(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 386 746**

(21) Número de solicitud: 201130133

(51) Int. Cl.:
B01F 3/08 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **02.02.2011**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2012**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **29.08.2012**

(71) Solicitante/s:
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
Edificio CACTUS - Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

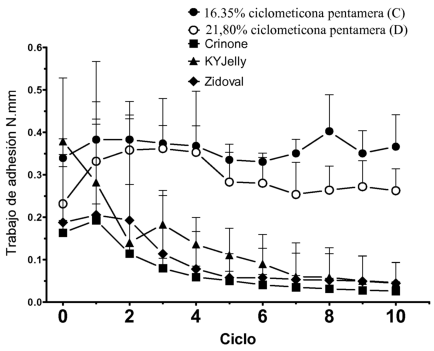
(72) Inventor/es:
Otero Espinar, Francisco J.;
Campaña Seoane, María José y
Anguiano Igea, Soledad

(74) Agente/Representante:
Torrente Vilasánchez, Susana

(54) Título: **SISTEMA BIOADHESIVO SEMISÓLIDO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS ACTIVAS.**

(57) Resumen:
Sistema bioadhesivo semisólido para la administración de sustancias activas. La presente invención describe una preparación líquida o semisólida bioadhesiva para la liberación controlada de sustancias activas a nivel vaginal constituida por una emulsión silicónica A/S caracterizada por estar formada por una fase interna acuosa y fase externa silicónica. Gracias a su composición, la emulsión es capaz de extenderse, recubrir y adherirse a la mucosa vaginal, manteniéndose en el lugar de aplicación sin sufrir el efecto de dilución y lavado de los fluidos vaginales, liberando de manera gradual y prolongada las sustancias activas.

Figura 7



ES 2 386 746 A1

DESCRIPCIÓN

Sistema bioadhesivo semisólido para la administración de sustancias activas

Sector de la técnica

La invención se dirige a un sistema para la administración de sustancias activas. Más en concreto, se dirige a un sistema para la administración de sustancias activas mediante su liberación controlada.

Estado de la técnica

La vagina tiene gran potencial como ruta de administración de fármacos, no sólo a nivel local, sino también a nivel sistémico debido a su gran superficie e irrigación. La vía vaginal tradicionalmente se ha venido empleado para la administración local de fármacos, generalmente antimicrobianos, antifúngicos, antiprozoarios, antivirales, inductores e inhibidores del parto. Sin embargo, está adquiriendo también relevancia en la administración sistémica de medicamentos, debido a sus peculiaridades. La zona vaginal presenta, debido a sus pliegues y su abundante vascularización, una gran superficie de absorción y permeabilidad. Además, la irrigación que recibe, hace que los fármacos administrados por esta vía no estén sometidos al efecto de primer paso hepático y que se vean reducidos sus efectos secundarios a nivel hepático, como los que producen por ejemplo los esteroides usados en la anticoncepción, o en la terapia de reemplazo. Por otra parte, debido a que parte de las ramas arteriales que irrigan la vagina son comunes al útero, se ha descrito una vehiculización preferente hacia este último de fármacos administrados y absorbidos a nivel vaginal por lo que presenta gran interés para la vehiculización de moléculas activas a este nivel.

Las formas convencionales empleadas en la elaboración de formulaciones vaginales como son los geles, las cremas, las espumas, los óvulos y los comprimidos se asocian con problemas derivados del corto período de residencia de la forma farmacéutica en el lugar de aplicación debido a su baja retención en el epitelio, lo que causa dosificaciones deficientes o molestias en las pacientes debido a las fugas y pérdidas de la forma farmacéutica.

Por este motivo numerosas patentes han centrado su atención en el diseño y desarrollo de formulaciones que incrementan su tiempo de permanencia en la zona vaginal como son las formulaciones mucoadhesivas. Estos sistemas se elaboran con polímeros

bioadhesivos que se adhieren a la mucosa vaginal incrementando su tiempo de residencia en el lugar de acción. Esto permite el empleo de intervalos de dosificación más amplios evitando las fugas y pérdidas, lo que redunda en la mejora de la eficacia de los tratamientos. Existen numerosos ejemplos de patentes que emplean polímeros mucoadhesivos en formulaciones para piel y mucosas, incluyendo la vaginal, siendo los polímeros hidrofílicos derivados del ácido acrílico los más utilizados como base bioadhesiva. Dentro de los sistemas propuestos elaborados empleando derivados acrílicos como bioadherentes, es frecuente el uso un polímero entrecruzado carboxi-funcionales (ej. Policarbofilo) solo (WO198502092, WO199805303) o en mezclas con otro polímero gelificante, por ejemplo Carbopol 934P (EP0431719, EP0500807, EP0719146, WO199610989, WO199913862 y WO200124788). En la elaboración de formulaciones mucoadhesivas también se han propuesto mezclas de alguna de las variedades de Carbomer (WO199715314) solas o incluyendo además otros polímeros hidrofílicos como son los derivados de la celulosa NaCMC y HPMC (FR2609391, GB2199495, EP0818194), el Gantrez (EP0818194), los polisacáridos carragenina y agarosa (WO200047144) o con copolímeros termoplásticos (US5.942.243).

En esta dirección, en los últimos años, varias empresas farmacéuticas han desarrollado diferentes formulaciones bioadhesivas de administración vaginal entre los que podemos citar: Replens® gel humectante (LDS Consumer Products) elaborado con mezclas de Carbomer 934P y policarbofil, ACI-JEL® (Janssen-Cilag); Acid Jelly® (Hope Pharmaceuticals), Miphil® (Columbia Laboratories) y ACIDFORM (Amphora gel®) formulaciones para la normalización del pH vaginal que contienen goma tragacanto y acacia o policarbofil y carbomer 974P como bioadhesivo, que además de las propiedades bioadherentes son lubrificantes y deslizantes; Advantage-S® (Columbia Laboratories) o Advantage-24® (Lake Pharmaceutical), Conceptrol® (Advanced Care Products) y Gynol-II® (Janssen-Cilag) geles anticonceptivos que usan mezclas de policarbofil y carbomer (el primero) o CMCNa y PVP (los últimos) como bioadhesivo; Crinone® vaginal gel (Serono) o Prochieve® (Columbia Laboratories). geles bioadhesivos con progesterona y Clomirex® que contiene clorhexidina, elaborados ambos con mezclas de policarbofil y carbomer 974P como bioadhesivo y Metrogel Vaginal® o Zidoval® gel (3M Pharmaceuticals) que contiene metronidazol al 0.75% y Carbomer 974P como bioadhesivo.

La mayor parte de las formulaciones están elaboradas con polímeros bioadhesivos hidrofílicos derivados del ácido poliacrílico, de la celulosa o con polisacáridos naturales (Justin-Temu, M, Damian, F, Kinget, R, Van den Mooter, G. Intravaginal gels as drug delivery systems. *Journal of Women's Health.* 13, 834-844, 2004). Pese a las evidentes ventajas de estas formulaciones frente a las convencionales, este tipo de geles presenta el inconveniente de ser sensibles al efecto de dilución y arrastre de los fluidos vaginales, es decir, como consecuencia de la dilución continuada provocada por aporte de fluido vaginal pierden consistencia y adherencia a las mucosas, siendo arrastradas y eliminadas del lugar de aplicación. Por otra parte, debido a la naturaleza hidrofílica de los polímeros utilizados en la elaboración de los geles bioadhesivos es difícil obtener un control efectivo de la liberación de los principios activos sobre todo cuando estos son de naturaleza hidrofílica.

Existen varias propuestas como alternativa a estos geles bioadhesivos con la finalidad de incrementar su tiempo de residencia vaginal.

Las emulsiones de agua en aceite (A/O o W/O), son sistemas que pueden poseer propiedades bioadhesivas y que presentan la ventaja de ser resistentes al efecto de los fluidos vaginales, por lo que pueden prolongar su permanencia en la vagina en relación a los geles. Ya en 1987, en la patente WO198702576, se propone el uso de estos sistemas bifásicos de fase externa lipofílica y una fase interna no lipofílica como sistemas de liberación controlada de fármacos en la vagina. En ella se incluyen emulsiones A/O elaboradas con componentes lipofílicos como son el aceite mineral, grasas, ácidos grasos, parafinas, fosfatidos o alcoholes grasos. En la patente WO9531178A1 se propone el uso de emulsiones aceite en agua (O/A) y alternativamente de agua en aceite (A/O), preferentemente empleando aceite de parafina como fase oleosa, para la liberación de itraconazol a nivel vaginal. La patente US4.551.148 propone el uso de una emulsión A/O en la que la fase orgánica externa es un lípido y la fase interna agua y/o glicerina, para la liberación controlada de nistatina y 9-nonoxinol. Esta patente es la base de dos formulaciones existentes en el mercado Gynazole-1® - nitrato de buconazol al 2% (KV Pharmaceuticals) y Clindesse™-Fosfato de clindamicina 2% (Ther-Rx Corporation / KV Pharmaceuticals).

Como formulaciones vaginales se han propuesto también una variante de las emulsiones A/O que son las emulsiones formadas por dos fases orgánicas inmiscibles (O/O). Así en

las patentes WO2008129153 y WO2003000396 proponen el uso de emulsiones O/O que incluyen una fase externa lipídica formada por proporción elevadas de componentes grasos como son la parafina y sus derivados, los aceites perfluorados o los lípidos gelificados y fase interna orgánica formada por componentes orgánicos como son siliconas encapsuladas en polisacáridos. Las dos fases son orgánicas caracterizadas por elevadas proporciones de componentes grasos y ausencia de agua. Esta formulación se propone como agente lubrificante y humectante vaginal.

Las emulsiones silicónicas (A/S o W/S) también llamadas oil-free (libre de grasas), son sistemas bifásicos compuestos por una fase interna acuosa y una externa integrada mayoritariamente por siliconas y sus derivados. Dichas emulsiones se caracterizan por la ausencia de compuestos lipídicos y grasos (vaselinas, aceites vegetales, ácidos grasos etc.) en su composición. La sustitución de los aceites y grasas por los polímeros silicónicos mejora significativamente las propiedades cosméticas de estas emulsiones y permite su aplicación en zonas y en patologías en las que los aportes de grasa están contraindicados. De este modo, no presentan aspecto graso, no son untuosas, no manchan, se extienden fácilmente y son evanescentes. Debido a sus propiedades, en la actualidad estos sistemas son la base de numerosas formulaciones líquidas y semisólidas desarrolladas para el tratamiento cosmético de la piel y anejos (uñas y cabello) así como de la zona ocular y labial (P. Somasundaran, Somil C. Mehta, Parag Purohit. Silicone emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science* 128–130, 103–109, 2006). Debido a que no dejan residuos grasos tienen una buena aceptación en el tratamiento pieles grasas o mixtas y al estar exentas de grasas comedogénicas (vaselinas, aceites vegetales, etc.) no producen comedones, fenómenos de irritación o seborrea reaccional.

