

FORMULACIONES TÓPICAS DE HEPARINA

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina. La presente invención se relaciona más particularmente con formulación tópica avanzada de sales de Heparina que proporcionan penetración transdérmica mejorada.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La tromboflebitis venosa superficial (SVT) es una afección de inflamación de la vena provocada por una formación de trombos
15 en la vena por debajo de la superficie de la piel como consecuencia de una lesión en la vena. También es provocada por el uso de cateterización intravenosa o un procedimiento quirúrgico.

20 La tromboflebitis venosa superficial (SVT) relacionada con infusión es común en pacientes hospitalizados que reciben terapias intravenosas. Esta tromboflebitis localizada aumenta el dolor y el sufrimiento de pacientes que resultan en un aumento de coste de terapia debido al cambio frecuente de las
25 líneas de catéteres venosos así como el tratamiento de las complicaciones de la tromboflebitis venosa local. (Arun B and Sharmila V. Prophylactic topical heparin can prevent or postpone intravenous cannula induced superficial thrombophlebitis. Med Hypotheses 2010; 74: 857-858). La
30 tromboflebitis venosa superficial también puede complicar las venas varicosas. De acuerdo con la bibliografía publicada, la incidencia de esta complicación varía entre 5.6 y 44%.

(Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Hirsch M. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in pacientes with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study, J Kardiol 5 2003; 10(9): 375-378).

La heparina se utiliza en el tratamiento de SVT por vía tópica así como por vía sistémica. Pertenece a un grupo de compuestos que inhiben la coagulación de la sangre y/o 10 compuestos que inhiben la agregación plaquetaria. El uso tópico de dichos compuestos es la opción más conveniente que la de suministro sistémico. Además de la evitación de complicaciones adicionales debido al suministro sistémico, los anticoagulantes que actúan de forma local/agentes 15 antitrombóticos tienen efectos positivos sobre la reducción del tamaño del trombo (coágulo) y dolor/inflamación. Las formulaciones tópicas de heparina también se utilizan para manejo de contusiones de venas varicosas debido a diversos tipos de lesiones externas, infiltrados inflamables y úlceras 20 venosas. (Belcaro G, Cesarone M, Dugall M, Feragalli B, Ippolito E, Corsi M et al. Topical formulación de heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. Panminerva Med 2011; 53 (Suppl. 1 to No. 25 3): 3-11)

Las formulaciones tópicas de la heparina o sus sales farmacéuticamente aceptables se utilizan para el tratamiento de tromboflebitis. Estas formulaciones están disponibles en 30 forma de geles viscosos, geles pulverizables tixotrópicos, pomadas, cremas o en forma de formulaciones liposomales, en donde el fármaco se incorpora en una bicapa de fosfolípidos.

Las dosis más altas de las formulaciones de heparina tópica tienen efectos terapéuticos ventajosos en comparación con las formulaciones de dosis bajas. A pesar del uso de altas concentraciones de sal de Heparina en la penetración
5 inadecuada de la formulación en la piel del fármaco a partir de las formulaciones tópicas conocidas conduce a efectos sub-
parterapéuticos. Esto es evidente a partir de la mayor duración del tratamiento requerido para disminuir los
síntomas tales como dolor e inflamación asociados con
10 tromboflebitis.

La dosis de heparina o sus variantes con diferentes pesos moleculares tales como sales de enoxaparina o Heparina como Heparina de sodio, Heparina de calcio o heparinoides se
15 mencionan en términos de unidades internacionales (UI). Se recomiendan las formulaciones tópicas de heparina con
concentración que varían desde 50 hasta 2500 UI/g.

Cuando se utiliza la heparina o sus sales por vía tópica, la
20 ruta de administración está destinada a proporcionar la acción por debajo de la capa superficial de la piel. Para proporcionar beneficios terapéuticos adecuados, es necesario que estas formulaciones sean bien absorbidas por la piel. La
mayoría de las formulaciones tópicas aplicadas sobre la piel
25 en forma de cremas/ungüentos/geles/liposomas no proporcionan la penetración requerida del medicamento desde la barrera del
estrato córneo de la piel en la concentración requerida y por lo tanto, en lugar de proporcionar un beneficio terapéutico
deseado, simplemente su trabajo es tan bueno como un placebo.
30 Las formulaciones que contienen diferentes ingredientes tales como agentes inductores de tixotropía aunque se reivindican para proporcionar formulaciones pulverizables resultan en la

formación de una película en forma con escamas sobre la superficie del área afectada que hace que dichas formulaciones sean cosméticamente inaceptables y desagradables para el paciente.

5

Los métodos convencionales para proporcionar las formulaciones tópicas de la heparina o su sal incorpora el uso de ingredientes grasos similares a lípidos o polímeros u otros ingredientes que los hacen pegajoso y/o de tipo gel (alta viscosidad) en la naturaleza y, por lo tanto, requieren una presión suficiente para aplicación de estos en el área afectada y/o resulta en la formación de una película con escamas o similar a gel sobre la superficie de la piel. Algunas de las formulaciones también hacen que los componentes potentes/citotóxicos tales como DMSO puedan irritar la piel del área objetivo lo que provoca la incomodidad del paciente.

Todas estas formulaciones tópicas de Heparina o su sal utilizan alta proporción de agua como el portador principal sin tener en cuenta el impacto de dichas formulaciones predominantemente acuosas sobre la penetración transdérmica de Heparina.

Se han adoptado diversos métodos para proporcionar una penetración mejorada de diferentes agentes farmacéuticamente activos especialmente agentes activos polares, tales como las sales de un agente farmacéuticamente activo. Uno de ellos es la incorporación de mejoradores de penetración lipófilos en la fase aceitosa y el fármaco en la fase acuosa por medio de la formulación de emulsiones/microemulsiones.

