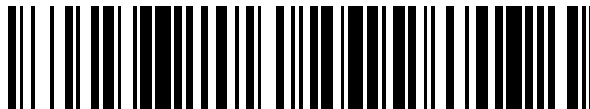


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 130**

21 Número de solicitud: 201631692

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.12.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.06.2018

71 Solicitantes:

LABORATORIOS VIÑAS S.A. (100.0%)

Provença 386

08025 08 BARCELONA ES

72 Inventor/es:

BUXADÉ VIÑAS, Antonio;

ALBREDÁ PLAZA, Montserrat;

CÁNOVAS UBERA, Miguel y

CONCHILLO TERUEL, Antonio

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

54 Título: **Composición farmacéutica hidroalcohólica de uso tópico para tratamiento de la otitis externa y método y uso correspondientes**

57 Resumen:

Composición farmacéutica hidroalcohólica de uso tópico para tratamiento de la otitis externa y método y uso correspondientes. Composición farmacéutica hidroalcohólica, para uso tópico, con una concentración en agua comprendida entre el 20% y el 40% en peso respecto del peso total de la composición, y con una concentración de un tensioactivo comprendida entre el 0,5% y el 4% en peso respecto del peso total de la composición. Es adecuada para la prevención y/o el tratamiento de la otitis externa. La fracción alcohólica está comprendida preferentemente entre el 60% y el 80% en peso respecto a la composición final. El método para preparar la composición comprende la mezcla del alcohol, el tensioactivo y el agua a una temperatura comprendida entre 20°C y 35°C y una agitación entre 2.500 rpm y 3.500 rpm.

ES 2 674 130 A1

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA HIDROALCOHÓLICA DE USO TÓPICO
PARA TRATAMIENTO DE LA OTITIS EXTERNA Y MÉTODO Y USO
CORRESPONDIENTES

5

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

- 10 La invención se refiere a una formulación hidroalcohólica antiséptica y antimicrobiana estable, de aplicación tópica, con una concentración alta en agua y una concentración baja de un tensioactivo, útil como composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de la otitis externa.
- 15 La invención también se refiere a un método de preparación de una composición de acuerdo con la invención y un uso de la misma.

Estado de la técnica

20

- La otitis externa (infecciones del oído externo), también llamada otitis del nadador o de las piscinas, se caracteriza por la inflamación del conducto auditivo externo. Es un problema común que se produce principalmente durante condiciones climáticas y húmedas o por contacto frecuente del oído con el agua. Los estudios estadísticos
- 25 consideran que es hasta cinco veces más frecuente en nadadores que en no nadadores. El síntoma principal es la otalgia, pudiendo llegar a ser muy intensa, percibiéndose dolor al traccionar el pabellón auricular o al tragar en fases más avanzadas, incluso llegar a supuración en el canal auditivo y a reducirse la audición. Se estima que más del
- 30 los gérmenes más frecuentes la *pseudomona aeruginosa* y el *staphylococcus aureus*.

En casos como en la otitis del nadador, la acumulación de agua en el canal externo lleva a una alcalinización del medio, favoreciendo con el ello el crecimiento bacteriano, con el consiguiente desarrollo de infección, por lo que actuaciones típicas implican la
5 extracción del agua mediante medios físicos o químicos para secar el exceso y el tratamiento posterior con agentes bacteriostáticos, bactericidas o modificadores del pH.

Así, han sido empleadas diversas sustancias como peróxido de hidrógeno, alcohol isopropílico, tampones de acetato de aluminio, ácido bórico, etc., pero que sin embargo,
10 suelen manifestar también un efecto irritante del tejido del canal del oído externo.

Relacionado con lo anterior, en el documento CN 103860558 se describe yodo en povidona con un esteroide para el tratamiento de la otitis interna o externa.

15 En MX PA05002719 se expone, como preventiva de la otitis externa, una solución en envases separados, conteniendo uno alcohol etílico del 50 % y un 5 % de glicerol para evitar que la piel se deshidrate y reseque, y en otro envase un 45 % de ácido acético al 4 %. Es evidente la incomodidad de que, previo al uso, debe hacerse la correspondiente mezcla, para poder garantizar así la estabilidad de la solución.

