilizan actualmente anestésicos locales administrados a través de un catéter o una jeringa a un sitio donde se ha de bloquear el dolor. Esto requiere la administración repetida donde el dolor se ha de bloquear durante un periodo de más de un día, ya sea en forma de un bolo o por medio de un catéter permanente conectado a una bomba de infusión. Estos métodos tienen la desventaja de provocar daños potencialmente irreversibles a los nervios o a los tejidos circundantes debido a fluctuaciones en la concentración y a los altos niveles de anestesia. Además, los anestésicos administrados mediante estos métodos en general no se limitan a la zona diana, ni se entregan de manera lineal y continua. En todos los casos, la analgesia rara vez dura más de seis a doce horas, más normalmente de cuatro a seis horas. En el caso de una bomba, las vías de infusión son difíciles de colocar y asegurar, el paciente tiene movilidad limitada e impedida y, cuando el paciente es un niño pequeño o con problemas mentales, puede desconectar accidentalmente la bomba.

La Patente de los EE.UU. N.º 5.700.485 divulga un método y un dispositivo para administrar un anestésico local combinado con un polímero biodegradable incorporado en microesferas. La liberación prolongada de la anestesia se obtiene mediante la administración con glucocorticoides.

Debido a que la alta concentración de anestésico sistémico puede provocar irritación o quemazón de la vagina, así como otros efectos secundarios perjudiciales, existe una necesidad de mantener la circulación sistémica de la anestesia baja. Por tanto, existe la necesidad de una formulación en la que los anestésicos locales difundan preferentemente en el cuello uterino durante un periodo prolongado para asegurar la anestesia suficiente para tratar el dolor pélvico debido a afecciones disrítmicas, mientras la circulación sistémica se mantiene baja.

De forma similar, los niveles sistémicos altos de otros agentes de tratamiento antidisrítmicos pueden conducir a efectos secundarios adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. Muchos agentes antiaritmicos clásicos (y otros antidisrítmicos) tienen, ellos mismos, la capacidad de provocar arritmia coronaria. Otros efectos secundarios perjudiciales incluyen, sin limitación, náuseas, visión borrosa o amarilla, precipitación del glaucoma, estreñimiento, convulsiones, temblor, aplasia de la médula ósea, fibrosis pulmonar, hipotensión, reducción de la frecuencia cardíaca en el ejercicio, diarrea e hipopotasemia inducida por diarrea y reacciones inmunológicas tales como trombocitopenia, hepatitis o depresión de la médula ósea. Por tanto, el uso de un agente antidisrítmico para tratar o prevenir la disrritmia uterina debe evitar cuidadosamente niveles sistémicos que puedan provocar problemas coronarios u otros efectos secundarios adversos.

En consecuencia, existe una necesidad de una formulación que entregue localmente y preferentemente agentes de tratamiento antidisrítmicos para tratar o prevenir el dolor pélvico debido a la disrritmia o para tratar o mejorar la infertilidad asociada a la disrritmia. La formulación debe evitar niveles sanguíneos del agente de tratamiento lo suficientemente altos para provocar efectos secundarios perjudiciales, mientras que obtiene niveles tisulares locales suficientes del agente de tratamiento para proporcionar el efecto terapéutico antidisrítmico deseado.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica bioadhesiva que comprende un agente de tratamiento iónico y un polímero iónico. La composición está libre de una fase oleosa y el polímero está suficientemente ionizado para proporcionar el enlace con el agente de tratamiento para liberar el agente de tratamiento de una manera controlada

durante un periodo de tiempo prolongado.

En consecuencia, la invención proporciona una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada que comprende una agente de tratamiento iónico y un polímero iónico, donde la composición:

(a) está:

- (i) libre de una fase oleosa; e
- (ii) hidratada; e

(b) incluye

- (i) un agente de tratamiento iónico;
- (ii) un polímero iónico; y
- (iii) un complejo que incluye tanto un agente de tratamiento iónico como un polímero iónico.

En una realización preferida, el polímero iónico comprende un polímero de ácido policarboxílico reticulado bioadhesivo, hinchable en agua, pero insoluble en agua, tal como poliacarbófilo. En otra realización, el agente de tratamiento es aniónico y forma un complejo con un agente complejante catiónico, donde puede utilizarse un polímero aniónico. En estas composiciones el agente de tratamiento normalmente se libera durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente al menos aproximadamente 12 horas, más preferentemente al menos aproximadamente 24 horas y aún más preferentemente durante un periodo de aproximadamente dos a tres días. En una realización particular, el agente de tratamiento se libera durante un periodo de aproximadamente 3,5 días.

En una realización específica de la invención, la composición farmacéutica se formula para tratar o prevenir el dolor pélvico o para tratar o mejorar la infertilidad asociada a la disrritmia uterina. En esta realización la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente de tratamiento antidisrítmico iónico y un polímero de ácido policarboxílico reticulado bioadhesivo, hinchable en agua, pero insoluble en agua. El agente de tratamiento se libera de manera controlada durante un periodo de tiempo prolongado a través del enlace químico con el polímero, donde el polímero está suficientemente ionizado para proporcionar el enlace con el agente de tratamiento.

La invención proporciona adicionalmente las composiciones divulgadas para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en un mamífero. En una realización particular la composición es para el tratamiento del dolor pélvico. En otra realización la composición es para su uso en el tratamiento o la mejora de la infertilidad. En una realización, el agente de tratamiento se libera durante un periodo de al menos un día después de la administración.

Breve descripción de los dibujos

La **figura 1A** muestra un sistema de entrega de poliacarbófilo de fase acuosa y oleosa donde un agente de tratamiento (progesterona) difunde a los tejidos desde la fase acuosa y es reemplazado en la fase acuosa por la progesterona almacenada en el depósito oleoso asegurando una liberación constante y controlada de agente de tratamiento.

La **figura 1B** muestra un sistema de entrega que está libre de una fase oleosa que tiene un agente de tratamiento iónica y un polímero iónico donde una parte del agente de tratamiento forma un complejo con el polímero para la entrega prolongada y la otra parte del agente de tratamiento está en solución para su liberación inmediata tras la entrega.

