

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 343**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2016** **E 16020194 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 3097907**

54 Título: **Formulación de gel que comprende agentes analgésicos y anestésicos**

30 Prioridad:

28.05.2015 TR 201506479

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

23.01.2019

73 Titular/es:

ABDI IBRAHIM ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
(100.0%)
Orhangazi Mah. Tunc Cad. No:3
34500 Esenyurt/Istanbul, TR

72 Inventor/es:

FARSI, FERHAD;
DOGRU, BUGRA;
KUMAR, UDAYA DUDE;
ALMAREDDY, SRINIVASA REDDY;
AKDAG, KADRIYE y
EVIN, HANDAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 697 343 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

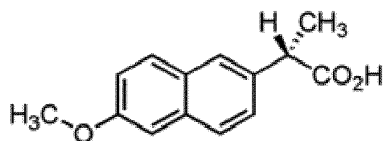
Formulación de gel que comprende agentes analgésicos y anestésicos

La invención se refiere a formulaciones en forma de gel que comprenden un agente analgésico y un agente anestésico, y a la aplicación tópica de estas formulaciones. Más específicamente, la invención se refiere a formulaciones de gel que comprenden naproxeno y lidocaína.

Campo técnico de la invención

El naproxeno es un fármaco analgésico, antiinflamatorio, antipirético que es miembro de un grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs "non-steroidal anti-inflammatory drugs").

Se describió por primera vez en el documento de patente numerado US3904682. El nombre químico es ácido (+)-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico y su estructura química es la que se muestra en la fórmula I.

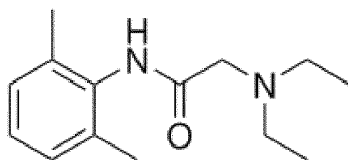


Fórmula I

El naproxeno es un polvo cristalino blanco o casi blanco, casi inodoro. Prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol, cloroformo y alcohol metílico, y ligeramente soluble en éter.

Cuando se aplica tópicamente a la piel en forma de gel, el 30% del principio activo se absorbe fácilmente.

La lidocaína es una sustancia anestésica local. Hay preparaciones en forma de ungüento, gel, aerosol o disolución oral para utilizar por su efecto anestésico local y preparaciones inyectables para usar como anestésico local. La lidocaína se describió por primera vez en el documento de patente numerado US2441498. El nombre químico es 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil) acetamida y su estructura química es la que se muestra en la fórmula II.



Fórmula II

Mientras que la sal hidrocloreto de lidocaína es soluble en agua, la forma de base libre es prácticamente insoluble en agua. Es soluble en alcohol y cloroformo y muy soluble en benceno y éter.

En el documento KR20070059758 se refiere a la aplicación transdérmica de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, naproxeno, piroxicam, tenoxicam, isoxicam, meloxicam, indometacina, aceclofenaco o diclofenaco) y anestésicos locales (procaína, clorcaína, tetracaína, prilocaína, lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína o etidocaína). Sin embargo, muchos principios activos se mencionaron como fármacos antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos locales en este documento de patente, la combinación de naproxeno y lidocaína no se mencionó específicamente.

Doğan et al. estudiaron el efecto anestésico de la combinación de lidocaína intrauterina y naproxeno sódico por vía oral en la biopsia endometrial (Obstet Gynecol. 2004 febrero; 103 (2): 347-51). En este estudio, el naproxeno se administró por vía oral y no se mencionó la administración local.

En el mercado existen productos en forma de gel que comprenden los principios activos mencionados o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, Naprosyn® gel, Naprodev® gel, Naponal® gel y Inaprol® gel, son formulaciones de gel que comprenden el principio activo naproxeno.

Xylocaine® gel es una formulación de gel que comprende hidrocloreto de lidocaína como principio activo.

El producto llamado Analgen-NF® comprende hidrocloreto de lidocaína y naproxeno. Además, el producto denominado Ultra Bengue® comprende hidrocloreto de lidocaína, naproxeno, mentol y salicilato de metilo.

Las formulaciones mencionadas comprenden lidocaína en forma de sal hidrocioruro.

