

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 173**

51 Int. Cl.:

A61K 31/245 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2010 PCT/GB2010/051870**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11058351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2010 E 10779328 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2498770**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

10.11.2009 GB 0919650

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.09.2019

73 Titular/es:

**FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS LIMITED
(100.0%)
Surrey Technology Centre 40 Occam Road
The Surrey Research Park Guildford Surrey GU2
7YG, GB**

72 Inventor/es:

DAVIS, ADRIAN FRANCIS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 724 173 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 farmacéutica

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para su aplicación tópica a una parte del cuerpo humano, en especial, pero no exclusivamente, para el tratamiento de la eyaculación precoz.

10 La eyaculación precoz (EP) es una afección que aparece en aproximadamente el 20-25 % de la población masculina y es la disfunción sexual más común en hombres de 40 años o menos. Esta afección se clasifica como "EP permanente" o "EP adquirida" y en cada caso se clasifica en general como una eyaculación con mínimo estímulo sexual que tiene lugar ya sea antes, durante o poco después de la penetración durante la relación sexual y antes de que la persona en cuestión desee que suceda, con consecuencias personales negativas. Normalmente, la duración de la relación sexual dura menos de uno o dos minutos, en lugar de los normales de ocho a diez minutos o más en hombres que no padecen la afección. Cuando está presente, la afección tiene un impacto psicosocial tanto para el hombre como para su pareja, el efecto psicosocial si acaso tiende a agravarse la afección si se deja sin tratar. Las causas de la eyaculación prematura se desconocen, aunque la EP permanente se considera como que probablemente tiene causas orgánicas mientras que la EP adquirida se considera, en general, como psicosocial. Las investigaciones han demostrado que la mayoría de hombres con eyaculación precoz no buscan asistencia por parte de su médico y, aquellos que sí lo hacen, están insatisfechos con los resultados.

20 Los posibles tratamientos incluyen procedimientos manuales tales como la técnica parada-marcha o la técnica del apretón realizada por la compañera y el uso de desensibilizante para el hombre. También se han probado composiciones antidepressivas administradas por vía oral. En particular, composiciones que comprenden anestésicos tópicos se han sometido a ensayos exhaustivos y se ha dado a conocer que la crema EMLA que contiene un 2,5 % de lidocaína y un 2,5 % de prilocaína, aplicada 30 minutos antes de que tenga lugar el encuentro sexual, se consideró altamente eficaz por la mayoría de sujetos, aumentando el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal (IVELT) de 1,47 a 8,45 minutos en un ensayo, con un placebo dando como resultado un aumento de 1,67 a 1,95 minutos. El efecto de la dosis de lidocaína y prilocaína de la crema EMLSA se estudió variando el tiempo de contacto de la crema sobre 20-30-45 minutos y comparándolo con el placebo. En el grupo de 20 minutos, el IVELT aumentó a 6,71 minutos sin ningún cambio en el grupo de placebo. En el grupo de 30 minutos, el IVELT aumentó a 8,7 minutos en cuatro sujetos; sin embargo, los seis sujetos restantes y todos los diez sujetos en el grupo de 45 minutos tuvo pérdida de erección por entumecimiento. A pesar de que esto, y estudios similares, demuestran el principio de que el tratamiento de la eyaculación precoz con un anestésico local tópico hace que el prolongado tiempo antes de la aparición del efecto y la falta de control de la intensidad del efecto no sean satisfactorios desde la perspectiva del usuario. De este modo, de manera clara, es necesario administrar el anestésico local en una dosis que se absorba rápidamente incluso de un modo controlado para conseguir la pérdida de sensibilidad sin inducir entumecimiento en el pene.

Otros tratamientos para la PE incluyen el uso de inhibidores de PDE5 y terapia psicológica/de conducta.

- 40 Como resultado de la experiencia clínica con geles anestésicos locales típicos para la eyaculación precoz y la búsqueda/retroalimentación del cliente por parte de los pacientes, se han identificado como deseables los siguientes requisitos:

45 rápido inicio de acción;
corta duración de acción, normalmente, de cinco a diez minutos;
intensidad adecuada de acción (sensibilidad reducida pero no entumecimiento);
seguridad para la pareja; y
estética y ergonomía adecuada para una aceptación del consumidor satisfactoria, incluido envasado;

- 50 De lo anterior, los primeros tres son requisitos de dosificación, en especial, para el control de la aparición, duración e intensidad de la actividad.