La **figura 2** muestra las múltiples cargas negativas de un polímero aniónico que permiten el enlace de hidrógeno al epitelio vaginal así como el enlace de agentes de tratamiento catiónicos o complejos catiónicos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada que está libre de una fase oleosa y está hidratada. La composición bioadhesiva incluye un polímero iónico y un agente de tratamiento iónico. El polímero iónico en general está suficientemente ionizado para permitir el enlace con el agente de tratamiento para liberar el agente de tratamiento de una manera controlada durante un periodo de tiempo prolongado.

El polímero iónico puede ser aniónico o catiónico. Normalmente, cuando se utiliza un polímero catiónico, la composición comprende adicionalmente un agente bioadhesivo. Los ejemplos de agentes bioadhesivos incluyen carbómeros de alto peso molecular y polímeros de ácido acrílico reticulados. Carbopol® 934, 940, 974 y 980 son ejemplos concretos de dichos carbómeros.

En una formulación de ejemplo no limitante de la invención, el polímero es un polímero de ácido policarboxílico reticulado bioadhesivo, hinchable en agua, pero insoluble en agua. Un ejemplo específico de un polímero de este tipo es el polícarbófilo. El polícarbófilo se ha utilizado para imitar la mucina, que está cargada negativamente, el componente glicoproteínico del moco que es responsable de su unión a las superficies epiteliales subyacentes. El polícarbófilo es un polímero ligeramente reticulado. El polícarbófilo es también un políácido débil que contiene varios radicales carboxilo (COO^-) - la fuente de sus cargas negativas. Estos radicales de ácidos permiten el enlace de hidrógeno con la superficie celular. Los enlaces de hidrógeno son débiles, pero cuando son numerosos, por ejemplo como en el polícarbófilo, existe una afinidad por los átomos de hidrógeno en la superficie celular suficientemente fuerte para que se adhieran durante un periodo de tiempo prolongado. Un polímero cargado negativamente presenta una fuerte afinidad por los átomos de hidrógeno en la superficie celular. Un polímero insoluble en agua, como el polícarbófilo, permanece unido a células epiteliales de la mucosa con frecuencia hasta que se renuevan, normalmente hasta de 3 a 5 días. El polímero cargado negativamente se une a la superficie celular mediante enlaces de hidrógeno dando como resultado la bioadhesión de la composición farmacéutica.

La presente invención en general es útil con cualquier agente de tratamiento iónico. Normalmente, un agente de tratamiento aniónico se une a un polímero catiónico, mientras que un agente de tratamiento catiónico normalmente se une a un polímero aniónico. En una realización de la invención, sin embargo, un agente de tratamiento aniónico se utiliza con un polímero aniónico. En una realización de este tipo, la composición también incluye un agente complejante con un resto catiónico disponible después de la combinación con el agente de tratamiento, que podría ser una molécula separada o simplemente un componente unido al agente complejante. El resto catiónico está disponible para insertarse en el polímero aniónico. Sin embargo, el agente complejante no impide que el agente de tratamiento se convierta en biodisponible, ya sea antes o después de la absorción en el cuerpo. Los ejemplos de dichos agentes complejantes adecuados incluyen compuestos que contienen o que tienen restos de amonio añadidos.

Los agentes de tratamiento catiónicos que pueden utilizarse con la invención incluyen cualquier agente que pueda formar una sal o complejo con aniones. Los ejemplos no limitantes de dichos agentes de tratamiento catiónicos incluyen antihistamínicos, antipsicóticos, antihipertensivos, antieméticos, agentes ansiolíticos, antiinfecciosos, analgésicos, antidiabéticos, anestésicos, anticolinérgicos, antihormonas u hormonas. Los ejemplos específicos incluyen amitriptilina, amantadina, amiodarona, meclizina, difenhidramina, hidroxizina, atropina, lidocaína, benzocaína, procaína, buprenorfina, morfina, bromocriptina, bupropión, buspirona, butorfanol, clorpromazina, clindamicina, clonidina, clomifeno, ciclobenzaprina, doxazosina, fentanilo, fluoxetina, leuprorelina, octreótido, ondansetrón, pioglitazona, oxibutinina, raloxifeno, ticlopidina y terbutalina.

Los agentes de tratamiento aniónicos incluyen cualquier agente que pueda formar una sal o complejo con cationes. Para los agentes de tratamiento aniónicos utilizados con un polímero catiónico, normalmente no hay enlaces de hidrógeno significativos, pero se mantiene la liberación controlada y prolongada. El enlace de hidrógeno y las propiedades bioadhesivas asociadas al mismo, sin embargo, normalmente están presentes en las realizaciones de la invención donde el agente de tratamiento aniónico está complejoado con un agente complejante catiónico.

Los ejemplos no limitantes de agentes de tratamiento aniónicos útiles con la presente invención incluyen naproxeno, fenobarbital, foscarnet, ganciclovir, aciclovir, cidofovir, fanciclovir, penciclovir, fosinopril, divalproex, cefuroxima, pravastatina, rabeprazol y warfarina.

En otra realización de la invención, las composiciones incluyen una mezcla de un polímero catiónico y uno aniónico. En estas realizaciones los fármacos de carga opuesta se asocian con el polímero antes de mezclar los polímeros. La invención abarca adicionalmente composiciones que comprenden uno o más agentes de tratamiento. Cuando se utilizan múltiples agentes de tratamiento, los agentes terapéuticos pueden ser cargas iónicas iguales o diferentes, dependiendo de la formulación de la composición específica y de la naturaleza de los polímeros iónicos, utilizados con el mismo.

En el desarrollo de una formulación específica para tratar el dolor pélvico, se desarrolló una nueva forma de controlar la liberación del fármaco utilizando los polímeros de ácido poliacrílico, sin el uso de un sistema de emulsión o la inclusión de otro modo de una fase oleosa. Los polímeros de ácido poliacrílico no solo sostienen la liberación, sino que también controlan la liberación de fármacos en estas nuevas formulaciones. No hay ninguna fase oleosa en estas nuevas formulaciones. Con estas nuevas formulaciones, el agente de tratamiento se libera durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, preferentemente al menos aproximadamente 12 horas y más preferentemente al menos aproximadamente 24 horas. Normalmente, el agente de tratamiento se libera durante un periodo de hasta dos a tres días.