Resumen de la invención

Los autores de la presente invención han desarrollado un sistema en forma de emulsión que es estable y fácilmente administrable, y que permite realizar una liberación controlada de las sustancias activas que incorporan, destinadas a tratamientos locales o sistémicos. Además, este sistema tiene propiedades bioadhesivas que la hacen adecuada para la administración a mucosas, por ejemplo vía vaginal. De este modo, la invención proporciona sistemas para la liberación de sustancias activas que se mantienen adheridos a la mucosa de forma más efectiva que otros sistemas, durante más tiempo y que son más resistentes al efecto de lavado por parte de fluidos vaginales. Para la

aplicación vaginal, además, estos sistemas deben presentar una consistencia adecuada, que permita su correcta aplicación, y que se extienda y se adhiera sobre la superficie de la mucosa vaginal y permanezca cohesionado para que no se produzca su deslizamiento y existan pérdidas por efecto de la gravedad o el movimiento.

Así, en un primer aspecto, la invención se dirige a un sistema que comprende

a) una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso respecto al peso total del sistema,
b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso respecto al peso total del sistema,
c) al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso respecto al peso total del sistema, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, con la condición de que no contiene aceites.

Además, los sistemas pueden comprender de manera opcional otros componentes como por ejemplo un agente estabilizante soluble en agua, un agente solubilizante soluble en agua, un cosolvente soluble en agua o un agente regulador del pH.

En una realización particular, los sistemas descritos anteriormente, comprenden además al menos una sustancia activa.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el sistema definido anteriormente.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de dicho sistema para la preparación de un medicamento. En una realización particular, dicho uso se refiere a la administración de un medicamento a través de mucosas. De forma más particular, a la administración de un medicamento vía vaginal.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de dicho sistema como antifúngico, antibacteriano, antiviral, anticonceptivo, espermicida, anestésico local, antiinflamatorio, relajante muscular, inductor del parto y agente para el tratamiento de una enfermedad de trasmisión sexual.

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la obtención del sistema definido anteriormente que comprende

i) dispersar la fase silicónica y el emulsificante,
ii) adicionar la fase acuosa, y
iii) homogeneizar la mezcla.

En una realización particular, en una etapa adicional i') entre la etapa i) y la etapa ii) se incopora uno o varios principios activos si son hidrosolubles, o un agente estabilizante soluble en agua, o un agente solubilizante soluble en agua o un cosolvente soluble en agua o una mezcla de los mismos. En otra realización particular, una o varias sustancias activas se homogeinizan con la fase silicónica en la etapa i), cuando estas son insolubles en agua.

Descripción de las figuras

Figura 1. Valores de viscosidad diferencial de emulsiones conteniendo dos proporciones diferentes de fase silicónica (ciclometicona pentámera) y un 8 y un 15% de progesterona.

Figura 2. Valores de modulo elástico (G'') y viscoso (G') obtenidos para las emulsiones con dos proporciones diferentes de fase silicónica, empleando ciclometicona pentámera. Los valores obtenidos muestran que las formulaciones son consistentes y se tratan de sistemas estructurados

Figura 3. Valores de jeringabilidad de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de fase silicónica, empleando dos ciclometiconas diferentes. Los valores obtenidos muestran que todas las formulaciones elaboradas pueden administrarse fácilmente empleando un sistema de émbolo.

Figura 4. Valores de extensibilidad de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de fase silicónica, empleando dos ciclometiconas diferentes. Peso empleado para la medida 250 g. Todas las formulaciones muestran una excelente extensibilidad.

Figura 5. Trabajo de adhesión empleando piel curtida como substrato obtenido para emulsiones silicónicas elaboradas a partir de dos ciclometiconas con diferentes

proporciones de fase acuosa /silicónica y para tres formulaciones comerciales de referencia. Vemos como la adhesión de las emulsiones A/S aumenta a medida que se incrementa la proporción de fase interna acuosa y que presentan valores de adhesión similares o superiores a las formulaciones comerciales de referencia.

Figura 6. Trabajo de bioadhesión obtenido empleando mucosa vaginal Bovina o piel curtida como substrato, de una emulsión silicónica elaborada a partir de ciclometicona tetrámera conteniendo aproximadamente un 15% de fase silicónica y de las tres formulaciones comerciales empleadas como referencia. Vemos como el trabajo de adhesión es similar en piel y en mucus, siendo la adhesión de la emulsiones A/S similar a las formulaciones comerciales de referencia.

Figura 7. Efecto de la presencia de fluido vaginal sobre la bioadhesividad expresada como trabajo de bioadhesión. La presencia de fluido vaginal disminuye los valores de bioadhesion de las formulaciones comerciales desde el primer momento, no así en la emulsion A/S de la invención. Se observa como la emulsión silicónica mantiene su bioadherencia, indicando su resistencia al lavado, mientras que las comerciales de referencia pierden su capacidad bioadhesiva al incrementar el tiempo de contacto con el fluido vaginal.

Figura 8. Liberación in vitro de progesterona a partir de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de ciclometicona pentámera y un 8% de fármaco incluyendo la formulación comercial CRINONE como referencia.

Figura 9. Liberación in vitro de progesterona a partir de las emulsiones elaboradas con diferentes proporciones de ciclometicona tetrámera y un 8% de fármaco incluyendo la formulación comercial CRINONE como referencia.

Figura 10. Liberación in vitro de progesterona a partir de las emulsiones elaboradas con un 15 y un 20 % de ciclometicona pentámera, un 8 y un 15% de fármaco, en presencia y ausencia de Hidroxipropil-beta-ciclodextrina Kleptose Crismeb (HPB) en la fase interna

Descripción detallada de la invención

En la presente invención, se entiende por "Gel" las formulaciones semisólidas formadas por una fase líquida contenida en una red o matriz polimérica tridimensional formada

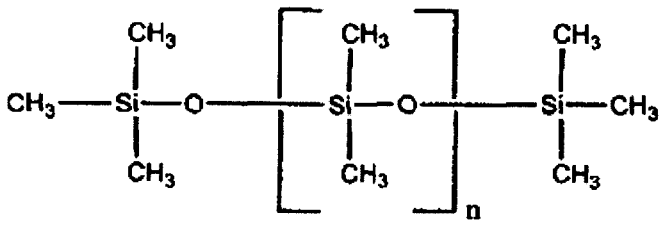
por el establecimiento de uniones o reticulaciones físicas entre sus componentes (Semisolid Preparations, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition, Informa Healthcare 2006, pp 3257-3274.).

Es importante diferenciar los geles de las emulsiones objeto de la presente invención. Se entiende por cremas o emulsiones, las formulaciones semisólidas de aspecto opaco cuya consistencia y propiedades reológicas dependen de la composición y signo de la emulsión. (Semisolid Preparations, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition, Informa Healthcare 2006, pp 3257-3274). Las emulsiones semisólidas no están constituidas por redes o matrices tridimensionales y habitualmente son nombradas como cremas.

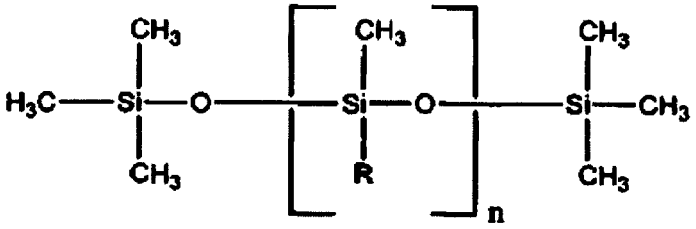
La presente invención se dirige al diseño y desarrollo de un sistema que comprende

a) una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso,
b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso,
c) al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, con la condición de que no contiene aceites.

La fase externa silicónica se refiere a una fase apolar que comprende un polímero silicónico o una mezcla de varios polímeros silicónicos. Los polímeros silicónicos se seleccionan entre polisiloxanos lineales, ciclosiloxanos y mezclas de los mismos.
Los polisiloxanos lineales son preferiblemente los polidimetil siloxanos y los polimetilalquil siloxanos. Los polidimetil siloxanos presentan la siguiente fórmula,



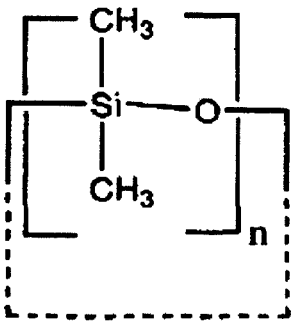
donde n está comprendido entre 1 y 1000.
Los polimetilalquil siloxanos son siliconas que presentan la siguiente fórmula:



donde R es un grupo alquilo de entre 24 y 28 átomos de carbono.

Los polisiloxanos citados comprenden siliconas de baja, media y alta viscosidad.

El término ciclosiloxanos se refiere a oligómeros cíclicos volátiles de siloxano también llamados ciclometiconas, que presentan la siguiente fórmula:

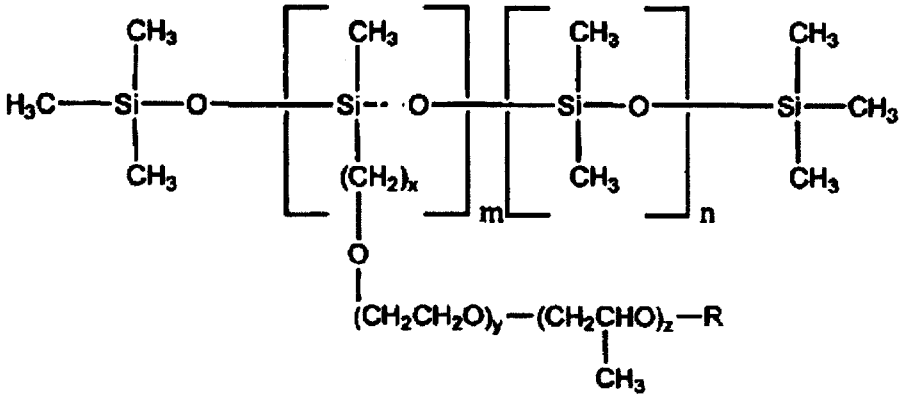


donde n está comprendido entre 3 y 7.

En una realización particular, el polímero silicónico se selecciona entre las ciclometiconas cíclicas, como la tetrámera, pentámera y hexámera, o las lineales como la dimeticona o sus mezclas.

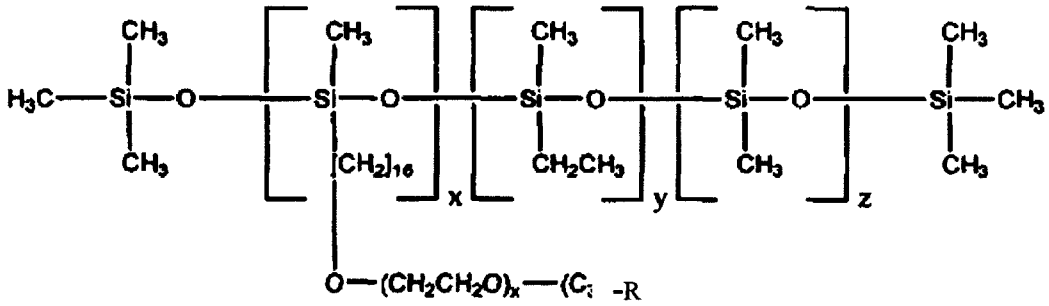
En una realización particular, los emulsificantes se seleccionan entre componentes silicónicos con un HLB inferior a 10, que pueden ser por ejemplo, dimeticonas anfifílicas, polidimetilsiloxanos iónicos, poliglucósidos de silicona, o mezclas de los mismos. En una realización particular, se seleccionan entre dimeticonas anfifílicas sustituidas con grupos etoxi. En una realización preferida los emulsificantes se seleccionan entre dimeticona copoliol, cetildimeticona copoliol, laurildimeticona copoliol, o mezclas de los mismos.

