

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 371**

51 Int. Cl.:

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2014 PCT/EP2014/059188**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14180819**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2014 E 14723405 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2994166**

54 Título: **Preparaciones de gel acuosas con dietiléter**

30 Prioridad:

08.05.2013 DE 102013208492

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

28.11.2017

73 Titular/es:

**BEIERSDORF AG (100.0%)
Unnastraße 48
20253 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**WÖLLER, KARL-HEINZ y
NIERLE, JENS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 644 371 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

Preparaciones de gel acuosas con dietiléter

5 La invención comprende preparaciones en forma de un gel o de una microemulsión que comprende agua, dietiléter y copolímero de acrilóildimetiltaurato de amonio/vinilpirrolidona.

10 Un medio ampliamente expandido para el alivio de estados de dolor musculoesqueléticos, tal como por ejemplo dolores reumáticos, lumbago etc. o también lesiones por deporte como por ejemplo contusiones y esguinces, es el enfriamiento externo del área del cuerpo afectada.

15 El enfriamiento del tejido provoca a este respecto una analgesia mediante cri anestesia, una reducción del riego sanguíneo mediante constricción vascular que tiene como consecuencia a su vez una hiperemia reactiva, una inhibición de la inflamación así como una detumescencia general del tejido afectado.

20 La forma más primaria del enfriamiento externo es a este respecto la aplicación local de hielo (aprox. -20 °C) de 5 min hasta como máximo 20 min (por ejemplo en las articulaciones). En la medicina moderna existe sin embargo también crioterapias de cuerpo entero en aire seco (aprox. -180 °C) durante el periodo de 2 min (por ejemplo en caso de reuma) o como baño de inmersión de hielo (aprox. 10 °C).

Mediante hielo de agua en forma de cubitos de hielo o bolsas heladas, con cuya fusión se ajusta una temperatura de 0 °C, puede conseguirse una anestesia o al menos una clara reducción de la sensación de dolor.

25 La cri anestesia es una forma de anestesia local, con la que se vuelven insensibles al dolor las partes afectadas mediante frío. Se usa a este respecto por ejemplo dióxido de carbono sólido o cloruro de etilo; este último en la mayoría de los casos en forma de una pulverización, la denominada pulverización refrigerante. Las pulverizaciones refrigerantes se usan con frecuencia en caso de lesiones por deporte o en caso de hacerse un piercing, sin embargo también se usan en caso de reuma fuerte para la crioterapia.

30 La pulverización refrigerante es un gas líquido introducido en un bote pulverizador, con el que pueden enfriarse objetos o partes del cuerpo hasta temperaturas de hasta -55 °C. Se aplican distintos gases y mezclas de gases, teniéndose en cuenta como criterios de diferenciación principalmente la temperatura más baja que puede conseguirse y la inflamabilidad. Entre otros se usan hidrocarburos inflamables como propano, butano, pentano o mezclas de estas sustancias. En la medicina se usa predominantemente el cloroetano igualmente inflamable.

35 El documento EP 404334 A1 divulga una composición de aerosol que contiene principios activos que está constituida por una mezcla de (i) una sustancia orgánica con un punto de ebullición entre 10 °C y 40 °C y (ii) una sustancia orgánica con un punto de ebullición entre -45 °C y -10 °C.

40 Las sustancias para (i) pueden ser a este respecto por ejemplo isopentano, metilpentano o dietiléter, para (ii) por ejemplo mezclas de propano/butano o dimetiléter. En estas preparaciones de aerosol pueden disolverse entonces principios activos farmacéuticos y aplicarse.

45 Es desventajoso, sin embargo, en las formas de cri anestesia citadas anteriormente con pulverizaciones refrigerantes que pueden producir daños de tejidos considerables, en parte también irreversibles en la aplicación en seres humanos debido a la difícil capacidad de dosificación exacta.

50 Además es desventajoso que la acción refrigerante que alivia el dolor de este tipo de aerosoles no es de naturaleza altamente constante, dado que la circulación sanguínea cutánea natural tras la finalización de la aplicación de la pulverización directa proporciona una evaporación inmediata de los gases y por consiguiente proporciona de nuevo el establecimiento de la temperatura de la piel normal en el área afectada.