En una realización de la invención, la formulación está diseñada para la entrega vaginal de un agente antidisrítico utilizando polímeros de ácido poliacrílico, tales como polícarbófilo, sin una fase oleosa. En un ejemplo específico de esta realización, como se detalla a continuación, la lidocaína es el agente de tratamiento y el polícarbófilo es el polímero utilizado:

INGREDIENTES	Porcentaje en peso
Clorhidrato de Lidocaína USP	6,150
Agua purificada USP, EP	77,690
Glicerol (Orig. Veg.) al 99,5 % USP, EP	12,900
NATROSOL®250 HHR	2,000
NOVEON® AA1 USP	1,000
Hidroxibenzoato de metilo NF, EP	0,180
Ácido sórbico NF, EP	0,080

En esta realización de la invención algo de principio activo, lidocaína, forma un complejo insoluble con el polímero de ácido poliacrílico, policarbófilo y algunos restos en solución en la formulación. El complejo insoluble se suspende en el gel. La parte que está en solución se libera inmediatamente y la parte que ha formado complejo con el policarbófilo se libera lentamente desde el complejo a medida que la parte disuelta difunde fuera de la formulación. Cualquier polímero aniónico tendría el mismo papel en la formulación, tal como por ejemplo, Carbopol 974P. En este caso, es el propio polímero y no un sistema de emulsión el que es responsable de la liberación controlada de la lidocaína.

Las figuras 1A y 1B ilustran las diferencias entre los sistemas de entrega de tipo emulsión, que se muestran en la figura 1A, desde el presente sistema de entrega sin aceite. El sistema de entrega de emulsión en la figura 1A comprende un agente de tratamiento **10** dispersado en una fase oleosa **20** y fase acuosa **30**. El agente de tratamiento **10** difunde **15** en el tejido o las células sanguíneas **40** de la fase acuosa **30**. La fase oleosa **20** después actúa como un depósito, que reemplaza el agente de tratamiento **10** que ha difundido **15** de la fase acuosa **30**, donde el agente de tratamiento **10** de la fase oleosa **20** difunde **25** en la fase acuosa **30**.

Al contrario que el sistema de entrega de emulsión de la figura 1A, el presente sistema de entrega, figura 1B, no tiene ninguna fase oleosa. La presente composición comprende un polímero iónico **35** y un agente de tratamiento iónico, donde una parte del agente de tratamiento **12** está unido químicamente al polímero iónico **35** y una parte del agente de tratamiento **14** no está unida. El agente de tratamiento no unido **14** se libera y es absorbido por los tejidos o células sanguíneas **40** tras la administración de la composición sin aceite, mientras que el agente de tratamiento unido **12** suministra el agente de tratamiento no unido absorbido **14** de manera sostenida y controlada.

La figura 2 muestra, adicionalmente, una representación detallada de una realización de la presente invención. En esta realización, la composición **50** comprende un polímero aniónico **60** que se une químicamente a un agente de tratamiento catiónico **65**. El polímero aniónico **60** está normalmente ligeramente reticulado **70** y ventajosamente tiene numerosos radicales carboxilo **60** para enlazar el agente de tratamiento catiónico **65**. La composición **50** tiene suficientes radicales carboxilo **60** para unirse también las células epiteliales de una superficie mucosa.

La presente invención es aplicable no solo a los propios fármacos, sino también a las sales de los fármacos. Las sales se ionizan tras la hidratación de la composición, ya sea durante el proceso de fabricación o tras la administración al paciente.

Existen varias ventajas de la invención incluyendo tener la capacidad de determinar con precisión la cantidad de fármaco en la formulación que estará disponible para su liberación inmediata y qué proporción será sostenida y controlada. También es más sencillo y más barato de fabricar un gel solamente con una fase acuosa y sin fase oleosa.

La presente invención podría utilizarse en formulaciones de gel preparadas de modo que el polímero se hidrate durante el proceso de fabricación, lo que permite la formación del complejo entre el polímero y el agente de tratamiento. Como se utiliza en el presente documento, el término "gel" se refiere a materiales semisólidos de tipo gel, que normalmente tienen un alto grado de elasticidad, tales como geles, jaleas, pastas, cremas, pomadas o materiales similares.

La preparación de una formulación de gel normalmente implica la hidratación de los polímeros mediante la mezcla del polímero iónico con agua durante varias horas hasta que esté completamente hidratado, hasta que se obtiene una mezcla de polímero uniforme, lisa, homogénea, sin grumos y similar al gel. Normalmente se incluyen durante la mezcla otros excipientes tales como, por ejemplo, ácido sórbico, glicerina y metilparabeno. Cuando los polímeros están completamente hidratados, se añade el agente de tratamiento y se mezcla, hasta que se obtiene una suspensión homogénea.

En una realización particular de interés, como se ha analizado anteriormente brevemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sin fase oleosa que incluye una cantidad eficaz de un agente de tratamiento, destinada a reducir o aliviar la disritmia uterina mediante la normalización de la propagación de los impulsos nerviosos y/o los impulsos nerviosos o la comunicación de célula a célula (es decir, más rápida, más lenta o más uniformemente) que provocan las contracciones anormales o indeseables, junto con un vehículo bioadhesivo farmacéuticamente aceptable. Dichos agentes de tratamiento antiarrítmicos incluyen anestésicos locales,

"antiarrítmicos" clásicos que normalmente se asocian al uso para el tratamiento de las disrritmias coronarias, bloqueantes de canales de calcio y agentes autacoides tales como las prostaglandinas y los bloqueantes de prostaglandinas, fármacos antiinflamatorios no esteroides ("AINE"), inhibidores de la COX, inhibidores de la tromboxano sintasa e inhibidores de leucotrienos. Esta realización también se analiza en detalle en la Solicitud de los EE.UU. N.º 10/089.796, del cual se extrae la mayor parte del análisis siguiente. Las siguientes declaraciones son a modo de ejemplo de la presente invención y, en general, solo se refieren a esta realización. Por tanto, este análisis no tiene por objeto limitar el alcance de la invención en general.