Adicionalmente, se emplean diversos emulsionantes/surfactantes para disolver el componente altamente lipófilo mediante la formación de micelas en un sistema que contiene agua o al preparar emulsiones aceite en agua (o/w). Sin embargo, dichas formulaciones de emulsión, a menos que sean formuladas de esa manera, son altamente inestables en la naturaleza y tienden a volverse crema debido a la coalescencia de glóbulos de lípidos luego de almacenamiento dando como resultado la distribución de dosis no uniforme en una formulación. También es importante controlar el tamaño de glóbulos de la fase dispersa en dicha formulación para asegurar la uniformidad de dosis y la estabilidad. Estas emulsiones están disponibles en forma de cremas opacas, lociones o formulaciones translúcidas.

Otro método es la incorporación de un componente de fosfolípido en la formulación como un ingrediente esencial que envuelve el fármaco en estado solubilizado para formar vesículas llenas con solución acuosa del fármaco, conocidas como liposomas. Sin embargo, aparte de los problemas de estabilidad inherentes, la formulación de dicho sistema es compleja, consume mucho tiempo y no es reproducible.

Adicionalmente, algunas de las formulaciones también sugieren el uso de sistemas predominantemente acuosos que exigen el uso de excipientes específicos en la forma de un polímero o un agente surfactante o uno o más mejoradores de la penetración. Ninguno de estos se centran en llegar a un sistema de soporte mejorado que en sí mismo sea capaz de proporcionar una óptima penetración transdérmica incluso en ausencia de ingredientes, tales como surfactantes o uso de alta proporción de mejoradores de penetración.

Por lo tanto, subsiste una necesidad no satisfecha de formulaciones tópicas estables capaces de proporcionar sales farmacéuticamente aceptables de heparina en una cantidad terapéuticamente efectiva, que proporcionan una mayor penetración del fármaco y al mismo tiempo proporcionan un excelente cumplimiento del paciente con una sensación agradable en la superficie de la piel, así como reducción de efectos adversos.

10

El documento WO02083086A1 divulga formulaciones farmacéuticas tópicas utilizadas en el tratamiento de lesiones de piel y/o de membrana mucosa, más específicamente, lesiones relacionadas con quemaduras. Estas formulaciones contienen por lo menos agentes que corrigen la osmolaridad.

15

El documento WO2011138262 divulga soluciones tópicas de heparina y por lo menos un éster de polioxialquileno de ácido graso hidroxilado en agua y por lo menos un alcohol o mezcla de los mismos.

20

El documento EP0733357B1 divulga la formulación tópica tixotrópica con consistencia similar a gel que contiene silicatos coloidales como agentes gelificantes que son nebulizables por una bomba mecánica.

25

El documento US5958379 divulga una composición farmacéutica de la sustancia tópicamente aplicable que luego de pulverización sobre el área afectada forma una preparación similar a gel concentrada sobre la superficie de la piel/membrana mucosa en donde la composición contiene alcohol

30

fácilmente evaporable en el rango de 5 a 40% en peso y agua en el rango de 50 a 90% en peso.

El documento US2002032171 divulga una composición farmacéutica de agentes terapéuticos en un portador, en donde el portador está formado por una combinación de triglicéridos y por lo menos dos surfactantes, por lo menos uno de los cuales es hidrófilo. Luego de dilución con un medio acuoso estas formulaciones dan como resultado una dispersión acuosa clara de triglicéridos y surfactantes.

Subsiste la necesidad de formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina capaces de proporcionar formas de dosificaciones seguras, estables y reproducibles para una cantidad requerida de fármaco utilizando cantidad óptima de agua que, al mismo tiempo, proporciona la penetración transdérmica mejorada y se administran con facilidad lo que lleva a un mejor cumplimiento del paciente.

20

OBJETO DE LA INVENCION

El principal objeto de la presente invención es proporcionar formulaciones de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina con excelente penetración transdérmica y efectividad terapéutica mejorada cuando se aplica por vía tópica en afecciones tales como tromboflebitis venosa superficial (SVT).

Otro objeto de la invención es proporcionar formulaciones tópicas estables de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina en la forma de una formulación líquida clara, no

pegajosa, que se puede lavar con agua para administración preferiblemente en la forma de una solución o una pulverización y que no resulta en la formación de una película con escamas/similar a gel después de aplicación a la superficie de la piel.

Otro objeto de la invención es proporcionar formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina que proporcionan cumplimiento de paciente mejorada y efectos adversos reducidos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar formulación tópica clara, transparente, reproducible de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina con la dosis que varía desde 50 a 2500 UI/ml al utilizar una cantidad óptima de agua.

Las formulaciones tópicas homogéneas de la presente invención proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de Heparina en una composición homogénea "lista para absorción" que no requiere de partición del fármaco desde una fase hasta la otra fase de la formulación y proporciona una rápida penetración del fármaco a través de la piel.