20

El tratamiento directo es común con agentes tópicos, incluyendo gotas, cremas, geles, aerosoles, etc. antibacterianos y/o fúngicos, así como el tratamiento por vía sistémica.

Sin embargo, estos tratamientos no están exentos de problemas. Por ejemplo, ha sido
25 habitual el uso de antibióticos aminoglucósidos que con el tiempo han dado lugar al desarrollo de resistencias, o las composiciones a base de antibióticos quinolónicos combinados con corticoides y antiinflamatorios, que han presentado efectos secundarios con el uso repetido, tanto por vía sistémica, como por vía tópica.

Otros desarrollos y tratamientos han buscado enfoques distintos en las composiciones, por ejemplo:

5 En la patente ES 2.245.611 se describe una composición farmacéutica en forma de microemulsión que no presenta ototoxicidad, para uso tópico de la otitis externa a base de diclofenaco y ciprofloxacino.

10 En US 4.073.937 se describe un método para prevenir la otitis externa que consiste en aplicar directamente, y antes de tener contacto con el agua, un agente reductor de la tensión superficial que contenga enlaces éter, éster o amida y más concretamente oleato de sorbitol polioxietilenado.

15 La patente US 2015/297588 describe una mezcla de antibióticos, antimicóticos y antiinflamatorios en una base espesa con el fin de que la composición pueda mantenerse hasta siete días en el conducto auditivo externo.

20 US 2002/0076383 da a conocer un método para el tratamiento de la otitis externa aumentando la permeabilidad del canal auditorio externo mediante una mezcla de cristales lipídicos aerolizados a base de surfactantes líquidos lipídicos, de tipo fosfolípidos o de lípidos neutros y de agentes “sprayantes” y propelentes, con el fin de proporcionar un film como barrera protectora frente al agua y que pueda contener un agente activo de tipo antibiótico, antiviral, antiinflamatorio, antihistamínico, descongestivo, etc.

25 No está resuelto satisfactoriamente el problema de la administración ototópica de composiciones suficientemente activas para combatir la otitis externa y con la seguridad suficiente para minimizar el riesgo de irritación o de ototoxicidad, incluso de comodidad en su aplicación. Además, es deseable proporcionar una forma eficaz para su administración.

30

Por consiguiente, es manifiesto el interés en el campo farmacéutico por formulaciones simples, eficaces, de fácil administración y sin los riesgos anteriores mencionados.

Exposición de la invención

5

La presente invención se refiere a una formulación hidroalcohólica antiséptica y antimicrobiana estable, de aplicación tópica, con una concentración alta en agua y una concentración baja de un tensioactivo, útil como composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de la otitis externa.

10

En particular, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica, para uso tópico, caracterizada por que es una solución hidroalcohólica con una concentración en agua comprendida entre el 20 % y el 40 % en peso respecto del peso total de la composición, y con una concentración de un tensioactivo comprendida entre el 0,5 % y el 4 % en peso respecto del peso total de la composición. Preferentemente la composición de acuerdo con la invención es para usar en la prevención y/o el tratamiento de la otitis externa. Asimismo, la invención tiene por objeto el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la otitis externa.

15

20

En relación con las cuestiones y problemas planteados, los inventores de esta solicitud de patente han descubierto que es posible la obtención de formulaciones farmacéuticas hidroalcohólicas estables con un alto contenido alcohólico y de agua en la que la actividad antiséptica y microbiana se vea potenciada por la presencia de un agente tensioactivo en baja concentración. La formulación final en forma de solución presenta buenas cualidades galénico-farmacéuticas: estables y no irritantes, y terapéuticas.

25

Las formulaciones con muy alto contenido alcohólico suelen presentar problemas de irritabilidad, así como una menor capacidad antiséptica debido a una excesiva

deshidratación de las membranas bacterianas. Por el contrario, las formulaciones con un bajo contenido alcohólico tienen una baja capacidad antiséptica.

5 Por otra parte, si en las formulaciones están presentes componentes de tipo éster debe de considerarse la posibilidad de transesterificación con el alcohol o la hidrólisis de los grupos éster.