55 En el diseño global de las formulaciones que serán aceptables, es necesario considerar no solo la calidad terapéutica en términos de eficacia, teniendo en cuenta también los niveles plasmáticos y niveles de seguridad sistémicos, sino también la aceptabilidad del consumidor en términos de tolerancia local del principio activo y de los otros componentes de la formulación, facilidad de uso y consideraciones estéticas que incluyen viscosidad y sensación en la piel. Los requisitos farmacéuticos en términos de estabilidad, vida útil y estabilidad física también son importantes.

60 El documento US6325990 desvela una composición para su pulverización sobre la piel y que comprende un compuesto activo lipófilo, que incluye analgésicos tales como lidocaína, del 0,5-25 % en peso de una composición polimérica adhesiva a base de silicona; del 0-25 % en peso de un promotor de la absorción; del 25-95 % en peso de un disolvente volátil que comprende siliconas volátiles; y del 0,5-50 % en peso de un gas propulsor presurizado. Preferentemente, las siliconas volátiles representan del 50-85 % en peso de la composición. Adicionalmente, las composiciones incluyen hasta el 25 % de un disolvente volátil tal como etanol.

65 El documento US2006/0147383 desvela un principio farmacéuticamente activo tal como clorhidrato de lidocaína contenido en un vehículo alcohólico que incluye al menos una silicona volátil y una fase aceitosa no volátil, para su

administración por pulverización. La silicona volátil está presente entre el 25 y el 95 % en peso de la composición. Preferentemente, también hay un alcohol presente como un disolvente, a una concentración de al menos el 15 %, preferentemente, al menos un 25 % de etanol.

5 El documento US2007/0135379 desvela una composición farmacéutica en la forma de un gel que tiene un principio activo, por ejemplo, un anestésico, un agente de silicona que comprende al menos un elastómero de organopolisiloxano y, opcionalmente, un disolvente tal como etanol u otro alcohol inferior. El elastómero tiene propiedades viscoelásticas y una concentración del 1-20 %, más particularmente del 5-10 %, en peso con respecto a la composición total.

10 El documento US2008/0194528 desvela un organopolisiloxano viscoelástico que tiene propiedades viscoelásticas en una composición particularmente para el tratamiento de psoriasis, siendo el principio activo al menos un compuesto derivado de vitamina D. El elastómero puede formularse en un aceite de silicona volátil o no volátil.

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento de la eyaculación precoz, en las que el principio activo está contenido en un sistema de portador no acuoso preferentemente para su administración como un pulverizador y que contiene el principio activo disuelto en una mezcla de disolventes volátiles y no volátiles mediante los cuales, en uso y según se evapora el disolvente volátil, el principio activo se vuelve sobresaturado en la fase residual. Dependiendo del grado de sobresaturación logrado y, por lo tanto, la tasa de penetración del anestésico en la superficie del glande del pene, así como de la dosis total de anestésico local aplicado, se puede conseguir una rápida aparición e intensidad adecuada y duración del efecto anestésico local.

25 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica, comprendiendo la composición un principio activo disuelto en un sistema de portador esencialmente no acuoso que comprende componentes volátiles y no volátiles, en los que el componente volátil comprende un no disolvente volátil para el principio activo y un aditivo de solvatación volátil para el no disolvente y el componente no volátil comprende un no disolvente no volátil y opcionalmente un disolvente no volátil para el principio activo, comprendiendo los no disolventes volátiles y no volátiles fluidos de silicona de peso molecular y viscosidad respectivamente distintos, en donde la composición farmacéutica contiene, en porcentajes en peso, del 0,1 al 15 % de anestésico local como el principio activo; del 2 al 15 % de aditivo de solvatación volátil; del 65 al 90 % de no disolvente volátil de silicona; del 1,0 al 20 % de no disolvente no volátil y, opcionalmente, hasta el 10 % de disolvente no volátil, en donde el aditivo de solvatación volátil comprende un alcohol inferior que contiene hasta cinco átomos de carbono, el no disolvente volátil comprende una silicona lineal y/o cíclica y el no disolvente no volátil comprende un aceite de silicona y, en donde la composición es de fase única.