El ácido clorhídrico es un electrolito fuerte; por lo tanto, se ioniza completamente en H^+ y Cl^- en agua. El cloruro es un anión que desempeña un papel importante para proporcionar el equilibrio de los fluidos corporales. Además, es un componente importante del fluido digestivo. Sin embargo, el consumo excesivo y/o innecesario de cloruro puede llevar a un deterioro del equilibrio electrolítico del cuerpo, trastornos renales y cardiovasculares graves. Además, puede causar un aumento de la tensión arterial. Hoy en día, muchas personas toman más cloruro de lo adecuado debido al uso de alimentos preparados/procesados y sal de mesa (cloruro de sodio). Así, existe la necesidad de combinaciones de naproxeno y lidocaína que eviten la ingesta adicional de cloruro. Los inventores de la presente invención evitan la ingesta adicional de cloruro combinando el principio activo naproxeno con lidocaína en forma de base libre, en lugar de la sal de hidrocioruro de lidocaína.

Aunque el principio activo sal hidrocioruro de lidocaína es muy soluble en agua, la forma de base libre es insoluble en agua. Hasta ahora en la técnica, se prefería la sal hidrocioruro de lidocaína en las formulaciones de gel, que comprendían naproxeno y lidocaína, y se evitaba la lidocaína en forma de base libre.

Al igual que la lidocaína en forma de base libre, el principio activo naproxeno también es prácticamente insoluble en agua. Por lo tanto, es muy difícil formular estos dos principios activos insolubles en agua en forma de gel estable y transparente.

Además, debido a que el naproxeno y la lidocaína son estables a pH neutro y pH básico, respectivamente, formular ambos principios activos en una forma de dosificación unitaria representa un riesgo con respecto a la estabilidad.

Teniendo en cuenta la técnica anterior mencionada anteriormente, el objetivo de la invención es proporcionar una formulación que comprenda naproxeno y lidocaína en forma de base libre en forma de gel estable y transparente.

Descripción detallada de la invención

Los inventores de la presente invención lograron sorprendentemente formular naproxeno y lidocaína en forma de base libre en una forma de dosificación unitaria como un gel estable y transparente.

A este respecto, la invención está dirigida a formulaciones en forma de gel que comprenden naproxeno y lidocaína en forma de base libre.

La transparencia del producto se midió con un espectrómetro. Cuando se usa este equipo, se puede medir el porcentaje de transmitancia de la muestra a 450 nm en comparación con una muestra de etanol de referencia que tiene 100% de transmitancia. El valor del porcentaje de transmitancia de la formulación objeto de la presente invención es más de 70%, preferiblemente más de 80%. Se mantiene este valor de transmitancia durante toda la vida útil.

Los inventores de la presente invención usan un sistema especial de agente regulador de pH-disolvente para mantener ambas sustancias, que son estables a diferentes valores de pH, estables en la formulación de gel. Los inventores descubrieron que el sistema de agente regulador del pH-disolvente proporcionaba un medio de disolución óptimo para ambos principios activos y un valor de pH que era necesario para que ambos principios activos permanecieran estables en la formulación. En el sistema de agente regulador del pH-disolvente mencionado, el naproxeno y la lidocaína se disuelven sin precipitar y permanecen estables durante toda la vida útil.

El objetivo de la presente invención, el agente regulador del pH que es necesario para constituir el sistema regulador de pH-disolvente se puede seleccionar entre trietanolamina (TEA), la base amina trometamina, tetrahidroxipropil etilendiamina, dietanolamina, aminometilpropanol y/o hidróxido de sodio o amonio. a una concentración inferior a 20% p/p.

Otro objeto de la invención, la trietanolamina (TEA) se usa preferiblemente como agente regulador del pH. El contenido de trietanolamina de la formulación está en el intervalo de 5-35% del peso total de la formulación, preferiblemente en el intervalo de 7-15%.

Otro objetivo de la invención, el disolvente que es necesario para constituir el sistema regulador de pH-disolvente se puede seleccionar entre agua, etanol, alcohol isopropílico, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico, éter dietílico y dimetoxietano y/o mezclas de los mismos.

En otro objetivo adicional de la invención, se usa como disolvente agua, etanol, propilenglicol y/o una mezcla de los mismos.

La cantidad de etanol de la formulación está en el intervalo de 5-60% del peso total de la formulación, preferiblemente aproximadamente en el intervalo de 15-25%.

La cantidad de propilenglicol de la formulación está en el intervalo de 5-30% del peso total de la formulación.

Otro objetivo de la invención, el principio activo naproxeno se puede disolver en una mezcla de TEA/etanol. En este caso, para ajustar el pH para que el naproxeno se disuelva efectivamente y permanezca estable, las proporciones de naproxeno/TEA/etanol deben estar en el intervalo de 1,0/0,4/2,5 a 1,0/3,3/7,0.