10 Frente a dichos problemas, interesa un equilibrio en la composición hidroalcohólica en la concentración de ambos componentes: alcohol y agua, con el fin de mantener una elevada capacidad antiséptica sin provocar irritabilidad y adecuada estabilidad, tanto en su uso preventivo como en el tratamiento por encontrarse el tejido dañado.

15 Además, interesa potenciar o incrementar la actividad microbiana. En este caso, la presencia de tensioactivos con acción antimicrobiana podría permitir, asimismo, reducir la tensión superficial de las membranas bacterianas, disminuir la tensión superficial del agua presente en el canal y aumentar la permeabilidad del tejido afectado por los microorganismos.

20 Sorprendentemente, la presencia de agua en cantidades superiores al 20 %, e inferiores al 40 %, y una composición en tensioactivo mayor del 0,5 % y menor del 4 %, permite disponer de una composición con propiedades galénico-farmacéuticas, preventivas y terapéuticas deseables: una única solución líquida fácilmente administrable, estable, no irritante, fácilmente evaporable en el canal auditivo externo, con capacidad deshidratante -lo que permite, además, el secuestro del agua presente en el tejido del canal auditivo externo-, reducir la actividad del agua y potenciar la actividad antimicrobiana.

30 Una ventaja adicional de la composición de la presente invención, se produce tras la evaporación del componente hidroalcohólico, produciéndose la deposición en el tejido de una capa conteniendo la fracción no volátil que actúa como película protectora.

Es también objeto de la invención el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la prevención o tratamiento de la otitis externa.

- 5 Otro objeto de la invención se refiere al proceso de obtención de la composición de la patente, la combinación y proporción de agua, así como el tipo y concentración de los tensioactivos, y la incorporación final de un ácido permiten una formulación en forma de solución límpida con las propiedades mencionadas.

10

Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

- La invención describe una composición farmacéutica en forma de solución límpida, para uso tópico, basada en una mezcla hidroalcohólica que contiene agua a una
15 concentración elevada, un tensioactivo a concentración baja y un ácido para mantener la solución ácida.

La composición es apta para la prevención o tratamiento de la otitis externa.

- 20 El alcohol utilizado para la formulación hidroalcohólica es preferentemente un alcohol alifático, lineal o ramificado, de bajo peso molecular: de 2 a 5 átomos de carbono, preferiblemente 2 ó 3 átomos de carbono más preferiblemente alcohol etílico, alcohol isopropílico o alcohol isobutílico, y muy preferentemente alcohol etílico o alcohol isopropílico, en cualquier caso tanto solos como mezclas de éstos.

25

La concentración de alcohol alifático puede variar preferentemente entre el 60 % y el 80 % en peso, respecto del peso total de la composición.

- 30 La concentración de agua para mantener el equilibrio hidroalcohólico y que, además, permita una elevada capacidad antiséptica o antimicrobiana, deshidratante, y una baja

irritabilidad, puede variar entre el 20 % y el 40 %, preferiblemente entre el 25 % y el 35 %.

El agente tensioactivo es preferentemente un éster de ácido graso con actividad antimicrobiana en el que el ácido carboxílico, con el fin de favorecer también la interacción con el tejido del canal auditivo, tenga una polaridad elevada y, por consiguiente, favorezca la interacción hidrofílica. Por ello, como agentes tensioactivos son preferidos los ésteres de hidroxiácidos de fórmula:

10 Fórmula (1) $R_3\text{COO-CH}(R_2)\text{-COO-R}_1$

o

 Fórmula (2) $R_3\text{-COO-[CH}(R_2)\text{-COO]}_n\text{-R}$

en los que R_1 es seleccionado entre H, Na o K; R_2 representa H o un grupo metilo (CH_3) o etilo (CH_2CH_3); R_3 representa una cadena de alquilo o una cadena de alqueno de ácido graso de 6 a 14 átomos de carbono; y n representa un número entero con un valor entre 1 ó 2.

Entre los tensioactivos anteriores son preferidos los que responden a la fórmula (2) y más preferidos los que responden a la fórmula (2) en los que R_2 es H o metilo (CH_3).