35 Los componentes de disolvente no volátil son preferentemente mutuamente totalmente miscibles.

40 Las composiciones de acuerdo con la invención incluyen preferentemente el principio activo en la solución a una concentración cerca del nivel de saturación de modo que, cuando se aplica al pene o sobre otra parte del cuerpo y según se evapora el componente volátil, especialmente el fluido de silicona, la fase residual se vuelve sobresaturada mediante lo cual hay un estimulante continuo para la absorción de una cantidad eficaz del principio activo según se absorbe la fase residual a través de la piel según el componente volátil continua evaporándose, localizándose el efecto esencialmente en la parte corporal o la zona cutánea en cuestión sin que la absorción cree una acumulación significativa de principio activo en la circulación sistémica. Dependiendo de la dosificación del principio activo y la cantidad del componente no volátil miscible combinado y la solubilidad del principio activo en el componente no volátil (por lo tanto, el grado de sobresaturación), se pueden liberar formulaciones que tienen una rápida aparición así como una intensidad y duración de actividad adecuadas.

50 Para su uso para inducir entumecimiento, la dosis del principio activo debería normalmente ser superior que la de para su uso en el tratamiento de eyaculación precoz.

55 Se ha encontrado sorprendentemente que la presencia de aditivo de solvatación, incluso en concentraciones relativamente menores en comparación con el fluido de silicona volátil, tiene el efecto de no solo disolver el principio activo sino también de potenciar el poder de solvatación del fluido de silicona volátil, dando como resultado la capacidad de aumentar la cantidad de principio activo en la composición sin enfrentarse a problemas en la precipitación del principio activo en uso y sin requerir la presencia de concentraciones superiores de aditivo de solvatación, que puede ser indeseable en términos de sensaciones de quemazón cutánea no agradables, por ejemplo. De manera deseable, dependiendo de la cantidad de dosificación del principio activo, la concentración del aditivo de solvatación debe ser inferior al 10 % en peso, más preferentemente inferior al 5 % en peso, basándose en la composición total.

60 Los anestésicos locales, siempre y cuando tengan las propiedades de solubilidad deseadas, se usan en la presente invención. La composición que comprende anestésico local como el principio activo se puede usar para el tratamiento de eyaculación precoz, especialmente EP adquirida, pero también se puede usar de acuerdo con un objeto adicional de la invención, que es proporcionar composiciones tópicas para aplicaciones en las que se requiere de desensibilización o entumecimiento de la piel local o a corto plazo, por ejemplo, para hacer que las inyecciones resulten más aceptables para los niños.

Las composiciones de acuerdo con la invención se caracterizan por tener una rápida aparición así como una intensidad y duración de la actividad adecuadas, lográndose este último requisito mediante una alta biodisponibilidad absoluta de dosis relativamente bajas y la eliminación farmacocinética normal del anestésico local.

5 Es preferente, en general, que las composiciones de acuerdo con la invención para fines anestésicos tengan las siguientes propiedades:

que cuando se aplica mediante pulverización sobre la piel (por ejemplo, del pene) se proporcione una solución sobresaturada que sea estable hasta durante de 20-30 minutos, que requiere, de este modo, preferentemente que: -

10 el anestésico local esté totalmente en solución en la formulación de pulverización completa

- la formulación en pulverización es una fase única
- los componentes de la formulación en pulverización permanecen como una fase única cuando se pierden los volátiles y, también
- 15 - que el fármaco permanezca en solución sobresaturada y
- que cuando se pierde rápidamente la silicona volátil,

el aditivo de solvatación volátil, el disolvente no volátil y la silicona no volátil permanezcan como una fase única en todas las combinaciones previsible.

