

Doctor:
JOSÉ LUIS SALAZAR
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E.S.D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-110417- -00009-0000

Fecha: 2013-07-30 10:14:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 38

REFERENCIA: Expediente No. 10 110417 PATENTE DE INVENCION

ASUNTO: Respuesta a requerimiento Art. 45 DA 486/2000.

"NOVEDOSA FORMA FARMACEUTICA DE MELOXICAM"

1. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **7426**, en relación con Reivindicaciones relativas a un método de tratamiento, Uso o un segundo uso, Claridad de las reivindicaciones, Novedad y Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones en la descripción, en el capítulo reivindicatorio y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

2. MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Inicialmente me permito manifestar que la solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la invención, con el fin de superar las objeciones planteadas en el examen de patentabilidad:

- La reivindicación 1 se ha modificado de tal manera que el alcance de la invención queda significativamente restringido, dichas modificaciones incluyen:

- ☐ Se han restringido las proporciones de los componentes dentro de la composición de tal manera que se especifica que el principio activo meloxicam se encuentra entre el 0.5 y 2% en peso de la composición y el derivado de diacilglicerol de polietilenglicol se encuentra entre el 3 y 8% en peso de la composición en gel, además se incluyó dentro de la reivindicación, como componente esencial, una composición que comprende PPG-1 y Trideceth-6 la cual cumple la función de modificador reológico y mejorador del comportamiento de la formulación sobre la piel, permitiendo que el principio activo se disperse uniformemente en la formulación y sobre la piel.

- Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 3-6 con el fin de superar las objeciones del examinador en cuanto a materia no patentable.

- Las antiguas reivindicaciones 2 y 7 se han modificado para ajustarse a lo revelado en la descripción y corresponden a las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas.

Las anteriores modificaciones están soportadas en el primer párrafo de la descripción detallada de la invención y en el acápite modos de realización de la invención.

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio con base en los siguientes argumentos:

- El señor examinador afirma que la reivindicación 2 no es clara porque los derivados de diacilglicerol polientilenglicol PEG-12 gliceril distearato, PEG-12 glicerol diolato (GDO), PEG-12 glicerol dimiristato no se encuentran sustentados en la descripción.

Frente a este particular me permito aclarar que se ha modificado el capítulo descriptivo con el fin de incluir los derivados de diacilglicerol de polietilenglicol PEG-12 gliceril distearato, PEG-12- gliceril diolato (GDO) y PEG-12 glicerol dimiristato, los cuales por un error involuntario no fueron incluidos dentro del capítulo descriptivo. Esta modificación no supone ampliación de la materia porque el capítulo descriptivo inicialmente presentado señala lo siguiente en el acápite de descripción detallada de la invención: "En particular, la presente invención se refiere a formulaciones semisólidas liposomales que comprenden compuestos PEG-diacilglicerol y Meloxicam que son adecuadas para su aplicación por vía dérmica", *adicionalmente la reivindicación 2 inicialmente presentada fue radicada en la misma fecha que el capítulo descriptivo y contemplaba la posibilidad de que el derivado de diacilglicerol de polietilenglicol fuera alguno de PEG-12 gliceril distearato, PEG-12- gliceril diolato (GDO) y PEG-12 glicerol dimiristato, por lo tanto la modificación no amplía el alcance de la protección solicitada inicialmente. Adicionalmente, la solicitante no considera que se deba restringir más el alcance de la solicitud, esto teniendo en cuenta que algunos de los derivados de diacilglicerol PEG pueden ser intercambiables, y al restringir la invención a sólo alguno de estos no se estaría protegiendo adecuadamente la invención frente a posibles infractores.*

- El señor examinador afirma que la reivindicación 3 no es clara porque se refiere a un resultado a alcanzar.

Frente a este particular me permito aclarar que la reivindicación 3 fue eliminada del pliego reivindicatorio.

- El señor examinador afirma que la reivindicación 7 no es clara porque los compuestos polisorbato 80, ácido clorhídrico, sabor a menta, benzoato de sodio y sabor a cereza no se encuentran sustentados en la descripción.

Frente a este particular me permito aclarar que la reivindicación 7 ha sido modificada de tal forma que los compuestos no soportados en la descripción han sido eliminados de la reivindicación, de tal manera que la nueva reivindicación 3 se encuentra totalmente soportada en la descripción. Por lo anterior, solicito amablemente sea retirada la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

4. NOVEDAD DE LA SOLICITUD.

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 7 de la presente invención carece de novedad frente a las enseñanzas de los documentos: **US2004180066 (D1) y WO2006119498 (D2) en forma independiente.**

En respuesta a lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión es novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

4.1 Consideraciones acerca de la solicitud de patente en cuestión.

La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger una composición farmacéutica en gel de Meloxicam que se caracteriza por contener al menos un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol (descripción detallada de la invención, primer párrafo y reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio original) como potenciador de la absorción y una composición que comprende PPG-1 trideceth-6 como modificador reológico y promotor de las buenas características de propagación.

El meloxicam es conocido desde hace muchos años como antirreumático, antiflogístico y analgésico no esteroideo, sin embargo, a pesar de su alta eficacia y su efecto de larga duración, su uso oral está fuertemente limitado debido a los graves efectos secundarios que ocasiona, como por ejemplo hemorragias gastrointestinales y disfunciones cardíacas y renales. Este problema es solucionado por la presente invención la cual presenta una novedosa, estable y sorprendentemente efectiva composición de meloxicam en gel para aplicación tópica, la cual presenta una excelente absorción y permite minimizar los efectos adversos ocasionados por la administración oral de este principio activo.

La excelente absorción del principio activo meloxicam en la formulación de la presente invención es debida a la formulación desarrollada de forma inventiva mediante el uso de derivados de diacilglicerol de PEG-12 los cuales permiten potenciar la absorción del principio activo y mediante el uso de una composición que comprende PPG-1 trideceth-6 como modificador reológico y promotor de las buenas características de propagación. La absorción mejorada del meloxicam en la formulación de la presente solicitud es un logro importante teniendo en cuenta que el meloxicam debido a su baja solubilidad en agua presenta una efectividad limitada cuando es formulado en composiciones tópicas a causa de su inhabilidad para permear la piel, sin embargo uno de los logros más importantes de la formulación es su buena estabilidad, ya que en el estado de la técnica se conocían previamente formulaciones de meloxicam en gel que presentaban una absorción adecuada (usando derivados de pirrolidona como potenciadores de absorción) pero las cuales son inestables y no permiten su aplicación en un medicamento a comercializar.

4.2 Consideraciones acerca del documento D1.

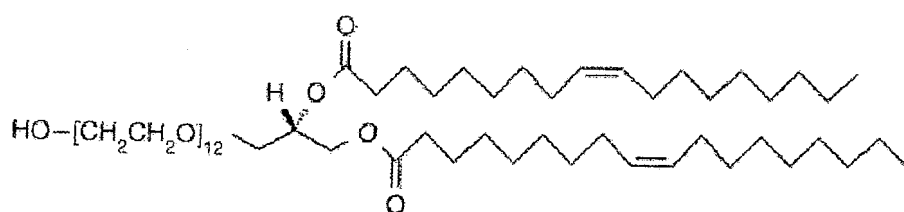
El documento D1 hace referencia a formulaciones tópicas que contienen un AINE, las cuales son particularmente útiles para aliviar el dolor/inflamación asociados con el virus del herpes.

El documento D1 no anula la novedad de la presente invención teniendo en cuenta que las formulaciones que revela no comprenden todas las características técnicas de la composición de la presente invención.

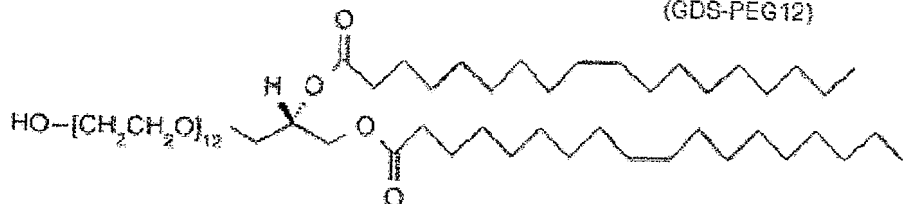
En primer lugar cabe decir que la anterioridad en ninguno de sus ejemplos presenta una formulación que comprenda meloxicam. El ejemplo número 5 referenciado por el señor examinador es un ungüento que comprende diclofenaco.

Por otro lado el documento D1 falla en mencionar específicamente un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol como los de la presente invención. El examinador establece que el ejemplo 5 presenta un derivado de PEG, sin embargo, cabe recordar que para anular el requisito de novedad según lo establecido en la guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, la invención reivindicada debe ser idéntica a lo revelado en el estado de la técnica (numeral 2.12), y es de tener en cuenta que los compuestos PEG-540 y PEG-3350, incluidos en la composición de la anterioridad, son diferentes a los derivados de diacilglicerol de polietilenglicol presentes en la composición de la presente invención, tal como se presenta a continuación:

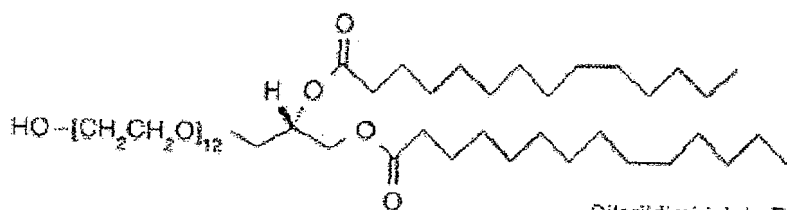
El polietilenglicol se representa por la fórmula $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ donde m representa el número promedio de grupos oxietileno.



Glyceryl Dioleate-PEG12
(GDO-PEG12)



Glicerildisterarato-PEG12
(GDS-PEG12)



Glicerildimiristato-PEG12
(GDM-PEG12)

Tal como se evidencia en la monografía del libro "Handbook of Pharmaceutical excipients 6th edition" página 517 (anexo 1), y en el artículo "Safety assesment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products" los compuestos PEG-540 y PEG-3350 no se encuentran esterificados con dos cadenas de ácidos grasos como las de los compuestos incluidos en la presente invención y por lo tanto la composición revelada en el documento D1 no es idéntica a la reclamada en la presente solicitud. Por otro lado, el documento D1 en ningún acápite de la descripción menciona el uso de derivados de diacilglicerol de polietilenglicol los cuales son una característica esencial de la composición de la presente solicitud porque los liposomas formados con derivados de diacilglicerol polietilenglicol son más estables y potencian la absorción del meloxicam en las composiciones semisólidas de la invención.

Adicionalmente, es de destacar que la formulación del ejemplo 5 no es una formulación en gel como la de la presente invención, sino, un ungüento.

La nueva reivindicación 1 establece que la composición en gel además comprende entre 0,2% y 1% de una composición que comprende PPG-1 Trideceth-6, la cual no está presente en la composición del ejemplo 5 de la anterioridad, ni es sugerida en ningún acápite del documento D1. Además, la anterioridad tampoco menciona que el derivado de diacilglicerol de polietilenglicol se encuentre en un rango entre 3% y 8%, ni que la composición que comprende PPG-1 trideceth-6 deba estar en una proporción de entre 0,2% y 1%. Por lo tanto el documento D1 no anula la novedad de la presente solicitud al no revelar todas las características técnicas esenciales de la invención tal como se presenta a continuación:

10-110417	Documento D1
Composición farmacéutica en gel	Ungüento (Ejemplo 5)
0,5% a 2% de meloxicam	El ejemplo 5 comprende diclofenaco. La solicitud establece que se puede usar cualquier AINE dentro de los que menciona el meloxicam, pero <u>no presenta ninguna composición que lo contenga.</u>
3% a 8% de un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol	No lo menciona. (El ejemplo 5 comprende PEG-540 y PEG-3350 los cuales no son derivados de diacilglicerol de polietilenglicol).
70% a 80% de agua	Presenta varias composiciones con contenidos de agua diferentes. Las composiciones en gel (Ejs. 1, 2, 7, 9 y 10) presentan un contenido de agua menor a 70%.
0,2% a 1% de una composición que comprende PPG-1 trideceth-6	No lo menciona.