55 El documento WO 2005032522 A1 describe una espuma de aerosol que contiene principios activos farmacéuticos en una emulsión de aceite en agua para la aplicación tópica. En esta forma de aplicación puede presentarse la acción refrigerante de un aerosol de manera claramente más moderada, en particular mediante la ausencia requerida de alcoholes de bajo punto de ebullición volátiles.

60 Desde puntos de vista ecológicos es muy desventajoso en este aerosol sin embargo el uso exclusivo requerido de hidrofluoroalcanos como agente propulsor para este tipo de aerosoles.

65 Los geles para el dolor refrigerantes usados habitualmente en la medicina para aliviar los estados de dolor musculoesqueléticos como por ejemplo Voltaren®, Emulgel®, Dolgit Mikrogel o Dolobene® Ibu Gel contienen por regla general principios activos farmacéuticos para la administración tópica tales como anti reumáticos no esteroideos (NSAR), por ejemplo diclofenaco o ibuprofeno. Los principios activos deben penetrar a este respecto tras la administración por las capas de la piel para acceder a su sitio de actuación y desarrollar un alivio del dolor incipiente, a este respecto puede requerir este proceso dependiendo del tipo de piel personal de 15 a 60 minutos.

El documento EP 704206 A1 divulga una composición farmacéutica con al menos un principio activo que puede administrarse por vía tópica de acción sistémica y/o local. La composición presenta una consistencia líquida tal que puede pulverizarse como gotas y que la composición tras la pulverización en el intervalo de tiempo más corto, menos de 4 segundos, forma sobre la piel una preparación tal que en comparación con la composición líquida original presenta una concentración claramente más alta del principio activo. La composición farmacéutica comprende una dispersión, solución y/o una dispersión que contiene como líquido o mezcla de líquidos un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos y/o agua. El disolvente orgánico puede comprender alcohol o una mezcla de alcoholes, que puede evaporarse fácilmente. Además puede contener la preparación farmacéutica al menos un agente formador de gel, preferentemente un fosfolípido o bien una mezcla de fosfolípidos, con el que la composición forma una preparación a modo de gel tras la pulverización en el intervalo de tiempo más corto sobre la superficie corporal. Para la administración de estas preparaciones farmacéuticas se tienen en cuenta pulverizadores con bomba debido a la necesaria distribución de tamaño de gota

Otra forma de administración preferentemente de un pulverizador con bomba se divulga en el documento EP 206291 A2. En este caso comprende la preparación un ácido fenilalcanoico como principio activo. Además contiene ésta una mezcla de disolventes de a) uno o varios disolventes volátiles y b) uno o varios disolventes no volátiles. Como disolventes volátiles se definen etanol, propanol o isopropanol solos o como mezcla. Como disolventes no volátiles se definen alcoholes polihidroxilados como por ejemplo propilenglicol y glicerina.

La acción refrigerante física y el alivio del dolor inmediato asociado es ésta de geles farmacéuticos descritos anteriormente se produce a este respecto principalmente mediante evaporación de la sustancia constitutiva principal agua, ocasionalmente en combinación con uno o varios alcoholes y o aceites esenciales o bien mentol, y se considera sólo como baja por las personas afectadas en la mayoría de los casos.

Por tanto, el objetivo de la presente invención es preparar un gel refrigerante tópico que contiene principios activos para su administración como forma semisólida a partir de tubos o también como pulverización de aerosol, que produce una disminución significativa de la temperatura tras la administración sobre el área de la piel afectada mediante evaporación física durante la extensión frotando y asociado a esto un alivio del dolor perceptible directamente para el usuario, con minimización simultánea del riesgo de daños de tejido originados por el frío.

En el estado de la técnica, tal como los documentos DE 100 65 046 A1, US 2009/ 0209642 A1 o WO 2008/ 070368 A2, se divulgan distintos agentes espesantes, polímeros, disolventes y alcoholes para preparaciones que pueden administrarse por vía tópica, que sin embargo no sugieren ningún camino hacia la presente invención.

La invención es un gel o una microemulsión que comprende agua, dietiléter y copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/vinilpirrolidona.

Un gel se define por regla general como un sistema finamente disperso de al menos una fase sólida y una fase líquida. La fase sólida forma a este respecto una red tridimensional a modo de esponja, cuyos poros están rellenos por un líquido (*liogel*) o un gas (*xerogel*). Si la red es porosa y el gas introducido es aire o agente propulsor, entonces se designa el gel también como *aerogel* o gel de aerosol.