La presente invención proporciona formulación tópica de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina en la forma de una solución transparente clara que no sólo se administra fácilmente en el área afectada sino que también proporciona penetración rápida y mejorada del fármaco a través de la piel sin dejar residuos pegajosos/similares a gel o con escamas en la piel.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporcionan formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente
5 aceptables de Heparina que comprende:

50 a 2500 UI/ml de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina;

menos de o igual a 30% v/v de agua;

10 a 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior; y

10 un vehículo miscible en agua seleccionado de un grupo que comprende propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicols o cualesquier mezclas de los mismos.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

15

Figura 1: Comparación de la longitud de la lesión venosa en el día 3

Figura 2: Cambio en el grado de lesión venosa en el valor
20 inicial (a) y en el día 3 (b)

Figura 3: Proporción de pacientes con curación completa en el día 7

25 Figura 4: Evaluación global de pacientes (a) y Médicos (b) para formulaciones de Heparina de la presente invención (Ejemplo 13) y gel de heparina comercializada

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

La presente invención satisface las necesidades mencionadas anteriormente y otras necesidades al proporcionar

formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina en la forma de una formulación líquida homogénea con un sistema portador avanzado.

5 Los inventores de la presente invención descubrieron de forma sorprendente que es posible preparar una formulación clara transparente de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina en una cantidad que varía desde 50 UI/ml hasta 2500 UI/ml en un sistema portador avanzado en donde, el fármaco se
10 incorpora en una formulación que comprende una cantidad óptima de agua en combinación con una cantidad suficiente de un sistema portador miscible en agua/no acuoso y aún proporciona penetración mejorada del fármaco a través de la piel.

15

Las formulaciones homogéneas de la presente invención están en la forma de soluciones transparentes claras que son más estables durante el almacenamiento en comparación con las formulaciones que contienen una fase dispersa, tales como
20 vesículas, micelas o geles tixotrópicos que tienen la tendencia de formar cremas o grietas. Al mismo tiempo, las formulaciones de la presente invención son capaces de proporcionar una excelente penetración de la dosis del fármaco requerida incorporada en las formulaciones.

25

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención no sólo proporcionan formulaciones estables de sales de Heparina sino también de forma sorprendente resultan en la penetración transdérmica mejorada y por lo tanto proporcionan una mejora
30 drástica en el efecto terapéutico del fármaco. Las formulaciones tópicas de la presente invención están en la

forma de solución homogénea transparente que se puede utilizar en la forma de un aerosol.

En las formulaciones de la presente invención, el fármaco
5 está disponible en un estado uniformemente solubilizado en la
formulación homogénea y la absorción del fármaco desde la
formulación es instantánea y reproducible. Estas
formulaciones ventajosamente están en la forma de una
solución transparente clara que se puede aplicar fácilmente
10 al área afectada sin proporcionar presión o dejar un residuo
pegajoso/similar a gel o con escamas sobre la superficie de
la piel y al mismo tiempo resulta en un cumplimiento del
paciente mejorado cuando se compara con formulaciones
relativamente viscosas, tales como geles viscosos, cremas,
15 ungüentos, etc.

La viscosidad deseada de la formulación en la presente
invención no es mayor de 50 mPa s (cuando se mide a 25° C al
utilizar un viscómetro Ostwald.). Preferiblemente la
20 viscosidad de las formulaciones en la presente invención está
en el rango de 10 a 50 mPa s. Más preferiblemente la
viscosidad de la presente invención está en el rango de 25 a
40 mPa s.

25 Es sorprendente que las formulaciones de la presente
invención proporcionen las ventajas anteriormente mencionadas
y otras al utilizar un sistema de soporte avanzado con
cantidad óptima de agua y al utilizar una selección de
ingredientes en proporción que son seguros cuando se aplican
30 tópicamente y por lo tanto minimizan las reacciones adversas
y a su vez contribuyen positivamente con la salud de los
pacientes.

Las formulaciones de acuerdo con la presente invención proporcionan dosis de sal de Heparina en una cantidad terapéuticamente efectiva que puede provocar la penetración transdérmica deseada y al mismo tiempo son seguras cuando se aplica de forma tópica. Preferiblemente, la cantidad de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina está en el rango de 50 a 2500 UI/ml.

De forma más sorprendente, las formulaciones de la presente invención son capaces de proporcionar sal de heparina en una cantidad que varía desde 50 hasta 2.500 UI/ml al utilizar cantidad óptima de agua en combinación con un portador(s) miscible en agua como el vehículo principal y aún proporcionar penetración transdérmica mejorada.

La formulación de acuerdo con la presente invención incorpora agua en una cantidad óptima en combinación con un sistema portador o la "base" de la formulación que aumenta la penetración transdérmica del fármaco. Preferiblemente, la cantidad de agua incorporada en la presente formulación es menor de o igual a 30% v/v y más preferiblemente menor de o igual a 25%) v/v. La cantidad de agua utilizada en la formulación de la presente invención está en el rango de 2%) a 30%) v/v de la formulación. Más preferiblemente, la cantidad de agua en la formulación de la presente invención varía desde 2 hasta 25% v/v de la formulación. En una realización preferida, la cantidad de agua utilizada en la formulación de la presente invención es menor de o igual a 10 %> v/v de la formulación.

Los mejoradores de penetración utilizado de acuerdo con la presente invención son alcoholes de cadena inferior con una longitud de cadena de carbono que varía desde C1 a C5 o mezclas de los mismos. Preferiblemente, los mejoradores de penetración de la presente invención se seleccionan de un grupo que comprende etanol, isopropanol y sus similares, o mezclas de los mismos. Las formulaciones de la presente invención evitan el uso de dichos mejoradores de penetración en alta proporción y por lo tanto evitan los efectos adversos sobre la piel, tales como deshidratación e irritación de la piel en el caso de alcoholes. Dicho mejorador de penetración de la presente invención se utiliza en el rango de 10 a 30% v/v de la formulación. En las realizaciones preferidas, el mejorador de penetración de la presente invención se utiliza en el rango de 10 a 20% v/v. Más preferiblemente el mejorador de penetración(s) se utiliza en la cantidad de 10% v/v de la formulación.