Los anestésicos locales se definen en general como fármacos que pueden utilizarse para proporcionar un entumecimiento o un alivio del dolor locales, impidiendo la propagación de los impulsos nerviosos que transmiten o informan de la sensación de dolor. Los anestésicos locales útiles con la presente invención pueden incluir cualquier anestésico conocido para un experto habitual en la materia. La lidocaína es un anestésico preferido para su uso con la presente invención. Otros anestésicos locales que pueden utilizarse incluyen cocaína, cloroprocaina, tetracaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, levobupivacaína, articaína, ropivacaína, fenol, benzocaína, pramoxina, diclonina, etidocaína, procaína, proparacaína, dibucaína y pramoxina.

Los antiarrítmicos clásicos en general se utilizan para el tratamiento o la prevención de arritmias coronarias. Dichos agentes de tratamiento incluyen, por ejemplo, lidocaína, fenitoína, mexiletina, tocainida, procainamida, quinidina, disopiramida, moricizina, propafenona, flecainida, sotalol, bretilio, amiodarona, verapamilo, diltiazem, digoxina, digitoxina, adenosina, propranolol, esmolol y N-acetilo procainamida.

Los bloqueantes de canales de calcio se utilizan como agentes antiarrítmicos coronarios debido a sus acciones sobre los nodulos SA y AV. Estos agentes también tienden a disminuir la resistencia vascular coronaria y a aumentar el flujo sanguíneo coronario. Los ejemplos de bloqueantes de canales de calcio incluyen, sin limitación, amlodipino, bepridilo, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino y verapamilo. Los efectos secundarios más comunes tienden a estar provocados por la vasodilatación excesiva y pueden provocar mareos, hipotensión, dolor de cabeza, disestesia digital y náuseas. Otros efectos secundarios incluyen el estreñimiento, la agravación de la isquemia miocárdica y el edema periférico o pulmonar.

Las prostaglandinas y los compuestos relacionados se denominan eicosanoides, debido a su derivación estructural común. Los eicosanoides incluyen también los leucotrienos y el tromboxano A₂. Las prostaglandinas con frecuencia son vasodilatadores y/o vasoconstrictores potentes. Ciertas prostaglandinas reducen la presión arterial sistémica y aumentan el flujo sanguíneo a la mayoría de los órganos, mientras que otras generalmente aumentan el gasto cardíaco. Los leucotrienos tienden a reducir el flujo sanguíneo coronario y el tromboxano A₂ es un potente vasoconstrictor.

Los inhibidores de eicosanoides o de la biosíntesis de eicosanoides incluyen bloqueantes de prostaglandina, inhibidores de la tromboxano sintasa, inhibidores de leucotrienos, AINE (antiinflamatorios no esteroides) e inhibidores de la COX. El bloqueo o la interferencia con la biosíntesis o la bioactividad de diversos eicosanoides o precursores de eicosanoides también pueden aumentar o disminuir el número de contracciones, sin influir en el ritmo. Esto puede ocurrir a través de un mecanismo indirecto influyendo en una actividad periférica o preliminar o de síntesis.

Los inhibidores de la tromboxano sintasa incluyen, por ejemplo, piroxicam y dazoxibeno.

Los inhibidores de leucotrienos incluyen, por ejemplo, zileuton.

Los AINE incluyen, por ejemplo, diclofenaco, etodolaco, fenoprofeno, lurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, ácido fenámico, meloxicam, nabumetona, naproxina, oxaprozina, piroxicam, sulindaco y tolmetina.

Los inhibidores de la COX incluyen, por ejemplo, aspirina, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

El vehículo bioadhesivo incluye un polímero policarboxílico reticulado bioadhesivo, hinchable en agua, insoluble en agua. Un vehículo preferido, que puede estar en una formulación de gel, contiene una base de policarboxílico diseñada para proporcionar la liberación controlada y prolongada del anestésico local a través de la mucosa vaginal. Se describen formulaciones similares para la administración de diferentes agentes de tratamiento para otros fines en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.543.150 y 6.126.959.

La Patente de los EE.UU. N.º 5.543.150 divulga y reivindica el uso de formulaciones vaginales de liberación prolongada con progesterona similares para proporcionar un EFECTO DE PRIMER PASO UTERINO: entrega dirigida y local de la progesterona para efectuar la transformación secretora del endometrio, mientras que se mantienen niveles de progesterona en suero sanguíneo muy bajos. De forma similar, la Patente de los EE.UU. N.º 6.126.959 divulga y reivindica el uso y la composición de otras formulaciones de liberación prolongada similares para la entrega vaginal de agentes de tratamiento para efectuar la eficacia local sin provocar adicionalmente niveles sanguíneos perjudiciales del agente de tratamiento.

Las composiciones de la invención también pueden usarse para tratar o prevenir el dolor pélvico, por ejemplo mediante la administración vaginal. Dicha administración demuestra un beneficio terapéutico para tratar o prevenir el dolor pélvico asociado a la disrritmia uterina.

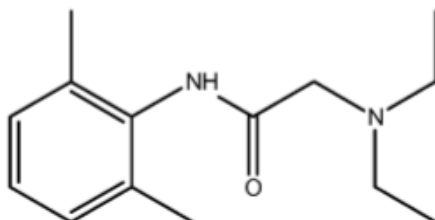
- 5 Las composiciones de la invención también pueden usarse para el tratamiento o la mejora de la infertilidad, por ejemplo mediante la administración vaginal. Dicha administración demuestra un beneficio terapéutico para el tratamiento o la mejora de la infertilidad asociada a la disrritmia uterina.

- 10 Preferentemente, en esta realización, la composición se administra en dosis que contienen concentraciones aproximadamente del 0,1 % al 12,5 % del agente de tratamiento en función del agente de tratamiento utilizado. Por ejemplo, puede administrarse lidocaína como agente de tratamiento en concentraciones de dosificación del 2 %, 5 % y 10 %, mientras que la terbutalina se administra normalmente en concentraciones de dosificación del 0,1 % al 1 %.