4.3 Consideraciones acerca del documento D2.

El documento D2 hace referencia a composiciones farmacéuticas con solubilidad en agua mejorada por la liberación sincronizada de un solubilizante. Más específicamente, revela composiciones farmacéuticas de fármacos como cilostazol y carvedilol donde la solubilidad acuosa de los fármacos es mejorada por la liberación sincronizada de un solubilizante.

El documento D2 establece que las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación oral pueden ser administradas en formas de dosificación de liberación modificada (Pág. 2; líneas 5 y 6), el documento D2 se refiere principalmente a composiciones que serán administradas por vía oral a diferencia de la composición revelada en la presente solicitud cuya administración es tópica. El documento D2 menciona (Pág. 19, líneas 25-33) que las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, pellets, cápsulas, cápsulas con contenido líquido, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, sprays, o cualquier otra forma adecuada para el uso, y en la Pág. 20 líneas 13 y 14 señala que para su administración tópica un fármaco puede ser formulado como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones, etc., sin embargo no enseña una forma para desarrollar alguna formulación que se pueda administrar por una vía diferente a la vía oral (Ejemplos 1-17), ni mucho menos presenta un ejemplo que presente todas las características esenciales de la invención tal como un derivado de diacilglicerol de PEG y una composición que comprenda PPG-1 Trideceth-6.

El documento D2 no anula la novedad de la presente solicitud porque la composición de la presente solicitud no es una composición de liberación modificada, sino un gel para aplicación tópica el cual permite una absorción mejorada del principio activo reduciendo los efectos adversos causados por las formulaciones para administración oral y el cual presenta una estabilidad adecuada para su comercialización como medicamento.

Por otro lado, la anterioridad no menciona ningún derivado de **diacilglicerol** de PEG. El señor examinador menciona PEG-12 gliceril aciloxi-estearato, PEG-12 laureato y PEG-12 oleato los cuales no son derivados de diacilglicerol polietilenglicol tal como se muestra a continuación:

El Polietilenglicol-12 gliceril aciloxi-estearato no presenta dentro de su estructura dos cadenas de ácidos grasos esterificados con el PEG a través de glicerol, comprende solamente una cadena de ácido esteárico el cual se encuentra sustituido.

El PEG-12 laureato y el PEG-12 oleato comprenden una sola cadena de ácido graso y no presentan glicerol dentro de su estructura.

Finalmente, cabe agregar que la anterioridad D2 no menciona, ni incluye en ninguno de sus ejemplos una composición que comprenda PPG-1 Trideceth-6, por lo cual dicho documento no anula la novedad de la presente solicitud teniendo en cuenta que las formulaciones que revela no comprenden todas las características técnicas de la composición de la presente invención. El documento del estado de la técnica no establece que el derivado de diacilglicerol polietilenglicol debe estar en un rango entre el 3% y el 8% y que la composición que comprende PPG-1 trideceth-6 se encuentre entre el 0,2% y el 1%.

El examinador se limita a nombrar características aisladas dentro de la anterioridad, como si de una colcha de retazos se tratara, pero falla en demostrar que el documento D2 afecta la novedad de la

invención al presentar una composición real, desarrollada que comprenda cada una de las características técnicas reclamadas en la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio tal como se muestra a continuación:

10-110417	Documento D2
Composición farmacéutica en gel	Composiciones de administración oral (Ejs. 1 a 17)
0,5% a 2% de meloxicam	El documento está dirigido a composiciones de cilostazol y carvedilol. Menciona que el meloxicam se puede ver beneficiado por un sistema en el cual haya una liberación sincronizada con el solubilizante, pero no presenta ninguna composición que lo contenga.
3% a 8% de un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol	No lo menciona. (En la Pág. 12 líneas 4 y 5 mencionadas por el examinador, se presentan otros derivados de PEG).
70% a 80% de agua	No especifica un contenido de agua.
0,2% a 1% de una composición que comprende PPG-1 trideceth-6	No lo menciona.

5. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 y 2 de la presente invención carecen de nivel inventivo frente a las enseñanzas combinadas de los documentos: **US2004180066 (D1) y WO02087543 (D3) ó WO2006119498 (D2) y WO02087543 (D3).**

En respuesta a lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión es inventivo frente a las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos (D1 y D3) y los documentos (D2 y D3), atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

5.1 Consideraciones acerca del documento D1.

El documento D1 hace referencia a formulaciones tópicas que contienen un AINE, las cuales son particularmente útiles para aliviar el dolor e inflamación asociados con el virus del herpes. En su pliego reivindicatorio la solicitud reclama cualquier composición tópica que comprenda un AINE para usar en el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con infección causada por el virus del herpes, sin que se caracterice adecuadamente las composiciones reclamadas, es decir el objeto del documento D1 es proteger el uso de AINES en cualquier formulación tópica en el tratamiento de infecciones causadas por el virus del herpes y en ningún momento el problema a resolver por dicha solicitud tiene que ver con mejorar la absorción de meloxicam en las composiciones de uso tópico.

En el párrafo [0038] la solicitud D1 se refiere a formulaciones en gel y señala que estas comprenden cualquier agente formador de gel dentro de los cuales menciona el carbopol, y adicionalmente establece que la formulación en gel puede comprender agentes auxiliares, comúnmente usados en este tipo de formulaciones, tales como preservativos, antioxidantes, estabilizantes, colorantes y perfumes.

Adicionalmente, la anterioridad presenta 14 ejemplos de los cuales 5 se refieren a formulaciones en gel (Ejs. 1, 2, 7, 9 y 10), donde como es de notar los 5 ejemplos comprenden los mismos ingredientes (AINE, L-mentol, PPG, TEA, carbopol, alcohol isopropílico y agua) en diferentes proporciones y se preparan usando el mismo método (el cual es diferente al de la presente solicitud), es decir el documento D1 no motivaría a ninguna persona de nivel medio versada en la materia a diseñar composiciones con componentes diferentes a los mencionados en los ejemplos y agentes diferentes a agentes preservantes, antioxidantes, estabilizantes, colorantes y perfumes.

5.2 Diferencias entre la solicitud en cuestión y el documento D1.

En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería obvio derivar las composiciones descritas en la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D1, toda vez que las diferencias se limitan a que la composición de la invención comprende uno o más lípidos pegilados tales como PEG-12 gliceril distearato, PEG-12 gliceril diolato y PEG-12 gliceril dimiristato.

Sin embargo, con referencia a dicho argumento me permito resaltar que existen diferencias significativas entre las composiciones reveladas en el documento citado y aquellas que son reclamadas por la solicitud en estudio.

En primer lugar, el documento D1 no sugiere en ningún momento el uso de compuestos derivados de diacilglicerol de polietilenglicol los cuales son parte esencial de la presente invención, puesto que estos compuestos **potencian la absorción del principio activo meloxicam** en las composiciones en gel para aplicación tópica de la invención y además le proveen una estabilidad adecuada.

Adicionalmente, una persona de nivel medio versada en la materia en base a lo revelado en el documento D1 se alejaría completamente de las composiciones de la presente solicitud porque **ninguna** de las composiciones **en gel** reveladas en dicha anterioridad **comprende algún derivado de diacilglicerol de polietilenglicol, ni siquiera PEG**. La anterioridad citada, se limita a presentar ejemplos de cómo preparar un gel con componentes básicos, donde no se encuentra ningún potenciador de la absorción y los cuales por lo tanto no presentarán las características de buena absorción que presentan las composiciones reclamadas.

Por otro lado, la presente solicitud dentro de sus características esenciales incluye una composición que contiene PPG-1 trideceth-6 (tridecil-polioxipropilen, polioxietilen éter), la cual actúa como modificador reológico de la composición, agente gelificante y promotor de las buenas características de propagación de la misma logrando de este modo mejorar el comportamiento de la formulación sobre la piel, permitiendo que el principio activo se disperse uniformemente sobre la misma. Sin embargo, las composiciones de la anterioridad no comprenden, ni sugieren el uso de algún agente que cumpla estas funciones y el cual es esencial para lograr los objetivos de la invención.

Debido a lo anterior, las enseñanzas del documento D1 no conducirían a una persona normalmente versada en la materia a incorporar dentro de las formulaciones de los ejemplos 1, 2, 7, 9 y 10, un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol, ni mucho menos una composición que comprenda PPG-1 trideceth-6 y por lo tanto la invención objeto de la presente solicitud no se puede derivar de manera obvia de lo revelado en el documento D1.

5.3 Consideraciones acerca del documento D3.

El documento D3 hace referencia a formulaciones de nifedipino, dextrometorfano, y danazol que son compatibles con cápsulas de gelatina blandas y cápsulas de gelatina duras de dos piezas, capaces de tolerar líquido en su interior. Las formulaciones del documento D3 son formulaciones de liberación sostenida que permiten su administración en una sola dosis diaria. El documento D3 menciona que se ha descubierto que lípidos específicos dentro de la formulación (seleccionados entre PEG-12 gliceril dioleato y PEG-12 gliceril dimiristato) pueden formar espontáneamente liposomas multilamelares tras la introducción de la formulación a un ambiente acuoso.

De lo anterior es claro que el problema técnico que intenta solucionar el documento D3 es totalmente diferente al de la presente solicitud, ya que dicho documento busca específicamente lograr composiciones de liberación sostenida principalmente **para administración oral de nifedipino, dextrometorfano y danazol**. En las formulaciones de dicha anterioridad se usan derivados de diacilglicerol polietilenglicol, con el fin de encapsular los activos en los liposomas formados, que estos sean compatibles con las cápsulas de gelatina al contener un bajo contenido de agua, y mejorar la absorción **gastrointestinal** de los principio activos por medio del uso de liposomas, lo cual es muy

diferente al objetivo de la invención que busca precisamente evitar la administración oral del meloxicam debido a los efectos adversos gastrointestinales que ocasiona.

Dentro de las composiciones de la invención se usan grandes cantidades de agua, y un derivado de diacilglicerol polietilenglicol se usa como uno de los componentes que permiten potenciar la absorción del meloxicam, sin ser este el único ingrediente que permite conseguir el objetivo de mejorar la absorción tópica del mismo. Es claro que el documento D3 no motivaría a una persona normalmente versada en la materia a obtener las composiciones de la invención porque sus objetivos son completamente diferentes y porque además los componentes de la presente invención no son los mismos, coinciden en el uso de derivados de diacilglicerol de polietilenglicol, **sin embargo, ese único componente que coincide, en la presente solicitud se usa en una proporción mucho menor.**

5.4 Diferencias entre la solicitud en cuestión y el documento D3.

En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería obvio derivar las composiciones descritas en la presente invención a partir de las enseñanzas del documento D3.

Sin embargo, con referencia a dicho argumento me permito resaltar que existen diferencias significativas entre las composiciones reveladas en el documento citado y aquellas que son reclamadas por la solicitud en estudio.

En primer lugar, el documento D3 no enseña cómo resolver el problema técnico de la administración oral del meloxicam, principalmente, porque dicha anterioridad está dirigida a composiciones de nifedipino, dextrometorfano y danazol, y no hace referencia a ningún AINE. El objetivo del documento D3 son composiciones de liberación sostenida principalmente para administración **oral** que sean compatibles con cápsulas de gelatina y no obtener composiciones **tópicas** de meloxicam con absorción mejorada del mismo.

El documento D3 señala que los liposomas se han usado en sistemas de liberación para administración tópica, intravenosa, inter-oral y subcutánea, sin embargo, las composiciones de la anterioridad son pre-liposomas destinados a usarse en cavidades donde el contenido de agua sea alto de modo que se puedan formar los liposomas luego de su administración. De forma diferente, en las composiciones de la presente solicitud los liposomas se forman durante el proceso de preparación.