Las formulaciones de la presente invención utilizan uno o más vehículos miscibles en agua como el vehículo principal de las formulaciones tópicas. Dicho vehículo miscible en agua utilizado para las formulaciones de la presente invención se puede seleccionar de un grupo que comprende Propilenglicol, Glicerol, Glicofurol, Polietilenglicoles (por ejemplo PEG400, PEG600 y similares) o mezclas de los mismos. Dicho vehículo para formulaciones tópicas de la presente invención se incorpora en una cantidad no menor de 45% v/v preferiblemente no menor de 50% v/v de la formulación.

Las formulaciones de la presente invención utilizan un sistema portador en donde la cantidad de dicho vehículo miscible en agua (ya sea único componente o combinación de

múltiples componentes) se incorpora en una proporción casi mayor que la proporción de agua utilizada en la presente formulación.

5 En una de las realizaciones de la presente invención, el vehículo miscible en agua utilizado para las formulaciones de la presente invención es propilenglicol ya sea solo o en combinación con uno o más de Glicerol, Glicofurol, Poli Etilenglicoles (por ejemplo PEG400, PEG600 y similares).
10 Preferiblemente, el vehículo miscible en agua utilizado en las formulaciones de la presente invención comprende una combinación de propilenglicol y Glicerol. Aún más preferiblemente, el vehículo miscible en agua de la formulación de la presente invención comprende una
15 combinación de propilenglicol y Glicerol en donde el Glicerol se utiliza en una cantidad que varía desde 10 a 20%) v/v de la formulación.

Es sorprendente notar que a diferencia de las formulaciones
20 conocidas en la técnica, por el uso de dicho sistema portador en combinación con el mejorador de penetración la formulación de la presente invención es altamente estables y de forma sorprendente proporcionan penetración transdérmica mejorada de Heparina Salt.

25

Las formulaciones de la presente invención pueden comprender mejoradores de penetración adicionales. Los mejoradores de penetración adicionales de la presente formulación se pueden seleccionar de un grupo no limitante de mejoradores de
30 penetración conocidos en la técnica tales como ácidos grasos o derivados de ácido graso, Surfactantes (surfactantes aniónicos, catiónico o no iónicos), Azonas (tales como

Lauracapram), Amidas (tales como Urea y sus derivados), Ésteres (tales como acetato de etilo, salicilato de octilo), Éteres (tales como isosorburo de dimetilo), Sales biliares (tales como desoxicolato de sodio, taurocolato de sodio o
5 glicocolato de sodio), Polioles o Derivados de glicol (tales como Dipropilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol) o agentes que forman complejo tales como (ciclodextrina o derivados de la misma) etc. Se pueden utilizar dichos mejoradores de penetración adicional en una cantidad que
10 varía desde 0% hasta 30% v/v de la formulación.

Adicionalmente, las formulaciones de la presente invención pueden comprender ingredientes conocidos en la técnica para mejorar o impactar adicionalmente la
15 aceptabilidad/estabilidad de la formulación tópica de la presente invención. Dichos ingredientes conocidos en la técnica se pueden seleccionar de pero no se limitan a un grupo que comprende, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, humectantes, agentes colorantes, modificadores
20 de pH, reguladores o perfumes o mezclas de los mismos.

Se observó que las formulaciones de la presente invención proporcionan una penetración superior de sal de Heparina en comparación con las formulaciones comparativas que comprenden
25 agua como el portador principal y los solventes no polares tales como Propilenglicol en una cantidad relativamente menor. Adicionalmente, las presentes formulaciones también proporcionan una penetración mejorada de la sal de heparina en comparación con las formulaciones disponibles en el
30 mercado (Thrombophob® Gel 200 IU).

Se proporcionan ejemplos no limitantes de las formulaciones de la presente invención en la forma de una solución clara y transparente a continuación.

5 EJEMPLO 1

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	3.5% v/v

La viscosidad de la formulación es 23 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

10

EJEMPLO 2

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	3.5% v/v
PEG 400	30% v/v
Propilenglicol	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 35 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

15

EJEMPLO 3

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	3.5% v/v
Glicofurol	35% v/v

Propilenglicol	Cs a 100 %
----------------	------------

La viscosidad de la formulación es 30 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

5 EJEMPLO 4

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	3.5% v/v
Glicerol	10% p/v
Propilenglicol	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 32 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

10 EJEMPLO 5

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	12.5% v/v
Glicerol	10% p/v
PEG 400	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 47.76 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

15 EJEMPLO 6

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v

Agua	20% v/v
Glicerol	10% p/v
PEG 400	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 37.45 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

5 EJEMPLO 7

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	3.5% v/v
Glicerol	15% p/v
Propilenglicol	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 35 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

10 EJEMPLO 8

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	12.5% v/v
Agua	16% v/v
Transcutol	3%
Glicerol	20% p/v
Propilenglicol	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 20 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

15 EJEMPLO 9

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10.0% v/v
Agua	25% v/v
Glicerol	10% p/v
Peg-400	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 34.3 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

5 EJEMPLO 10

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	2500 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	6.5% v/v
Glicerol	10% p/v
Propilenglicol	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 27 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

10 EJEMPLO 11

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	2500 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v
Agua	20.0% v/v
Tween 80	0.5% p/v
Glicerol	20% p/v
Propilenglicol	Cs a 100 %

La viscosidad de la formulación es 21 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

EJEMPLO 12

INGREDIENTES	CANTIDAD
Heparina Sodio	2500 UI/ml
Alcohol etílico	15% v/v
Agua	25.0% v/v
Glicerol	15% p/v
PEG 400	20% V/V
Glicofurol	Cs a 100 %

5

La viscosidad de la formulación es 30 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

La viscosidad de las formulaciones en la presente invención está en el rango deseado de 10 a 50 mPa s y el pH de las formulaciones se mantiene casi neutro similar al pH fisiológico de la superficie de la piel (pH 6 a 7) para evitar cualquier irritación de la piel. Si se requiere, con el fin de mantener el pH de las formulaciones en el rango deseado también se pueden incluir agentes que ajustan pH o reguladores conocidos en la técnica en la formulación. Se encontró que las formulaciones de la presente invención son estables en almacenamiento para duración de vida útil completa de las formulaciones.