Se entiende por dimeticona copoliol los copolímeros de polidimetilsiloxanos y polioxialquilen eter, que poseen la siguiente fórmula



donde R representa grupos alquilo, de 1 a 20 átomos de carbono, y donde x toma valores de 1 o 2, y, z, toman valores de 1 a 100, m de 1 a 100 y n de 100 a 1000.

Se entiende por cetildimeticona copoliol y laurildimeticona copoliol los copolímeros de polidimetilsiloxanos- polialquilpolieter que presentan la siguiente fórmula



donde R corresponde a un ester del alcohol cetilico para la cetildimeticona copoliol y un éster de alcohol láurico para la laurildimeticona copoliol, x puede tomar valores de 1 a 20, y puede tomar valores de 10 a 100 y z puede tomar valores de 10 a 200.

El emulsificante se selecciona entre componentes silicónicos porque estabilizan mejor la emulsión que los no silicónicos. Los emulsificantes seleccionados deben de presentar un HLB inferior a 10 para obtener una emulsión en la que la fase externa es silicónica y la interna acuosa; emulsificantes con HLB superiores a 10 conducen a emulsiones de signo contrario.

En una realización particular, el emulsificante se selecciona entre dimeticonas copoliol o mezclas de las mismas.

En otra realización particular, el emulsificante se selecciona entre cetildimeticonas copoliol o mezclas de las mismas. En una realización aún más particular, el emulsificante es ABIL WE09. ABIL WE09 es una mezcla comercial de cetildimeticona copoliol con isoestearato de glicerilo y laurato de hexilo comercializada por Dow Corning.

Los sistema a los que se refiere la invención están especialmente diseñados para que puedan incorporar sustancias activas y después liberarlas de forma controlada y sostenida en el tiempo. Esta liberación se puede modular variando los componentes del sistema o la relación de sus proporciones. Además, la bioadhesividad de estos sistemas es adecuada para la aplicación a mucosas de forma eficaz ya que incrementan en el tiempo su permanencia en la mucosa y resisten incluso al lavado por parte de flujos vaginales.

La emulsión ha de ser un semisólido y poseer la consistencia adecuada para su correcta administración a mucosas, ya que es la consistencia de la emulsión la que permite que una vez que se aplica a la mucosa establezca uniones con la misma y permanezca cohesionada a ella sin deslizarse. Los dispositivos que se pueden utilizar con este fin son cualquiera de aquellos conocidos en el estado de la técnica, sin limitarse, por ejemplo, un aplicador con émbolo, jeringa o manualmente.

Los sistemas con una proporción de fase acuosa entre 65% y 95% en peso respecto al peso total del sistema y una proporción de fase silicónica entre 4% y 28% en peso respecto al peso total del sistema, y que además tengan una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, permiten una adecuada adherencia a las mucosas, superior a 0.15 mJ y una adecuada jeringabilidad de entre 25 y 300 mJ. Para proporciones diferentes de fase acuosa y fase silicónica y con un valor inferior de viscosidad, los sistemas son líquidos y por lo tanto no permanecerían en la mucosa de forma efectiva. Los sistemas obtenidos en los rangos indicados y dentro del valor de viscosidad, según se describió anteriormente, son sistemas pseudoplásticos caracterizados porque su viscosidad aparente decrece cuando aumenta el gradiente de velocidad de deformación (figura 1). Esto es una ventaja ya que en reposo son consistentes y viscosos, por lo que dificultan su eliminación de las superficies mucosas, pero disminuyen su viscosidad cuando se aplica una fuerza suficiente facilitando su administración mediante, por ejemplo, un aplicador de émbolo.

En una realización particular, la viscosidad está comprendida entre 1 Pa.s y 1000 Pa.s, cuando se mide según el procedimiento descrito en la presente memoria, a una velocidad de deformación de 1/s. En uan realización más particular, la viscosidad está comprendida entre 1 Pa.s y 500 Pa.s, para una velocidad de deformación de 1 1/s.

En una realización particular, el sistema comprende una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso, b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso, c) al menos un

emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, una jerigabilidad de entre 25 y 300 mJ y una adhesión superior a 0.15 mJ, con la condición de que no contiene aceites.

Los sistemas con mejor bioadhesión son aquellos en los que la proporción de la fase silicónica es inferior o igual a 17% en peso. Por ello, en una realización preferida, los sistemas definidos anteriormente comprenden una fase a) que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 17% en peso respecto al peso total del sistema. En cuanto a la fase acuosa, puede comprender de forma opcional otros componentes solubles en la misma, como por ejemplo, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, cosolventes y agentes reguladores de pH. Sin embargo, para conseguir las propiedades de bioadhesión antes descritas y la consistencia adecuada, es necesario que la fase acuosa contenga agua en una proporción superior al 50% en peso respecto al peso total del sistema. Así, en una realización preferida, la fase acuosa b) comprende una proporción de agua superior al 50% en peso respecto al peso total del sistema. En una realización aún más preferida, la proporción de agua es superior al 55%. En una realización todavía más preferida, la proporción de agua es superior al 65%.

Hay que tener en cuenta que a medida que se incrementa la fase acuosa los sistemas de la invención se vuelven más viscosos y consistentes. Sin embargo, debido a su naturaleza pseudoplástica (figuras 1 y 2), el incremento de consistencia no impide que las emulsiones posean una jeringabilidad y extensibilidad excelentes, (figuras 3 y 4) incluso cuando se emplean los mayores porcentajes de agua, indicando que se aplican con facilidad y son capaces de extenderse adecuadamente una vez administrados. Cuanto mayor es su consistenacia mayor es su bioadhesividad.

En una realización particular, la invención se dirige a un sistema que comprende una fase continua o externa que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 17% en peso, una fase interna acuosa en una proporción entre 76 y 95% en peso en la que la proporción de agua es superior al 50%, al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, caracterizado por ser un sistema semisólido, con una viscosidad superior a 1 Pa.s para una velocidad de deformación de 1 1/s, con la condición de que no contiene aceites.

Los agentes estabilizantes o estabilizadores tienen como fin asegurar la estabilidad fisicoquímica de la emulsión y facilitar la actuación de los agentes tensoactivos silicónicos. Son agentes estabilizantes por ejemplo las sales inorgánicas, como el cloruro de sodio y análogos, el 1,2-propanodiol, la glicerina y análogos. Preferiblemente, se utilizan cloruro de sodio y glicerina en cantidades comprendidas entre el 0.1 y 10% en peso respecto al peso total del sistema. De forma particular cloruro sódico entre 0.1 y 3% y glicerina entre 2 y 5%.

El término agente solubilizante se refiere a sustancias que se adicionan a la disolución para aumentar la solubilidad acuosa de los agentes biológicamente activos. Los agentes solubilizantes incluyen ciclodextrinas, polímeros hidrofílicos, cosolventes, etc., o sus mezclas.

En una aplicación particular se selecciona como agentes solubilizantes las ciclodextrinas que incluyen: α-, β-, y γ-ciclodextrina y sus mezclas ; α-, β-, y γ-alquil-ciclodextrinas y sus mezclas; α-, β-, y γ-hidroxialquil-ciclodextrinas como la hidroxietil-β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, y la hidroxipropil-γ-ciclodextrina, y sus mezclas; α-, β-, y γ-sulfoalquil-eter-ciclodextrina como la sulfobutileter-β-ciclodextrina, y sus mezclas; α-, β-, y γ-cyclodextrinas ramificadas en las que se unen uno o dos residuos de glucosa o maltosa al anillo y sus mezclas; y α-, β-, y γ-alquil-carboxialquil-ciclodextrinas y sus mezclas; o mezclas de ellas. En una realización particular, se encuentran en una proporción de entre 0,1% y 20% en peso en relación con el peso total del sistema. El grupo "Alquil" se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales, ramificadas o no ramificadas, de entre 1 y 6 átomos de carbono.

Los polímeros hidrofílicos podrán seleccionarse entre el grupo consistente en poloxámeros, poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinil pirrolidona, polisorbatos o alcohol polivinílico.

Los cosolventes podrán ser seleccionados entre el grupo consistente en, polioles como el propilenglicol y la glicerina, etanol, metanol, acetona o sus mezclas. En una realización particular, los cosolventes se encuentran en una proporción de entre 0 y 20% en relación con el peso total del sistema..

Los agentes reguladores de pH o sistemas tampón comprenden mezclas de cantidades apropiadas de un ácido tal como ácido láctico, cítrico, clorhídrico, fosfórico, succínico y

tartárico y una base, en particular hidróxido sódico o fosfato disódico. Preferiblemente, dichos sistemas tampón mantienen el pH de la formulación entre 1 y 8, más preferiblemente entre 3 y 7. Alternativamente, el pH de la composición puede ajustarse por adición de uno de los ácido o de las base enumeradas.

Los sistemas de la invención son capaces de incorporar sustancias activas independientemente de las características de solubilidad de las mismas.

El término "sustancia activa" se refiere a cualquier sustancia que se utiliza en el tratamiento, cura, prevención o diagnóstico de una enfermedad o que se utiliza para mejorar el bienestar físico y mental de seres humanos y animales. La sustancia activa podrá ser por ejemplo un fármaco, una vitamina, etc. La proporción de sustancia activa incorporada dependerá en cada caso de la sustancia activa que va a incorporarse, la indicación para la que se utiliza y la eficiencia de administración. Cuando una o varias sustancias activas se incorporan al sistema de la invención éstas podrán encontrarse dispersas a nivel molecular, de partículas, glóbulos, formando complejos con componentes de la emulsión o incluidas en sistemas que permitan mejorar su solubilidad o controlar su liberación. Sustancias activas de interés para la invención, pero sin limitarse exclusivamente a ellas, son hormonas, antifúngicos, antibacterianos, antivirales, espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, relajantes musculares, inductores del parto, agentes para el tratamiento de enfermedad de trasmisión sexual, etc. A modo de ejemplos no limitativos cabe citar los siguientes: progesterona, medrogestona, medroxi-progesterona, ciclopirox olamina, metronidazol, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, fenticonazol, tioconazol, sertaconazol, oxiconazol, itraconazol butaconazol, terconazol, saperconazol, troconazol, fluconazol, econazol, nistatina, amfotericina B, clindamicina, trimetoprim, sulfametoxazol, penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, doxiciclina, bacitracina, lincomicina, colistina, polimixinaB, vancomicina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomicina, eritromicina, amikacina, tobramicina, nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol, ciclodextrinas, tetracaína, mepivacaína, lidocaína, benzocaína, procaína, beta-metasona, hidrocortisona, triamcinolona, mometasona, diclofenac, etodolac, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, piroxicam, prostaglandina, estriol, 17-β-estradiol, terbutalina, ritodrina, isoxsuprina, fenoterol, salambutol, hexoprenalina, metaproterenol, bitolterol y pirbuterol, prostaglandina PGF2(dinoprostona), PGF2(dinoprost), carboprost, sulprostona, misoprostol, gemeprost.