Por otro lado, la anterioridad menciona que los liposomas formados son introducidos dentro de cápsulas de gelatina para mejorar su estabilidad (Párr. [0020]), a diferencia de las composiciones de la presente solicitud las cuales no requieren ser introducidas dentro de cápsulas para presentar una estabilidad adecuada. Como se mencionó en la descripción detallada de la invención, el objetivo de la presente invención es preparar una formulación farmacéutica para uso tópico que contenga meloxicam,

que no presente los efectos secundarios gastrointestinales, cardiacos y renales, que garantice una buena biodisponibilidad tras su uso externo y una concentración terapéutica eficaz en la zona objeto, que ofrezca una buena estabilidad durante un largo periodo de tiempo y que sea apta para su uso externo sobre la piel, dichos objetivos fueron alcanzados con las composiciones de la invención.

Por otro lado, a pesar que en las composiciones divulgadas en la anterioridad se usen derivados de diacilglicerol de polietilenglicol, la proporción en la cual se usan es mucho mayor (50%-95%, más frecuentemente entre 80% y 95% (Pág. 6 líneas 6 y 7; reivindicaciones 10 y 11)) a la proporción en la cual están presentes en las composiciones de la presente solicitud (3% y 8%), por lo cual si los inventores de la presente solicitud hubieran basado su desarrollo en el documento D3, hubieran usado una cantidad mucho mayor de estos compuestos. Otra diferencia, radica en el hecho de que las composiciones de la anterioridad comprenden un bajo contenido de agua entre 0,5% y 10% p/p o algunas veces 5% (Pág. 6, líneas 18 y 19), mientras que en las composiciones de la invención el contenido de agua se encuentra entre 70 y 80%. ¿Cómo podría llegar una persona de nivel medio versada en la materia a un gel acuoso a partir de una anterioridad cuyo contenido de agua es por lo menos 7 veces menor?

Adicionalmente, a diferencia de las composiciones de la anterioridad, las composiciones de la presente solicitud no comprenden colesterol y/o vitamina E como todas las composiciones reveladas en el documento D3 y los cuales comúnmente son usados para estabilizar las composiciones que contienen lípidos pegilados (ver ejemplos 1 a 8).

Es de resaltar que un componente esencial adicional de la composición reclamada corresponde a una composición que comprende PPG-1 trideceth 6, la cual actúa promoviendo las características de propagación del principio activo y como modificador reológico, actuando de esta manera junto con el derivado de diacilglicerol de polietilenglicol para conseguir el objetivo de mejorar la absorción del meloxicam en la formulación en gel de la presente solicitud y el cual no es mencionado, ni sugerido en las composiciones de la anterioridad.

Finalmente, en ningún aparte del documento D3 existe sugerencia o motivación para la persona normalmente versada en la materia que la conduzca a incorporar los pre-liposomas divulgados en dicho documento dentro de una formulación en gel que además comprende componentes que no son mencionados en la anterioridad.

5.5 Consideraciones acerca de la combinación de los documentos D1 y D3

El señor examinador asegura que la persona de oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el sistema liposomal compuesto por PEG-12 gliceril diolato y PEG-12 gliceril dimiristato conocido en el documento D3 en la composición farmacéutica en gel que comprende meloxicam divulgada en el documento D1 y que por lo tanto se considera obvia.

Respetuosamente disentimos de las afirmaciones del señor examinador, teniendo en cuenta que ninguno de los documentos citados, ni solos, ni en combinación, revelan todas las características técnicas de la composición de la presente solicitud. Vale la pena recordar, que las características de penetración mejorada del meloxicam logradas con la invención se deben no solamente al uso de un componente, sino en general a la combinación inventiva de varios componentes de la formulación que son consecuencia del esfuerzo de los inventores.

El señor examinador ubica dentro de diferentes documentos del estado de la técnica algunas de las características esenciales de la presente invención, sin que estos documentos sugieran realmente la manera de llevar a cabo la composición reclamada. Este tipo de estudio se denomina análisis en retrospectiva, ex post-facto o hindsight, el cual no es adecuado porque el examinador no tiene en cuenta el trabajo realizado por los inventores al momento de desarrollar la formulación y se dedica a unir partes de diferentes documentos como si de una colcha de retazos se tratara con el fin de ubicar las características de la invención de la que ya tiene conocimiento y de este modo afectar su nivel inventivo. Este tipo de análisis se evidencia porque el documento D3 en el cual se basa el examinador para establecer la falta de nivel inventivo de la solicitud, no revela composiciones como las de la presente solicitud, sino que revela composiciones en cápsula en las cuales el derivado de diacilglicerol de polietilenglicol se encuentra en una proporción que es al menos seis veces mayor a la usada en la presente solicitud y donde el problema técnico se basa en obtener composiciones de liberación sostenida de ingredientes activos diferentes. Cabe señalar, que el hecho de que ya se conocieran los derivados de diacilglicerol polietilenglicol no significa que los inventores no llegaran a una solución inventiva al problema técnico planteado porque si no se pudieran usar componentes ya conocidos entonces ninguna composición resultaría inventiva.

El nivel inventivo de la presente solicitud radica en el hecho de que las composiciones obtenidas presentan una absorción mejorada del meloxicam para uso tópico, garantizando una concentración terapéutica eficaz en el sitio de aplicación y reduciendo los efectos adversos gastrointestinales, renales y cardiacos producidos por la administración oral del compuesto y las cuales presentan buena estabilidad durante un largo periodo de tiempo. Para lograr esto, la composición reclamada comprende un compuesto potenciador de la absorción, el cual es un derivado de diacilglicerol de PEG y una composición que comprende PPG-1 Trideceth-6 como modificador reológico, el cual proporciona al preparado una adecuada extensibilidad y adaptabilidad a la superficie y cavidades cutáneas. La reología de la composición constituye un factor clave en el comportamiento de la formulación ya que las características organolépticas y reológicas idóneas para la administración tópica (extensibilidad y textura adecuadas), además permiten la máxima velocidad de liberación del principio activo y de este modo no constituyen un factor limitativo de la posterior absorción transdérmica. Por lo tanto, además de optimizar el vehículo de aplicación tópica de forma que se maximice la biodisponibilidad del fármaco, es también importante asegurar que la preparación sea estéticamente aceptable para el paciente, fácil de usar y **que se adhiera al área deseada el tiempo requerido.**

Sin embargo, ninguna de las composiciones de los documentos D1 y D3 trasladados por el señor examinador sugiere el uso de agentes que modifiquen el comportamiento reológico de la formulación y mucho menos agentes con las características de las composiciones que comprenden PPG-1 Trideceth-6 usadas en la presente solicitud.

Finalmente, el documento D3 principalmente hace referencia a composiciones orales para absorción en el tracto gastrointestinal y cualquier persona medianamente versada en la materia sabría que las consideraciones a tener en cuenta para las formulaciones orales son muy diferentes a aquellas a tener en cuenta para las composiciones que serán aplicadas sobre la piel.

Desde el punto de vista anatómico la piel humana puede ser descrita como un órgano estratificado con tres capas diferentes: la epidermis, la dermis y la capa adiposa subcutánea.

La epidermis, que es la capa más externa de la piel, consiste en células epiteliales pavimentosas estratificadas. En la superficie de la piel hay restos aplanados y queratinizados de estas células epidérmicas que se dividen activamente y estos restos se acumulan en la forma de una lámina relativamente delgada (alrededor de 10µm de espesor) denominada estrato córneo. El estrato córneo funciona como una barrera física y protectora, es sólo levemente permeable al agua y retarda la pérdida de agua por parte de los tejidos subyacentes, minimiza la penetración de la luz ultravioleta y limita la entrada de microorganismo, medicamentos y sustancias tóxicas del exterior.

El señor examinador no puede establecer que por el hecho que el documento D3 señale que las composiciones allí reveladas pueden ser usadas en sistemas de liberación para administración tópica, una persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada a incluir los derivados de diacilglicerol polietilenglicol en composiciones de meloxicam en gel, porque el documento D3 no señala que estos derivados de polietilenglicol se puedan usar con meloxicam y como es ampliamente conocido en el área técnica y como es señalado en Reminton Farmacia 20ª edición: "Para una molécula específica, la predecibilidad de variaciones regionales en la permeabilidad de la piel sigue siendo imposible para los investigadores. Esto seguirá siendo así mientras los modelos dermatofarmacocinéticos no reflejen adecuadamente la anisotropía de la composición y la estructura de la piel, sus interacciones con el medicamento y el vehículo y los parámetros fisiológicos que afectan la transferencia" (Pág. 973, col. De la izquierda, segundo párrafo).

Adicionalmente, el mismo libro señala que: "La hidrosolubilidad de los vehículos de polietilenglicol no asegura la disponibilidad de las drogas contenidas en el vehículo. Como el estrato córneo hidratado es un factor importante en la penetración de las drogas, el uso de vehículos de polietilenglicol, anhidros y no oclusivos, en realidad puede obstaculizar la absorción percutánea a causa de la deshidratación del estrato córneo" (Pág. 984, Col. De la izquierda, Párr. 6).

Por lo tanto, no se trata simplemente de establecer que por el hecho de que el algún documento del estado de la técnica se hayan usado los derivados de diacilglicerol de polietilenglicol una persona normalmente versada en la materia llegaría a la composición de la invención, porque el inventor antes de seleccionar un vehículo adecuado para una formulación de aplicación en la piel debe verificar la estabilidad del principio activo en la formulación y su capacidad de transportar dicho principio activo a través de la piel.

A este respecto el libro Farmacia Remington establece: "En la formulación de un vehículo para aplicación tópica de drogas deben considerarse varios factores. La estabilidad de la droga, el uso específico del producto, el sitio de aplicación y el tipo de producto deben ser combinados en una forma farmacéutica que libere fácilmente la droga cuando sea puesta en contacto con la piel. Además, **las características de liberación del vehículo dependen de las propiedades fisicoquímicas de la droga específica que se va a aplicar en la piel.** Un vehículo optimizado para administrar hidrocortisona puede ser bastante inapropiado para administrar un esteroide diferente" (Pág. 975, Col. De la derecha, Párr. 3) (La negrilla es mía).

"(...) el efecto predominante de estos potenciadores sobre el estrato córneo consiste en aumentar su grado de hidratación o bien en aumentar su grado de hidratación o bien en interrumpir su matriz lipoproteica. En cualquiera de los casos, el resultado neto es una disminución de la resistencia a la difusión de la penetración. (El que elabora la fórmula debe advertir que la inclusión de un potenciador de la penetración en una fórmula tópica exige realizar pruebas y evaluaciones adicionales para asegurar la ausencia de efectos adversos relacionados con el potenciador) (Pág. 977, col. De la izquierda segundo párrafo).

Por lo tanto como ya se ha mencionado varias veces, los documentos D1 y D3 ya sea en forma independiente o en forma combinada no pueden afectar el nivel inventivo de la presente solicitud porque no mencionan, ni sugieren todas las características técnicas de la invención y por lo tanto no motivarían de ninguna manera a una persona de nivel medio versada en la materia a obtenerla.

5.6 Consideraciones acerca del documento D2.

El documento D2 se refiere a composiciones para administración oral de fármacos como el cilostazol y el carvedilol, con solubilidad acuosa limitada. Este señala que las composiciones se pueden administrar con o sin alimentos, lo que ratifica que dicha anterioridad se dirige a formulaciones para administración oral que comprenden un fármaco, un solubilizante y un modulador de la liberación, donde la liberación del fármaco y el solubilizante son sincronizadas (Pág. 2, líneas 13-24), además, todos los ejemplos y figuras de la anterioridad se refieren a composiciones orales.

El documento D2 establece que la liberación del fármaco y el solubilizante es sincronizada **cuando la liberación ocurre sobre un periodo de tiempo extendido** y la solubilidad acuosa del fármaco en el medio de disolución es mejorada o elevada en más del 25% de la solubilidad intrínseca del mismo.

