

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 312**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 33/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2012 PCT/IB2012/052324**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO2012153288**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2012 E 12731678 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2706994**

54 Título: **Composición tópica farmacéutica para uso en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones de lesiones de la piel**

30 Prioridad:

11.05.2011 IT MI20110818

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

03.07.2017

73 Titular/es:

**SOVETA BALTICA UAB (100.0%)
Kalvariju str. 125
08221 Vilnius, LT**

72 Inventor/es:

LABRUZZO, CARLA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 621 312 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

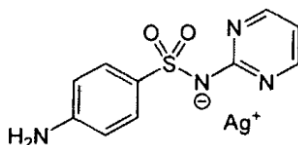
Composición tópica farmacéutica para uso en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones de lesiones de la piel

- 5 La presente invención se refiere a una composición tópica en forma de aerosol de polvo que contiene sulfadiazina de plata y al menos un silicato, para su uso en el tratamiento y/o prevención de infecciones de lesiones de la piel.

Antecedentes de la invención

- 10 Cualquier alteración en la superficie de la piel causada por un evento patológico, traumático o del medio ambiente se define como una "lesión de la piel". Las lesiones de la piel más graves, por lo general asociadas con quemaduras, se clasifican según el grado de daño causado al tejido. La principal complicación de quemaduras y lesiones graves está representada por las infecciones causadas por el hecho de que la piel lesionada y/o quemada es propensa a la colonización por bacterias, por lo general de la flora bacteriana de la piel del paciente. Uno de los tratamientos locales para las infecciones en caso de quemaduras de primer y segundo grado es la sulfadiazina de plata.

La sulfadiazina de plata es la denominación común internacional (DCI) del ingrediente activo [(4-aminofenil)sulfonil](pirimidin-2-il)azanida de plata, cuya fórmula estructural se da a continuación.



- 15 Este compuesto también se utiliza en el tratamiento local de escaras y úlceras varicosas infectadas o, en general, de afecciones dermatológicas en caso de infección o de susceptibilidad a sobreinfecciones.

Existen varios documentos bibliográficos que documentan su eficacia en el tratamiento antes mencionado de las infecciones de las heridas de quemaduras.

- 20 El documento de patente de los Estados Unidos 4.551.139 describe un aparato y un método para la aplicación por pulverización de una crema que contiene sulfadiazina de plata a una herida por quemadura. La crema mencionada anteriormente se pulveriza preferiblemente sobre una gasa estéril antes de la aplicación.

- 25 Foroutan et al. (Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2002, 1, 47-49) describe una formulación de pulverización que contiene sulfadiazina de plata en agua bidestilada. La eficacia de la formulación de pulverización mencionada anteriormente se evaluó *in vitro* con la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* y se comparó con la formulación de crema correspondiente, lo que demostró una actividad antimicrobiana similar.

El documento de patente de los Estados Unidos 6.987.133 describe una preparación tópica en forma de aerosol que contiene sulfadiazina de plata, dispersada o solubilizada en una crema o loción, para el tratamiento de infecciones microbianas y quemaduras.

- 30 Linares et al. (Burns, 1987, 13, 281-285) describe un estudio clínico realizado en ratas, para evaluar la eficacia de una composición de plata-caolín en el tratamiento de la sepsis que deriva de las heridas de quemaduras. Esta composición contiene 5% de partículas de plata metálica dispersas en caolín. La composición resultante mostró tener una actividad antimicrobiana comparable con la sulfadiazina de plata sola tanto para la prevención como para el tratamiento de infecciones bacterianas.

- 35 El documento de solicitud de patente internacional WO2008/051513 describe el uso de composiciones tópicas que comprenden partículas de dióxido de silicio, en combinación con un fármaco anti-infeccioso, tal como, por ejemplo, sulfadiazina de plata, para reducir el sangrado o exudación de las heridas de la piel.

- 40 El documento de solicitud de patente europea EP2123309 describe el uso de un recubrimiento de nano-sílice o recubrimiento de silicato aplicado a diversas superficies. Además, el producto hemostático obtenido de este modo puede incluir uno o más agentes terapéuticos, entre los que se menciona la sulfadiazina de plata.