El dietiléter se caracteriza por un bajo punto de ebullición y asociado a esto por una rápida evaporación y buena acción refrigerante sobre la piel. Por otro lado, el dietiléter no es miscible con agua, de modo que con la adición de dietiléter a emulsiones acuosas o geles se produce un colapso inmediato de las estructuras de emulsión o de gel y con ello se produce una separación de fases.

Un colapso análogo de las estructuras de matriz se muestra cuando se quieren preparar emulsiones o geles acuosos para su aplicación como aerosol y se usa a este respecto como gas propulsor dimetiléter (DME).

Mediante la preparación de acuerdo con la invención de microemulsiones o geles usando copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/vinilpirrolidona como agente de formación de gel permanecen íntegras las estructuras de matriz originarias de las emulsiones y geles acuosos sorprendentemente también con adición de dietiléter o uso de dimetiléter como gas propulsor.

En este caso actúa el agente formador de gel como mediador de fases entre las sustancias no miscibles, que se separan, proporcionando el comportamiento de hinchamiento del agente espesante una inclusión de las partes constituyentes acuosas y no acuosas de la matriz. Mediante esta inclusión se impide un contacto directo de las moléculas no compatibles, lo que contrarresta una separación de fases.

Como agente de formación de gel se añade copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/vinilpirrolidona (por ejemplo Aristoflex AVC de Clariant Ltd, R.U.).

Para establecer la acción refrigerante fuerte en cuanto a la temperatura y duración de la acción de la preparación de acuerdo con la invención como aerosol debe usarse una combinación de dietiléter como excipiente refrigerante ligeramente volátil y dimetiléter (DME) como agente propulsor gaseoso. La ventaja de esta combinación se

encuentra en la evaporación inmediata del agente propulsor DME y la acción refrigerante inmediata subjetivamente fuerte que resulta de esto y en el dietiléter que evapora lentamente que contribuye a una dilatación de la duración de refrigeración.

- 5 Por consiguiente se consigue un efecto refrigerante inmediato como también un efecto refrigerante persistente durante más tiempo.

10 Es ventajoso en el sentido de la presente invención a este respecto añadir una proporción del 0,1 - 30 % en peso de dietiléter en la preparación de gel, con respecto a la masa total de la preparación sin agente propulsor. Las preparaciones pueden introducirse en tubos también con proporción de dietiléter más alta (hasta el 30 %) sin presión y se encuentran como gel listo para su uso.

Las preparaciones pueden proporcionarse y usarse como alternativa también como aerosoles.

- 15 La preparación comprende esencialmente sólo un agente propulsor, dimetiléter. El agente propulsor está contenido en la composición del producto de acuerdo con la invención en una cantidad del 5 % al 50 % en peso, de manera especialmente preferente del 10 % al 35 % en peso, con respecto a la composición total incluyendo el agente propulsor. Si están contenidas únicamente bajas cantidades (<5%) de otros agentes propulsores, en trazas o introducidos en la preparación de gel de aerosol, entonces se considera la preparación de gel además como si sólo
- 20 estuviera dotado de un único agente propulsor.

La proporción de agua del gel de acuerdo con la invención se encuentra ventajosamente en el intervalo de aproximadamente el 25 % al 70 % en peso, en particular del 20 % al 70 % en peso, ventajosamente en el intervalo del 40 % al 55 % en peso, con respecto a la masa total del gel sin agente propulsor.

- 25 Además de la preparación como gel es también posible preparar una preparación análoga en lo que respecta a la acción como microemulsión. También estas formulaciones pueden prepararse como alternativa como aerosol o como preparación sin presión en un tubo.

- 30 Las formulaciones de la presente invención pueden prepararse con una amplia paleta de principios activos. En la siguiente tabla se mencionan ejemplos de principios activos que van a usarse, sin embargo sin pretender ser completos.

Indicación:	Principio activo
Antisépticos	timol eugenol triclosan hexaclorofeno cloruro de benzalconio clioquinol quinolinol ácido undecenoico etacridina clorhexidina hexetidina dodicina yodo
Antirreumáticos no esteroideos	salicilato de glicol ácido flufenámico ibuprofeno etofenamato ketoprofeno piroxicam indometacina diclofenaco sodio capsaicina extracto etanólico de Capsicum nonivamida Arnica montana
Anestésicos locales	benzocaína lidocaína

Principios activos terpenoides	mentol alcanfor esencia de menta esencia de romero esencia de eucalipto
--------------------------------	---

5 Las preparaciones de acuerdo con la invención comprenden ventajosamente una fase acuosa (fase de gel), que contiene copolímero de acriloldimetiltaurato de amonio/vinilpirrolidona, y una fase no acuosa (fase lipídica) que contiene uno o varios lípidos.