20 En composiciones de acuerdo la presente invención, los términos "disolvente" y "no disolvente" son relativos en lugar de absolutos. Los términos "volátil" y "no volátil" también son relativos en lugar de absolutos. Expresados en terminología funcional, el disolvente volátil o aditivo de solvatación debe ser un disolvente eficaz para el principio activo, para proporcionar una concentración completamente disuelta de principio activo consistente con los requisitos de dosificación en la formulación en su totalidad, así como potenciar el poder de solvatación del no disolvente. El fluido de silicona volátil debe tener una volatilidad suficiente para permitir que se evapore rápidamente de la formulación cuando se aplica sobre el cuerpo, por ejemplo, el pene, la temperatura cutánea externa del cual es normalmente aproximadamente de 30-31 °C, a temperaturas ambiente de aproximadamente hasta 40 °C, pero más normalmente a 20-25 °C en climas templados, llevando, de este modo, el principio activo hacia la sobresaturación en la fase residual que permanece según se evapora el componente de disolvente volátil (es decir, silicona y aditivo), mientras que retiene la composición como una fase única. El aditivo de solvatación volátil potencia el poder de solvatación del otro fluido de silicona volátil que de otro modo tiene una solvatación relativamente pobre que, a su vez, actúa para limitar la cantidad de aditivo de solvatación volátil requerido, puesto que el aditivo se usa preferentemente en cantidad moderadas en la composición para evitar sensaciones no agradables tales como quemazón cutánea.

35 El componente no volátil opcional puede comprender un agente emoliente para promover o potenciar las propiedades de absorción cutánea de la composición. Disolventes no volátiles adecuados para este fin incluyen palmitato de isopropilo y miristato de isopropilo pero otros compuestos que actúan de forma similar, especialmente, compuestos de éster, se pueden usar de forma alternativa, como comprenderá el experto en la materia. La selección de tales agentes se basa en la solubilidad y miscibilidad del principio activo con los otros componentes de vehículo. El agente no volátil opcional permite el ajuste del principio activo en la fase residual no volátil. De esta manera, grados extremadamente altos de sobresaturación, que tenderían a nuclear y recristalizarse inmediatamente sin beneficios terapéuticos, se pueden reducir para alcanzar los 20-30 minutos de estabilidad requerida.

45 En formulaciones de acuerdo con la presente invención, el aditivo de solvatación volátil comprende un alcohol inferior que contiene hasta cinco átomos de carbono. Alcoholes adecuados incluyen alcoholes alifáticos de cadena lineal y ramificada tales como alcohol de isopropilo y n-nutanol aunque es preferente etanol. De nuevo, la selección del alcohol de disolvente volátil se basa en la solubilidad y miscibilidad del principio activo con los otros componentes de vehículo pero el disolvente debe tener un poder de solvatación suficiente para potenciar el poder de solvatación del fluido de silicona volátil y para mantener una fase única, sin cristalización, según se evapora el componente volátil en uso y la composición se vuelve sobresaturada. Las formulaciones de acuerdo con la invención están esencialmente libres de agua, exceptuando el aproximadamente 4 % de agua que está azeotrópicamente presente en el etanol normal disponible en el mercado, por ejemplo.

55 El principio activo que se puede usar en las formulaciones de acuerdo con la presente invención puede incluir lidocaína, prilocaína, benzocaína, etidocaína y tetracaína, basándose la elección en las consideraciones de potencial y capacidad de penetración cutánea. La tetracaína, también conocida como ametocaína, es el anestésico local preferente puesto que tiene una elevada relación de penetración cutánea (flujo, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$) con respecto a potencia (μM o $\mu\text{g}/\text{cm}^3$), siendo esto indicativo del potencial para su eficacia tópica. La tetracaína, 2(dimetilamino)etil-4-(butilamino)benzoato, es un compuesto básico disponible o bien como la base libre o como la sal de clorhidrato. Las composiciones que contienen tetracaína tienen preferentemente un pH en el intervalo de 5 a 8, favoreciendo pH más altos la solubilidad en, y de este modo la penetración por toda, la barrera cutánea de la capa córnea. Para su uso en las formulaciones de la presente invención, se usa base libre de tetracaína. La base libre de lidocaína, aunque es menos potente que la tetracaína, puede, sin embargo, preferirse como un compuesto anestésico ya aceptado para su uso tópico en muchos mercados. El clorhidrato de lidocaína no es adecuado para su uso en las presentes composiciones debido a su extremadamente baja solubilidad con respecto a la dosis de lidocaína requerida.