- 45 Lee et al. (Chinese Pharmaceutical Journal 1998, 50, 25-32) describe un estudio comparativo sobre los efectos terapéuticos del talco, *kaolinum* (identificado como una mezcla de haloisito hidratado y caolinita), caolín, y 1% de sulfadiazina de plata aplicado a quemaduras y heridas por corte. Este estudio pone de relieve la mayor eficacia de kaolinum en minimizar la formación de cicatrices, mientras el caolín, como una forma purificada de kaolinum, no es tan eficaz.

La solicitud de patente alemana DE2804931 se refiere a un método de preparación de sulfadiazina de plata y zinc, formulados en una forma tópica.

Sin embargo, una formulación de crema de una composición que contiene sulfadiazina de plata plantea varios problemas, tales como, por ejemplo, los relativos a su aplicación, ya que, con el fin de ser eficaz, la crema debe ser extendida en una capa que mida unos pocos milímetros, utilizando un guante estéril o una gasa estéril. Por otra parte, algún tiempo después de la difusión, la superficie cubierta por la crema tiende a disminuir y por consiguiente los bordes de la herida ya no están cubiertos por la crema.

Por lo tanto se siente la necesidad de una formulación alternativa que permita tanto una aplicación fácil del ingrediente activo en las lesiones cutáneas como una cobertura de la herida que permanezca estable en el tiempo.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: perfil de tamaño de partícula del producto final (Lote 1)

Figura 2: perfil del tamaño de partícula del producto final (Lote 2)

Descripción

Se ha encontrado sorprendentemente que una composición tópica en forma de aerosol de polvo que contiene sulfadiazina de plata y al menos un silicato puede ser utilizado en el tratamiento y/o prevención de la infección de las lesiones de la piel.

La presente invención se refiere a una composición en forma de aerosol de polvo que contiene sulfadiazina de plata y al menos un silicato, y preferiblemente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o prevención de la infección de las lesiones de la piel, tales como abrasiones, excoriaciones, cortes, heridas superficiales, y afecciones dermatológicas.

Un silicato según la presente invención se selecciona preferiblemente a partir de silicato de magnesio hidratado, silicato de calcio, silicato de aluminio, o una mezcla de los mismos.

Un silicato particularmente preferido según la presente invención es un silicato de aluminio.

Un silicato de aluminio según la presente invención es preferiblemente el caolín, y más preferiblemente el caolín ligero.

Según la *British Pharmacopoeia* edición de 2011, el "caolín ligero" se refiere a un silicato de aluminio hidratado natural, que se ha purificado mediante elutriación y secado.

Los excipientes preferidos según la presente invención se seleccionan de entre gluconato de calcio y/o sílice coloidal.

Se ha encontrado sorprendentemente ahora que dicho silicato crea una barrera mecánica contra agentes externos, protegiendo la piel dañada. La presencia de dicho silicato en la composición según la presente invención, también permite que los exudados que se forman durante los procesos inflamatorios de la lesión de la piel sean drenados y absorbidos.

Gracias a la forma de aerosol de polvo, ahora es posible distribuir el agente antibacteriano, tal como, la sulfadiazina de plata, de una manera uniforme sobre el área afectada por la herida de la piel, a diferencia de una formulación tópica diferente a la forma de polvo. Además, un agente tal dentro de la composición de la presente invención no sólo permite inhibir el crecimiento de microorganismos en dicha área, sino que también previene la contaminación de la herida por agentes externos.

Los resultados obtenidos indicados a continuación en la parte experimental muestran una eficacia de la composición antes mencionada que es muy similar a la forma de la crema, ya conocida en el campo, sin, sin embargo, la presentación de los inconvenientes típicos de la misma explicados anteriormente. Según la presente invención, la composición contiene una cantidad de sulfadiazina de plata comprendida entre 0,1% y 5% en peso, preferiblemente entre 0,5% y 2% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Además, según la presente invención, la composición antes mencionada contiene una cantidad de al menos un silicato comprendida entre 92% y 99% en peso, preferiblemente entre 94% y 98% en peso, con respecto al peso total de la composición. Un objeto adicional de la presente invención es una composición tópica formulada en forma de polvo. Dicha forma de polvo es preferiblemente en forma de aerosol o como polvo en dispersión, más preferiblemente en forma de aerosol.