20

Se pueden preparar los ejemplos no limitantes de la presente invención, detallados anteriormente mediante los procesos de formulación conocidos en la técnica. Un esquema de las etapas del proceso empleadas para preparar las formulaciones de la presente invención comprende:

25

1. Se disuelven en agua la cantidad deseada de sal de Heparina y otros excipientes hidrófilos (si se utilizan).

5 2. La solución resultante de la etapa 1 se mezcla con una parte del sistema portador miscible en agua.

3. Los ingredientes hidrófobos tales como conservantes (si existen) se solubilizan en el mejorador de penetración de la
10 presente invención.

4. La solución resultante de la etapa 2 anterior se mezcla con la solución resultante de la etapa 3 anterior.

15 5. Los ingredientes auxiliares tales como los modificadores de pH (si los hay) se agregan a la mezcla obtenida en la etapa 4 anterior.

6. Se compone el volumen final de la formulación esutilizando
20 cantidad suficiente del sistema portador miscible en agua.

Adicionalmente, con el fin de estudiar el efecto del cambio en la proporción de agua utilizada en las presentes formulaciones y comparar el mismo con las formulaciones que
25 contienen agua en una proporción mayor que el vehículo miscible en agua, se prepararon y ensayaron las formulaciones con la siguiente fórmula para penetración transdérmica in vitro de la Sal de Heparina.

30 Tabla 1: Formulaciones para estudios de penetración in vitro transdérmicos:

INGREDIENTES	CANTIDAD					
	Ejemplo 13	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16 (Ejemplo Comparativo)	Ejemplo 17 (Ejemplo Comparativo)	Ejemplo 18 (Ejemplo Comparativo)
Heparina Sodio	1000 UI/ml	1000 UI/ml	1000 UI/ml	1000 UI/ml	1000 UI/ml	1000 UI/ml
Alcohol etílico	10% v/v	10% v/v	10% v/v	10% v/v	10% v/v	10% v/v
Glicerol	15% p/v	15% p/v	15% p/v	15% p/v	15% p/v	15% p/v
Metil parabeno	0.15% p/v	0.15% p/v	0.15% p/v	0.15% p/v	0.15% p/v	0.15% p/v
Propil parabeno	0.05% p/v	0.05% p/v	0.05% p/v	0.05% p/v	0.05% p/v	0.05% p/v
Agua	3.5% v/v	10% v/v	25% v/v	35% v/v	50% v/v	Cs a 100 %
Propilenglicol	Cs a 100 %	Cs a 100 %	Cs a 100 %	Cs a 100 %	Cs a 100 %	10% v/v

La penetración transdérmica in vitro de la Sal de Heparina de se comparó en las formulaciones de la presente invención (Ejemplo 13, 14, 15), con las formulaciones comparativas (Ejemplo 16, 17, 18) y las formulaciones disponibles en el mercado (gel Thrombophob, Zydus) a través de los estudios de de difusión Franz.

APARATO: Ensamble de Célula de Difusión Franz (PermeGear, EE.UU.), que contiene agitador de célula vertical de seis estaciones y un soporte de célula de aluminio anodizado negro con la especificación de 9 mm de diámetro interno de la
5 cámara receptora, el volumen de 5 ml de cámara receptora y 0.64 cm² de área de superficie de membrana se utilizó para el presente estudio.

PERMEABILIDAD DEL ESTUDIO: El estudio de permeabilidad se
10 realizó con membrana de nylon colocada entre las cámaras de donante y receptor de de célula de difusión Franz. El agua grado HPLC se introdujo en la cámara receptora y se agitó continuamente a 500 rpm durante todo el experimento utilizando una construcción en agitador magnético. La
15 temperatura del agua grado HPLC en la cámara receptora se mantuvo a 37° C haciendo circular agua en la camisa que la rodea. La cantidad medida de formulaciones de heparina se colocará en la cámara donante en duplicado, como se indica a continuación en la tabla, después la temperatura del agua
20 grado HPLC en la cámara del receptor alcanza el equilibrio (37° C). Las muestras (alícuotas de 0.5 mL) se retiraron en intervalos predefinidos de hasta 6 horas desde el puerto de muestreo de la cámara receptora. Se utilizó un volumen igual de agua grado HPLC, mantenida a 37° C para reemplazar la
25 pérdida de volumen de la cámara receptora inmediatamente después del muestreo. Las muestras recogidas se analizaron dentro de las 24 horas mediante HPLC.