Teniendo en cuenta que la composición de la invención no se refiere a una composición oral de liberación extendida y que el problema técnico de la presente solicitud es precisamente evitar los efectos adversos de la administración oral del meloxicam, será evidente para el señor examinador que el documento D2 desalentaría a la persona de nivel medio versada en la materia a basarse en los conocimientos divulgados en dicha anterioridad. No es suficiente con que un documento mencione algunas de las características de la invención para que este pueda afectar el nivel inventivo, también es necesario que haya sugerencia o motivación en el mismo para que la persona versada en la materia lo use como base para su desarrollo. Teniendo en cuenta lo dicho anteriormente, es claro que la invención reclamada no resulta obvia, ni mucho menos evidente a partir de la información de la anterioridad D2.

El señor examinador establece que el documento D2 menciona los compuestos PEG-12 gliceril aciloxystearato, PEG-12 laureato y PEG-12 oleato, sin embargo, dicho documento no hace referencia específica a compuestos derivados de **diacilglicerol** de PEG, es decir compuestos que comprendan dos cadenas de ácidos grasos esterificada mediante el glicerol con el PEG. Además, el documento D2 menciona una gran cantidad de posibles solubilizantes, por lo cual cabe preguntarse: ¿Cómo una persona de nivel medio seleccionaría específicamente derivados de diacilglicerol de polietilenglicol sin la debida experimentación, más aún, cuando estos compuestos no son específicamente mencionados en la anterioridad.

El documento menciona gran cantidad de excipientes, sin embargo, dentro de esa gran lista no se encuentran auxiliares básicos para formar un gel, tal como agentes gelificantes porque es claro que el objeto de dicho documento son las composiciones orales. Adicionalmente, el documento D2 también falla en divulgar algún compuesto o composición que modifique las propiedades reológicas, tal como la composición de PPG-1 Trideceth-6 presente en la composición de la invención.

Por otro lado, a pesar que la anterioridad menciona (Pág. 20, línea 13) que para la administración tópica de un fármaco este puede ser formulado como un gel, el documento no enseña ninguna manera de lograrlo, porque ninguna de las composiciones de los ejemplos es una composición de aplicación tópica.

Entonces, si el documento D2 no revela ninguna de las características técnicas esenciales de la invención, si no que sólo menciona el ingrediente activo como un fármaco que se puede beneficiar de la liberación sincronizada junto con un solubilizante, y menciona los geles como una forma de administrar los fármacos por vía tópica, por qué el señor examinador, si no es por su estudio en retrospectiva de la presente solicitud, considera dicho documento como una anterioridad capaz de anular el nivel inventivo de la solicitud?

5.7 Consideraciones acerca de la combinación de los documentos D2 y D3

Los documentos D2 y D3 no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud ni de forma independiente, ni de manera conjunta porque dichos documentos están dirigidos a problemas técnicos diferentes a los de la presente solicitud. Adicionalmente, ninguno de estos documentos enseña cómo preparar un gel de meloxicam, ninguno de los dos documentos menciona la forma de lograr aumentar la absorción de dicho fármaco **por vía tópica**, ninguno de los dos enseña que una composición que comprenda meloxicam, un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol en un rango de entre 3% y 8% y una composición que comprende PPG-1 Trideceth-6 entre el 0.2% y el 1% permite incrementar la **absorción tópica** del principio activo.

Cómo una persona de nivel medio versada en la materia a partir de dos documentos que se dirigen principalmente a composiciones de administración oral de liberación modificada de fármacos diferentes al meloxicam podría llegar a una composición en gel que permite la administración tópica del mismo de forma mejorada?

El documento D3 principalmente hace referencia a composiciones orales para absorción en el tracto gastrointestinal y cualquier persona medianamente versada en la materia sabría que las consideraciones a tener en cuenta para las formulaciones orales son muy diferentes a aquellas a tener en cuenta para las composiciones que serán aplicadas sobre la piel.

Desde el punto de vista anatómico la piel humana puede ser descrita como un órgano estratificado con tres capas diferentes: la epidermis, la dermis y la capa adiposa subcutánea.

La epidermis, que es la capa más externa de la piel, consiste en células epiteliales pavimentosas estratificadas. En la superficie de la piel hay restos aplanados y queratinizados de estas células epidérmicas que se dividen activamente y estos restos se acumulan en la forma de una lámina relativamente delgada (alrededor de 10µm de espesor) denominada estrato córneo. El estrato córneo funciona como una barrera física y protectora, es sólo levemente permeable al agua y retarda la pérdida de agua por parte de los tejidos subyacentes, minimiza la penetración de la luz ultravioleta y limita la entrada de microorganismo, medicamentos y sustancias tóxicas del exterior.

El señor examinador no puede establecer que por el hecho que el documento D3 señale que las composiciones allí reveladas pueden ser usadas en sistemas de liberación para administración tópica, una persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada a incluir los derivados de diacilglicerol polietilenglicol en composiciones de meloxicam en gel, porque el documento D3 no señala que estos derivados de polietilenglicol se puedan usar con meloxicam y como es ampliamente conocido en el área técnica y como es señalado en Reminton Farmacia 20ª edición: "Para una molécula específica, la predecibilidad de variaciones regionales en la permeabilidad de la piel sigue siendo imposible para los investigadores. Esto seguirá siendo así mientras los modelos

dermatofarmacocinéticos no reflejen adecuadamente la anisotropía de la composición y la estructura de la piel, sus interacciones con el medicamento y el vehículo y los parámetros fisiológicos que afectan la transferencia" (Pág. 973, col. De la izquierda, segundo párrafo).

Adicionalmente, el mismo libro señala que: "La hidrosolubilidad de los vehículos de polietilenglicol no asegura la disponibilidad de las drogas contenidas en el vehículo. Como el estrato córneo hidratado es un factor importante en la penetración de las drogas, el uso de vehículos de polietilenglicol, anhidros y no oclusivos, **en realidad puede obstaculizar la absorción percutánea a causa de la deshidratación del estrato córneo**" (Pág. 984, Col. De la izquierda, Párr. 6).

Por lo tanto, no se trata simplemente de establecer que por el hecho de que el algún documento del estado de la técnica se hayan usado los derivados de diacilglicerol de polietilenglicol una persona normalmente versada en la materia llegaría a la composición de la invención, porque el inventor antes de seleccionar un vehículo adecuado para una formulación de aplicación en la piel debe verificar la estabilidad del principio activo en la formulación y su capacidad de transportar dicho principio activo a través de la piel.

El libro Farmacia Remington también establece: "En la formulación de un vehículo para aplicación tópica de drogas deben considerarse varios factores. La estabilidad de la droga, el uso específico del producto, el sitio de aplicación y el tipo de producto deben ser combinados en una forma farmacéutica que libere fácilmente la droga cuando sea puesta en contacto con la piel. Además, **las características de liberación del vehículo dependen de las propiedades fisicoquímicas de la droga específica que se va a aplicar en la piel**. Un vehículo optimizado para administrar hidrocortisona puede ser bastante inapropiado para administrar un esteroide diferente" (Pág. 975, Col. De la derecha, Párr. 3).

"(...) el efecto predominante de estos potenciadores sobre el estrato córneo consiste en aumentar su grado de hidratación o bien en aumentar su grado de hidratación o bien en interrumpir su matriz lipoproteica. En cualquiera de los casos, el resultado neto es una disminución de la resistencia a la difusión de la penetración. (El que elabora la fórmula debe advertir que la inclusión de un potenciador de la penetración en una fórmula tópica exige realizar pruebas y evaluaciones adicionales para asegurar la ausencia de efectos adversos relacionados con el potenciador) (Pág. 977, col. De la izquierda segundo párrafo).

Por lo tanto como ya se ha mencionado varias veces, los documentos D1 y D3 ya sea en forma independiente o en forma combinada no pueden afectar el nivel inventivo de la presente solicitud porque no mencionan, ni sugieren todas las características técnicas de la invención y por lo tanto no motivarían de ninguna manera a una persona de nivel medio versada en la materia a obtenerla.

5.8 DOCUMENTOS QUE DEMUESTRAN EL EFECTO TÉCNICO INESPERADO

Finalmente, respecto a la afirmación del señor examinador en cuanto a que no se evidencia un efecto técnico sorprendente o inesperado asociado a la obtención de una composición farmacéutica que contenga meloxicam cabe decir que en el estado de la técnica ya se habían propuesto composiciones tópicas que presentaban una buena absorción del meloxicam, principalmente, se reportan composiciones que usan derivados de pirrolidona como potenciadores de la absorción, sin embargo, los inventores de la presente solicitud encontraron que dichas composiciones son mucho menos estables y por lo tanto no son adecuadas para la elaboración de un medicamento que comprenda meloxicam. Como evidencia de la excelente estabilidad de las composiciones de la presente solicitud, en el anexo 3 se presentan los ensayos de estabilidad efectuados sobre la composición del ejemplo de la descripción y en los cuales el señor examinador podrá constatar la excelente estabilidad del producto de la invención. Adicionalmente, como podrá verificar el señor examinador, en el mercado Colombiano no existen otras formulaciones de meloxicam para aplicación tópica (diferentes al producto de nombre Ocam Gel comercializado por mi representada) y esto se debe principalmente a la dificultad para formular composiciones que se absorban apropiadamente y que a su vez sean estables.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por tres (3) reivindicaciones que reemplaza en su totalidad al anteriormente presentado.
- Copia de la página 517 del libro Handbook of Pharmaceutical excipients 6th edition.
- Copia de las primeras páginas del artículo "Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products" Toxicology 214 (2005) 1-38.
- Copia de las tablas de resultados del estudio de estabilidad natural (30 +/- 2°C y 70 +/-5% HR) para la formulación de la invención.
- Copia de las páginas del libro Farmacia Remington 20ª edición referenciadas en la presente respuesta.

7. PETICIÓN

En virtud de lo anteriormente expuesto, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente el capítulo reivindicatorio y, en consecuencia, conceder el título de patente de invención.

Atentamente,



MARIA CAROLINA MOISÉS MORA

C.C. No. 60376736 de Cúcuta

Tarjeta Profesional número 113920 del Consejo Superior

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Una composición farmacéutica en gel caracterizada porque comprende: meloxicam como ingrediente activo en un rango entre el 0,5% y el 2%, un derivado de diacilglicerol de polietilenglicol en un rango entre el 3% y el 8%, agua en un rango entre 70 y 80% y entre 0,2 y 1% de una composición que comprende PPG-1 trideceth-6, todos los porcentajes en peso.
2. La composición de la reivindicación 1 que se caracteriza porque el derivado de diacilglicerol de polietilenglicol es PEG-12 gliceril distearato, PEG-12 gliceril diolato, PEG-12 gliceril dimiristato en un rango entre 3% y 8%.
3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizada porque comprende: Carbómero 971P en un rango entre 0,5% y 1,0%, polisorbato 20 en un rango entre 1,0 y 3,0%, EDTA disódico en un rango entre 0,01 y 0,09%, butilhidroxianisol en un rango entre 0,01 y 0,09%, trietanolamina en un rango entre 0,1 y 0,9%, glicerina en un rango entre 2% y 10%, etanol 96% en un rango entre 3,0 y 8,0%, PEG-12 gliceril distearato en un rango entre 3,0% y 8,0%, iodopropinil butil carbamato/diazolidinilurea en un rango entre 0,2 y 1,0%, una composición que comprende PPG-1 trideceth-6 en un rango entre 0,2 y 1,0%, L-mentol cristal en un rango entre 0,2 y 1,0% y agua purificada en un rango entre 70 y 80%, todos los porcentajes en peso.

preparation of biodegradable nanoparticles. *J Pharm Sci* 2007; 96(7): 1763–1775.

16 Joo MK *et al.* Stereoisomeric effect on reverse thermal gelation of poly(ethylene glycol)/poly(lactide) multiblock copolymer. *Macromolecules* 2007; 40(14): 5111–5115.

17 Jovanovic I *et al.* Preparation of smallest microparticles of poly-D,L-lactide by modified precipitation method: influence of the process parameters. *Microsc Res Tech* 2008; 71(2): 86–92.