Por tanto, la composición según la presente invención se aplica directamente a la lesión de la piel del paciente en forma de polvo.

Un objeto adicional de la presente invención es, por lo tanto, una composición tópica en forma de un aerosol de polvo que no contiene agua y/o disolventes orgánicos.

Esta ausencia de agua o disolventes orgánicos garantiza una aplicación y cobertura de la piel lesionada que es más estable en el tiempo.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es el perfil de tamaño de partícula de dicha sulfadiazina de plata, de dicho al menos un silicato, y de dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que tiene un tamaño de partícula inferior a 13 μm , y/o 90% de las partículas tienen un tamaño comprendido entre 5 y 10 μm y/o 50% de las partículas tienen un tamaño de menos de 4 μm , como se muestra en las figuras 1 y 2.

Este tamaño de partícula permite aumentar el área de superficie de contacto entre dicha sulfadiazina de plata y al menos un silicato y la parte de la piel dañada y por consiguiente amplificar la eficacia de la composición antes mencionada.

- 10 En una forma de realización de la presente invención, dicha sulfadiazina de plata, dicho al menos un silicato y dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, están en forma micronizada.

En una forma de realización adicional de la presente invención, dicha sulfadiazina de plata, dicho al menos un silicato y dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se micronizan por separado antes de la mezcla, a fin de optimizar la uniformidad de la mezcla.

- 15 Un objeto adicional de la presente invención es una composición tópica en forma de aerosol de polvo que contiene una cantidad de sulfadiazina de plata comprendida entre 0,1% y 5% en peso con respecto al peso total de la composición, al menos un silicato en una cantidad comprendida entre 92% y 99% en peso con respecto al peso total de la composición y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o prevención de las infecciones de las lesiones de la piel.

- 20 Según la invención, la composición de la presente invención se puede administrar a seres humanos, entendiéndose de esta manera a tanto adultos como la "población pediátrica", donde el término "población pediátrica" se refiere a la parte de la población que va desde el nacimiento hasta los dieciocho años de edad.

Según una forma de realización de la presente invención, dicha composición se administra de una a tres veces al día, preferiblemente dos veces al día.

25 Parte Experimental

Se prepararon dos composiciones que contenían sulfadiazina de plata como ingrediente activo.

Ejemplo 1

Sulfadiazina de plata	1%
Caolín ligero	98%
Gluconato cálcico	1%

Ejemplo 2

sulfadiazina de plata	1,15%
Caolín ligero	95,85%
Gluconato cálcico	1%
Aerosil R792	2%

Ensayo clínico

- 30 Se ha realizado un ensayo comparativo con dos formulaciones para uso tópico que contenían 1% de sulfadiazina de plata utilizadas en la esterilización (como convencionalmente aceptado como la ausencia de patógenos) o en la reducción de la carga bacteriana de la pérdida de sustancia en el caso de piel infectada o en la prevención de la infección de una pérdida no infectada de sustancia.

- 35 La lesión se evaluó objetivamente mediante la evaluación del diámetro y la extensión del eritema alrededor de la lesión y la maceración, con un examen de la sintomatología, el alcance, y cualesquiera características clínicas del exudado.

El examen sintomatológico de la lesión consistió en la medición de la presencia y la intensidad de los signos de inflamación utilizando una escala ordinal semicuantitativa, donde 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = grave.

- 40 Del mismo modo, se evaluó la entidad (0 = ausente, 1 = mínima, 2 = cantidad grande) así como las características clínicas de cualquier exudado (1 = seroso, 2 = seroso purulento, 3 = purulento).

Se trató a 35 pacientes adultos de ambos sexos que presentaban lesiones con pérdida de sustancia traumática o degenerativa, con la formulación de pulverización de sulfadiazina de plata al 1%, que correspondía a la composición en el ejemplo 1, y al mismo número con una formulación de crema de sulfadiazina de plata al 1%, aplicadas a diario, después de la limpieza de la herida con solución salina y medicación apropiada, durante 7 ± 2 días.