RESULTADOS: Los niveles de sal de Heparina en la cámara
30 receptora se midieron con el tiempo y los valores promedio (n = 2) se utilizaron para determinar Flujo, coeficiente de

Permeabilidad y otros parámetros como se menciona en la tabla adelante (Tabla 2):

Tabla 2: Resultados de permeabilidad in vitro

Formulación	Parámetros de permeabilidad		
	Flujo ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	Coeficiente de permeabilidad (Kp)	% de Dosis penetrada a 6 horas
Ejemplo 13	127.3	0.1273	93.71
Ejemplo 14	13.5	0.135	92%
Ejemplo 15	141.3	0.1413	90.19
Ejemplo 16	102.4	0.1024	72.97
Ejemplo 17	97	0.097	66.08
Ejemplo 18	79.51	0.07951	58.84
Gel Thrombophob	0	-	-
	(La cantidad de Heparina sodio en la muestra está por debajo del límite de detección)		

5

Los resultados de los estudios de difusión Franz muestran claramente que la penetración (flujo) de Heparina Sodio es significativamente más alta a partir de las formulaciones de la presente invención en comparación con la formulación que utiliza relativamente mayor cantidad de agua (Ejemplo 16, 17, 18). Es sorprendente que cuando se aumenta la cantidad de agua utilizada en la formulación tópica de Heparina sodio más se aumenta más allá de un rango, la penetración de la Heparina sodio se reduce drásticamente. Esto se estableció adicionalmente a partir del hecho de que la penetración de Heparina Sodio de las presentes formulaciones (Ejemplo 13-15)

es drásticamente más alta que la formulación de Heparina Sodio comercializada (Gel Thrombophob) que utiliza el agua como el sistema portador principal.

- 5 Con el fin de validar el resultado anterior de los estudios in vitro, un estudio clínico aleatorizado, de etiqueta abierta, comparativo se realizó para comparar la seguridad y eficacia de las soluciones tópicas de la presente invención (Ejemplo 13), con formulaciones de gel de Heparina
10 disponibles en el mercado (Gel Thrombophob) para el manejo de la infusión posterior de la tromboflebitis superficial.

Este estudio clínico prospectivo, aleatorizado, de dos brazos, de etiqueta abierta, de fase III controlada activa se
15 llevó a cabo en seis hospitales diferentes en toda la India. Se incluyeron pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18-60 años, que tiene principios de flebitis Grado 2 - 4 (etapa media o avanzada de tromboflebitis superficial) con base en la escala de flebitis
20 según los "*Estándares para Terapia de Infusión*" por el Colegio Real de Enfermería IV Foro de Terapia de julio de 2003; en el estudio. 202 pacientes totales fueron incluidos y asignados al azar para recibir formulaciones de Heparina de la presente invención (Ejemplo 13) (n = 100) o el gel de
25 Heparina (n = 102). Los medicamentos del estudio se aplicaron en cantidad suficiente para cubrir la lesión flebitis 3 veces al día (mañana, mediodía y noche) hasta curación o durante un máximo de 7 días consecutivos.

- 30 Los criterios de valoración variables de eficacia fueron, cambio en la longitud de la lesión venosa en el día 3, cambio en el grado de la lesión en el día 3, proporción de pacientes

con curación completa en el día 3 y 7; mientras que los criterios de valoración secundarios incluyeron síntomas locales en el día 3, y evaluación global de los pacientes y el investigador al final del estudio. Los criterios de valoración de seguridad incluyen la ocurrencia de eventos adversos locales o sistémicos con tratamientos del estudio. La longitud de la lesión venosa en milímetros se midió utilizando escala de acero inoxidable pre calibrada y el grado de la lesión se observó utilizando Escala de Flebitis antes del inicio del estudio (en el valor inicial) y en el día 3 después de iniciación del tratamiento. La escala de flebitis se evaluó en una escala de 5 grados detallada adelante: (Tabla 3)

Tabla 3: Escala de flebitis según es estándar para terapia de infusión

Grado de flebitis	Indicaciones
Grado 0	Sin signos de flebitis
Grado 1	Posiblemente el primer signo de flebitis
Grado 2	Signos tempranos de Flebitis
Grado 3	Etapa media de Flebitis
Grado 4	Etapa avanzada de flebitis o etapa de tromboflebitis
Grado 5	etapa avanzada de tromboflebitis
Nota: Los grados se definen, según la escala de flebitis de acuerdo con los Estándares para Terapia de Infusión por el Colegio Real de Enfermería IV Foro de Terapia, julio de 2003	

Sobre la base de esta escala, la proporción de pacientes con curación completa (grado 0 según escala de flebitis) se

observó en el día 3 y 7. Se evaluaron síntomas locales como dolor, sensibilidad, enrojecimiento, elevación de temperatura e induraciones venosas locales sobre escala de gravedad 4 (0- Ninguno, 1- Ligero, 2- Moderado, 3- severo) al inicio del estudio y en el día 3.

Los datos se obtuvieron de un total de 202 pacientes y se sometieron a análisis estadístico. La demografía (edad, sexo, altura y peso) y las características iniciales (longitud media de la lesión venosa, síntomas locales, y grado de flebitis) fueron comparables entre los grupos de tratamiento (Tabla 4). Todos los pacientes que participaron tenían tromboflebitis superficial unilateral en el miembro superior.

Tabla 4: Características demográficas e iniciales

Características	Formulaciones de heparina de la presente invención (Ejemplo 13) (N= 100)	Gel de Heparina (N=102)	Valor p
Edad (años) [media $\pm$ DE]	41.45 $\pm$ 12.29	38.22 $\pm$ 13.59	0.079
Peso (kg) [media $\pm$ DE]	64.20 $\pm$ 12.41	63.24 $\pm$ 13.47	0.601
Altura (cm) [media $\pm$ DE]	161.47 $\pm$ 07.39	160.33 $\pm$ 08.15	0.302
Género			
Hombre (n)	60	57	0.553
Mujer (n)	40	45	

Longitud de la lesión venosa (mm) [media ± DE]	3 1.95 ± 14.98	32.67 ± 17.16	0.7509
Síntomas locales [media ± DE]			
Dolor	01.88 ± 00.57	01.88±00.69	1.000
Sensibilidad	01.90 ± 00.59	01.87 ±00.71	0.744
Enrojecimiento	01.06 ± 00.69	01.12 ± 00.69	0.537
Temperatura local	00.91 ± 00.67	00.80 ±00.70	0.255
Induración venosa	00.71 ± 00.81	00.75 ±00.74	0.715
Grado de flebitis (N)			
Etapas tempranas (Grado 2)	56	52	0.7634
Etapas medias (grado 3)	35	39	
Etapas avanzadas (grado 4)	09	11	
Los valores se expresan en media ± DE para edad, peso, altura, longitud de lesión venosa y síntomas locales; y números absolutos de género y grado de flebitis, N = número de pacientes.			