Los sistemas de la invención permiten modular la liberación de las sustancias activas en función de los componentes que comprenden la fase externa, de su naturaleza volátil o no, y de las proporciones empleadas en su composición. Cuanto menor es la proporción de componentes silicónicos en la fase externa mayor es la velocidad de liberación de la sustancia activa. Sin embargo, y aún en los casos en los que se ensayaron proporciones de la fase externa de aproximadamente un 5%, la liberación tuvo lugar a lo largo de al menos 14 días. Así, los sistemas que comprenden una fase a) que comprende derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 10% en peso respecto al peso total del sistema, proporcionan la mejor bioadhesión y la liberación de las sustancias activas está sostenida en el tiempo.

En otra realización particular, los sistemas descritos anteriormente son útiles para el tratamiento o prevención de candidiasis, tricomaniasis, vaginitis, vaginosis.

En una realización particular, la sustancia activa es progesterona natural micronizada; preferiblemente en concentraciones entre el 2 y el 40% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en tratamientos de deficiencias de la fase lútea, en particular en procedimientos de fertilización "in vitro" y son administradas de manera que se obtienen niveles séricos de progesterona de 7 a 20 ng/ml.

En una realización particular, la sustancia activa es ciclopirox olamina entre 0.1% y 50% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento o la prevención de candidiasis.

En una realización particular de la invención, la sustancia activa es metronidazol entre 0.1% y 50% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento de tricomoniasis y vaginitis.

En una realización particular de la invención, la sustancia activa es triamcinolona entre 0.01% y 5% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o que se acompañan de inflamación.

En una realización particular de la invención, la sustancia activa es clindamicina entre 1 y 30% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento o la prevención de vaginosis por agentes infecciosos.

En una realización particular, la sustancia activa es estriol en una cantidad entre 0.001 y 1% en peso de la formulación. Estos sistemas son útiles en el tratamiento o la prevención de atrofia urogenital por déficit estrogénico.

A continuación, para una mejor comprensión de la invención se proporcionan los siguientes ejemplos, sin que éstos supongan una limitación a la invención.

Ejemplo 1. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo un 8% progesterona, empleando como fase externa diferentes derivados silicónicos .

Se prepararon emulsiones siliconas de diferente composición, incorporando un 8% P/P de progesterona. La composición de la base emulsión empleada para la preparación de las emulsiones conteniendo el fármaco se muestra a continuación.

Formulación	A	B	C	D	E
Ciclometicona pentámera	5.45%	10.9%	16.35%	21.8%	27.25%
Ciclometicona tetramera	-----	-----	-----	-----	-----
Dimeticona	-----	-----	-----	-----	-----
ClNa	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%
Abil WE 09	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%
Glicerol	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%
Agua	83.67%	78.22%	72.77%	67.32%	61.87%

Formulación	F	G	H	I	J	K
Ciclometicona pentámera	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Ciclometicona	5.45%	10.9%	16.35%	21.8%	27.25%	-----

tetramera						
Dimeticona	-----	-----	-----	-----	-----	10.9%
ClNa	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%	2.17%
Abil WE 09	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%	5.45%
Glicerol	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%	3.26%
Agua	83.67%	78.22%	72.77%	67.32%	61.87%	78.22%

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando procedimientos conocidos en la técnica. En estos ejemplos hemos empleado un método de emulsificación directa usando un homogeneizador Unguator 2 (Microcaya). De forma resumida, se pesan la progesterona y la fase silicónica y el emulsificante (Ciclometicona pentámera y el Abil WE 09) en el recipiente del Unguator y se homogeniza durante 15 segundos a velocidad media. Se disuelve el cloruro sódico en agua y se incorpora el glicerol. Se adiciona aproximadamente un tercio de la disolución acuosa sobre la fase silicónica y se homogeniza durante 30 segundos. Se repite la operación hasta incorporar completamente la fase acuosa. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

Las emulsiones se caracterizaron, determinando su reología, extensibilidad, jeringabilidad, bioadhesión y liberación de progesterona, tal como se detalla a continuación.

Caracterización reológica. Se llevó a cabo en un reómetro Rheolyst AR-1000N (TA Instruments) con un analizador AR2500, un plato Peltier y un cono de 6 cm de diámetro y 2.1°. Para la realización de los ensayos la muestra se equilibra durante 2 minutos a 25° y se hace un barrido de frecuencia de entre 0,1 y 50 rad/s, aplicando una fuerza de oscilación de 0,1 Pa, determinándose el módulo elástico, módulo viscoso y viscosidad a diferentes velocidades de deformación. Los resultados se muestran en la figura 1 y 2. Los valores indicados en la memoria están medidos a un velocidad de deformación de 1 1/s.

Jeringabilidad (estudios de extrusión). Se determina como el trabajo necesario para la descarga de 0.2 ml de formulación a través de una jeringa de 1 ml de capacidad cargada con la emulsión empleando texturómetro TA.XT.plus. Los resultados se muestran en la figura 3.

Extensibilidad. Se empleó el método del Formulario Nacional 1ª ED. Los resultados se muestran en la figura 4.

Bioadhesión. Se empleó el método descrito Blanco Fuente et al en 1996 (Blanco-Fuente, H, Vila-Dorrio, B, Anguiano-Igea, S, Otero-Espinar, FJ, Blanco-Méndez, J. Tanned leather: a good model for determining hydrogels Bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics*. 138, 103-112, 1996) empleando piel curtida y mucosa vaginal bovina como sustrato y un texturómetro TA-XT2i (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, UK). Se incluyeron en el estudio varias formulaciones vaginales bioadhesivas comerciales como referencia: Crinone, KYjelly y Zidoval.

Crinone vaginal gel (Serono) es un gel bioadhesivo que contiene un 8% de progesterona formado por ácido sórbico (E-200), glicerol (E-422), parafina líquida ligera, glicéridos de aceite de palma hidrogenados, carbomer 974P, policarbofilo, hidróxido de sodio y agua purificada. Viene en aplicadores vaginal que contiene 1,125 g de gel vaginal (equivalen a 90 mg de progesterona).

K-Y Jelly (Johnson & Johnson) es un gel lubrificante vaginal que incorpora hidroxietilcelulosa como polímero mucoadhesivo además incluye glicerina gluconado de clorhexidina , glucono delta-lactona, metilparaben e hidróxido sódico.

Zidoval (3M Pharmaceuticals) es un gel que contiene 7,5 mg de Metronidazol y cuyos excipientes son Carbómero (Carbopol) 974P, edetato disódico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, propilenglicol, hidróxido sódico y agua purificada.

Las condiciones para la realización de los ensayos fueron: Fuerza inicial aplicada 0.5 N (piel curtida) o 0.1 N (mucosa vaginal) durante 60 segundos empleando una velocidad de descenso de 1 mm/seg; velocidad de tracción 1 mm/s (piel curtida) o 5 mm/s (mucosa vaginal). Los resultados se muestran en las figuras 5 y 6.

Se determinó también el efecto de la presencia del fluido vaginal sobre las propiedades bioadhesivas de las formulaciones usando piel curtida como sustrato. Para ello, se adicionó fluido vaginal simulado a 37ºC en cantidad suficiente para recubrir toda la muestra y se inicia el ensayo. Finalizado el ciclo se hace retornar el punzón superior a una altura de 2 cm y pasado un minuto se repite el ciclo de compresión extensión en las mismas condiciones. De esta manera se realizan 10 determinaciones consecutivas con la

muestra sumergida en el fluido vaginal, determinándose el trabajo realizado en cada uno de los períodos de extensión. Los resultados se muestran en la figura 7.

Ensayo de liberación

Se lleva a cabo en células de Franz empleando membranas de diálisis y tampón fosfato a 37ºC como solución. Los resultados se muestran en las figuras 8, 9 y 10, incluyendo la formulación Crinone descrita en el ensayo anterior como referencia.

Resultados:

Desde el punto de vista de su capacidad bioadhesiva (figuras 5 y 6) , todas las emulsiones silicónicas poseen niveles de mucoadhesión similares o superiores a los geles bioadhesivos empleados como referencia. Cuanto mayor es el contenido en agua mayor es la bioadhesión que presentan las emulsiones. Los ensayos realizados indican también que la silicona pentámera da lugar a emulsiones ligeramente más bioadhesivas que las elaborados con ciclometicona tetrámera.

El estudio de la influencia de la presencia de fluidos vaginales sobre la capacidad bioadhesiva de las emulsiones muestra que las formulaciones de referencia disminuyen y pierden su capacidad bioadhesiva como consecuencia del lavado y dilución que sufren por efecto de los fluidos vaginales. Por el contrario, las emulsiones siliconicas A/S que se describen en la presente memoria son capaces de mantener su capacidad bioadhesiva sin alterarla por la presencia de estos fluidos acuosos (figura 7).

Las figuras 8 y 9 muestran las cinéticas de liberación obtenidas a partir de emulsiones conteniendo un 8% de Progesterona. Como se ve con ambas siliconas se obtienen perfiles constantes de liberación siguiendo un patrón típico de un proceso cinético de orden 0. Las emulsiones elaboradas con la ciclometicona pentámera, menos volátil, liberan más lentamente el fármaco y de manera prácticamente independiente a su proporción, salvo en los periodos de tiempo más elevados donde existe la tendencia de que una menor proporción de silicona aumenta la liberación. Todas las formulaciones ensayadas, incluidas las preparadas con menor proporción de silicona presentan un control de la liberación es muy efectivo en períodos de tiempo prolongado (por lo menos 14 días).

Ejemplo 2. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo un 15% de progesterona.

Se prepararon emulsiones siliconas incorporando 15% de progesterona empleando las emulsiones base descritas en la tabla siguiente.

Formulación	L	M
Ciclometicona pentámera	17.7%	23.6%
ClNa	2.36%	2.36%
Abil WE 09	5.9%	5.9%
Glicerol	3.54%	3.54%
Agua	70.5%	64.6%

Las emulsiones se elaboraron mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1. Se obtiene cremas consistentes, homogéneas de color blanco brillante.

Los resultados de los ensayos de liberación realizados con el mismo método que para el ejemplo 1, muestra como la velocidad de liberación de progesterona es independiente de la dosis que incorporen, indicando que sólo la fase continua de silicona es la causante del control de la liberación (Figura 10).

Ejemplo 3. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo progesterona y ciclodextrinas como solubilizante.

Se prepararon emulsiones siliconas incorporando un 8% o un 15% de progesterona incorporando hidroxipropil-β-ciclodextrina (Kleptose HPB) Crysmeb o β-ciclodextrina parcialmente metilada (Kleptose Crysmeb) en la fase acuosa interna. La composición de las bases de emulsiones empleadas se muestra a continuación.

Formulación	N	O	P	Q
Ciclometicona pentámera	16.35%	16.35%	17.7%	17.7%
Abil We 08	5.45%	5.45%	5.9%	5.9%
Glicerol	3.27%	3.27%	3.54%	3.54%
Cloruro de sodio	2.18%	2.18%	2.36%	2.36%
Kleptose Crysmeb		14.25%		14.25%
Kleptose HPB	14.25%		14.25%	
Agua	58.50%	58.50%	56.25%	56.25%

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1, disolviendo las ciclodextrinas en la fase acuosa. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

Los ensayos de liberación de las emulsiones conteniendo HPB realizados empleando el método descrito para el ejemplo 1 (figura 10) indican que la Solubilización de la progesterona en la fase interna acuosa de la emulsión mediante la adición de ciclodextrinas HPB no modifican la velocidad de liberación del fármaco, que sólo depende de la fase externa silicónica

Ejemplo 4. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo ciclopirox olamina al 1%.