Además eventualmente una fase de principios activos que se une con la fase de gel y la fase lipídica forma el gel o bien la microemulsión.

10 Las preparaciones cosméticas o dermatológicas de acuerdo con la invención pueden contener además coadyuvantes cosméticos y otros principios activos, tal como se usan habitualmente en tales preparaciones, por ejemplo sustancias para impedir la formación de espuma, colorantes y pigmentos de color, agentes espesantes, sustancias humectantes y/o que mantienen la humedad, grasas, aceites, ceras u otras partes constituyentes habituales de una formulación cosmética o dermatológica tal como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de
15 espuma, electrolitos, disolventes orgánicos o derivados de silicona, autobronceadores, tampones, reguladores del pH, extractos de plantas, polvos, sustancias de absorción de sebo, filtros UV, principios activos como por ejemplo anti-edad, anti-celulitis, anti-acné, anti-rosácea, anti-neurodermitis, antioxidantes, agentes hidratantes, agentes formadores de quelato, antitranspirantes, agentes blanqueadores y colorantes etc. siempre que la adición no disminuya las propiedades requeridas en cuanto a la estabilidad de gel, efectos refrigerantes y compatibilidad con la
20 piel.

Los siguientes ejemplos explican los geles o bien microemulsiones de acuerdo con la invención. Las indicaciones en porcentaje se refieren a porcentaje en masa con respecto a la masa total de la preparación sin agente propulsor.

25 Ejemplo 1:

Preparación de fase de gel:

30 Se mezclan 2 g de Aristoflex AVC y 2 g de sorbitol en forma de polvo entre sí. El 50 % de la mezcla resultante se introduce con agitación continua en 60 g de agua y se calienta hasta 80 °C. En el intervalo de 3 horas se añade el 50 % restante de la mezcla con fuerte agitación a la fase acuosa.

Preparación de fase lipídica:

35 Una mezcla de 32 g de Isoceteth 20, 12 g de isoestearato de glicerilo y 16 g de caprilatos/capratos de coco se calienta en el baño de agua hasta 95 °C.

Preparación de fase de principios activos:

40 Se disuelven 10 g de ibuprofeno y 2 g de mentol a temperatura ambiente mediante agitación en 64 g de propilenglicol.

Producción de la preparación acabada:

45 La fase de gel se dispone en el cuenco de una máquina KitchenAid. Con fuerte agitación se añade la fase lipídica y la fase de principios activos a la fase de gel y se agita la mezcla durante 60 min con velocidad de agitación lenta. Durante el enfriamiento hasta temperatura ambiente se forma la microemulsión.

50 La microemulsión se mezcla a continuación con agitación con la cantidad prevista de dietiléter (5 - 30 % en peso) y se introduce en tubos o en botes de aerosol para la gasificación. Los botes de aerosol se gasifican con dimetiléter.

Ejemplo 2:

Preparación de fase de gel:

55 En un cuenco de una máquina KitchenAid se disponen 61 g de agua y con fuerte agitación se añaden 5 g de Aristoflex AVC en porciones durante un espacio de tiempo de 10 min. La mezcla resultante se hincha con fuerte agitación durante otros 15 min.

60

Preparación de fase de principios activos:

5 En un vaso de precipitados se disponen 98 g de etanol Farm. Eur., 21 g de propilenglicol y 4 g de glicerina y se mezclan con agitación. A esta mezcla se añaden 10 g de ibuprofeno y 1 g de mentol y se disuelven los principios activos con agitación a temperatura ambiente de manera homogénea.

Producción de la preparación acabada:

10 La fase de principios activos se añade con agitación continua a la fase de gel en la máquina KitchenAid. La mezcla resultante se homogeneiza con agitación durante 30 min.

El gel se mezcla a continuación con agitación con la cantidad prevista de dietiléter (5 - 30 %) y se introduce en tubos, o bien en botes de aerosol para la gasificación. Los botes de aerosol se gasifican con dimetiléter.