- 5 Los resultados que surgieron mostraron que la proporción de pacientes cuyo tratamiento, como resultado del examen de los datos microbiológicos, se consideró un éxito fue la misma tanto entre los pacientes que fueron tratados con la crema como los tratados con el aerosol (94%). La aplicación de la prueba de Blackwelder a estas proporciones nos lleva a la conclusión de que la formulación de aerosol no es inferior con respecto a la formulación de crema (valor de $p = 0,0002$). El límite inferior del intervalo de confianza fue inferior a la máxima diferencia aceptable entre los dos tratamientos (-9%). Para la mayoría de los casos, en ambos grupos, el tratamiento dio como resultado la prevención de la infección (80% con el aerosol y 77% con la crema) y la esterilización (como convencionalmente aceptado como la ausencia de patógenos) de la herida (49% con el aerosol y 34% con la crema).

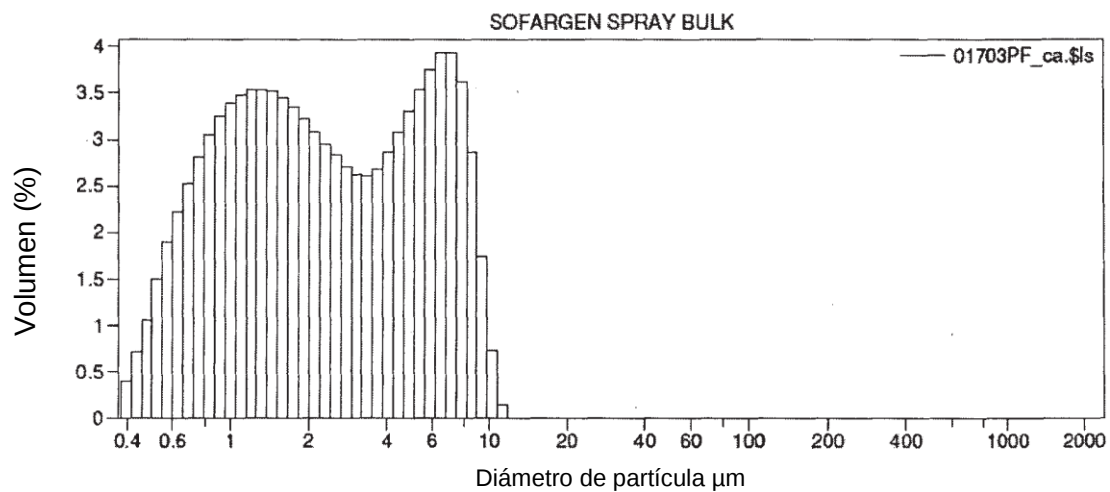
- 10 Por lo tanto, se concluye que la eficacia de la sulfadiazina de plata en el tratamiento de lesiones de la piel con pérdida de sustancia es muy alta, y que la formulación de aerosol es tan eficaz como la formulación de crema, tanto en la prevención de la infección de las lesiones como en la esterilización de las lesiones infectadas.
- 15

La tolerabilidad resultó excelente, general y localmente, en ambos grupos de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica en forma de aerosol de polvo, que contiene sulfadiazina de plata y al menos un silicato, caracterizada porque dicha composición contiene una cantidad de sulfadiazina de plata comprendida entre 0,1% y 5% en peso con respecto al peso total de la composición y una cantidad de al menos un silicato comprendida entre 92% y 99% en peso con respecto al peso total de la composición.
5
2. Una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha composición contiene una cantidad de sulfadiazina de plata comprendida entre 0,5% y 2% en peso con respecto al peso total de la composición.
3. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizada porque dicha composición contiene una cantidad de al menos un silicato comprendida entre 94% y 98% en peso del peso total de la composición.
10
4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho silicato se selecciona de silicato de magnesio hidratado, silicato de aluminio, silicato de calcio, o una mezcla de los mismos, preferiblemente silicato de aluminio.
5. Una composición según la reivindicación 3, caracterizada porque dicho silicato de aluminio es el caolín, preferiblemente el caolín ligero.
15
6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque dicha composición contiene al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición, según la reivindicación 6, caracterizada porque dicho al menos un excipiente se selecciona de entre el gluconato de calcio y/o la sílice coloidal.
8. Una composición, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque dicha sulfadiazina de plata, dicho al menos un silicato y/o dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable están en forma micronizada.
20
9. Una composición según la reivindicación 8, caracterizada porque dicha sulfadiazina de plata, dicho al menos un silicato, y/o dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, presentan un tamaño de partícula de menos de 13 μm , y/o 90% de las partículas tienen un tamaño comprendido entre 5 μm y 10 μm y/o 50% de las partículas tienen un tamaño inferior a 4 μm .
25
10. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizada porque dicha composición no contiene agua y/o disolventes orgánicos.
11. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento y/o prevención de la infección de las lesiones de la piel.
30
12. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada porque dicha composición se administra de una a tres veces al día, preferiblemente dos veces al día.