Se prepararon emulsiones silicónicas conteniendo un 1% de ciclopirox olamina empleando la base emulsión descrita en la tabla siguiente

Ciclometicona pentámera	10 %
ClNa	2 %
Abil WE 09	5 %
Glicerol	3 %
Agua	80 %

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1, disolviendo el ciclopirox olamina en la fase acuosa. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

Ejemplo 5. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo metronidazol al 1 %.

Se prepararon emulsiones silicónicas conteniendo un 1% de metronidazol empleando la base emulsión descrita en la tabla siguiente

Ciclometicona pentámera	10 %
ClNa	2 %
Abil WE 09	5 %
Glicerol	3 %
Agua	80 %

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

Ejemplo 6. Preparación de emulsiones silicónicas conteniendo acetónido de triamcinolona al 0.1%.

Se prepararon emulsiones silicónicas conteniendo un 0.1% de acetónido de triamcinolona empleando la base emulsión descrita en la tabla siguiente

Ciclometicona pentámera	10 %	10 %
ClNa	2 %	2 %
Abil WE 09	5 %	5 %
Glicerol	3 %	3 %
Kleptose CRYSMEB®	-	1%
Agua	80%	79%

La emulsión se elaboró mediante emulsificación directa empleando el procedimiento descrito para el ejemplo 1. Se obtiene una crema consistente homogénea de color blanco brillante.

Reivindicaciones

1. Un sistema que comprende,

   a) una fase continua o externa de derivados silicónicos en una proporción entre 4% y 28% en peso,
   b) una fase interna acuosa en una proporción entre 65 y 95% en peso,
   c) al menos un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre 1% y 7% en peso, con la condición de que no contiene aceites.

2. Sistema, según la reivindicación 1, donde los derivados silicónicos de la fase a) están en una proporción entre 4% y 17% en peso.

3. Sistema, según la reivindicación 1 y 2, donde la fase acuosa b) comprende una proporción de agua superior al 50% en peso.

4. Sistema, según las reivindicaciones anteriores, donde los derivados silicónicos se seleccionan entre polisiloxanos lineales, ciclosiloxanos y una mezcla de los mismos.

5. Sistema, según la reivindicación 4, donde los ciclosiloxanos se seleccionan entre ciclometicona tetrámera, pentámera o hexámera, y mezclas de las mismas.

6. Sistema, según las reivindicaciones 1 a 4, donde el derivado silicónico es dimeticona.

7. Sistema, según la reivindicación 1, donde el emulsificante se selecciona entre dimeticonas anfifílicas, polidimetilsiloxanos iónicos, poliglucósidos de silicona, y mezclas de las mismas.

8. Sistema, según la reivindicación 7, donde el emulsificante se selecciona entre dimeticona copoliol, cetildimeticona copoliol, laurildimeticona copoliol, y mezclas de las mismas.

9. Sistema, según la reivindicación 1, que además comprende al menos un agente estabilizante soluble en agua.

10. Sistema, según la reivindicación 9, donde el agente estabilizante se seleccionan entre sales inorgánicas y alcoholes.

11. Sistema, según la reivindicación 1, que además comprende al menos un agente solubilizante soluble en agua.

12. Sistema, según la reivindicación 11, donde el agente solubilizante se selecciona de entre ciclodextrinas, polímeros hidrofílicos y cosolventes.

13. Sistema, según la reivindicación 12, donde el polímero hidrofílico se selecciona entre poloxámero, poloxamina, polietilenglicol, urea, polivinil pirrolidona o alcohol polivinílico.

14. Sistema, según la reivindicación 12, donde el cosolvente se selecciona entre propilenglicol, etanol, metanol, acetona y glicerina.

15. Sistema, según la reivindicación 1, que además comprende un agente regulador del pH.

16. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende al menos una sustancia activa.

17. Sistema según la reivindicación 16, donde la sustancia activa se selecciona entre antifúngicos, antibacterianos, antivirales, anticonceptivos, espermicidas, anestésicos locales, antiinflamatorios, relajantes musculares, inductores del parto y agentes para el tratamiento de enfermedad de trasmisión sexual.

18. Sistema según las reivindicaciones 16 y 17, donde la sustancia activa es ciclopirox o sus sales.

19. Sistema según las reivindicaciones 16 y 17, donde la sustancia activa es metronidazol.

20. Sistema según las reivindicaciones 16 y 17, donde la sustancia activa se selecciona entre progesterona, medrogestona, medroxi-progesterona, prostaglandina, estriol, 17-β-estradiol, terbutalina, ritodrina, isoxsuprina,

fenoterol, salambutol, hexoprenalina, metaproterenol, bitolterol y pirbuterol, prostaglandina PGF2(dinoprostona), PGF2(dinoprost), carboprost, sulprostona, misoprostol, gemeprost.

21. Sistema según la reivindicación 20, donde la sustancia activa es progesterona.

22. Composición farmacéutica que comprende un sistema como se describe en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

23. Uso de un sistema como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la preparación de un medicamento.

24. Uso de un sistema como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para la preparación de un medicamento antifúngico, antibacteriano, antiviral, anticonceptivo, espermicida, anestésico local, antiinflamatorio, relajante muscular, inductor del parto, o para el tratamiento de una enfermedad de trasmisión sexual.

25. Uso de un sistema como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de candidiasis, tricomaniasis, vaginitis o vaginosis.

26. Uso de un sistema, según las reivindicaciones 23 a 25, para administrar sustancias activas en mucosas.

27. Uso, según la reivindicación 26, donde la mucosa es la vagina.

28. Procedimiento para la obtención del sistema del sistema descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 que comprende:

    i) dispersar la fase silicónica y el emulsificante,
    ii) adicionar la fase acuosa, y
    iii) homogeneizar la mezcla.

29. Procedimiento, según la reivindicación 28, que comprende una etapa adicional i') entre la etapa i) y la etapa ii) en la que se incopora uno o varios principios activos si son hidrosolubles, o un agente estabilizante soluble en agua, o un agente solubilizante soluble en agua o un cosolvente soluble en agua o una mezcla de los mismos.

30. Procedimiento, según la reivindicación 28, que comprende una etapa adicional en la que se homogeinizan una o varias sustancias activas con la fase silicónica en la etapa i), cuando éstas son insolubles en agua.

Figura 1

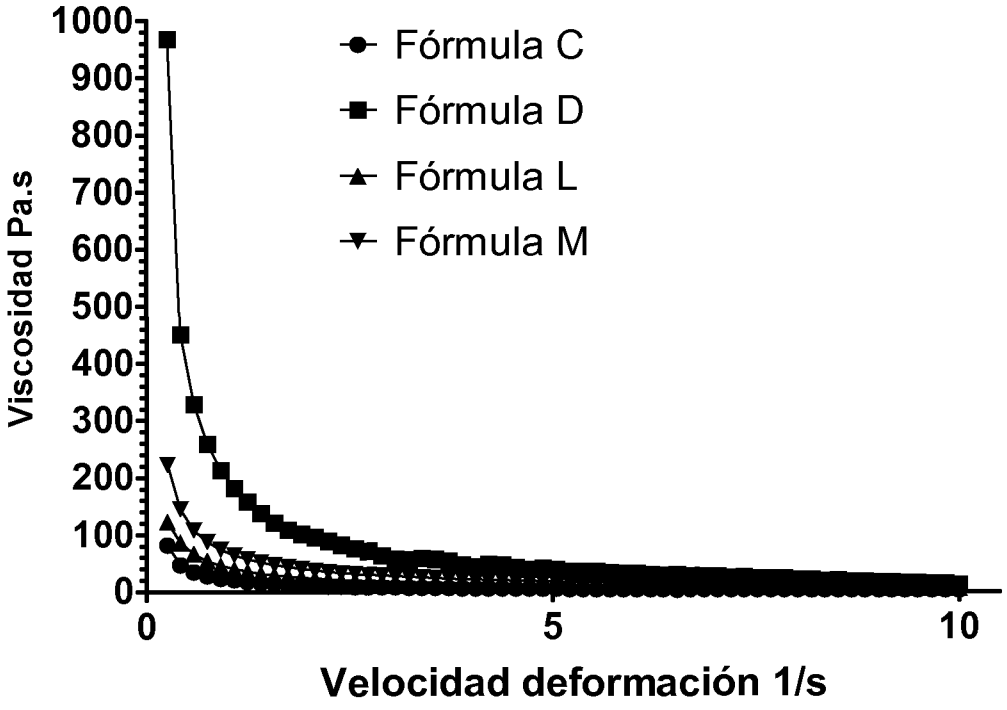

1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
Viscosidad Pa.s
Fórmula C
Fórmula D
Fórmula L
Fórmula M
0
5
10
Velocidad deformación 1/s

Figura 2

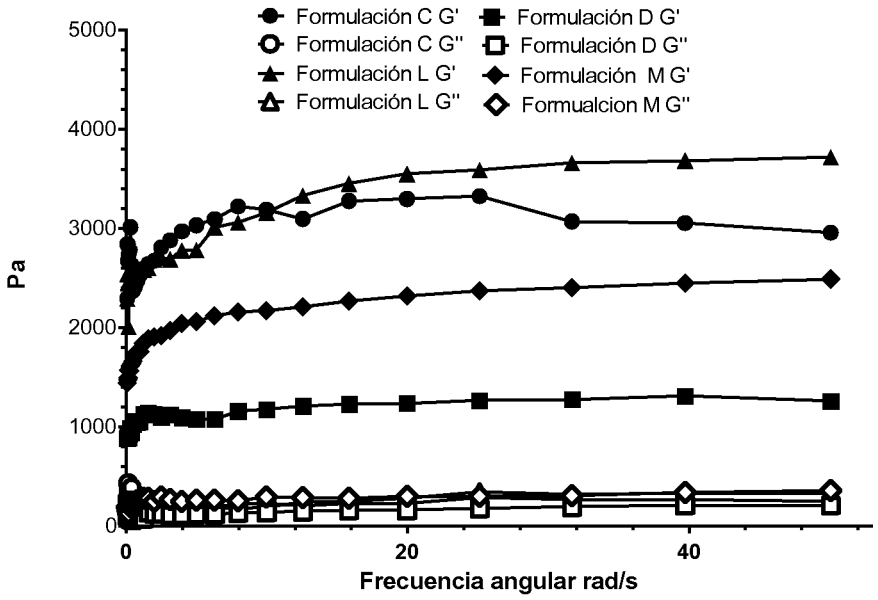

Formulación C G'
Formulación C G''
Formulación L G'
Formulación L G''
Formulación D G'
Formulación D G''
Formulación M G'
Formualcion M G''
5000
4000
3000
2000
1000
0
Pa
0
20
40
Frecuencia angular rad/s