Los agentes tensioactivos anteriores pueden ser utilizados solos, como sustancias puras, o como mezclas binarias o ternarias de éstos. Pudiéndose seleccionar para su uso entre las sustancias puras individuales, mezclarse en la proporción deseada como mezclas binarias o ternarias, o utilizar mezclas comerciales que contengan la proporción deseada o puedan ser complementadas con la sustancia pura.

Cuando se utilizan mezclas binarias o ternarias, las proporciones de los componentes individuales pueden estar en una relación del 10 % al 90 % de los componentes.

30

La concentración de tensioactivo puede variar preferentemente desde el 0,5 % al 4 %, preferiblemente del 1,0 % al 3,0 %.

5 El pH de la solución final está comprendido ventajosamente entre 4,0 y 5,5, preferiblemente entre 4,5 y 5,2, con el fin de regular y mantener un pH ácido, más natural en el conducto auditivo externo, que no favorezca el crecimiento bacteriano.

El agente acidificante puede ser un ácido alifático de bajo peso molecular de entre dos y cinco átomos de carbono, preferiblemente de 2 o 3 átomos de carbono.

10

La invención también tiene por objeto un proceso de fabricación de la composición farmacéutica.

15 El proceso de fabricación se caracteriza por que la mezcla del alcohol alifático con el tensioactivo y el agua se lleva a cabo preferentemente manteniendo atmósfera de nitrógeno en el reactor y preferentemente a una temperatura comprendida entre 20 °C y 35 °C y con una agitación entre 2.500 rpm y 3.500 rpm.

20 Preferentemente la fase final de fabricación se caracteriza por la adición del ácido alifático para conseguir un pH de entre 4,5 a 5,2.

La formulación obtenida en las condiciones descritas y con los componentes seleccionados es una composición hidroalcohólica ácida.

25 También pueden estar presentes en la composición otros componentes minoritarios, como, perfumes, pigmentos, etc., de uso habitual en este tipo de formulaciones.

Ejemplos

En la tabla 1 se muestran tres ejemplos de formulaciones realizadas conforme a los componentes, a la concentración de los componentes y al procedimiento descrito.

5

Tabla 1:

	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3
Alcohol etílico 96		45,00 g	70,00 g
Alcohol isopropílico 99	65,00 g	27,00 g	
Capriloil-lactilato sódico	1,50 g		
Caproil-2-lactilato sódico		0,70 g	1,00 g
Lauroil-2-lactilato sódico		1,00 g	1,00 g
Ácido acético	0,85 g		0,90 g
Ácido propiónico		0,90 g	
Agua	32,65 g	25,4 g	27,10 g
Peso total	100 g	100 g	100 g

Estudio de eficacia

10

Ensayo

Evaluación de la actividad antimicrobiana del producto de ensayo mediante la formación de halos de inhibición.

Se ha valorado la actividad antimicrobiana mediante halos de inhibición, lo que permite determinar cualitativamente cuándo una sustancia o mezcla de sustancias inhibe el crecimiento de los microorganismos. El producto a ensayar se pone en contacto con los microorganismos que se hayan inoculados en un medio de cultivo sólido. Tras la incubación para el crecimiento de los microorganismos se evalúa la presencia de un halo de inhibición alrededor del producto de ensayo.

Procedimiento

10

Preparación de las suspensiones de los microorganismos: Se siembran las cepas de ensayo en medio nutritivo y se incuban en las condiciones adecuadas para el crecimiento de la cepa. Se preparan cultivos stock a partir del banco de cepas y cultivos de trabajo a partir del cultivo stock que se utilizan para el ensayo. A partir de los cultivos de trabajo se preparan las suspensiones de ensayo a concentraciones elevadas para inocular el medio de cultivo sólido.

15

Inoculación del medio de cultivo y adición del producto de ensayo: El medio de cultivo sólido licuado se inocula con el microorganismo de ensayo y se dispone en placas de Petri. Tras la adición del producto de ensayo, las placas se incuban para favorecer el crecimiento del microorganismo inoculado.