18 Cui F *et al.* Preparation and characterization of melittin-loaded poly (DL-lactic acid) or poly (DL-lactic-co-glycolic acid) microspheres made by the double emulsion method. *J Control Rel* 2005; 107(2): 310–319.

19 Martino VP *et al.* Thermal and mechanical characterization of plasticized poly (L-lactide-co-D,L-lactide) films for food packaging. *J Therm Anal Calorim* 2006; 86(3): 707–712.

20 General References

Durect Corporation. *Lactel* Absorbable Polymers. http://www.durect.com/wt/durect/page_name/bp (accessed 10 March 2009).

Purac Biomaterials. *Purasorb*. <http://www.puracbiomaterials.com> (accessed 10 March 2009).

21 Authors

RT Forbes, M Isreb.

22 Date of Revision

10 March 2009.

Polyethylene Glycol

1 Nonproprietary Names

BP: Macrogols

JP: Macrogol 400
 Macrogol 1500
 Macrogol 4000
 Macrogol 6000
 Macrogol 20000

PfEur: Macrogols

USP-NF: Polyethylene Glycol

2 Synonyms

Carbowax; *Carbowax Sentry*; *Lipoxol*; *Lutrol E*; macrogola; PEG; *Plurul E*; polyoxyethylene glycol.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

γ -Hydro- ω -hydroxypoly(oxy-1,2-ethanediyl) [25322-68-3]

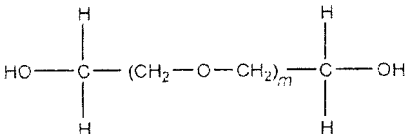
4 Empirical Formula and Molecular Weight

$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ where m represents the average number of oxyethylene groups.

Alternatively, the general formula $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ may be used to represent polyethylene glycol, where n is a number m in the previous formula + 1.

See Table I for the average molecular weights of typical polyethylene glycols. Note that the number that follows PEG indicates the average molecular weight of the polymer.

5 Structural Formula



6 Functional Category

Ointment base; plasticizer; solvent; suppository base; tablet and capsule lubricant.

Table I: Structural formula and molecular weight of typical polyethylene glycol polymers.

Grade	<i>m</i>	Average molecular weight
PEG 200	4.2	190–210
PEG 300	6.4	285–315
PEG 400	8.7	380–420
PEG 540 (blend)	—	500–600
PEG 600	13.2	570–613
PEG 900	15.3	855–900
PEG 1000	22.3	950–1 050
PEG 1450	32.5	1 300–1 600
PEG 1540	28.0–36.0	1 300–1 600
PEG 2000	40.0–50.0	1 800–2 200
PEG 3000	60.0–75.0	2 700–3 300
PEG 3350	75.7	3 000–3 700
PEG 4000	69.0–84.0	3 000–4 800
PEG 4600	104.1	4 400–4 800
PEG 8000	181.4	7 000–9 000

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Polyethylene glycols (PEGs) are widely used in a variety of pharmaceutical formulations, including parenteral, topical, ophthalmic, oral, and rectal preparations. Polyethylene glycol has been used experimentally in biodegradable polymeric matrices used in controlled-release systems.⁽¹⁾

Polyethylene glycols are stable, hydrophilic substances that are essentially nonirritant to the skin; see Section 14. They do not readily penetrate the skin, although the polyethylene glycols are water-soluble and are easily removed from the skin by washing, making them useful as ointment bases.⁽²⁾ Solid grades are generally employed in topical ointments, with the consistency of the base being adjusted by the addition of liquid grades of polyethylene glycol.

Mixtures of polyethylene glycols can be used as suppository bases,⁽³⁾ for which they have many advantages over fats. For example, the melting point of the suppository can be made higher to withstand exposure to warmer climates; release of the drug is not dependent upon melting point; the physical stability on storage is better; and suppositories are readily miscible with rectal fluids. Polyethylene glycols have the following disadvantages: they are



Review

Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products

Claudia Fruijtier-Pölloth*

CATS Consultants GmbH, Toxicology and Preclinical Affairs, Saarburgstr. 31, D-82166 Gräfelfing, Germany

Received 29 April 2005; received in revised form 2 June 2005; accepted 3 June 2005

Available online 11 July 2005

Abstract

This assessment focusses on polyethylene glycols (PEGs) and on anionic or nonionic PEG derivatives, which are currently used in cosmetics in Europe. These compounds are used in a great variety of cosmetic applications because of their solubility and viscosity properties, and because of their low toxicity. The PEGs, their ethers, and their fatty acid esters produce little or no ocular or dermal irritation and have extremely low acute and chronic toxicities. They do not readily penetrate intact skin, and in view of the wide use of preparations containing PEG and PEG derivatives, only few case reports on sensitisation reactions have been published, mainly involving patients with exposure to PEGs in medicines or following exposure to injured or chronically inflamed skin. On healthy skin, the sensitising potential of these compounds appears to be negligible. For some representative substances of this class, information was available on reproductive and developmental toxicity, on genotoxicity and carcinogenic properties. Taking into consideration all available information from related compounds, as well as the mode and mechanism of action, no safety concern with regard to these endpoints could be identified. Based on the available data it is therefore concluded that PEGs of a wide molecular weight range (200 to over 10,000), their ethers (laureths, ceteths, ceteareths, steareths, and oleths), and fatty acid esters (laurates, dilaurates, stearates, distearates) are safe for use in cosmetics. Limited data were available for PEG sorbitan/sorbitol fatty acid esters, PEG sorbitan beeswax and PEG soy sterols. Taking into account all the information available for closely related compounds, it can be assumed that these compounds as presently used in cosmetic preparations will not present a risk for human health. PEG castor oils and PEG hydrogenated castor oils have caused anaphylactic reactions when used in intravenous medicinal products. Their topical use in cosmetics is, however, considered safe as they are not expected to be systemically available. As all PEGs and PEG derivatives, they must not be applied to damaged skin. Manufacturers of PEGs and PEG derivatives must continue their efforts to remove impurities and by-products such as ethylene oxide and 1,4-dioxane. Overall, it is concluded, that the PEGs covered in this review are safe for use in cosmetics under the present conditions of intended use.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Polyethylene glycol; PEG; Cosmetics; Safety assessment; Toxicology

* Tel.: +49 89 85466868; fax: +49 89 85852637.

E-mail address: claudia@catsconsultants.com.

Contents

1. Introduction	2
2. PEGs and PEG derivatives used in cosmetics	8
2.1. Methods of manufacture, composition	9
2.2. By-products and impurities	9
3. Use levels	10
4. Toxicology/safety	10
4.1. Toxikokinetics and metabolism	10
4.1.1. Absorption	10
4.1.2. Excretion/metabolism	11
4.2. Effects of PEGs on skin/mucosa penetration of other molecules	11
4.3. Acute toxicity	12
4.3.1. Oral route	12
4.3.2. Dermal route	12
4.3.3. Inhalation route	12
4.3.4. Other routes	15
4.4. Eye and mucosa irritation	15
4.5. Skin irritation	15
4.5.1. Photo-irritation	15
4.6. Skin sensitisation	15
4.6.1. Photo-allergy	20
4.7. Repeated dose toxicity	20
4.7.1. Oral route	20
4.7.2. Dermal route	20
4.7.3. Inhalation route	29
4.8. Genotoxicity	29
4.8.1. In vitro	29
4.8.2. In vivo	30
4.9. Carcinogenicity	30
4.10. Reproductive and developmental toxicity	30
4.10.1. Reproductive toxicity	30
4.10.2. Developmental toxicity	31
5. Discussion	31
6. Conclusion	33
References	33

1. Introduction

Polyethylene glycols (PEGs) and their anionic or nonionic derivatives are widely used in cosmetics as surfactants, cleansing agents, emulsifiers, skin conditioners, and humectants. They comprise a class of compounds varying in molecular weights between 200 and over 10,000. Due to their presence in many cosmetics, an evaluation of their safety is critical, the more so, as potential exposure of consumers may be chronic and extensive.

The following assessment focusses on PEGs and on anionic or nonionic PEG derivatives that are currently used in cosmetics in Europe. Relevant compounds are listed in Table 1, together with their CAS numbers, synonyms and their function in cosmetics.

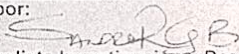
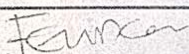
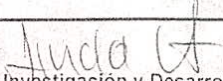
Further to their use in cosmetics, many of the compounds have other applications. Available information from these uses is included in this assessment where relevant. In the pharmaceutical industry, for instance, they are used as vehicles for drugs and as ointment bases, capsules, tablet and pill binders, suppositories,

Table 1
Overview on PEG and PEG derivatives

CLASS General Formula	Substances	Common other names	CAS register numbers	Function in cosmetics	Examples for use levels in cosmetics	Chemical name	
PEGs HO(CH ₂ CH ₂ CH ₂ O) _n H	PEG-4	Macrogol 200; PEG-200	112-60-7 25322-68-3	humectants / solvents	Up to: - 3% in styling products - 5% in hair colorants, bath and shower products - 10% in toothpaste, shampoo - 25% in foundation, make-up - 30% skin care creams/lotions - 90% in bath oils	3, 6, 9- trioxaundecane- 1, 11- diol	
	PEG-6	PEG-300	2615-15-8			3, 6, 9, 12, 15- pentaoxaheptadecane- 1, 17- diol	
	PEG-8	PEG-400	5117-19-1 25322-68-3			3, 6, 9, 12, 15, 18, 21- heptaoxatricosane- 1, 23- diol	
	PEG -9, -10		25322-68-3			Poly(oxy- 1, 2- ethanediyl), α- hydro- ω-	
	PEG-12		6790-09-6 25322-68-3			3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33- undecaioxapentatriacontane- 1, 35- diol	
	PEG-14		25322-68-3			Poly(oxy- 1, 2- ethanediyl), α- hydro- ω-	
	PEG-16, -18						
	PEG-20	Macrogol 1000					
	PEG-32	Macrogol 1540					
	PEG-40						
	PEG-60			humectants			
	PEG-75	Macrogol 4000; PEG 3350;		binders / humectants / solvents			
	PEG-90			humectants / solvents			
	PEG -100			humectants			
	PEG-135			humectants / solvents			
	PEG-150	Macrogol 6000	binders / humectants / solvents				
	PEG-180		humectants				
	PEG-200		humectants / solvents				
	PEG-240		humectants				
	PEG-350		binders / solvents				
	PEG-2M, -5M, - 7M, -9M, - 14M, -20M, - 23M, -25M, - 45M, -90M, -115M		binders / emulsion stabilisers / viscosity controlling agents				
PEG fatty acid esters							
- laurates	PEG-2 laurate		141-20-8	emulsifying agents	Up to 5-10% in skin care products, cleansers, bath foams, conditioners, shampoos	2- (2- hydroxyethoxy)ethyl laurate	
	PEG-4 laurate		9004-81-3			Poly(oxy- 1, 2- ethanediyl), α- (1- oxododecyl)- ω- hydroxy-	
	PEG-6 laurate		9004-81-3 2370-64-1			26- hydroxy- 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24- octaioxahexacos- 1- yl laurate	
	PEG-9 laurate		106-08-1			Poly(oxy- 1, 2- ethanediyl), α- (1- oxododecyl)- ω- hydroxy-	
	PEG -10, -12, -14 laurates		9004-81-3	emulsifying agents / surfactants			
	PEG-8, -20 laurates						
- dilaurates	PEG-32, -75, - 150 laurates		surfactants	Up to 5-10% in skin care products, cleansers, bath foams.	Poly(oxy- 1 2- ethanediyl), α- (1- oxododecyl)- ω- [(1- oxododecyl)oxy]-		
	PEG-2 dilaurate		9005-02-1			emulsifying agents	
	PEG-4, -6, -8, -12, -20, -32 dilaurates						