Para el tratamiento de eyaculación precoz, la concentración de tetracaína como un ejemplo de un anestésico local adecuado debe ser suficiente para suministrar hasta 50 µg/cm², por ejemplo, de 6-30 µg/cm², por 10 minutos al glande del pene en una cantidad de dosificación unitaria de 200 a 400 mg, preferentemente aproximadamente 300 mg por dosis, equivalente a aproximadamente 6 mg de composición por centímetro cuadrado del glande del pene. Esto se liberaría por una concentración de tetracaína de desde 0,1-0,5 % hasta un 1,0 % en peso, equivalente a una cantidad de desde 0,3-1,5 hasta 2,5 mg de tetracaína en términos absolutos, dados los requisitos asumidos en el modelo que está siendo considerado. Para la lidocaína, la dosis preferente es del 7,5 al 12,5 % en peso, por ejemplo, el 10 % en peso de la formulación.

El fluido de silicona volátil para su uso en las composiciones de acuerdo la presente invención comprende una silicona lineal y/o cíclica. Por volátil se refiere a un líquido que tiene una presión de vapor medible a 25 °C y un punto de inflamación inferior a 100 °C. Preferentemente, la silicona volátil tiene un punto de ebullición de 250 °C y una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 0,5-5 cSt, preferentemente de aproximadamente 0,6-2 cSt. Siliconas lineales volátiles adecuados incluyen aquellas que tiene la fórmula (CH₃)₃SiO[(CH₃)₂SiO]_xSi(CH₃)₃ en la que x es de 0 a 5, preferentemente de 0 a 3, por ejemplo, 0 o 1. Hay disponibles siliconas volátiles adecuadas en Dow Coming como fluidos de silicona Q7-9180 de acuerdo con la anterior fórmula; el fluido en el que x es 0 tiene una viscosidad de 0,65 cSt y el fluido en el que x es 1 tiene una viscosidad de 1.0 cSt. Las siliconas volátiles cíclicas tienen la fórmula general [Si-O(CH₃)₂]_n en la que n es de 3 a 8, preferentemente de 4 a 6. Hay disponibles siliconas cíclicas adecuadas en Dow Coming, identificadas como D4, octametilcicloquadrosiloxano y D5, decametilciclopentasiloxano. Por ejemplo, las siliconas cíclicas D4 y/o D5 se pueden usar en composiciones de acuerdo con la invención aunque son preferentes las siliconas lineales. Para su uso en el tratamiento de eyaculación precoz, en la que se busca un efecto de aparición rápido, es preferente el fluido de silicona altamente volátil de 0,65 cSt.

El no disolvente no volátil comprenden de un aceite de silicona. Por no volátil se refiere a un aceite líquido que no tiene una presión de vapor significativa a 25 °C y un punto de inflamación superior a 100 °C con valores de viscosidad típicos de entre aproximadamente 20 a 50.000 cSt, preferentemente de 20 a 12.500 cSt. Hay disponibles aceites de silicona adecuados en Dow Coming como fluidos de silicona Q7-9120 de diversas viscosidades, dependiendo del peso molecular. Se ha encontrado que la solubilidad del principio activo disminuye con un peso molecular en aumento, siendo útil una disminución en la solubilidad para mantener los estados de alta actividad en la fase residual de las composiciones de acuerdo con la invención, pero un aumento en el peso molecular tiene un efecto adverso en la disminución de la miscibilidad con el componente de éster de disolvente no volátil, en caso de estar presente.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento de eyaculación precoz pueden contener, en porcentajes en peso, del 0,1 al 15 %, preferentemente del 0,1 al 12 %, de principio activo de anestésico local, por ejemplo, tetracaína hasta el 1,0 % de lidocaína hasta el 15 %, por ejemplo, del 7,5 al 12,5%, preferentemente el 10 %; del 2 al 15 %, preferentemente del 3,5 al 10 %, de aditivo de solvatación volátil; del 65 al 90 %, preferentemente del 70 al 90 %, de fluido de silicona volátil y del 1,0 al 20, preferentemente del 1,5 al 15 %, de fluido de silicona no volátil. Opcionalmente, las composiciones incluyen un disolvente no volátil como un emoliente o un agente espesando a una concentración de hasta el 10 %, preferentemente hasta el 8 %, en peso.