20

Controles: En paralelo con cada ensayo se llevan a cabo los siguientes controles:

25

- Control negativo de las condiciones de ensayo.
- Control del producto; en ausencia de la cepa de ensayo y en presencia del producto, para verificar ausencia de contaminación microbiana del producto.
- Control de crecimiento de la cepa; en presencia de la cepa y en ausencia del producto de ensayo para verificar el crecimiento efectivo del microorganismo.

- Control positivo; en presencia de la cepa y con una sustancia que presente actividad antimicrobiana.

Lectura e interpretación de resultados

5

Tras el periodo de incubación se evalúan las placas para determinar la presencia de halos de inhibición alrededor del punto de aplicación del producto de ensayo. La presencia de una zona transparente alrededor del punto de aplicación del producto de ensayo indica inhibición del crecimiento y por tanto actividad antimicrobiana del producto de ensayo. La ausencia de una zona transparente alrededor del punto de aplicación del producto de ensayo indica que no hay inhibición del crecimiento y por tanto el producto no presenta actividad antimicrobiana.

10

Una reducción perceptible del crecimiento microbiano se considera como un resultado positivo de inhibición del crecimiento.

15

Medios de cultivo:

- Solución salina Ringer 1/4
- Tryptone Soya Agar (TSA)
- Sabouraud Dextrose Agar (SDA)

20

Cepas de microorganismos

Microorganismo	Solución tampón	Medio de cultivo	Temperatura de incubación
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538	Ringer 1/4	TSA	37 °C ± 1 °C
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Ringer 1/4	TSA	37 °C ± 1 °C

Ensayo 1: Producto Gotas Óticas LV-AA

Composición: Etanol 96 °C/Ácido acético glacial

El ensayo se realiza con cada cepa por sextuplicado.

5 Placas Petri: 90 mm de diámetro.

Cilindros estériles (torrecillas de Oxford): de 6 mm de diámetro interno (d.i.) y 8 mm de diámetro externo (d. e.)

Concentración de la cepa en la suspensión de ensayo: 1×10^9 a 5×10^9 cfu/ml

Concentración de inoculación de la suspensión de ensayo en el medio de cultivo: 0,1 %.

10 Tiempo de incubación: 18-24 horas.

Medición: se miden los halos de inhibición con pie de rey calibrado con una precisión de 0,1 mm.

Resultados

15 Tabla 1: Inhibición del crecimiento microbiano (halos de inhibición, en mm)

	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
Halo 1	13,0	10,3
Halo 2	13,3	10,7
Halo 3	12,8	11,2
Halo 4	13,6	10,7
Halo 5	14,2	10,9
Halo 6	13,6	10,7
Promedio (mm)	13,4	10,8
SD (desviación standard)	0,5	0,3
Inhibición	Total	Total
Diámetro del pocillo	8 mm	8 mm

En el caso de *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 se detecta inhibición total del crecimiento. El producto de ensayo a una

concentración del 100 % presenta inhibición del crecimiento de los microorganismos de ensayo *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Ensayo 2: Producto Gotas Óticas LV-AAW

5

Composición: Etanol 96 %/Ácido acético glacial/Agua purificada(33%)

El ensayo se realiza con cada cepa por triplicado.

Placas Petri: 90 mm de diámetro.

Cilindros estériles (torrecillas de Oxford): de 6 mm de d.i. y 8 mm de d. e.

10 Concentración de la cepa en la suspensión de ensayo: 1×10^9 a 5×10^9 cfu/ml

Concentración de inoculación de la suspensión de ensayo en el medio de cultivo: 0,1 %

Tiempo de incubación: 18-24 horas.

Medición: se miden los halos de inhibición con pie de rey calibrado con una precisión de 0,1 mm.