Criterios de valoración de eficacia primarios:

- 5 1. *Cambio en la longitud de la lesión venosa:* Se observó una reducción significativamente mayor en longitud de la lesión venosa a partir del valor inicial en los pacientes tratados

con las formulaciones de Heparina de la presente invención (Ejemplo 13) en el día 3, en comparación con los pacientes tratados con gel de heparina ($p = 0.0144$). (Véase Figura 1)

5 2. *Cambio en el grado de la lesión venosa*: el grado de lesión venosa fue comparable entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio ($p = 0.7634$), sin embargo, una caída significativa en el porcentaje de pacientes con grado 2 y 3 se informó en los pacientes tratados con formulaciones de
10 heparina de la presente invención (ejemplo 13) en comparación con gel de heparina ($p = 0.0133$) (Véase Figura 2 (a) y (b)).

3. *Proporción de pacientes con curación completa*: En las formulaciones de Heparina del grupo de tratamiento de la
15 presente invención (ejemplo 13), 90% de los pacientes consigue la completa resolución de la lesión en 7 días, esto fue significativamente mayor en comparación con el 65.7% de los pacientes tratados con gel de heparina. ($p < 0.00001$) (Figura 3)

20

Criterios de valoración de eficacia secundarios:

1. *Cambios en los síntomas locales a partir de los valores iniciales*: Los síntomas locales fueron comparables al inicio
25 del estudio en ambos grupos de tratamiento. Se presentó caída significativa en la sensibilidad y se elevó la temperatura local en comparación con el valor inicial en pacientes tratados con formulaciones de heparina de la presente invención (Ejemplo 13) en comparación con gel de heparina
30 (Tabla 5).

Tabla 5: Cambios en la clasificación de síntomas locales desde el valor inicial en el día 3

Síntomas	Formulaciones de heparina de la presente invención (Ejemplo 13) (N= 100)			Gel de heparina (N=102)			Valor p
	Clasificación inicial	Clasificación día 3	Cambio en la clasificación	Clasificación inicial	Clasificación día 3	Cambio en la clasificación	
Dolor	1.88±0.57	1.11±0.67	0.77±0.68	1.88±0.69	1.27±0.75	0.61±0.62	0.082
Sensibilidad	1.90±0.59	0.99±0.59	0.91±0.65	1.87±0.71	1.18±0.79	0.69±0.67	0.019 [#]
Enrojecimiento	1.06±0.69	0.40±0.491	0.66±0.71	1.12±0.69	0.52±0.56	0.60±0.69	0.543
Temperatura local elevada	0.91±0.67	0.27±0.45	0.64±0.66	0.80±0.70	0.38±0.55	0.42±0.60	0.014 [#]
Induración venosa	0.71±0.81	0.29±0.46	0.42±0.65	0.75±0.74	0.35±0.54	0.40±0.68	0,831

5 2. Evaluación global del Médico y el Paciente

Formulaciones de heparina de la presente invención (ejemplo 13) fue calificada Excelente - Bueno en la mayoría de los casos por pacientes ($p < 0.00001$) y médicos ($p < 0.00001$) (Véase Figura 4 (a) y (b)).

Criterio de valoración: Ningún caso de cualquiera de los casos locales esperados o inesperados, así como los eventos

adversos sistémicos fueron reportados/observados durante el estudio. Ningún caso de ninguna anormalidad en los datos vitales así como en el examen físico fue encontrado durante el estudio.

5

Discusión: El estudio reveló que la formulación de la presente invención era más efectiva que el gel de heparina ya que dichas formulaciones redujeron significativamente la longitud de la lesión venosa. También se encontrón que tiene una excelente respuesta clínica en la duración de la curación ya que el 90% de los pacientes experimentó resolución completa de la lesión y síntomas locales comparado con 65,7% de los pacientes tratados con gel de heparina. Estos resultados favorables se pueden atribuir a la mayor penetración de Heparina a través de la piel alcanzada por las formulaciones las formulaciones de la presente invención. Adicionalmente, un mayor número de pacientes que fueron tratados con las formulaciones de la presente invención experimentaron significativamente mayor parte de mejoría en grados de lesión venosa a partir de valores iniciales de flebitis en comparación con gel de Heparina.

En nuestro estudio, no se registró ningún caso de eventos adversos que sugieran que, aunque mejora la eficacia de Heparina a través de la rápida penetración de las soluciones de la presente invención, la seguridad de los pacientes no se comprometió.

Con base en la eficacia general y la seguridad de tanto los fármacos de estudio, los pacientes y como de la evaluación global del investigador fue más favorable hacia las formulaciones de heparina de la presente invención (ejemplo

13) que el gel de heparina. Adicionalmente, la mayor mejora en la eficacia de heparina con un perfil de seguridad similar puede haber contribuido a la mayor preferencia de las formulaciones de heparina de la presente invención (ejemplo 13).