- 15 La composición de la invención se administra ventajosamente a una superficie mucosa, tal como la vaginal, bucal, rectal, ocular u otras superficies. La composición puede aplicarse por vía vaginal y puede formularse como cualquier composición vaginal apropiada, tal como, sin limitación, un gel o crema o incluso como un comprimido gelificante para su administración. Cuando se administra, la composición difunde a través de la mucosa vaginal en el tejido diana. El alivio del dolor es proporcionado por el tratamiento o la prevención de la causa o fuente del dolor, por ejemplo, la contractilidad aumentada o disrritmica.

- 20 Los agentes de tratamiento en las presentes composiciones de esta realización de la invención difunden en altas concentraciones en el miometrio para alterar la contractilidad uterina disfuncional para el control del dolor asociado a la misma. La circulación sistémica del agente de tratamiento se mantiene en un nivel bajo, lo que permite que el tratamiento evite efectos secundarios sistémicos adversos. Dependiendo tanto el agente de tratamiento como de la formulación, que puede modificarse para prolongar o acortar la duración de la liberación del agente de tratamiento, la liberación y la eficacia del agente de tratamiento puede durar fácilmente durante al menos aproximadamente 48 horas o más.

- 30 Un anestésico local preferido para su uso con la presente invención es la lidocaína. La lidocaína es un agente antidisrritmico al igual que la mayoría de los anestésicos locales. Su fórmula química es 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida. Su peso molecular es de 234,34. Su fórmula estructural es:



- 35 La lidocaína es un anestésico extremadamente seguro, eficaz cuando se entrega localmente en el sitio de acción - aunque niveles en suero sanguíneo significativos de lidocaína también pueden provocar efectos secundarios adversos. Tiene una vida media de aproximadamente 1,5 a 2 horas, que es suficientemente larga para que su uso sea práctico en formulaciones de liberación sostenida.

- 40 La formulación de entrega de fármaco específica elegida puede incluir una formulación de polímero de ácido policarboxílico reticulado, descrita en general en la Patente de los EE.UU. N.º 4.615.697 ("la patente 4.615.697"). En general, al menos aproximadamente el 80 % de los monómeros del polímero en una formulación de este tipo debe contener al menos una funcionalidad carboxilo. El agente de reticulación debe estar presente en una cantidad que proporcione suficiente bioadhesión para permitir que el sistema permanezca unido a las superficies epiteliales de la diana durante un tiempo suficiente para permitir que se realice la dosificación deseada. Por supuesto, pueden formularse fácilmente por un experto en la materia dosis más altas que se liberen más lentamente durante un periodo de tiempo más largo; el factor clave es la cantidad de agente administrado por unidad de tiempo de tratamiento, mientras que la concentración de la formulación puede variarse inversamente con la cantidad de formulación por unidad de dosificación o puede variarse directamente con la duración de la liberación del agente de tratamiento. En otras palabras, puede entregarse una mayor concentración de agente de tratamiento en la formulación más lentamente, y/o en una dosis menor de la formulación, para conseguir la misma velocidad global de entrega de agente de tratamiento.

- 55 Para la administración vaginal de esta realización de la invención, la formulación preferentemente permanece unida a las superficies epiteliales durante un periodo de aproximadamente 24 a 48 horas. Dichos resultados pueden medirse clínicamente durante varios periodos de tiempo, analizando muestras de la vagina para determinar la reducción del pH debido a la presencia continua del polímero. Este nivel de bioadhesión se consigue generalmente

cuando el agente de reticulación está presente en aproximadamente del 0,1 al 6 por ciento en peso del polímero, preferentemente de aproximadamente el 1 al 2 por ciento en peso. La bioadhesión también puede medirse utilizando tensiómetros de superficie disponibles en el mercado utilizados para medir la resistencia adhesiva.

5 La formulación de polímero puede ajustarse para controlar la velocidad de liberación del anestésico local, tal como lidocaína, mediante la variación de la cantidad de agente de reticulación en el polímero. Los agentes de reticulación adecuados incluyen divinil glicol, divinilbenceno, N,N-dialilacrilamida, 3,4-dihidroxi-1,5-hexadieno, 2,5-dimetil-1,5-hexadieno y agentes similares.

10 Un polímero preferido para su uso en dicha formulación es Policarbófilo, U.S.P, que está disponible en el mercado de Noveon, Inc., de Cleveland, Ohio con el nombre comercial NOVEON®-AA1. El policarbófilo es un ácido poliacrílico reticulado con divinil glicol.

15 Se mencionan otros polímeros bioadhesivos útiles que pueden utilizarse en una formulación de un sistema de entrega de fármacos de este tipo en la patente 4.615.697. Por ejemplo, éstos incluyen polímeros de ácido poliacrílico reticulado con 3,4-dihidroxi-1,5-hexadieno y polímeros de ácido polimetacrílico reticulados con divinil benceno.

20 Normalmente, estos polímeros no se utilizarían en su forma de sal, porque esto disminuiría su capacidad bioadhesiva y también inhibiría la unión de los fármacos iónicos. Las sales divalentes, tales como las sales de calcio, provocan la mayor disminución en la bioadhesión. Las sales monovalentes, tales como las sales de sodio, normalmente no reducen tanto la bioadhesión.

25 Dichos polímeros bioadhesivos pueden prepararse mediante técnicas de polimerización de radicales libres convencionales utilizando iniciadores tales como peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo y similares. Se proporcionan preparaciones a modo de ejemplo de bioadhesivos útiles en la patente 4.615.697.

30 La formulación bioadhesiva puede estar en forma de un gel, crema, comprimido, píldora, cápsula, supositorio, película o cualquier otra forma farmacéuticamente aceptable que se adhiera a la mucosa y no se retiren por lavado fácilmente. La formulación preferida para la presente invención es en forma de un gel.