15 Ejemplo 3:

Preparación de fase de gel:

20 En un cuenco de una máquina KitchenAid se disponen 63,7 g de agua y con fuerte agitación se añaden 5,3 g de Aristoflex AVC en porciones durante un espacio de tiempo de 10 min. La mezcla resultante se hincha con fuerte agitación durante otros 15 min.

Preparación de fase de principios activos:

25 En un vaso de precipitados se disponen 103,6 g de etanol Farm. Eur., 22,1 g de propilenglicol y 4,2 g de glicerina y se mezclan con agitación. A esta mezcla se añaden 0,063 g de capsaicina y 1,037 g de mentol y se disuelven los principios activos con agitación a temperatura ambiente de manera homogénea.

30 Producción de la preparación acabada:

La fase de principios activos se añade con agitación continua a la fase de gel en la máquina KitchenAid. La mezcla resultante se homogeneiza con agitación durante 30 min.

35 El gel se mezcla a continuación con agitación con la cantidad prevista de dietiléter (5 - 30 %) y se introduce en tubos, o bien en botes de aerosol para la gasificación. Los botes de aerosol se gasifican con dimetiléter.

Ejemplo 4:

40 Preparación de fase de gel:

En un cuenco de una máquina KitchenAid se disponen 63,0 g de agua y con fuerte agitación se añaden 5,3 g de Aristoflex AVC en porciones durante un espacio de tiempo de 10 min. La mezcla resultante se hincha con agitación fuerte durante otros 15 min.

45 Preparación de fase de principios activos:

50 En un vaso de precipitados se disponen 103,6 g de etanol Farm. Eur., 22,1 g de propilenglicol y 4,0 g de glicerina y se mezclan con agitación. A esta mezcla se añaden 1,0 g de vanililbutiléter y 1,0 g de mentol y se disuelven los principios activos con agitación a temperatura ambiente de manera homogénea.

Producción de la preparación acabada:

55 La fase de principios activos se añade con agitación continua a la fase de gel en la máquina KitchenAid. La mezcla resultante se homogeneiza con agitación durante 30 min.

El gel se mezcla a continuación con agitación con la cantidad prevista de dietiléter (5 - 30 %) y se introduce en tubos, o bien en botes de aerosol para la gasificación. Los botes de aerosol se gasifican con dimetiléter.

60 Ejemplo 5:

Preparación de fase de gel:

65 En un cuenco de una máquina KitchenAid se disponen 63 g de agua y con fuerte agitación se añaden 5 g de Aristoflex AVC en porciones durante un espacio de tiempo de 10 min. La mezcla resultante se hincha con fuerte agitación durante otros 15 min.

ES 2 644 371 T3

Preparación de fase de principios activos:

5 En un vaso de precipitados se disponen 100 g de etanol Farm. Eur., 21 g de propilenglicol y 4 g de glicerina y se mezclan con agitación. A esta mezcla se añaden 6 g de extracto de árnica y 1 g de mentol y se disuelven los principios activos con agitación a temperatura ambiente de manera homogénea.

Producción de la preparación acabada:

10 La fase de principios activos se añade con agitación continua a la fase de gel en la máquina KitchenAid. La mezcla resultante se homogeneiza con agitación durante 30 min.

El gel se mezcla a continuación con agitación con la cantidad prevista de dietiléter (5 - 30 %) y se introduce en tubos, o bien en botes de aerosol para la gasificación. Los botes de aerosol se gasifican con dimetiléter.

REIVINDICACIONES

1. Preparación en forma de un gel o de una microemulsión que comprende agua, dietiléter y copolímero de aciloildimetiltaurato de amonio/vinilpirrolidona.
- 5 2. Preparación según la reivindicación 1, **caracterizada por que** la proporción de dietiléter se selecciona en el intervalo del 0,1 - 35 % en peso, con respecto a la masa total de la preparación sin agente propulsor.
- 10 3. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores en forma de un aerosol que contiene dimetiléter como agente propulsor.
4. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores que comprende uno o varios principios activos, preferentemente principios activos farmacéuticos y/o cosméticos.
- 15 5. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores que comprende una fase acuosa (fase de gel), que contiene copolímero de aciloildimetiltaurato de amonio/vinilpirrolidona, y una fase no acuosa (fase lipídica) que contiene uno o varios lípidos.
6. Preparación según una de las reivindicaciones anteriores en la forma de administración de dispensador o tubo.