Cuando el principio activo comprende tetracaína, el aditivo de solvatación volátil está presente preferentemente a una concentración del 7,5 al 10 %; el fluido de silicona volátil está presente preferentemente a una concentración del 75 al 90 %; el fluido de silicona no volátil está preferentemente presente a una concentración del 1,5 al 15 % y el disolvente no volátil a una concentración del 0 al 2,5 %, el componente no volátil ascendiendo preferentemente a 2,0 a 15 %, expresándose todos los porcentajes en peso de la composición total antes de su uso.

Cuando el principio activo comprende lidocaína, el aditivo de solvatación volátil está presente preferentemente a una concentración del 3,5 al 4,5 %; el fluido de silicona volátil está presente preferentemente a una concentración del 65 al 80 %, más preferentemente, del 68 al 77,5 %; el fluido de silicona no volátil está presente preferentemente a una concentración del 2,0 al 10 %, más preferentemente del 2,0 al 7,5 % y el disolvente no volátil está preferente a una concentración del 2,0 al 10 %, el componente no volátil ascendiendo preferentemente a 7,5 a 20 %, más preferentemente, del 9,0 al 18 %, expresándose de nuevo todos los porcentajes en peso de la composición total antes de su uso.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden formularse para su aplicación como un gel o una crema o como una formulación de pulverización. Las formulaciones de pulverización están preferentemente libres de propulsor y se proporcionan en un recipiente bombeable, preferentemente uno que proporciona una dosis medida.

La Tabla 1 a continuación proporciona formaciones para composiciones a modo de ejemplo de acuerdo con la invención que contiene tetracaína como principio activo y, con fines comparativos, de un gel de silicona experimental y un control de tetracaína saturado con alta dosis.

Tabla 1: Formulaciones de silicona y solución de control saturada.

Ingrediente	Pulverizado r 12, 0,25 %	Pulverizado r 13, 0,25 %	Pulverizado r 16, 0,25 %	Pulverizado r 18, 0,1 %	Pulverizado r 19, 0,5 %	gel de BY11-030, 0,25 %	Control saturad o
Base de tetracaína	0,25	0,25	0,25	0,10	0,50	0,25	> 2,4
Etanol	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50	10,00	0,00
Fluido de silicona 0,65 CST	76,25	77,75	87,75	89,12	80,80	66,75	0,00
Fluido de silicona 12500 CST	13,50	13,50	3,00	1,94	9,18	0,00	0,00
IPP	1,50	0,00	0,50	0,34	1,02	0,00	0,00
BY11-030	0,00	0,00	0,00			20,00	0,00
Agua	0,00	0,00	0,00			3,00	0,00
Propilenglicol	0,00	0,00	0,00			0,00	< 97,6
Solubilidad de tetracaína en la fase residual	0,48	0,18	0,43			Desconocido	> 2,4
Sobresaturación	3,47	10,23	16,61			Desconocido	1

IPP: isopropilpalmitato

Las formulaciones que se muestran en la Tabla 1 se investigaron para sus propiedades de absorción cutánea *in vitro* por toda la membrana epidérmica humana. La Figura 1 adjunta muestra el flujo de tetracaína ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) en tiempos de hasta una hora, en comparación con el gel experimental y el control en propilenglicol. Se debe observar que el flujo aumenta con el tiempo y también con el grado de sobresaturación en la fase residual, al menos en tiempos tempranos. En tiempos posteriores, hay menos distinción entre el efecto de las distintas formulaciones pero, para su uso en el tratamiento de eyaculación precoz, el flujo en tiempos tempranos es más significativo.

Los anestésicos locales, incluida tetracaína, también se usan para proporcionar anestesia periférica de la piel. Por ejemplo, Ametop Gel (Tetracaína al 4 %) está indicado para la prevención de dolor después de una venopunción o canulación venosa. Para esta indicación, se requiere una profunda anestesia y, también, dependiendo de la logística clínica, se puede requerir anestesia durante un período más largo de tiempo. Las formulaciones actuales, por ejemplo, Ametop Gel, se requiere su uso con oclusión para aumentar la penetración en la piel del principio activo pero aún así, el tiempo de aparición es lento, de sobre 30 minutos y el efecto anestésico es solo parcial.