5 En otro objetivo, el principio activo naproxeno se puede disolver en una mezcla de TEA/agua. En este caso, para ajustar el pH para que el naproxeno se disuelva de manera efectiva y permanezca estable, las proporciones de naproxeno/TEA/agua deben estar en el intervalo de 1,0/0,6/1,3 a 1,0/3,5/7,0.

En la presente formulación, el principio activo naproxeno se disuelve preferiblemente en una mezcla de TEA/agua/etanol.

10 Al usar agua y etanol juntos como disolvente en la formulación, la cantidad de trietanolamina de la fórmula disminuyó en un 50-60%, el producto terminado tenía propiedades antisépticas, se proporcionó un buen medio de disolución y se evitó la precipitación en el gel que podría haberse producido después de la adición de lidocaína en las etapas posteriores del proceso.

15 En uno de los ensayos realizados por los inventores, se mezclaron 10 g de naproxeno, 15 g de etanol y 7 g de trietanolamina. Se midió un valor de pH de la mezcla de 7,4. Después de un tiempo, se observó que el naproxeno de la mezcla precipitaba como aglomerados. Sin embargo, en la mezcla de 10 g de naproxeno, 40 g de etanol y 7 g de trietanolamina, se midió un valor de pH de 7,36 y se observó que el naproxeno no precipitaba.

20 Durante la fabricación, los inventores observaron que la adición del principio activo naproxeno a la formulación haciendo la disolución en mezclas de TEA/agua, TEA/etanol o TEA/agua/etanol era más ventajosa que la adición en forma de polvo seco. Cuando se agrega directamente a la formulación como polvo seco, el naproxeno no demuestra una distribución homogénea en la mezcla de gel y forma aglomerados blancos. Además, el polvo de naproxeno agregado a un gel semisólido conduce a dificultades en el proceso posteriormente. Sin embargo, cuando se agrega a la formulación después de disolverse en mezclas de TEA/agua, TEA/etanol o TEA/agua/etanol, se disuelve homogéneamente en la formulación de gel, no se forma aglomeración y no se presenta ninguna dificultad en el proceso posteriormente.

25 En el objetivo de la invención, la lidocaína en forma de base libre se disuelve en propilenglicol. El propilenglicol proporcionó un medio de disolución ideal para la lidocaína en forma de base libre y una mayor penetración de la formulación de gel en la piel. Además, minimizó la sensación pegajosa que resulta del uso del agente mejorador de la viscosidad en la formulación.

30 El intervalo de pH en el que los principios activos mencionados permanecen estables en la formulación es 6,5-8,5, preferiblemente 7,0-7,5.

La formulación de la invención comprende naproxeno al 5-20% del peso del producto terminado. En otras palabras, la cantidad de naproxeno en el producto terminado está en el intervalo de 5-20% de la formulación total.

La formulación objeto de la invención comprende lidocaína al 1-10% del peso del producto terminado. En otras palabras, la cantidad de lidocaína en el producto terminado está en el intervalo de 1-10% de la formulación total.

35 La formulación de la invención comprende un agente gelificante, un agente potenciador de la viscosidad y una sustancia antioxidante, además de un sistema regulador de pH-disolvente.

40 El agente gelificante de la formulación de la invención se puede seleccionar entre polímeros de carbómero, polímeros celulósicos, copolímeros en los que la cadena hidrófoba es polioxipropileno y/o la cadena hidrófila es polioxietileno. El agente gelificante de la formulación se selecciona entre polímeros de carbómero. Los polímeros de carbómero se pueden seleccionar entre Carbopol® 934, 940, 941, 971, 974, 980 o 981.

La cantidad de agente gelificante utilizada en la formulación de la presente invención está en el intervalo de 0,5-4,0% del peso total de la formulación.

Los agentes potenciadores de la viscosidad de la formulación se pueden seleccionar entre goma xantana, goma guar, acetato de guar, ftalato de guar, ftalato de acetato de guar y/o guar de carboximetilo de sodio.

45 La cantidad de agente potenciador de la viscosidad de la formulación está en el intervalo de 0,01-1,0% del peso total de la formulación.

Otro objetivo de la invención, la goma xantana se usa preferiblemente como agente potenciador de la viscosidad.

50 La sustancia antioxidante de la formulación se puede seleccionar entre metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, butil hidroxil tolueno (BHT), alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, sulfito de sodio y/o tiosulfato de sodio.