Nombre del producto: Meloxicam 1% Gel Tópico			Forma Farmacéutica: Gel Tópico					
Número de lote: LP-401-0801	Tiempo del estudio: 24 meses		Tipo de estudio:		Natural ☒		Acelerado ☐	
Condiciones del estudio:		Temperatura: 30°C +/- 2°C	Humedad Relativa: 70% +/- 5%		Tamaño del Lote: 7 000 g (350 Tubos)			
Empaque: Tubo plástico colapsable laminado de color blanco en estuche de cartón impreso					Fecha Elab: Marzo-08		Fecha Venc: Marzo-10	
Fecha de Inicio: 02/07/2008			Fecha de finalización: 02/07/2010		Activo a determinar: Meloxicam			
FISICO-QUIMICO			PERIODO EN MESES					
	Especificaciones	0	T3	T6	T9	T12	T18	T24
Fecha de análisis		02/07/2008	29/09/2008	26/12/2008	27/03/2009	27/05/2009	15/01/2010	02/07/2010
Descripción	Dispersión semisólida en base gel de color amarillo con olor característico a mentol	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación Meloxicam	La solución de prueba obtenida responde a la prueba de identificación por cromatografía de capa delgada: la mancha principal oscura de la solución de prueba corresponde con la mancha principal de la solución de estándar analítico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración Meloxicam	1.000g/100g (0.900 - 1.100)g/100g No menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Meloxicam	1.085g/100g 108.5%	1.078g/100g 106.3%	1.063g/100g 107.8%	1.058g/100g 105.8%	1.080g/100g 108.0%	1.080g/100g 108.0%	1.060g/100g 106.0%
Llenado mínimo	El contenido neto promedio de 10 envases no es menor a 20.00g	20.84g	20.60g	20.50g	20.50g	20.50g	20.50g	20.70g
pH.	5.5 - 7.0	5.5	5.6	5.6	5.6	5.8	5.9	5.6

Método de análisis empleado: Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (H.P.L.C)

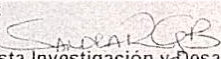
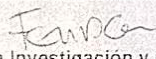
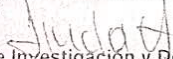
Observaciones:		
Realizado por:  Analista Investigación y Desarrollo	Verificado por:  Analista Investigación y Desarrollo	Aprobado por:  Jefe Investigación y Desarrollo
Fecha:	Fecha:	Fecha:

25

Nombre del producto: Meloxicam 1% Gel Tópico			Forma Farmacéutica: Gel Tópico					
Numero de lote: LP-401-0802	Tiempo del estudio: 24 meses		Tipo de estudio:		Natural ☒		Acelerado ☐	
Condiciones del estudio:		Temperatura: 30°C +/- 2°C	Humedad Relativa: 70% +/- 5%		Tamaño del Lote: 7 000 g (350 Tubos)			
Empaque: Tubo plástico colapsible laminado de color blanco en estuche de cartón impreso					Fecha Elab: Marzo-08		Fecha Venc: Marzo-10	
Fecha de Inicio: 02/07/2008		Fecha de finalización: 02/07/2010		Activo a determinar: Meloxicam				
FISICO-QUIMICO			PERIODO EN MESES					
	Especificaciones	0	T3	T6	T9	T12	T18	T24
Fecha de análisis		02/07/2008	29/09/2008	26/12/2008	27/03/2009	27/06/2009	15/01/2010	02/07/2010
Descripción	Dispersión semisólida en base gel de color amarillo con olor característico a mentol	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación Meloxicam	La solución de prueba obtenida responde a la prueba de identificación por cromatografía de capa delgada, la mancha principal oscura de la solución de prueba corresponde con la mancha principal de la solución de estándar analítico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración Meloxicam	1.000g/100g (0.900 - 1.100)g/100g No menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada de Meloxicam	1.074g/100g 107.4%	1.075g/100g 107.5%	1.067g/100g 106.7%	1.059g/100g 105.9%	1.080g/100g 108.0%	1.070g/100g 107.0%	1.065g/100g 106.5%
Llenado mínimo	El contenido neto promedio de 10 envases no es menor a 20.00g	20.57g	20.50g	20.50g	20.50g	20.50g	20.50g	20.70g
pH.	5.5 - 7.0	5.5	5.6	5.6	5.6	5.9	5.9	5.6

Método de análisis empleado: Cromatografía Liquida de Alta Eficiencia (H.P.L.C)

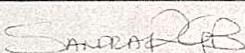
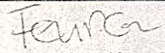
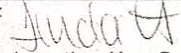
Observaciones:

Realizado por:  Analista Investigación y Desarrollo	Verificado por:  Analista Investigación y Desarrollo	Aprobado por:  Jefe Investigación y Desarrollo
Fecha:	Fecha:	Fecha:

Nombre del producto: Meloxicam 1% Gel Tópico			Forma Farmacéutica: Gel Tópico						
Número de lote: LP-401-0803	Tiempo del estudio: 24 meses		Tipo de estudio:		Natural ☒		Acelerado ☐		
Condiciones del estudio:		Temperatura: 30°C +/- 2°C	Humedad Relativa: 70% +/- 5%		Tamaño del Lote: 7 000 g (350 Tubos)				
Empaque: Tubo plástico colapsible laminado de color blanco en estuche de cartón impreso					Fecha Elab: Marzo-08			Fecha Venc: Marzo-10	
Fecha de Inicio: 02/07/2008		Fecha de finalización: 02/07/2010		Activo a determinar: Meloxicam					
FISICO-QUIMICO				PERIODO EN MESES					
	Especificaciones		0	T3	T6	T9	T12	T18	T24
Fecha de analisis			02/07/2008	29/09/2008	26/12/2008	27/03/2009	27/06/2009	15/01/2010	02/07/2010
Descripción	Dispersión semisólida en base gel de color amarillo con olor característico a mentol		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación Meloxicam	La solución de prueba obtenida responde a la prueba de identificación por cromatografía de capa delgada, la mancha principal oscura de la solución de prueba corresponde con la mancha principal de la solución de estándar analítico		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Valoración Meloxicam	1,000g/100g (0,900 - 1,100)g/100g No menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de Meloxicam		1,076g/100g 107,6%	1,074g/100g 107,4%	1,067g/100g 106,7%	1,060g/100g 106,0%	1,070g/100g 107,0%	1,070g/100g 107,0%	1,065g/100g 106,5%
Llenado mínimo	El contenido neto promedio de 10 envases no es menor a 20,00g		20,27g	20,30g	20,50g	20,50g	20,40g	20,50g	20,70g
pH.	5,5 - 7,0		5,5	5,7	5,8	5,6	5,9	5,8	5,7

Método de análisis empleado: Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (H.P.L.C)

Observaciones:

Realizado por:  Analista Investigación y Desarrollo	Verificado por:  Analista Investigación y Desarrollo	Aprobado por:  Jefe Investigación y Desarrollo
Fecha:	Fecha:	Fecha:

Cuadro 44-2. Potencia relativa de los agentes antiinflamatorios¹⁾

Compuesto	Potencia antiinflamatoria tópica	
	Prueba de edema en la oreja de la rana	Prueba de vasoconstricción en seres humanos
Dexametasona	73.2 (49.4-110)	10-20
21-acetato de dexametasona	117.3 (85.9-106)	10-20
Prednisolona	2.44 (1.54-7.76)	1-2
21-acetato de prednisolona	5.43 (4.05-7.70)	3
Betametasona	97.3 (16.7-141)	3-5
21-acetato de betametasona	1072.0 (876-1179)	18-33
Fluocrometolona	138.3 (57.9-333)	30-40
Acetato de fluorometolona	219.5 (9.15-536)	
Fluprednisolona	31.8 (13.3-76.1)	4-6
Acetato de fluprednisolona	61.3 (25.6-147)	
Hidrocortisona	1	1

1) a límites de confianza del 95%.

especial si este bioanálisis se va a utilizar para evaluar la bioequivalencia de las formulas de corticosteroides tópicos. Estas dudas incluyen la linealidad de la relación entre la respuesta vasoconstrictora y la concentración de la droga y la evaluación visual del blanqueamiento o respuesta vasoconstrictora.

Como la respuesta vasoconstrictora observada in vivo generalmente se aproxima al máximo es necesario saber si la microcirculación cutánea ha excedido su capacidad de responder linealmente a la concentración de corticosteroide alcanzada en la piel. Podría ocurrir que concentraciones relativamente altas sólo generaran respuestas relativamente mínimas. En el otro extremo de la relación dosis-respuesta cabe preguntarse cual será la dosis mínima que logre producir una respuesta confiable y reproducible. En vez de confiar en la evaluación visual más bien subjetiva los investigadores deberían usar cromómetros para aportar datos objetivos y cuantificables.

CAPTACIÓN PILOSEBÁCEA. Debido a la captación selectiva o la deposición de drogas antracénicas como la tretinoina en las unidades pilosebáceas, es necesario el estudio de la liberación de drogas dirigidas a folículos y/o glándulas sebáceas. Afortunadamente la similitud anatómica y fisiológica de las unidades pilosebáceas de la oreja del hamster con las de del ser humano facilita el estudio de la disposición cutánea y pilosebácea de las drogas luego de su aplicación tópica.¹²

Modelos numéricos

En los últimos años se ha recomendado el uso de los modelos numéricos o la simulación computarizada de la absorción percutánea como nexo entre los estudios in vivo e in vitro. Se han desarrollado varios modelos dermatofarmacocinéticos relativamente simples para aportar al formulador una percepción de la naturaleza de la liberación de drogas tras su aplicación, pese a la complejidad biológica y fisicoquímica del transporte de drogas a través de la piel. En sentido general estos modelos son análogos a los modelos farmacocinéticos clásicos que se han usado para estudiar in vivo la absorción y la disposición de las drogas. Algunos de los modelos dermatofarmacocinéticos propuestos difieren de los modelos tradicionales en forma más clásica en que el transporte de drogas en el vehículo y en la epidermis, en particular en el estrato córneo, está modelado según la difusión de

Fick. Por ende, el formulador puede anticipar el efecto de variables como el espesor de la fase (vehículo) aplicada, la alteración en la partición de la droga entre el vehículo y el estrato córneo y la frecuencia acerca de su uso sobre la aparición global de la droga en forma sistémica en función del tiempo transcurrido desde la aplicación tópica.

Diseño de las formas farmacéuticas

En muchas situaciones clínicas, si no en la mayoría, el paso limitante de la velocidad es la penetración de la droga a través de la barrera cutánea, es decir, la penetración percutánea a través de la piel solamente. La difusión de la droga desde su vehículo, aunque depende de los mismos parámetros de difusión, no debe convertirse sin querer en el paso limitante para la absorción percutánea. Por supuesto, una limitación o control tal de la velocidad podría ser un objetivo o la meta en la optimización de una droga específica, pero la formulación inadecuada puede reducir sustancialmente la eficacia de una droga tópica.

En la formulación de un vehículo para aplicación tópica de drogas deben considerarse varios factores. La estabilidad de la droga, el uso específico del producto, el sitio de aplicación y el tipo de producto deben ser combinados en una forma farmacéutica que libere fácilmente la droga cuando sea puesta en contacto con la piel. Además, las características de liberación del vehículo dependen de las propiedades fisicoquímicas de la droga específica que se va a aplicar en la piel. Un vehículo optimizado para administrar hidrocortisona puede ser bastante inapropiado para administrar un esteroide diferente.

Higuchi (véase bibliografía) discutió ecuaciones que describen la velocidad de liberación de drogas sólidas suspendidas en bases para pomadas. Ostrenga y col. discutieron en una serie de publicaciones el significado de la composición del vehículo sobre la absorción percutánea de acetónida de fluocinolona y del 21-acetato de acetónida de fluocinolona (fluocinonida) (véase fig. 44-5).¹³ Estos investigadores, que usaron coeficientes de partición de propilenglicol-miristato de isopropilo, penetración de la piel (humana) in vitro y finalmente estudios de vasoconstricción in vivo para evaluar las variables de la formulación, llegaron a la siguiente conclusión:

"En general un preparado tópico de gel eficaz es aquel en el que, a) la concentración de la droga difusible en el vehículo para una deter-

dermica, una pérdida de adhesión. En coincidencia con esto, la supresión de la perspiración podría aumentar la eficacia de la partición vehículo-piel y la penetración de la droga.