Las formulaciones a base de silicona de acuerdo con la presente invención tienen potencial para proporcionar anestesia periférica de la piel sujetas a una dosis adecuada y requisitos de solubilidad. Por ejemplo, mediante el uso de las mismas tasas de introducción (de 6-30 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ hasta 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ por 10 minutos) pero modificadas durante una duración de 60 minutos se iguala a concentraciones del 0,6-5,0 % de principio activo, por ejemplo, tetracaína. En la práctica, puesto que se requiere una analgesia más profunda para esta indicación, entonces, para la EP, las dosis en el extremo superior del intervalo, por ejemplo, 2,5 -5,0 %, son los preferidos.

En otro aspecto, por lo tanto, la presente invención proporciona una composición para su uso en la inducción de anestesia periférica de la piel y que contiene, en porcentajes en peso, del 1 al 7,5 % de anestésico local de principio activo; del 60 al 80 % de no disolvente volátil de silicona; del 10 al 20 % de aditivo de solvatación volátil; del 2,0 al 5,0 % de disolvente no volátil; y del 5 al 15 % de no disolvente no volátil.

Tales dosis más altas requieren el ajuste de las relaciones de los disolventes para alcanzar dos objetivos:

1) Aumentar la solubilidad del fármaco en la formulación total (volátiles y no volátiles) para asegurar una solubilidad del fármaco completa.

2) Aumentar la solubilidad del fármaco en la fase residual no volátil para asegurar que se logran los grados adecuados de sobresaturación. Grados muy altos de sobresaturación conducen a una rápida cristalización y reducción en la penetración de la piel.

ES 2 724 173 T3

La Tabla 2 muestra algunas formulaciones a modo de ejemplo de formulaciones de anestésicos locales que contienen tetracaína con dosis más altas.

Tabla 2: Alta dosis (AD) de formulaciones de tetracaína de acuerdo con la presente invención.

Ingrediente	Pulverizador AD T1	Pulverizador AD T2	Pulverizador AD T3	Pulverizador, AD T4	Pulverizador AD T5
Base de tetracaína	5,00	5,00	2,50	2,50	2,50
Etanol	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Fluido de silicona 0,65 CST	68,00	68,00	68,00	68,00	68,00
Fluido de silicona 12500 CST	12,00	11,25	12,75	12,00	11,25
IPM	3,00	3,75	2,25	3,00	3,75
total	105,00	105,00	102,50	102,50	102,50
Solubilidad de tetracaína en la fase no volátil	1,40 %	2,50 %	0,80 %	1,40 %	2,50 %
Sobresaturación	22,67	12,69	20,83	11,62	6,51

5

La Tabla 3 muestra algunas formulaciones de pulverización de formulaciones de anestésicos locales que contienen base libre de lidocaína.

TABLA 3						
	Pulverizador 1	Pulverizador 2	Pulverizador 3	Pulverizador 4	Pulverizador 5	Pulverizador 6
Ingrediente	10 % de no volátil (25:75 de IPP: fluido de silicona 20)	10 % de no volátil (50:50 de IPP: fluido de silicona 20)	10 % de no volátil (75:25 de IPP: fluido de silicona 20)	15 % de no volátil (50:50 de IPP: fluido de silicona 20)	20 % de no volátil (50:50 de IPP: fluido de silicona 20)	20 % de no volátil (75:25 de IPP: fluido de silicona 20)
Lidocaína	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Etanol	4,05	4,05	4,05	3,825	3,6	3,6
Fluido de silicona 0,65 CST	76,95	76,95	76,95	72,675	68,4	68,4
IPP	2,25	4,50	6,75	6,75	9,00	13,50
Fluido de silicona 20 CST	6,75	4,50	2,25	6,75	9,00	4,50
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,00