La formulación de la presente invención presenta muchas características favorables juntas tales como no dar sensación de grasa o pegajosidad, se extiende y se absorbe fácilmente, no deja manchas, permanece estable durante toda la vida útil y tiene apariencia transparente. Además, la formulación de gel no comprende conservantes perjudiciales como parabenos que pueden provocar irritación de la piel y dermatitis de contacto.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, todos los pesos y proporciones mencionados en esta descripción están en unidades de peso y todos los porcentajes en peso se dan en comparación con el peso de la composición total.

Ejemplo 1

Contenido	Cantidad
Naproxeno	5,00 g
Lidocaína en forma de base libre	2,50 g
Sulfito de sodio	0,06 g
Etanol	7,50 g
Carbopol	0,50 g
Trietanolamina	5,00 g
Goma guar	0,05 g
Propilenglicol	5,50 g
Agua desionizada	23,89 g
Total	50,00 g

- 10 Se mezclan sulfito de sodio, Carbopol y goma guar con agua y etanol en un recipiente de mezcla. Se agrega 1/2 de TEA a la mezcla. En un segundo recipiente de mezcla, se mezclan lidocaína en forma de base libre y propilenglicol. En un tercer recipiente de mezcla, se mezclan agua y etanol con naproxeno y 1/2 de TEA. El contenido del segundo y el tercer recipientes de mezcla se agrega al primer recipiente de mezcla y se mezcla hasta obtener un gel transparente. Se mide el pH de la mezcla.

15 Ejemplo 2

Contenido	Cantidad
Naproxeno	5,00 g
Lidocaína en forma de base libre	2,50 g
Metabisulfito sódico	0,10 g
Etanol	32,85 g
Carbopol	1,00 g

Trietanolamina	3,50 g
Goma xantana	0,05 g
Propilenglicol	5,00 g
Total	50,00 g

- 5 Se mezclan metabisulfito de sodio, Carbopol y goma xantana con etanol en un recipiente de mezcla. Se agrega 1/3 de TEA a la mezcla. Se mezclan lidocaína en forma de base libre y propilenglicol en un segundo recipiente de mezcla. Se mezcla etanol con naproxeno y 2/3 de TEA en un tercer recipiente de mezcla. El contenido del segundo y el tercer recipientes de mezcla se agrega al primer recipiente de mezcla y se mezcla hasta obtener un gel transparente. Se mide el pH de la mezcla.

Ejemplo 3

Contenido	Cantidad
Naproxeno	5,00 g
Lidocaína en forma de base libre	2,50 g
Butil hidroxi tolueno	0,05 g
Carbopol	0,50 g
Trietanolamina	5,00 g
Goma guar	0,05 g
Propilenglicol	5,50 g
Agua desionizada	31,40 g
Total	50,00 g

- 10 Se mezclan butil hidroxi tolueno, Carbopol y goma guar con agua en un recipiente de mezcla. Se agrega 1/3 de TEA a la mezcla. Se mezclan lidocaína en forma de base libre y propilenglicol en un segundo recipiente de mezcla. Se mezclan agua, naproxeno y 2/3 de TEA en un tercer recipiente de mezcla. El contenido del segundo y el tercer recipientes de mezcla se agrega al primer recipiente de mezcla y se mezcla hasta obtener un gel transparente. Se mide el pH de la mezcla.
- 15 En los estudios de estabilidad a 25°C/60% HR (humedad relativa), 30°C/65% HR y 40°C/75% HR, los inventores observaron que la composición sujeta a la invención era estable. Las tablas 1 y 2 presentan los resultados de los estudios de estabilidad de la formulación descrita en el Ejemplo 1.

Tabla 1 - Estudio de estabilidad de las impurezas en el gel de naproxeno/lidocaína