POTENCIADORES DE LA PENETRACIÓN. Este término ha sido utilizado para describir sustancias que facilitan la absorción a través de la piel. Aunque la mayoría de los materiales poseen un efecto directo sobre la permeabilidad de la piel, otros, denominados potenciadores (p. ej., potar la absorción percutánea al aumentar la actividad termodinámica de la penetración, con lo cual aumenta la tendencia al escape efectivo y el gradiente de concentración de la sustancia en difusión. Los potenciadores de la penetración con efecto directo sobre la permeabilidad de la piel incluyen solventes, surfactantes (agentes tensioactivos) y sustancias químicas diversas como la urea y la *N,N*-dietil-*m*-toluamida (cuadro 44-3).^{16,17} El mecanismo de acción de estos potenciadores es complejo porque estas sustancias también pueden aumentar la solubilidad de la penetración. Aun así, el efecto predominante de estos potenciadores sobre el estrato córneo consiste en aumentar su grado de hidratación o bien en interrumpir su matriz lipoproteica. En cualquiera de los casos, el resultado neto es una disminución de la resistencia a la difusión de la penetración. (El que elabora la fórmula debe advertir que la inclusión de un potenciador de penetración en una fórmula tópica exige realizar pruebas y evaluaciones adicionales para asegurar la ausencia de efectos adversos relacionados con el potenciador.)

Entre los solventes que afectan la permeabilidad de la piel el principal es el agua. Como ya se ha dicho, el agua es un factor importante. Incluso en sistemas transdérmicos anhidros de administración, debido a su naturaleza oclusiva, y por su seguridad y eficacia ha sido descrita como el potenciador primario de la penetración. Otros solventes incluyen el potenciador clásico, el dimetilsulfóxido (DMSO), que es de utilidad limitada debido a su potencial toxicidad ocular y dérmica, a su gusto y olor objetables (como consecuencia de su absorción y ulterior biotransformación) y a la necesidad de concentraciones que superen el 70% para promover la absorción. Los análogos del DMSO, como el decilmetilsulfóxido, se usan actualmente en algunas fórmulas tópicas. Se ha demostrado que en contraste con otros solventes el laurocapram (1-dodecilazaciloheptano-2-ona; Azona) funciona eficazmente en bajas concentraciones ($\leq 5\%$). Además, el efecto de la Azona sobre la permeabilidad de la piel persiste por largo tiempo después de una única aplicación, en apariencia debido a su prolongada retención dentro del estrato córneo.

Los agentes tensioactivos o surfactantes, reconocidos desde hace mucho por su capacidad para alterar la estructura y la función de la membrana, podrían tener un efecto sustancial sobre la permeabilidad de la piel.¹⁸ Sin embargo, dado el potencial irritativo de los tensioactivos aplicados crónicamente, su utilidad como potenciadores de la penetración es limitada. Su efecto sobre la permeabilidad puede complicarse además por la agregación de un monómero-tensioactivos para formar micelas y por la solubilización simultánea de la penetración. Como el impacto de los tensioactivos sobre la permeabilidad de la piel es problemático, el efecto de su inclusión en una fórmula debe ser evaluado con estudios in vivo e in vitro adecuados.

EFICACIA DE LA BARRERA DEL ESTRATO CÓRNEO Y DE LA DEPURACIÓN DÉRMICA. Aunque los estudios in vitro del transporte percutáneo pueden reflejar la resistencia de la piel a la difusión de las drogas, no hay forma de que esos estudios puedan caracterizar adecuadamente la transferencia de una droga en difusión hacia la microvasculatura de la dermis y su ulterior transferencia a la circulación general.

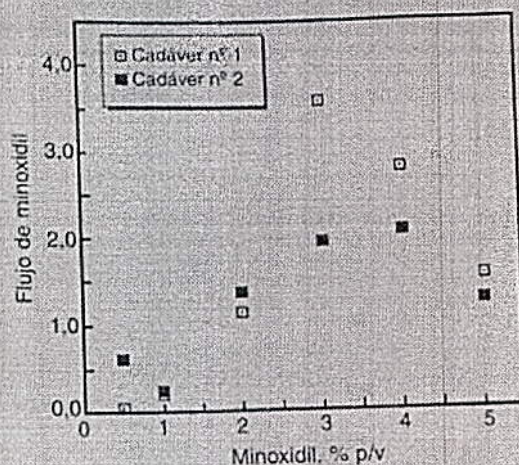


Fig. 44-6. Flujo de minoxidil ($\times 10^4$ mg/cm²/h) a través de piel cadavérica humana en función de la concentración de minoxidil en la fórmula aplicada tópicamente.¹⁴

Christophers y Kligman¹⁹ evaluaron la depuración dérmica de ²²Na de la piel del centro de la espalda de voluntarios después de la inyección intradérmica de ²²Na como suero fisiológico normal. En la figura 44-7 se han graficado las depuraciones dérmicas, expresadas en términos de la vida media para la desaparición de la radiactividad.¹⁹ Se han obtenido resultados similares con la desaparición de la fluores-

Cuadro 44-3. Potenciadores de la penetración*

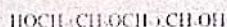
Solventes	Agua
	Alcoholes
	Metanol
	Etanol
	2-propanol
	Alquil metil sulfóxidos
	Dimetilsulfóxido
	Decilmetilsulfóxido
	Tetradecilmetil sulfóxido
	Pirrolidonas
	2-pirrolidona
	N-metil-2-pirrolidona
	N-(2-hidroxietil)pirrolidona
	Laurocapram
	Solventes diversos
Antifilicos	Acetona
	Dimetil acetamida
	Dimetil formamida
	Tetrahidrofurfuril alcohol
	1- α -aminoácidos
	Surfactantes aniónicos
	Surfactantes catiónicos
	Surfactantes anfóteros
	Surfactantes no iónicos
	Ácidos grasos y alcoholes
Otros	Amidas del ácido clorhídrico
	Hexametilén lauramida
	Enzimas proteolíticas
	Terpenos y sesquiterpenos
	α -bisabolol
	d-limoneno
	Urea
	N,N-dietil- <i>m</i> -toluamida

* Adaptado de las referencias 16 y 17.

Generated by CamScanner

Estos son líquidos o sólidos cerosos identificados por números que son una indicación aproximada de su peso molecular. El polietilenglicol 400 es un líquido superficialmente similar al propilenglicol, mientras que el polietilenglicol 4.000 es un sólido ceroso.

Los polietilenglicoles tienen la fórmula química general



Son compuestos no volátiles, hidrosolubles o hidromiscibles y químicamente inertes cuyo peso molecular varía desde algunos cientos hasta varios miles. Las pruebas de parche han demostrado que estos compuestos son inocuos y su uso continuo confirmó que no son irritantes.

Los polietilenglicoles de interés como vehículos incluyen los productos 1500, 1600, 4000 y 6000, que van desde sólidos cerosos blandos (el polietilenglicol 1500 es similar a la vaselina) hasta ceras duras. El polietilenglicol 6000 es un material similar a una cera dura que funde a 58-62°C; no es higroscópico.

Los polietilenglicoles, en particular el 1500, pueden ser usados como vehículos per se. Sin embargo, a menudo se obtienen mejores resultados cuando se utilizan mezclas de glicoles de alto y bajo peso molecular, como en la pomada de polietilenglicol NF.

POMADA DE POLIETILENGLICOL NF

Polietilenglicol 3350	400 g
Polietilenglicol 400	600 g

Caliente los dos componentes en un baño de agua a 65°C. Deje enfriar y azite hasta que solidifique. Si desea un preparado más fino, sustituya 100 g del polietilenglicol 400 con igual cantidad de polietilenglicol 3350.

Nota: Si desea incorporar 6-25% de una solución acuosa a la pomada de polietilenglicol, sustituya 50 g del polietilenglicol 3350 por igual cantidad de alcohol estéril.

La hidrosolubilidad de los vehículos de polietilenglicol no asegura la disponibilidad de las drogas contenidas en el vehículo. Como el estrato córneo hidratado es un factor importante en la penetración de las drogas, el uso de vehículos de polietilenglicol, anhidros y no oclusivos, en realidad puede obstaculizar la absorción percutánea a causa de la deshidratación del estrato córneo.

También se clasifican como bases hidrosolubles los vehículos de geles acuosos que contienen agua, propileno y/o polietilenglicol y gelificados con un carbómero o un derivado de la celulosa. Las bases de esta naturaleza, a veces denominadas geles, pueden ser formuladas para optimizar la liberación de una droga, en particular de los esteroides. En un preparado de este tipo el propilenglicol se usa como solvente de esteroides y también como antimicrobiano o conservador.

Los agentes gelificantes usados en estos preparados pueden ser no iónicos o aniónicos. Los no iónicos incluyen derivados de la celulosa, como la metilcelulosa o la hidroxi-propil metilcelulosa. Estos derivados forman geles cuando se dispersan en agua pero también muestran características de solubilidad invertida. Las celulosas son humedecidas, es decir dispersadas en agua caliente, y luego enfriadas para producir la solución. La carboximetilcelulosa sódica es una forma iónica de agente gelificante celulósico. Tiene una solubilidad convencional y no es insoluble en caliente.

Los carbómeros son la designación usada por la USP para diversos ácidos poliméricos que son dispersables en agua pero insolubles en ella. Cuando la dispersión del ácido es neutralizada con una base se forma un gel transparente y estable. El carbómero 934P es fisiológicamente inerte y en

esencia no es irritante ni sensibilizador. Otros carbómeros para los cuales aparecen monografías en la USP incluyen los carbómeros 910, 940, 941 y 1342.

Otro agente gelificante es el silicato coloidal de magnesio y aluminio (*Veegum*). Se trata de un agente emulsionante y suspensor inorgánico, además de gelificante. Las dispersiones de Veegum son compatibles con alcoholes (20 a 50%), acetona y glicoles. A menudo se lo usa como estabilizante de geles, más que como el único agente gelificante.

El alginato de sodio y el éster propilenglicol del ácido alginico (*Kelcogel*) también son gelificantes satisfactorios. El alginato de sodio es un coloide hidrófilo que funciona satisfactoriamente entre los pH 4.5 y 10; el agregado de iones calcio gelifica las soluciones líquidas de alginato de sodio.

PREPARACIÓN

La preparación o elaboración de pomadas depende del tipo de vehículo y de la cantidad que se va a preparar. El objetivo es el mismo, es decir, dispersar uniformemente a través del vehículo una o más drogas finamente subdivididas o disueltas (fig. 44-10). Normalmente los materiales de la droga están finamente pulverizados antes de ser dispersados en el vehículo.

Incorporación por levigación

La preparación de pequeñas cantidades de pomada por el farmacéutico, desde unos 30 gramos en adelante, puede efectuarse usando una espátula y una plancha para pomadas (de porcelana o de vidrio). El material finamente pulverizado es levigado íntegramente con una pequeña cantidad de la base para formar un concentrado. Luego se diluye el concentrado geométricamente con el resto de la base. Este procedimiento es particularmente útil con vaselina o bases oleosas.

Si la droga es hidrosoluble puede ser disuelta en agua y la solución resultante se incorpora en el vehículo usando una pequeña cantidad de lanolina si la base es oleosa. En general alcanza con usar una cantidad de lanolina anhidra de igual volumen a la cantidad de agua utilizada.

Cuando las pomadas se hacen por incorporación en cantidades demasiado grandes para ser manipuladas con una plancha y una espátula se usan mezcladores mecánicos. Para este propósito en general se emplean mezcladores Hobart, pony u otros de este tipo. La droga en forma finamente dividida se agrega de manera lenta o por tamizado sobre el vehículo que está en la mezcladora rotatoria. Cuando la pomada ya está uniforme, el producto terminado se puede procesar a través de un molino de rodillos, para asegurar una dispersión completa y reducir toda aglomeración.