15 Resultados

Tabla 2: Inhibición del crecimiento microbiano (halos de inhibición, en mm)

Producto ensayado	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
Halo 1	12,9	14,4
Halo 2	13.2	14,9
Halo 3	13.9	14,3
Promedio (mm)	13,3	14,5
SD	0,5	0,3
Inhibición	Total	Total
Diámetro del pocillo	8 mm	8 mm

20 En el caso de *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 se detecta inhibición total del crecimiento. El producto de ensayo a una concentración del 100 % presenta inhibición del crecimiento de los microorganismos de ensayo *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Ensayo 3: Producto Gotas Óticas LV-AAWT

Composición: Etanol 96 °C/Ácido acético glacial/Agua purificada (33%)/Caproil lactilato de sodio + Lauroil lactilato de sodio (2,2% entre los dos).

5 El ensayo se realiza con cada cepa por triplicado.

Placas Petri: 90 mm de diámetro.

Cilindros estériles (torrecillas de Oxford): de 6 mm de d.i. y 8 mm de d. e.

Concentración de la cepa en la suspensión de ensayo: 1×10^9 a 5×10^9 cfu/ml

Concentración de inoculación de la suspensión de ensayo en el medio de cultivo: 0,1 %

10 Tiempo de incubación: 18-24 horas.

Medición: se miden los halos de inhibición con pie de rey calibrado con una precisión de 0,1 mm.

15 Resultados

Tabla 3: Inhibición del crecimiento microbiano (halos de inhibición, en mm)

	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
Halo 1	19,2	13,4
Halo 2	19,3	14,7
Halo 3	19,1	15,7
Promedio (mm)	19,2	14,6
SD	0,1	1,2
Inhibición	Total	Total
Diámetro del pocillo	8 mm	8 mm

20 En el caso de *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 se detecta inhibición total del crecimiento. El producto de ensayo a una concentración del 100 % presenta inhibición del crecimiento de los microorganismos de ensayo *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Producto	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027
AA	13,4	10,8
AAW	13,3	14,5
AAWT	19,2	14,6

Los resultados muestran cómo la composición conteniendo agua, pero sin presencia de tensioactivo (composición AAW frente a composición AA) potencia claramente la capacidad antiséptica de la composición AA, que contiene sólo alcohol y ácido, frente a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. Mientras que la composición AAWT, (conteniendo agua y tensioactivo) potencia inequívocamente la actividad antiséptica y microbiana frente a *Staphylococcus aureus* ATCC6538 y mantiene la potencia de la composición AAW frente a *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

10

REIVINDICACIONES

1 - Composición farmacéutica, para uso tópico, caracterizada por que es una solución hidroalcohólica con una concentración en agua comprendida entre el 20 % y el 40 % en peso respecto del peso total de la composición, y con una concentración de un tensioactivo comprendida entre el 0,5 % y el 4 % en peso respecto del peso total de la composición.

2 - Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la solución hidroalcohólica comprende un alcohol alifático, lineal o ramificado, con de 2 a 5 átomos de carbono o una mezcla de los mismos, preferiblemente alcohol etílico, alcohol *iso*-propílico, alcohol *n*-propílico y/o alcohol *iso*-butílico o una mezcla de los mismos y más preferiblemente alcohol etílico y/o alcohol *iso*-propílico o una mezcla de los mismos.

3 - Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que la concentración de dicho alcohol o mezcla de alcoholes está comprendida entre el 60 % y el 80 %, preferiblemente entre el 65 % y el 75 % en peso respecto a la composición final.

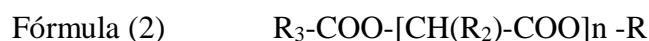
4 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la solución hidroalcohólica tiene un contenido en agua entre el 25 % y el 35 % en peso respecto del peso total de la composición.

5 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el tensioactivo es un éster de hidroxiácido de fórmula:

25



o



30 en las que:

R₁ es seleccionado entre H, Na o K;

R₂ representa H o un grupo metilo o etilo;

R₃ representa una cadena de alquilo o una cadena de alquenoilo de ácido graso de 6 a 14 átomos de carbono; y

5 n representa un número entero con un valor entre 1 ó 2.

6 - Composición según la reivindicación 5 caracterizada por que los tensioactivos responden a la fórmula (2) y, preferentemente los tensioactivos responden a la fórmula (2) en donde R₂ es H o metilo.

10

7 - Composición según una de las reivindicación 5 ó 6 caracterizada por que comprende una mezcla de dichos tensioactivos.