35 Adicionalmente, los aditivos que se enseñan en la patente 4.615.697 pueden mezclarse con el polímero reticulado en la formulación para una máxima eficacia deseada del sistema de entrega o para la comodidad del paciente. Dichos aditivos incluyen, sin limitación, uno o más de los siguientes: lubricantes, agentes plastificantes, conservantes, formadores de gel, formadores de comprimidos, formadores de píldoras, formadores de supositorios, formadores de película, formadores de crema, agentes disgregantes, recubrimientos, aglutinantes, vehículos, agentes colorantes, agentes controladores de olores, humectantes, agentes controladores de la viscosidad, agentes de ajuste del pH y otros agentes similares y utilizados habitualmente.

40 Esta realización de la presente composición puede entregarse a la vagina en una diversidad de maneras como se conocen en la técnica, tales como (sin limitación) émbolo, ducha y manualmente. Un método de entrega es utilizar un dispositivo similar a los descritos en las Patentes de Diseño de los EE.UU. N.º D345.211 y D375.352. Estos dispositivos son recipientes de tubo hueco oblongos, con un extremo susceptible de ser abierto y conteniendo el otro extremo la mayor parte de la composición que se entrega en un recipiente sellado que puede ser utilizado de forma relativamente fácil por el paciente. Dichos recipientes también mantienen la formulación y el agente de tratamiento

45 en un ambiente estéril y sellado hasta su uso. Para su uso, un recipiente de este tipo se abre y el extremo abierto se inserta en la vagina, mientras que el otro extremo se aprieta para entregar los contenidos del recipiente en la vagina.

50 Esta realización de la presente invención puede utilizarse, por tanto, para tratar la causa subyacente del dolor mediante la entrega de una cantidad suficiente del agente de tratamiento al tejido afectado durante un periodo prolongado de tiempo. El sistema de entrega proporciona una fuente constante del fármaco que alcanza concentraciones que influyen en la contractilidad del tejido, mientras que se mantienen concentraciones sistémicas lo suficientemente bajas para evitar efectos adversos.

55 El anestésico local se utilizará generalmente en su forma básica o no protonada. De esta forma, los anestésicos son solo ligeramente solubles en agua. En otra forma, los anestésicos pueden utilizarse en forma de sales hidrosolubles, tales como clorhidratos. La forma no protonada del anestésico es necesaria para la difusión a través de las membranas celulares para alcanzar el sitio de acción. Las especies catiónicas interactúan preferentemente con los canales de Na^+ . En una realización preferida, el anestésico se utiliza en su forma básica y se suspende en un gel o un comprimido gelificante para su entrega.

60 Los anestésicos locales, tales como la lidocaína, actúan sobre el músculo uterino como un antiarrítmico e invierten la discinesia uterina como medio de prevención del dolor de tipo cólico uterino asociado a la discinesia en lugar de la frecuencia de las contracciones. Los anestésicos también previenen la endometriosis mediante la limitación de la menstruación retrógrada provocada por las contracciones disrrítmicas y también pueden ayudar al transporte del esperma en mujeres con infertilidad vinculada a la endometriosis leve asociada a la dismenorrea.

65

Las formas típicas orales o de inyección de los anestésicos necesitarían conseguir altas concentraciones sanguíneas para alcanzar niveles en el tejido uterino suficientes para demostrar una eficacia antidisrútmica. Incluso las inyecciones denominadas "de punto dolorosos" tenderían a provocar mayores concentraciones sanguíneas y presentan distintas desventajas con respecto a la conveniencia y la comodidad de administración, en comparación con las presentes formulaciones.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos de formulaciones pueden prepararse de acuerdo con la presente invención. Todos los ingredientes se enumeran en porcentaje en peso.

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
Clorhidrato de lidocaína USP	6,15	6,15	6,15	6,15	6,15	6,15
Policarbófilo USP	1,00	0,75	1,25	1,50	1,00	0,75
NATROSOL® 250 HHX	2,00	2,25	1,50	1,50	2,00	2,00

Glicerol USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	15,00	12,90
Ácido sórbico NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Hidroxibenzoato de bencilo NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Agua purificada USP/EP	77,69	77,69	77,94	77,69	75,59	77,94

	Ej. 7	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 10	Ej. 11
Clorhidrato de lidocaína USP	12,30	12,30	12,30	2,46	2,46
Policarbófilo USP	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75
Carbopol 974P NF	-	1,00	1,50	-	-
NATROSOL® 250 HHX	2,00	1,00		2,00	2,00
Glicerina USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90
Ácido sórbico NF/EP	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Hidroxibenzoato de bencilo NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Agua purificada USP/EP	70,82	70,82	71,32	80,66	80,91

	Ej. 12	Ej. 13	Ej. 14	Ej. 15	Ej. 16	Ej. 17
Ibuprofeno	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Policarbófilo USP	1,00	0,75	1,25	1,50	1,00	0,75
NATROSOL® 250 HHX	2,00	2,25	1,50	1,50	2,00	2,00
Glicerol USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	15,00	12,90
Ácido sórbico NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Hidroxibenzoato de metilo NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Agua purificada USP/EP	81,34	81,34	81,59	81,34	79,24	81,59

	Ej. 18	Ej. 19	Ej. 20	Ej. 21	Ej. 22
Ibuprofeno	5,00	5,00	5,00	1,25	1,25
Policarbófilo USP	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75
Carbopol 974P NF	-	1,00	1,50	-	-
NATROSOL® 250 HHX	2,00	1,00	-	2,00	2,00
Glicerina USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90
Ácido sórbico NF/EP	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Hidroxibenzoato de metilo NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Agua purificada USP/EP	78,12	78,12	78,62	81,87	82,12

	Ej. 23	Ej. 24	Ej. 25	Ej. 26	Ej. 27	Ej. 28
Diltiazem	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Policarbófilo USP	1,00	0,75	1,25	1,50	1,00	0,75
NATROSOL® 250 HHX	2,00	2,25	1,50	1,50	2,00	2,00
Glicerol USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	15,00	12,90
Ácido sórbico NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Hidroxibenzoato de metilo NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Agua purificada USP/EP	81,34	81,34	81,59	81,34	79,24	81,59