Figura 3

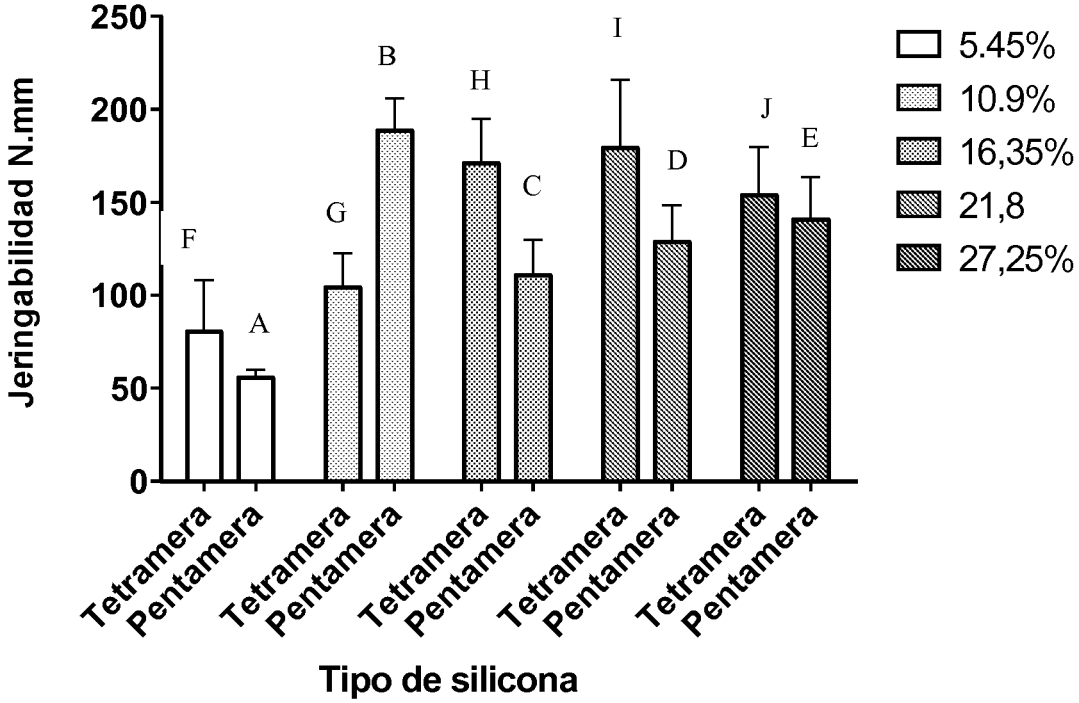

250
200
150
100
50
0
Jeringabilidad N.mm
F
A
G
B
H
C
I
D
J
E
5.45%
10.9%
16,35%
21,8
27,25%
Tetramera
Pentamera
Tetramera
Pentamera
Tetramera
Pentamera
Tetramera
Pentamera
Tetramera
Pentamera
Tipo de silicona

Figura 4

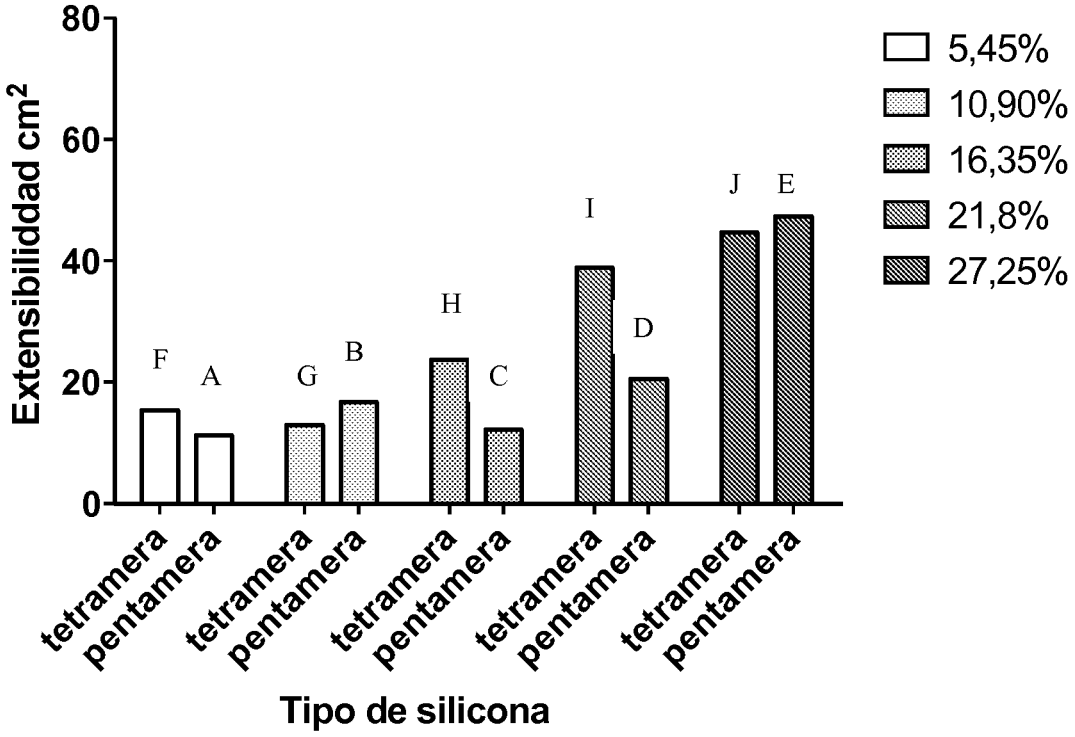

80
60
40
20
0
Extensibilidad cm2
F
A
G
B
H
C
I
D
J
E
5,45%
10,90%
16,35%
21,8%
27,25%
tetramera
pentamera
tetramera
pentamera
tetramera
pentamera
tetramera
pentamera
tetramera
pentamera
Tipo de silicona

Figura 5

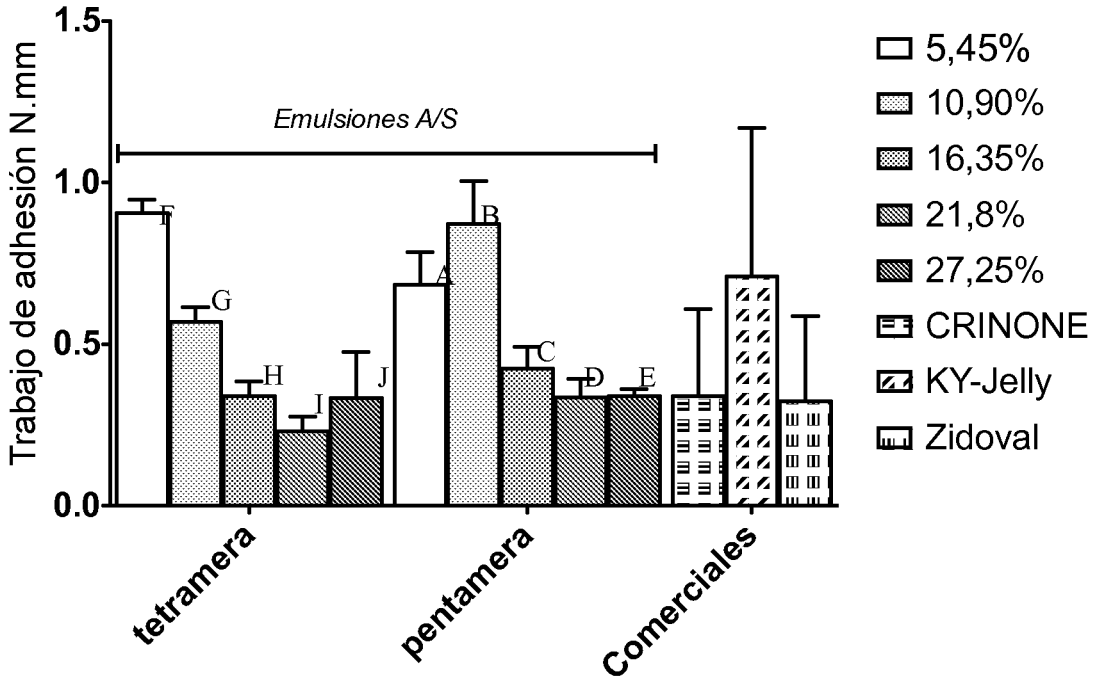

Trabajo de adhesión N.mm
1.5
1.0
0.5
0.0
Emulsiones A/S
F
G
H
I
J
A
B
C
D
E
tetramera
pentamera
Comerciales
5,45%
10,90%
16,35%
21,8%
27,25%
CRINONE
KY-Jelly
Zidoval

Figura 6

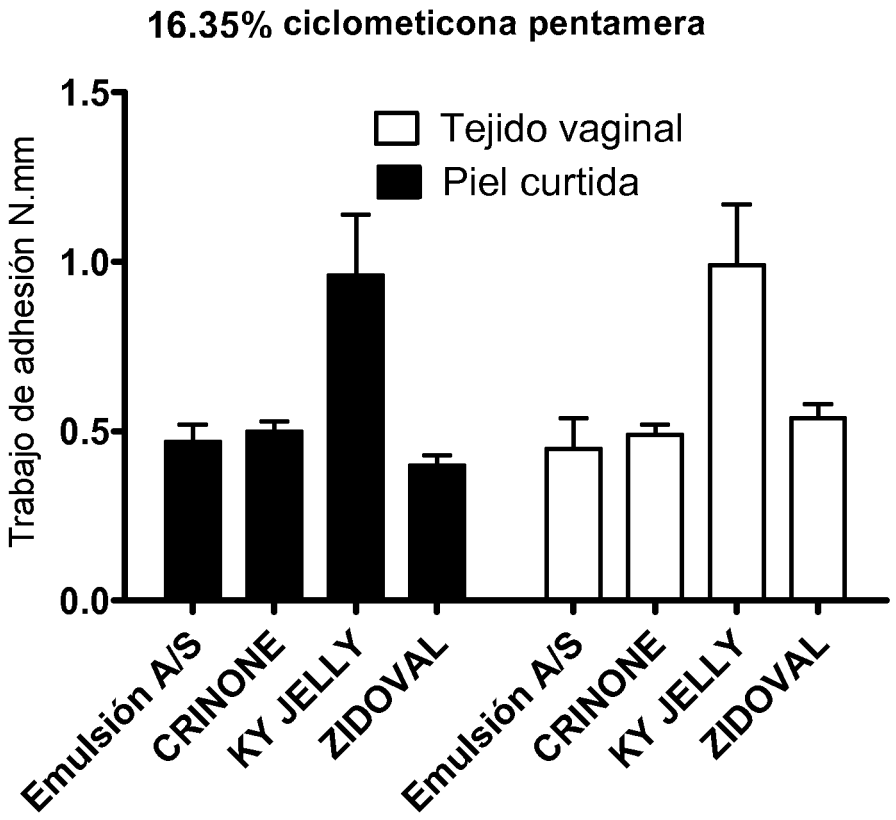

16.35% ciclometicona pentamera
Trabajo de adhesión N.mm
1.5
1.0
0.5
0.0
Tejido vaginal
Piel curtida
Emulsión A/S
CRINONE
KY JELLY
ZIDOVAL
Emulsión A/S
CRINONE
KY JELLY
ZIDOVAL