Fig. 1



Estadísticas de volumen (Aritmético)

01703PF_ca.\$ls

Cálculos de 0,375 μm a 2000 μm

Volumen 100%

Media 3,212 μm

Mediana 2,205 μm

Modo 7,084 μm

d_{10} : 0,712 μm

d_{50} : 2,205 μm

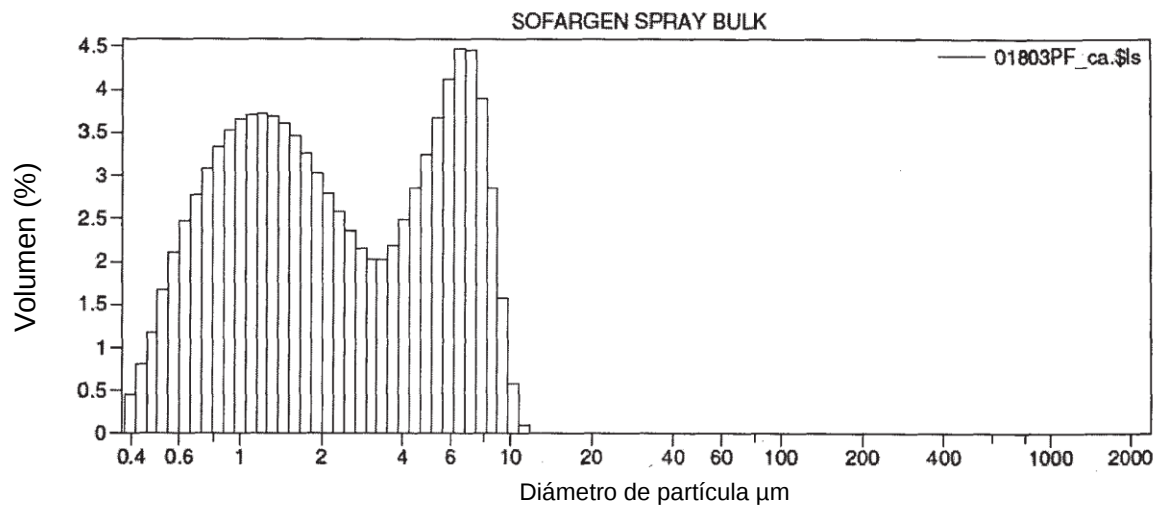
d_{90} : 7,274 μm

Diámetro de
Partícula μm

01703PF_ca
\$ls
Volumen %<

0,4	0,28
1	21,1
2	46,8
5	74,9
10	99,2
20	100
30	100
40	100
50	100
60	100
70	100
80	100
90	100
100	100

Fig. 2



Estadísticas de volumen (Aritmético)

01803PF_ca.\$ls

Cálculos de 0,375 μm a 2000 μm

Volumen 100%

Media 3,189 μm

Mediana 2,044 μm

Modo 6,453 μm

d_{10} : 0,687 μm

d_{50} : 2,044 μm

d_{90} : 7,278 μm

Diámetro de Partícula μm	01703PF_ca \$ls
Volumen %<	
0,4	0,31
1	23,2
2	49,3
5	73,5
10	99,4
20	100
30	100
40	100
50	100
60	100
70	100
80	100
90	100
100	100