Este procedimiento puede ser modificado preparando y moliendo un concentrado de la droga en una porción de la base. Luego se dispersa el concentrado en el equilibrio del vehículo, usando una mezcladora de tamaño adecuado. En ocasiones la base puede ser fundida para manipularla y dispersarla con más facilidad. En esos casos la droga es dispersada y la base se enfría lentamente usando agitación continua para mantener la dispersión.

Emulsiones

Las cremas y lociones medicinales se preparan por medio de un sistema de calentamiento en dos fases. Los componentes de la fase oleosa se combinan en un recipiente revestido y

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

"NOVEDOSA FORMA FARMACÉUTICA DE MELOXICAM"

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica de un AINE para aplicación tópica. Más particularmente, la presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica de un AINE que contiene 8E)-8-[hidroxi-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]metilideno]-9-metil-10,10-dioxo-10λ6-tia-9-azabicyclo[4.4.0] deca-1,3,5-trien-7-ona como agente activo asociado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y un potenciador de la absorción que es un compuesto PEG-12, en especial Polietilenglicol 12 Gliceril Diestearato.

DESCRIPCIÓN MODIFICADA DE LA INVENCION

NOVEDOSA FORMA FARMACÉUTICA DE MELOXICAM

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica liposomal que comprende Meloxicam, por lo menos un compuesto PEG -diacilglicerol - caracterizada por que los liposomas comprenden de al menos parte del compuesto PEG -diacilglicerol- y al menos parte del Meloxicam.

La invención se refiere también al uso de la composición en la obtención de un medicamento y a un gel para la administración de la composición por vía dérmica. El gel es útil como medicamento antirreumático, antiflogístico y/o antiinflamatorio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la solicitud EP0147476 se presentan las formulaciones en gel para aplicación externa, las cuales contienen diclofenaco pero no meloxicam como principio activo, agua, alcoholes bajos y glicoles como disolventes y un polímero carboxivinílico como formador de gel, así como una sustancia básica débil, como una amina alifática. En la solicitud US4999379, son presentadas las preparaciones farmacéuticas para uso tópico, que contienen meloxicam o una de sus sales farmacéuticamente utilizables, junto con una composición potenciador de la capacidad de penetración del principio activo. La solicitud EP0185374, describe preparaciones líquidas de meloxicam, que se componen de una disolución de meloxicam o una de sus sales en una mezcla de propilenglicol, polietilenglicol y agua. En la solicitud DE2935776 son presentadas las sales orgánicas del meloxicam, por ejemplo la sal de dietilamina, que se presentan elaboradas por ejemplo como medicamento en pomada, emulsión, en un disolvente o un gel. La solicitud GB2128087 describe formulaciones farmacéuticas aplicables tópicamente, sobre la base de una emulsión O/W, que contienen como principio activo una composición activo antiinflamatorio no esteroideo con al menos un grupo ácido, por ejemplo meloxicam, y aquéllas que aúnan las propiedades de un gel con las de una emulsión O/W; la formulación contiene del 3 al 15% en peso de lípidos (fase oleosa), y en caso de que la fase lipídica no sea auto emulsionante, del 0,5 al 5% en peso de un emulgente, así como del 0,5 al 2% en peso de un formador de la estructura de gel. Como formador de la estructura de gel se emplea con preferencia un poliacrilato, y como base para la neutralización de los grupos ácidos una amina orgánica, por ejemplo dietilamina. En el International Journal of Pharmaceutics Tomo 24, Número 1, Enero 1985, páginas 115 - 124, se indican preparaciones tópicas de meloxicam que son formuladas, entre otros, sobre la base de pequeñas porciones de propilenglicol, miristato de isopropilo y derivados de la celulosa. La solicitud WO2008038939, con prioridad KR20060094007 del 27 de septiembre de 2006, describe un sistema transdérmico de entrega de meloxicam, La composición incluye meloxicam

como ingrediente activo y al menos un agente que mejora el proceso de una infiltración seleccionado del grupo que consiste en un derivado de sorbitan, un derivado del ácido graso poliglicerol, un glicol de polietileno un éster, un glicérido de aceite de maíz, un glicol de polietileno, y un glicérido de aceite de almendra, un glicol de polietileno y al menos un pegamento de polímero acrílico con grupo hidroxil o sin ningún grupo funcional. La solicitud US2008300311, con prioridad US20060829756P del 17 de octubre de 2006, describe una composición farmacéutica de un AINE en gel con mayor flujo transdermal. Esta formulación difiere de la nuestra, porque no contiene liposomas.

La solicitud China CN101352409, con prioridad CN20071129820 del 27 de julio de 2007, describe una composición farmacéutica de un AINE en gel para uso oftálmico. La solicitud RO121983, con prioridad RO20070000096 del 12 de febrero de 2007. Describe una composición farmacéutica de un AINE con propiedades antiinflamatorias y antirreumáticas, La formulación no contiene liposomas, por tanto es diferente a la nuestra. La solicitud internacional WO2006134406, con prioridad WO2005GR00023 del 14 de junio de 2005. describe una formulación en gel con un AINE como ingrediente activo para aplicación tópica, sin embargo no contiene liposomas difiriendo de la nuestra. La solicitud americana US2004180066, con prioridad US2003038352512 del 10 de marzo de 2003 describe una formulación tópica que comprende Meloxicam usada en el tratamiento de dolor asociado con infecciones causadas por herpes viral, La solicitud Europea EP0225162, con prioridad US19850802545 de 27 de Noviembre de 1985. Describe formulaciones tópicas de antiinflamatorios no esteroideos, en los que se incluye el ibuprofeno que contienen un vehículo con liberación controlada como son microesferas de polímeros absorbibles o vesículas de fosfolípidos. La liberación del principio activo es lenta y puede durar hasta siete días. Es útil en el tratamiento del dolor post-quirúrgico. El vehículo de nuestra formulación esta conformado por vesículas de tipo liposomal de Polietilenglicol 12 gliceril diestearato, y no de fosfolípidos. La solicitud europea EP0372527, con prioridad IT19880022902 del 09 de diciembre de 1988. Describe una composición farmacéutica que contiene un

AINE en un vehículo lipídico, con carácter anfifílico para permitir la aplicación tópica con adecuada absorción cutánea. La solicitud Europea EP0834312, con prioridad DE19961041259 del 7 de Octubre de 1996. Describe un medicamento que contiene un AINE, para tratamiento tópico de la inflamación y el dolor, contiene al menos un disolvente y un fosfolípido. La solicitud china CN101224186, con prioridad CN20081032978 del 23 de enero de 2008. Describe una formulación en gel que contiene un antiinflamatorio no esteroideo, para aliviar el dolor moderado en músculos, tejidos blandos y articulaciones. La composición contiene Meloxicam, epolamina, grasa, surfactante, un cosolvente, un regulador de pH, preservante y agua. La solicitud americana US2005214230, con prioridad RU20040108224 del 23 de marzo de 2004. Describe una composición farmacéutica dental en gel que contiene una cantidad terapéuticamente activa de un AINE o de sus sales, clorhexidina gluconato, y un agente muco-adhesivo. La solicitud internacional WO2004017998 con prioridad EP20020018772 del 22 de agosto de 2002. Describe composición farmacéutica tópica que contiene un AINE en pequeñas cantidades. La formulación es en emulsión gel opaca, en donde el AINE se mantiene disuelto. La solicitud WO2005027977, con prioridad: US20030503883P del 22 de Septiembre de 2003. Describe una composición tópica en gel de un AINE para el tratamiento de desordenes y enfermedades de la piel, especialmente queratosis actínica. La solicitud internacional WO2004030665 con prioridad AR2002P103777 del 7 de Octubre de 2002. Describe composición tópica en gel transparente para administración local o sistémica de un AINE a través de la piel, comprende un AINE en concentración de 5 % o más y una mezcla de alcohol oleico y alcohol isopropílico en un rango entre 0.020 y 0.12. la composición también comprende excipientes farmacéuticamente aceptables y el procedimiento de preparación para dicha composición. Describe una composición farmacéutica de uso tópico, en emulsión gel opaco, la cual contiene un AINE, agua, al menos un alcano, un solvente glicólico, al menos un agente gelatinizante escogido del grupo de los carbómeros, al menos un lípido para formar la fase oleosa de la emulsión gel, al menos un surfactante no iónico, y un agente basificador para ajustar el pH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una formulación liposomal de Meloxicam para aplicación dérmica indicada para el tratamiento de enfermedades de tipo reumático. En particular, la presente invención se refiere a formulaciones semisólidas liposomales que comprenden compuestos PEG-diacilglicerol entre los que se encuentran incluidos PEG-12 gliceril distearato, PEG-12-gliceril diolato y PEG-12 gliceril dimiristato; y Meloxicam que son adecuadas para su aplicación por vía dérmica, y a procedimientos para su obtención. El meloxicam es conocido desde hace muchos años como antirreumático, antiflogístico y analgésico no esteroideo; a pesar de su alta eficacia y su efecto de larga duración, su uso oral está fuertemente limitado, en consecuencia de los graves efectos secundarios que ocasiona, como por ejemplo hemorragias gastrointestinales y disfunciones cardíacas y renales. Para evitar los efectos secundarios, es por tanto preferible sustituir la aplicación oral por una aplicación tópica, especialmente en el tratamiento de enfermedades o lesiones localmente circunscritas del aparato locomotor. El objetivo de la presente invención es preparar una formulación farmacéutica para uso tópico que contenga meloxicam, que no presente los inconvenientes anteriormente citados, que garantice una buena biodisponibilidad tras su uso externo y una concentración terapéutica eficaz en la zona objeto -inflamación de articulación, músculo o partes blandas-, que ofrezca una buena estabilidad durante un largo período de tiempo y que sea apta para su uso externo sobre la piel de modo sencillo y reproducible.

Los inventores de la presente solicitud de patente han encontrado, sorprendentemente que dicho objetivo se logra según la invención con una formulación farmacéutica en forma de gel, que contiene meloxicam disuelto. El objeto de la invención es una formulación farmacéutica, que contiene meloxicam en forma de gel para aplicación tópica, cuya característica es que contiene un potenciador de la absorción. La presencia de un compuesto derivado de diacilglicerol de polietilenglicol potencia la absorción del Meloxicam

en aquellas composiciones farmacéuticas semi-sólidas que comprenden una dispersión de liposomas farmacéuticamente aceptables, las cuales son útiles en el tratamiento tópico de la inflamación y el dolor.

La formulación farmacéutica según la invención es un gel claro, transparente; no contiene ninguna fase oleosa y, por ello, tampoco contiene ningún agente emulsificante. Además, se ha demostrado que con el empleo de un derivado de la celulosa -Carbopol 971P-, colocado en la invención como formador de gel, se conseguirá un gel en el que el meloxicam es más soluble como sal sódica que por ejemplo un gel a base de otros formadores de gel como por ejemplo poliacrilatos.

MODOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

Debe entenderse que las composiciones que se presentan a continuación se incluyen con el propósito de referir realizaciones particulares solamente, y no están destinadas a ser una limitación.

Principio activo	%
MELOXICAM	0,5-2
Excipientes	%
CARBÓMERO 971P	0,5-1,0
POLISORBATO 20	1,0-3,0
EDTA DISÓDICO	0,01-0,09
BUTILHIDROXIANISOL	0,01-0,09
TRJETANOLAMINA	0,1-0,9
GLICERINA	2,0-10,0
ETANOL 96%	3,0-8,0
PEG-12 GLYCERYL DISTEARATE	3,0-8,0
IODOPROPINIL BUTIL CARBAMATO/DIAZOLIDINILUREA	0,2-1,0
PPG-1 TRIDECETH-6	0,2-1,0
L-MENTOL CRISTAL	0,2-1,0
AGUA PURIFICADA	70-80

Los estudios realizados han permitido determinar que las realizaciones particulares comprendidas en la tabla anterior permiten obtener composiciones farmacéuticas que potencian la absorción del (8E)-8-[hidroxi-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]metilideno]-9-metil-10,10-dioxo-10λ6-tia-9-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trien-7-ona.