Figura 7

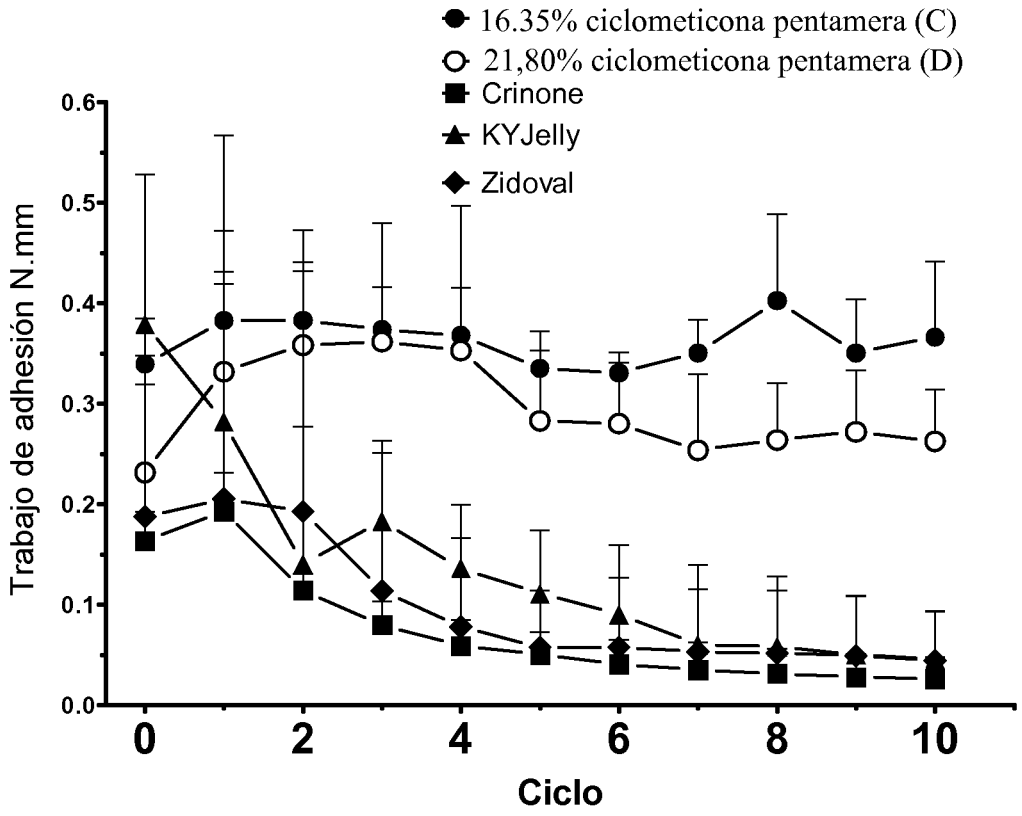

16.35% ciclometicona pentamera (C)
21,80% ciclometicona pentamera (D)
Crinone
KYJelly
Zidoval
Trabajo de adhesión N.mm
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0
2
4
6
8
10
Ciclo

Figura 8

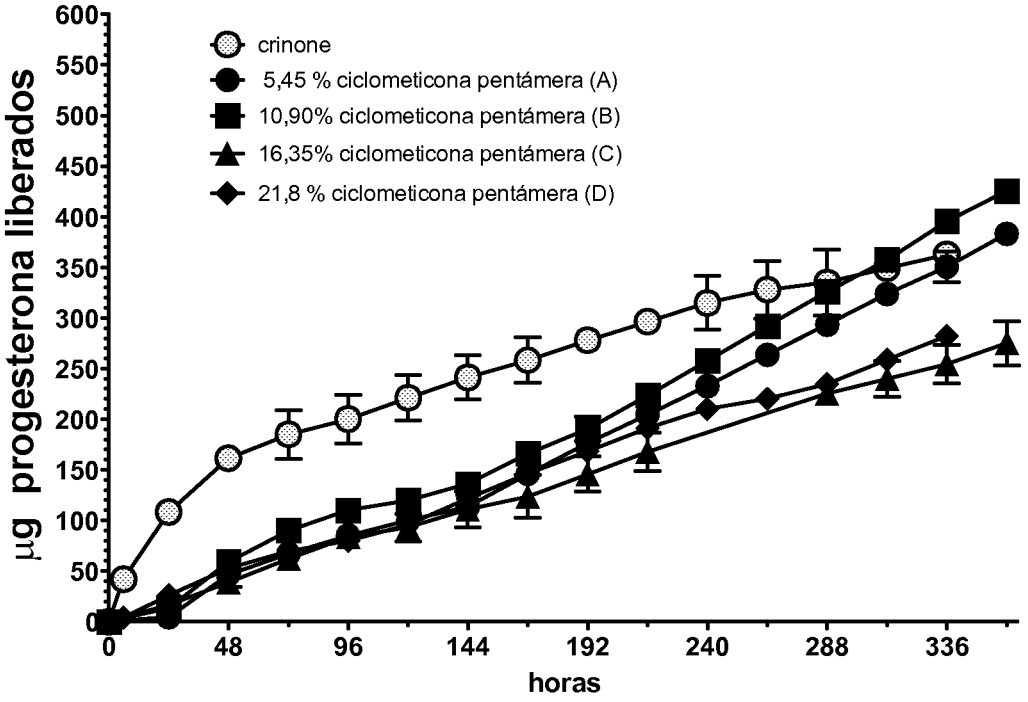

crinone
5,45 % ciclometicona pentámera (A)
10,90% ciclometicona pentámera (B)
16,35% ciclometicona pentámera (C)
21,8 % ciclometicona pentámera (D)
µg progesterona liberados
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
48
96
144
192
240
288
336
horas

Figura 9

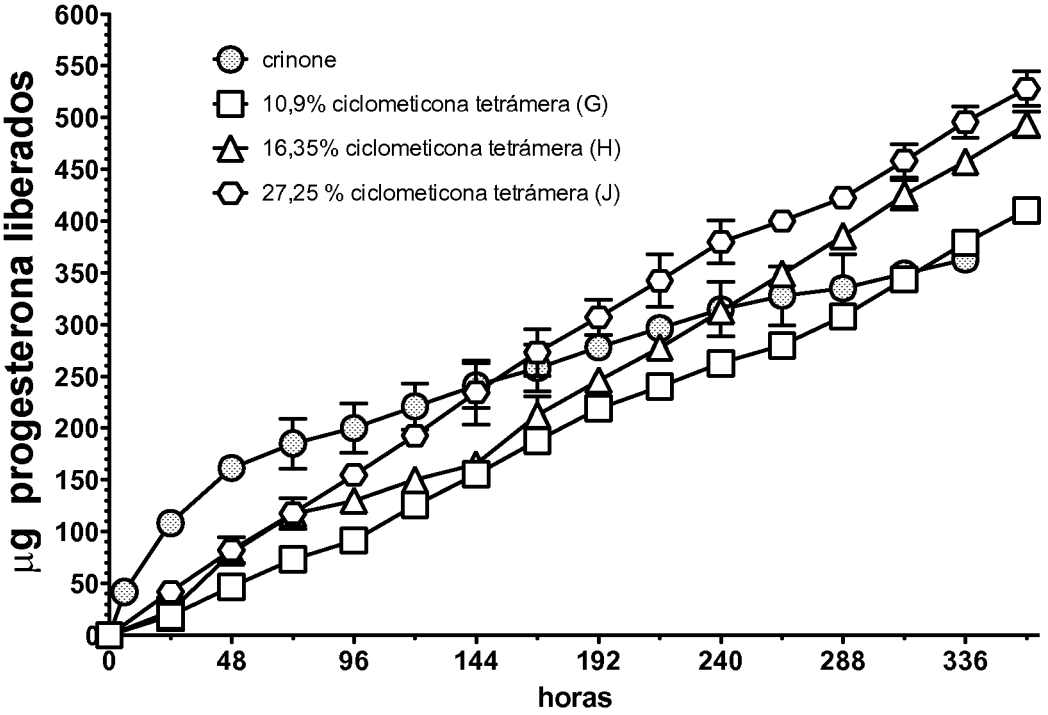
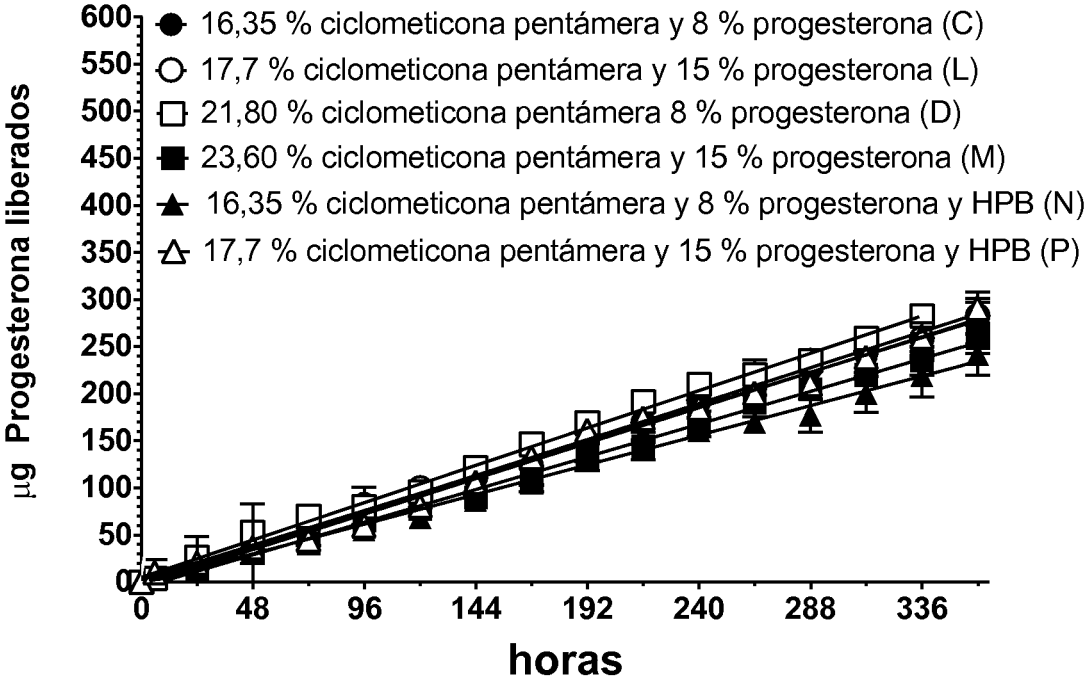

µg progesterona liberados
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
crinone
10,9% ciclometicona tetrámera (G)
16,35% ciclometicona tetrámera (H)
27,25 % ciclometicona tetrámera (J)
0
48
96
144
192
240
288
336
horas

Figura 10


16,35 % ciclometicona pentámera y 8 % progesterona (C)
17,7 % ciclometicona pentámera y 15 % progesterona (L)
21,80 % ciclometicona pentámera 8 % progesterona (D)
23,60 % ciclometicona pentámera y 15 % progesterona (M)
16,35 % ciclometicona pentámera y 8 % progesterona y HPB (N)
17,7 % ciclometicona pentámera y 15 % progesterona y HPB (P)
µg Progesterona liberados
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
48
96
144
192
240
288
336
horas