	Ej. 29	Ej. 30	Ej. 31	Ej. 32	Ej. 33
Diltiazem	3,50	3,50	3,50	1,25	1,25
Policarbófilo USP	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75
Carbopol 974P NF	-	1,00	1,50	-	-
NATROSOL® 250 HHX	2,00	1,00	-	2,00	2,00
Glicerina USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90
Ácido sórbico NF/EP	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Hidroxibenzoato de metilo NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Agua purificada USP/EP	79,62	79,62	80,12	81,87	82,12

Es ejemplo de una fórmula de terbutalina:

5

Sulfato de terbutalina	0,40 %
Carbopol 974P	3,00 %
Policarbófilo	2,00 %
Glicerina	12,90 %
Metil parabeno	0,18 %
Ácido sórbico	0,08 %
Agua	81,44 %

Un ejemplo no limitante de una formulación adecuada para la entrega vaginal de antidisríticos comprende policarbófilo, carbopol, NATROSOL® 250 HHX, glicerol, ácido sórbico, hidroxibenzoato de metilo y agua purificada mezclada con un antidisrítico, preferentemente lidocaína o ibuprofeno.

10

El ácido sórbico y el hidroxibenzoato de metilo son conservantes, que pueden sustituirse por otros conservantes conocidos, tales como ácido benzoico, propilparabeno o ácido propiónico.

Carbopol® es un formador de gel, preferentemente Carbopol® 974P, pero puede sustituirse por otros formadores de gel, incluyendo, pero no limitados a Carbopol® 934P, Carbopol® 940 o Carbopol® 980. De hecho, podría utilizarse con la invención cualquier carbómero conocido para los expertos habituales en la materia como formador de gel.

15

NATROSOL® 250 HHX es un agente potenciador de la viscosidad, pero puede sustituirse por otros agentes potenciadores de la viscosidad, tales como metil celulosa o propil celulosa.

20

El glicerol es un humectante; los humectantes alternativos incluyen, por ejemplo, propilenglicol y dipropilenglicol.

Como será evidente para los expertos en la materia, la composición puede variarse para influir en ciertas propiedades. Por ejemplo, la concentración del polímero bioadhesivo puede ajustarse para proporcionar una mayor o menor bioadhesión. La viscosidad puede variarse variando el pH o cambiando la concentración del polímero o del formador de gel. El pH también puede variarse según sea apropiado para influir en la velocidad de liberación o en la bioadhesividad de la formulación. Todos los ingredientes son bien conocidos y fácilmente disponibles de proveedores conocidos en la industria.

25

Por tanto, en esta realización, la presente invención proporciona usos y composiciones para la administración vaginal de agentes antidisríticos para tratar el dolor pélvico asociado a la disritmia. Las formulaciones de liberación prolongada permiten el tratamiento local eficaz sin provocar además niveles sanguíneos suficientes para inducir efectos secundarios adversos.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada que comprende un agente de tratamiento iónico y un polímero iónico, donde la composición:
5 (a) está:
 (i) libre de una fase oleosa; e
 (ii) hidratada; e
10 (b) incluye
 (i) un agente de tratamiento iónico;
 (ii) un polímero iónico; y
15 (iii) un complejo que incluye tanto un agente de tratamiento iónico como un polímero iónico.
2. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero es aniónico.
- 20 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero es catiónico y la composición incluye adicionalmente un agente bioadhesivo.
4. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 2, donde el agente de tratamiento es aniónico y la composición comprende adicionalmente un agente complejante catiónico que forma un complejo con el agente de tratamiento, que se une por complejación al polímero aniónico.
- 25 5. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero es un polímero de ácido policarboxílico reticulado bioadhesivo, hinchable en agua, pero insoluble en agua.
- 30 6. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 5, donde el polímero comprende policarbófilo.
- 35 7. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se formula para liberar el agente de tratamiento durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas, o un periodo de al menos aproximadamente 12 horas o un periodo de al menos aproximadamente 24 horas o un periodo de dos a tres días o un periodo de aproximadamente 3,5 días.
- 40 8. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente de tratamiento es un agente de tratamiento catiónico.
- 45 9. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 8, donde el agente de tratamiento incluye uno o más de amitriptilina, amantadina, amiodarona, meclizina, difenhidramina, hidroxizina, atropina, lidocaína, benzocaína, procaína, buprenorfina, morfina, bromocriptina, bupropión, buspirona, butorfanol, clorpromazina, clindamicina, clonidina, clomifeno, ciclobenzaprina, doxazosina, fentanilo, fluoxetina, leuprolida, octreótido, ondansetrón, pioglitazona, oxibutinina, raloxifeno, ticlopidina o terbutalina.
- 50 10. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 3, donde el agente de tratamiento es un agente de tratamiento aniónico.
- 55 11. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 10, donde el agente de tratamiento incluye uno o más de naproxeno, fenobarbital, foscarnet, ganciclovir, aciclovir, cidofovir, fenciclovir, penciclovir, fosinopril, divalproex, cefuroxima, pravastatina, rabeprazol o warfarina.
- 60 12. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
13. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
14. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 65 15. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor pélvico o en el tratamiento o la mejora de la infertilidad,