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende un principio activo disuelto en un sistema de portador esencialmente no acuoso que comprende componentes volátiles y no volátiles, en la que el componente volátil comprende un no disolvente volátil para el principio activo y un aditivo de solvatación volátil para el no disolvente y el componente no volátil comprende un no disolvente no volátil y opcionalmente un disolvente no volátil para el principio activo, comprendiendo los no disolventes volátiles y no volátiles fluidos de silicona de viscosidad respectivamente distinta, en donde la composición farmacéutica contiene, en porcentajes en peso, del 0,1 al 15 % de anestésico local como el principio activo; del 2 al 15 % de aditivo de solvatación volátil; del 65 al 90 % de no disolvente volátil de silicona; del 10 1,0 al 20 % de no disolvente no volátil y, opcionalmente, hasta el 10 % de disolvente no volátil, en donde el aditivo de solvatación volátil comprende un alcohol inferior que contiene hasta cinco átomos de carbono, el no disolvente volátil comprende una silicona lineal y/o cíclica y el no disolvente no volátil comprende un aceite de silicona y, en donde la composición es de fase única.
- 15 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el principio activo tiene una concentración cerca del nivel de saturación mediante con lo cual, en uso cuando se aplica al cuerpo, el componente volátil se evapora y el principio activo se vuelve sobresaturado en la fase residual.
- 20 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la composición permanece en una fase única cuando se pierde el componente volátil.
4. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el componente de solvente no volátil comprende un agente emoliente para promover o potenciar las propiedades de absorción cutánea de la composición.
- 25 5. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la silicona lineal tiene la fórmula $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}[(\text{CH}_3)_2\text{SiO}]_x\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ en la que x es de 0 a 5 y la silicona cíclica tiene la fórmula general $[\text{Si-O}(\text{CH}_3)_2]_n$ en la que n es de 3 a 8.
- 30 6. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la concentración del principio activo es del 0,1 al 1,0 %; de aditivo de solvatación volátil es del 7,5 al 10 %; de no disolvente volátil es del 75 al 90 %; de no disolvente no volátil es del 1,5 al 15 % y de disolvente no volátil es del 0 al 2,5 %
- 35 7. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el principio activo comprende tetracaína, preferentemente como la base libre.
- 40 8. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el principio activo comprende base libre de lidocaína.
9. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, formulada como un gel o una crema.
- 45 10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, formulada como un pulverizador.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, envasada en un recipiente bombeable libre de propulsor para proporcionar preferentemente una dosis unitaria medida.
12. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el disolvente no volátil se selecciona de miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

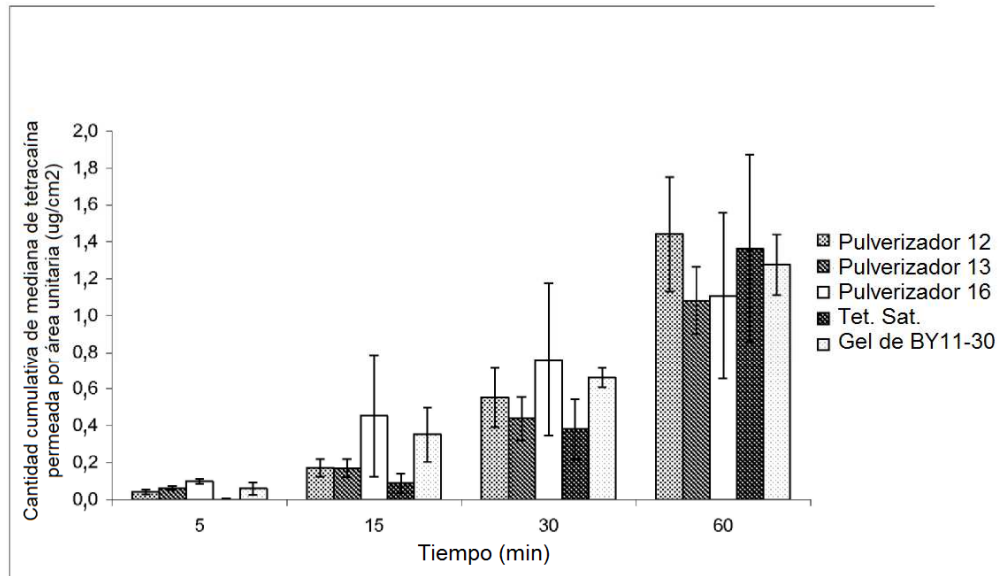


Figura 1: Flujo de tetracaína de pulverización de silicona 12, 13 y 16 (de 3,47 a 10,23 de sobresaturación), un gel BY11-30 experimental y un control de tetracaína saturado de alta dosis.