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201130133

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 02.02.2011

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	SUERO, E., RODRIGUEZ, M.I., PÉREZ, S. et al. Crema silicónica de Ketoconazol. Práctica farmacéutica. Colegio oficial de farmacéuticos de Madrid. 12.2010. Vol 20, páginas 12-14. ISSN: 1886-3132.	1-17,19,22-25, 28-30
X	ARCO J, ARRUZA MA, DIEGO M, et al. Formulación Magistral de Medicamentos. Colegio oficial de farmacéuticos de Bizkaia. 12.2004. Páginas 273-326.	1-16,22,23,28-30
X	FICHA TÉCNICA ABIL WE 09. FAGRON. 05.09.2006. [en línea], [recuperado el 08.06.2012] Recuperado de internet: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:XtU-nF9CyCkJ:www.fagron.es/ catalogue_items/1/download_file?file%3DFT32545-00_-_Abil_WE_09.pdf%26in%3Dprintable_ assets%252Fstore%252Fdocuments%252FFT%252F32%252F54%252F5-%252F00%252F+abil +we+o9+fagron&hl=es&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEESjhGECD_QFcwGm fMXMeL0nfkUm3thENfOEK3vOmmnUzQNEUBi0LPlhYMo4YnJHX5nTsQWt2MExb5lkzaa8ACdT WTQXcNCkEKZmRK9Zf4TxjaYIb1JlBTY22y1d97ixM7wWUOCJ&sig=AHIEtbQmu4X8tW8qEBgFkNjE_l-uMhiebQ>	1-15,28
X	KR 20030050531 A (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD [KR]) 25.06.2003, (resumen) Base de datos WPI. Thomson Scientific, Londres [en línea] [recuperado el 08.06.2012] Recuperado de: EPOQUE.	1-3,7,8
A	ES2300492 T3 (BIERSDORF AG.) 01.09.2004, todo el documento.	1-30
A	ETCHABERRY, F. Rosácea. El Farmacéutico (15.07.2007), Nº 372, todo el documento.	19

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	Examinador	Página
11.06.2012	A. Barrios de la Fuente	1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

B01F3/08 (2006.01)
A61K9/107 (2006.01)
A61K47/24 (2006.01)

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

B01F, A61K

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

INVENES,EPODOC, EMBASE, BIOSIS, NLP, XPESP, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.06.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	6, 13, 15, 18-21, 26, 27	**SI**
	Reivindicaciones	1-5, 7-12, 14, 16, 17, 22-25, 28-30	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	18, 20, 21, 26, 27	**SI**
	Reivindicaciones	1-17, 19, 22-25, 28-30	**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	SUERO, E., RODRIGUEZ, M.I., PÉREZ, S. et al. Crema silicónica de Ketoconazol. Práctica farmacéutica. Colegio oficial de farmacéuticos de Madrid. 12.2010. Vol 20, páginas 12-14. ISSN: 1886-3132.	12.2010
D02	ARCO J, ARRUZA MA, DIEGO M, et al. Formulación Magistral de Medicamentos. Colegio oficial de farmacéuticos de Bizkaia. 12.2004. Páginas 273-326.	12.2004
D03	FICHA TÉCNICA ABIL WE 09. FAGRON. 05.09.2006. [en línea], [recuperado el 08.06.2012] Recuperado de internet: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:XtU-nF9CyCkJ:www.fagron.es/ catalogue_items/1/download_file?file%3DFT32545-00_-_Abil_WE_09.pdf%26in%3Dprintable_ assets%252Fstore%252Fdocuments%252FFT%252F32%252F54%252F5-%252F00%252F+abil +we+o9+fagron&hl=es&gl=es&pid=bl&srcid=ADGEESjhGECD_QFcwGm fMXUMeL0nfkUm3thENfOEK3vOmmnUzQNEUBi0LPlhYMo4YnJHX5nTsQWt2MExb5lkzaa8ACdT WTQXcNCkEKZmRK9Zf4TxjaYIb1JlBTY22y1d97ixM7wWUOCJ&sig=AHIEtbQmu4X8tW8qEBgFkNjE_ l-uMhiebQ>	05.09.2006
D04	KR20030050531 A (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD [KR]) 25.06.2003, (resumen) Base de datos WPI. Thomson Scientific, Londres [en línea] [recuperado el 08.06.2012] Recuperado de: EPOQUE.	25.06.2003
D05	ES2300492 T3 (BIERSDORF AG.) 01.09.2004, todo el documento.	01.09.2004
D06	ETCHABERRY, F. Rosácea. El Farmacéutico (15.07.2007), Nº 372, todo el documento.	15.07.2007

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 tiene por objeto un sistema que comprende una fase continua o externa de derivados silicónicos en una proporción entre 4 y 28 % en peso, una fase interna acuosa en proporción entre el 65 al 95 % en peso y un emulsificante seleccionado entre componentes silicónicos que tienen un valor de HLB inferior a 10 y que se encuentra en una proporción entre el 1 y 7 % en peso (Véase reivindicaciones 1 a 21). Es también objeto de la presente solicitud la composición farmacéutica que comprende dicho sistema (Reivindicación 22), así como el uso de dicho sistema para la preparación de un medicamento (Reivindicaciones 23 a 27). Por último es también objeto de la presente solicitud el procedimiento de obtención de dicho sistema que comprende la dispersión de la fase silicónica y el emulsificante, la adición posterior de la fase acuosa y la homogeneización de la mezcla (Reivindicación 28 a 30).

El documento D01 divulga la composición de una crema silicónica de ketoconazol que comprende una emulsión de agua en silicona.

El documento D02 corresponde a un capítulo de un libro de formulación magistral, que se refiere concretamente a derivados silicónicos y emulsiones de agua en silicona (W/S).

El documento D03 corresponde a la ficha técnica de un producto de una casa comercial. Concretamente, es la ficha técnica de un emulsificante silicónico en el que se divulga un ejemplo de emulsión de agua en silicona que lo contiene.

El documento D04 corresponde a un resumen de una patente sobre composiciones cosméticas que contienen emulsiones de agua en silicona.

El documento D05 corresponde a un documento de patente que divulga diferentes ejemplos de emulsiones de agua en silicona. Entre estas se divulgan algunos ejemplos de emulsiones, que comprenden una fase externa de derivados silicónicos, una fase interna acuosa y emulsificantes. Concretamente (ejemplo 1, página 7), se divulgan emulsiones que comprenden diferentes derivados silicónicos que representan el 29% respecto al total de la composición, un emulsificante (laurildimeticona copoliol) que supone el 3% respecto al total de la composición y una fase interna acuosa.

El documento D06 corresponde a un artículo referente a una afección crónica de la piel (rosácea) en el que se divulgan distintas formulaciones para su tratamiento, entre ellas las que contienen metronidazol en una emulsión de agua en silicona . (Página 99)

NOVEDAD (Art. 6 Ley 11/86)

El documento D01 divulga una crema silicónica de ketoconazol (antifúngico). Dicha crema contiene una emulsión W/S que comprende; una fase externa de derivados silicónicos, una fase interna acuosa y un emulsificante. Concretamente comprende; ciclometicona tetrámera (15%), Base F-5 (5%, emulsificante mezcla de dimeticona copoliol, cetil-dimeticona copoliol y ciclometicona) , una fase acuosa que comprende agua (71.5 %), estabilizantes (Cloruro sódico, 0.5%) y agentes solubilizantes (glicerina, 3%). Para su procedimiento de elaboración se dispersa la fase silicónica, sobre esta se añade lentamente la fase acuosa y se homogeniza.

Por lo tanto sobre la base de lo divulgado en D01 se considera, que el objeto de las reivindicaciones 1-5, 7-12, 14,16, 17,22-25 y 28 no es nuevo en el sentido del art.6 de la Ley 11/86.

El documento D02 divulga diferentes composiciones, emulsiones W/S que comprenden; una fase externa de derivados silicónicos, una fase interna acuosa y un emulsificante. Se divulgan por ejemplo emulsiones W/S (ver apartado 4.3, página 299) que comprenden ciclometicona (10%), dimeticona copoliol (5-10%), y una fase acuosa (75-80 %) que comprende agua, estabilizantes (Cloruro sódico) y agentes solubilizantes (glicerina). Se divulga también el procedimiento para la elaboración estas emulsiones (página 300) que comprende; dispersar la fase silicónica y el emulsificante, adicionar la fase acuosa, y homogenerizar la mezcla. Se hace referencia también a la incorporación de principios activos a estas emulsiones, donde se señala que dependiendo de si estos son insolubles en agua o hidrosolubles, se incorporan a la fase silicónica o la fase acuosa.

Por tanto, sobre la base de lo divulgado en D02, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-5, 7-12, 14, 16, 22,23, 28-30 no es nuevo en el sentido del art.6 de la Ley 11/86.

El documento D03 divulga una emulsión W/S que comprende un 15 % de ciclometicona pentámera, un 5% de Abil WE 09, 72,2 % de agua, 3% de glicerol y 0.8 % de cloruro sódico. Para su elaboración se dispersa la fase silicónica, se añade la fase acuosa sobre la silicónica y se homogeniza.
Por tanto, sobre la base de lo divulgado en D03 se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-5, 7-12, 14 y 28 no es nuevo en el sentido del art.6 de la Ley 11/86.

El documento D04 divulga emulsiones W/S, que comprenden una fase externa de derivados silicónicos, una fase interna acuosa y un emulsificante. La fase silicónica comprende ciclometicona (10-35%) y otros derivados silicónicos formadores de película del 0.1 al 10%. El emulsificante se encuentra en una concentración entre 0.5-5% y se indica que este puede ser dimeticona copoliol entre otros.

Por tanto y sobre la base de lo divulgado en D04, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-3, 7 y 8 no es nuevo en el sentido del art.6 de la Ley 11/86.

ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8 Ley 11/86)

REIVINDICACION 6

Si bien ninguno de los documentos citados divulga el uso de dimeticona para preparar emulsiones W/S, se considera que el uso de dimeticona representa una alternativa conocida en el estado de la técnica. Por lo que se considera, que el objeto de la reivindicación 6 no implicaría actividad inventiva para un experto en la materia en el sentido del art. 8 de la Ley 11/86.

REIVINDICACIONES 13 Y 15.

El uso de polímeros hidrofílicos como agentes estabilizantes y el uso de agentes reguladores de pH es sobradamente conocido en el estado de la técnica en este contexto, por lo que se considera que el objeto de las reivindicaciones 13 y 15 no implicaría actividad inventiva para un experto en la materia en el sentido del art. 8 de la Ley 11/86.

REIVINDICACIÓN 19

Ninguno de los documentos citados divulga un sistema detallado que comprenda emulsiones de agua en silicona, metronidazol y que no incluyan aceites. Sin embargo, en D01 se divulga una emulsión W/S con Ketoconazol, otro agente antimicótico al igual que el metronidazol, con el que presenta cierta semejanza estructural. Teniendo en cuenta esto y que en D06 ya se divulgan distintas formulaciones para el tratamiento de la Rosacea, entre las que se encuentra una que comprenden metronidazol sobre una emulsión W/S (si bien no se detalla su composición exacta), un experto en la materia intentaría con unas probabilidades razonables de existo preparar una formulación como la divulgada en D01 que comprendiese metronidazol en lugar de ketoconazol. Por lo tanto, se considera que el objeto de la reivindicación 19 no implicaría actividad inventiva para un experto en la materia en el sentido del art. 8 de la Ley 11/86.

REIVINDICACIONES 18, 20, 21, 26, 27

Ninguno de los documentos citados divulga un sistema como el reivindicado en la reivindicación 1 o siguientes, que comprenda los principios activos incluidos en la reivindicaciones 18, 20 y 21.
De la misma forma ninguno de los documentos citados divulga el uso de los sistemas caracterizados en la reivindicación 1 o siguientes, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se administre por vía mucosa, y más concretamente vaginal. Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 18, 20, 21, 26 y 27 es nuevo, e implicaría actividad inventiva para un experto en la materia en el sentido del artículo 8 de la Ley de patentes 11/86.