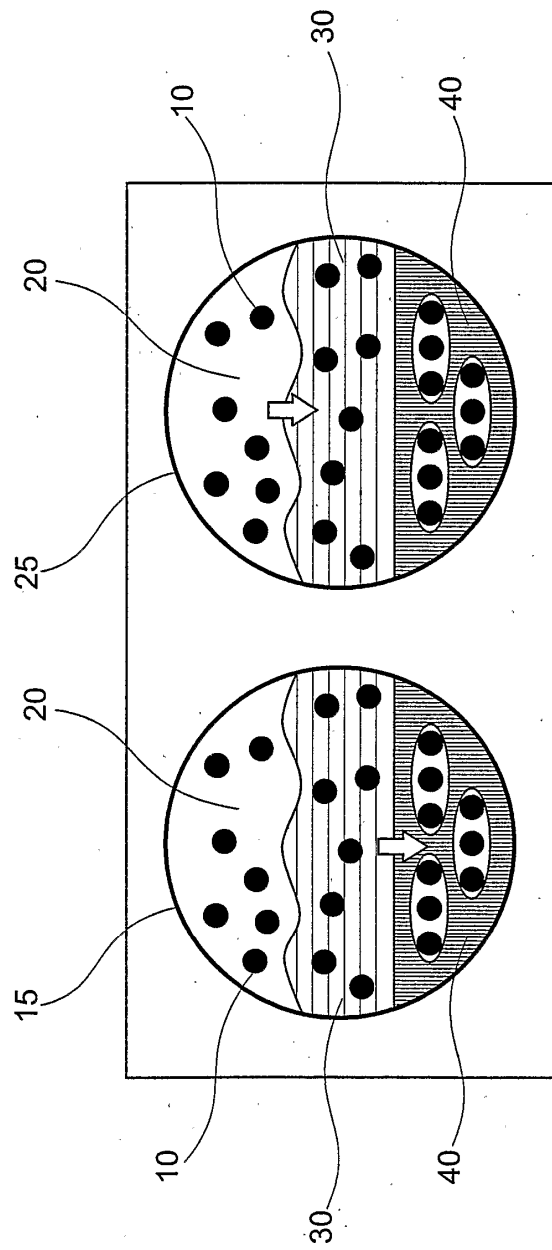
asociados a la disrritmia uterina.

16. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 15, donde el polímero comprende policarbófilo y el agente de tratamiento es lidocaína.

5 17. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, para su administración a una superficie mucosa.

10 18. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 para el tratamiento o la prevención de una afección clínica asociada a, o provocada por, la disrritmia uterina.

15 19. Una composición farmacéutica bioadhesiva de liberación sostenida y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, para su administración vaginal en el tratamiento o la prevención del dolor pélvico, o el tratamiento o la mejora de la infertilidad.



TÉCNICA ANTERIOR

Fig. 1A

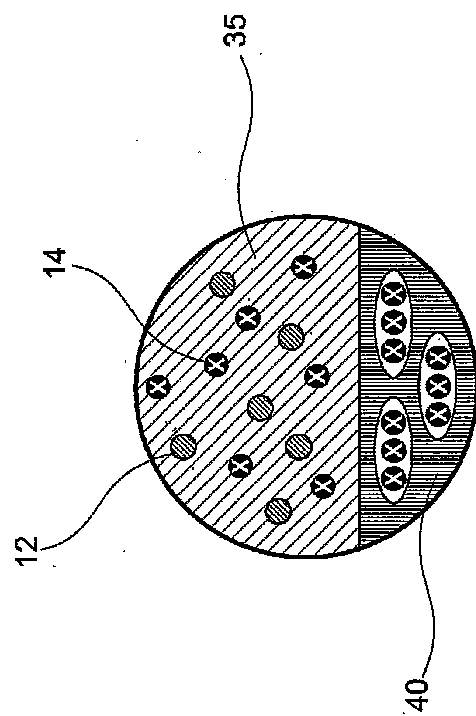


Fig. 1B

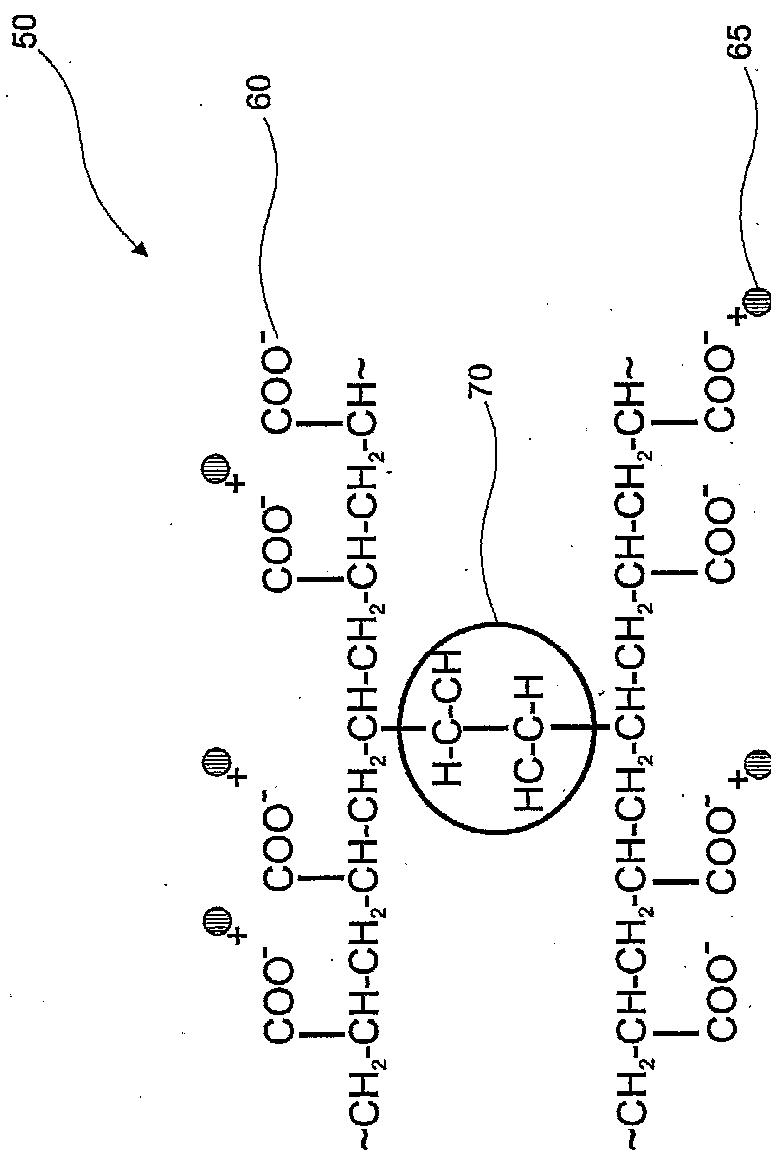


Fig. 2