8 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada por que dicho tensioactivo es un tensioactivo del grupo formado por capriloil-lactilato sódico, caproil-2-lactilato sódico, lauroil-2-lactilato sódico y mezclas de los anteriores.

15

9 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 caracterizada por que la concentración de dicho tensioactivo o mezcla de tensioactivos está comprendida entre 1,0 % al 3,0 % en peso respecto del peso total de la composición.

20

10 - Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la solución hidroalcohólica comprende un agente acidificante con entre 2 y 5 átomos de carbono, preferiblemente con 2 ó 3 átomos de carbono y muy preferiblemente dicho agente acidificante es ácido acético, ácido propiónico o una mezcla de los anteriores.

25

11 - Composición según la reivindicación 10, caracterizada por que la concentración del agente acidificante es inferior al 1 % en peso, respecto del peso total de la composición.

- 12 – Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que tiene un pH comprendido entre 4,0 y 5,5, preferentemente comprendido entre 4,5 y 5,2.
- 13 – Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,
5 caracterizada por que es para su uso en la prevención de la otitis externa.
- 14 – Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada por que es para su uso en el tratamiento de la otitis externa.
- 10 15 - Método para la preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que comprende la mezcla de dicho alcohol, dicho tensioactivo y dicha agua a una temperatura comprendida entre 20 °C y 35 °C y con una agitación entre 2.500 rpm y 3.500 rpm.
- 15 16 - Método según la reivindicación 15, caracterizado por que el proceso de fabricación se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno.
- 17- Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la otitis
20 externa.



- ②① N.º solicitud: 201631692
②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.12.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2011/063531 A1 (NUVO RESEARCH INC) 03/06/2011, Resumen y párrafos 14, 16, 74, 81, 85, 90-92, 98,-101, 111 y 124.	1-17
A	2064288 A1 (ENRIQUE VIAYNA ORNOSA) 16/01/1995, Resumen y páginas 6 y 7.	1-17
A	US 2002/0160029 A1 (ASMUS et al) 31/10/2002, Todo el documento.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
11.04.2017

Examinador
M. J. García Bueno

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/08 (2006.01)

A61P27/16 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, USPTO PATENT DATABASE, JPO PATENT DATABASE, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL, XPESP, GOOGLE SCHOLAR, GOOGLE PATENTS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.04.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2011/063531 A1 (NUVO RESEARCH INC)	03.06.2011
D02	2064288 A1 (ENRIQUE VIAYNA ORNOSA)	16.01.1995
D03	US 2002/0160029 A1 (ASMUS et al)	31.10.2002

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud de invención consiste en una composición farmacéutica hidroalcohólica para la prevención o tratamiento de la otitis externa.

El documento D01 divulga una formulación de uso tópico que comprende ibuprofeno y un solvente hidroalcohólico, ácido cítrico y un tensoactivo (ver resumen, párrafos 14, 16, 74, 81, 85, 90-92, 98,-101, 111 y 124).

El documento D02 divulga una composición para afecciones cutáneas que comprende ketoconazol como principio activo y una solución hidroalcohólica como excipiente. Dicha solución hidroalcohólica contiene una concentración de agua del 30% en peso y una concentración de etanol del 60% en peso. Sin embargo el documento D02 no divulga ningún tensoactivo en la formulación (ver resumen y páginas 6 y 7).

El documento D03 divulga una solución hidroalcohólica con una proporción de alcohol y agua entre 35:65 y 100:0 (ver todo el documento).

1.- NOVEDAD (Art. 6.1 LP) Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1 LP).

Ninguno de los documentos D01-D03 divulga los componentes de la formulación farmacéutica en las proporciones reivindicadas, que otorgan las características especiales y ventajas técnicas a la formulación.

Por lo tanto se considera que las reivindicaciones 1-17 son nuevas e implican actividad inventiva en el sentido de los artículos 6.1 y 8.1 LP.

2.- PATENTABILIDAD (Art. 4.1 LP).

Las reivindicaciones 1-17 cumplen con el requisito de patentabilidad en el sentido del artículo 4.1 LP.