	Inicial	1 ^{er} mes 25°C / 60% HR	1 ^{er} mes 30°C / 65% HR	1 ^{er} mes 40°C / 75% HR	2 ^o mes 25°C / 60% HR	2 ^o mes 30°C / 65% HR	2 ^o mes 40°C / 75% HR	3 ^{er} mes 25°C / 60% HR	3 ^{er} mes 30°C / 65% HR	3 ^{er} mes 40°C / 75% HR
Impureza A en lidocaína	<LOQ	<LOQ	<LOQ	TE	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Impureza B en lidocaína	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND	<LOQ
Impureza desconocid a, máximo	0,038	0,040	0,045	0,085	0,038	0,049	0,071	0,041	0,051	0,092
	<i>RRT</i> _1, 86	<i>RRT</i> _1, 85	<i>RRT</i> _4, 59	<i>RRT</i> _5, 62	<i>RRT</i> _1, 86	<i>RRT</i> _1, 86	<i>RRT</i> _1, 86	<i>RRT</i> _1, 86	<i>RRT</i> _1, 86	<i>RRT</i> _5, 25
Impureza total	0,038	0,040	0,045	0,121	0,038	0,049	0,125	0,041	0,074	0,165
<i>LOQ: Límite de cuantificación</i>										
<i>ND: No detectado</i>										
<i>RRT: Tiempo de retención relativo</i>										

Tabla 2 - Estudio del ensayo de estabilidad en el gel de naproxeno/lidocaína

	Inicial	1 ^{er} mes 25° C / 60% HR	1 ^{er} mes 30° C / 65% HR	1 ^{er} mes 40° C / 75% HR	2 ^o mes 25° C / 60% HR	2 ^o mes 30° C / 65% HR	2 ^o mes 40° C / 75% HR	3 ^{er} mes 25° C / 60% HR	3 ^{er} mes 30° C / 65% HR	3 ^{er} mes 40° C / 75% HR
% Lidocaína	99,5	100,0	99,6	99,4	100,0	100,6	99,1	98,8	99,6	97,2
% Naproxeno	101,6	100,8	100,8	101,6	101,8	101,9	101,4	100,5	101,2	99,4

REIVINDICACIONES

1. Una formulación en forma de gel en la que la formulación comprende naproxeno y lidocaína en forma de base libre.
2. De acuerdo con la reivindicación 1, una formulación de gel que comprende un sistema de agente regulador del pH-disolvente.
- 5 3. Una formulación de gel de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente regulador del pH se puede seleccionar entre trietanolamina (TEA), la base amina trometamina, tetrahidroxipropil etilendiamina, dietanolamina, aminometilpropanol y/o hidróxido de sodio o amonio a una concentración inferior a 20% p/p.
4. Una formulación de gel según la reivindicación 3, en la que el agente regulador del pH es trietanolamina (TEA).
5. Una formulación de gel de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el contenido de trietanolamina de la formulación está en el intervalo de 5-35% del peso total de la formulación, preferiblemente en el intervalo de 7-15%.
- 10 6. Una formulación de gel según la reivindicación 2, en la que el disolvente se puede seleccionar entre agua, etanol, alcohol isopropílico, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol bencílico, éter dietílico, dimetoxietano y/o una mezcla de los mismos.
7. Una formulación de gel según la reivindicación 6, en la que el disolvente se puede seleccionar entre agua, etanol, propilenglicol y/o una mezcla de los mismos.
- 15 8. De acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7, la cantidad de etanol de la formulación está en el intervalo de 5-60% del peso total de la formulación, preferiblemente aproximadamente en el intervalo de 15-25%.
9. De acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7, la cantidad de propilenglicol de la formulación está en el intervalo de 5-30% del peso total de la formulación.
- 20 10. Una formulación de gel según la reivindicación 1, en la que el pH de dicha formulación está en el intervalo de 6,5-8,5, preferiblemente 7,0-7,5.
11. Una formulación de gel de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha formulación comprende naproxeno al 5-20% del peso del producto acabado.
- 25 12. Una formulación de gel de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha formulación comprende lidocaína en forma de base libre al 1-10% del peso del producto acabado.
13. Una formulación de gel de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en la que dicha formulación comprende agente gelificante, agente potenciador de la viscosidad y sustancia antioxidante.
14. Una formulación de gel de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente gelificante de la formulación se puede seleccionar entre polímeros de carbómero, polímeros celulósicos, copolímeros en los que la cadena hidrófoba es polioxipropileno y/o la cadena hidrófila es polioxietileno.
- 30 15. Una formulación de gel según la reivindicación 13, en la que el agente potenciador de la viscosidad de la formulación se puede seleccionar entre goma xantana, goma guar, acetato de guar, ftalato de guar, ftalato de acetato de guar y/o guar de carboximetilo de sodio.
16. Una formulación de gel de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la sustancia antioxidante de la formulación se puede seleccionar entre metabisulfito de sodio, metabisulfito de potasio, butil hidroxil tolueno (BHT), alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, sulfito de sodio y/o tiosulfato de sodio.
- 35