Conclusión: se encontró que la formulación de Heparina de la presente invención (Ejemplo 13) es más efectiva en el tratamiento de tromboflebitis superficial posterior a infusión con perfil de seguridad similar al gel de heparina comercializado. La utilización libre de manos de las formulaciones de Heparina de la presente invención (ejemplo 13) facilitaría la aplicación y mejoran la conformidad del paciente así como del personal de enfermería. Por lo tanto, las formulaciones de heparina de la presente invención (ejemplo 13) pueden ser una alternativa mejor y más conveniente en el manejo de la tromboflebitis superficial posterior a infusión.

Los resultados del ensayo clínico muestran que las formulaciones de la presente invención proporcionan penetración rápida y extensa a través del estrato córneo para suministrar mayores cantidades de heparina sodio en el tejido subyacente. Estas formulaciones pueden alcanzar mayor penetración con exposición sistémica mínima. Las formulaciones de la presente invención son seguras y efectivas para el manejo de la tromboflebitis relacionada con la Infusión. Las formulaciones de la presente invención proporcionan más alivio en el dolor en el sitio afectado y reducción de tamaño y grado de lesión. Adicionalmente, las se pueden proporcionar formulaciones en contenedores de aerosol de dosis medidas, que es conveniente de utilizar y por lo tanto mejoran adicionalmente la conformidad del paciente.

En la anterior descripción, se entiende que los términos tal como "un", "una", "la", y similares son palabras utilizadas por conveniencia y no se interpretan como términos limitantes. Aunque la presente invención se ha descrito en detalle considerable con referencia a las realizaciones de la misma, son posibles otras versiones. Más aún, se entenderá que las ilustraciones tienen el propósito de describir la realización de ejemplo de la invención y la misma no limita el alcance de la presente invención.

Reivindicamos:

1. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina que comprenden:

5 50 a 2500 UI/ml de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina;

menos de o igual a 30% v/v de agua;

10 a 30 % v/v de un alcohol de cadena inferior; y

un vehículo miscible en agua seleccionado de un grupo que
10 comprende propilenglicol, glicerol, glicofurol, polietilenglicol o mezclas de los mismos.

2. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la

15 reivindicación 1 en donde la cantidad de agua preferiblemente es menor de o igual a 25 % v/v de la formulación.

3. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la

20 reivindicación 1 en donde la cantidad de alcohol de cadena inferior está en el rango de 10 a 20 % v/v de la formulación.

4. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la

25 reivindicación 3 en donde el alcohol de cadena inferior se selecciona de alcohol(s) con una longitud de cadena de carbono que varía desde C1 hasta C5 o mezclas de los mismos.

5. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente

30 aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el vehículo miscible en agua es propilenglicol.

6. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 1 en donde el vehículo miscible en agua es una combinación de propilenglicol y glicerol.

7. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la cantidad de agua es menor de la cantidad de vehículo miscible en agua de la formulación.

8. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la viscosidad de las formulaciones está en el rango de 10 a 50 mPa s, más preferiblemente en el rango de 25 a 40 mPa s cuando se mide a 25°C al utilizar un viscosímetro Ostwald.

9. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende adicionalmente uno o más mejoradores de penetración adicionales.

10. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en la reivindicación 9 en donde los mejoradores de penetración adicionales se seleccionan de ácidos grasos o derivados de ácido graso, surfactantes, azonas, amidas, ésteres, éteres, sales biliares, polioles o derivados de glicol, o agentes que forman complejo y mezclas de los mismos.

11. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprenden adicionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de
5 conservantes, estabilizantes, antioxidantes, humectantes, agentes de coloración o perfumes o mezclas de los mismos.

12. Formulaciones tópicas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina como se reivindica en una cualquiera
10 de las reivindicaciones 1 a 11 en donde las formulaciones están en la forma de solución.

FORMULACIONES TÓPICAS DE HEPARINA

RESUMEN

5 La presente invención se relaciona con formulaciones tópicas
avanzadas de sales farmacéuticamente aceptables de Heparina
que proporcionan penetración transdérmica mejorada. La
presente invención proporciona formulaciones líquidas, no
pegajosas, claras en las que el fármaco está listo para
10 absorción y que son adecuadas para administración en la forma
de una solución o una pulverización. Las formulaciones
tópicas de la presente invención no forman película con
escamas o similar a gel sobre la superficie de la piel luego
de aplicación tópica.

15

Figura 1

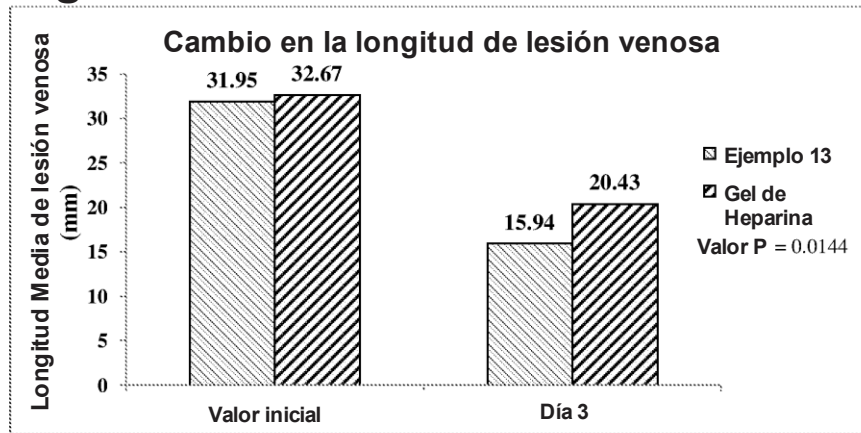


Figura 2(a)

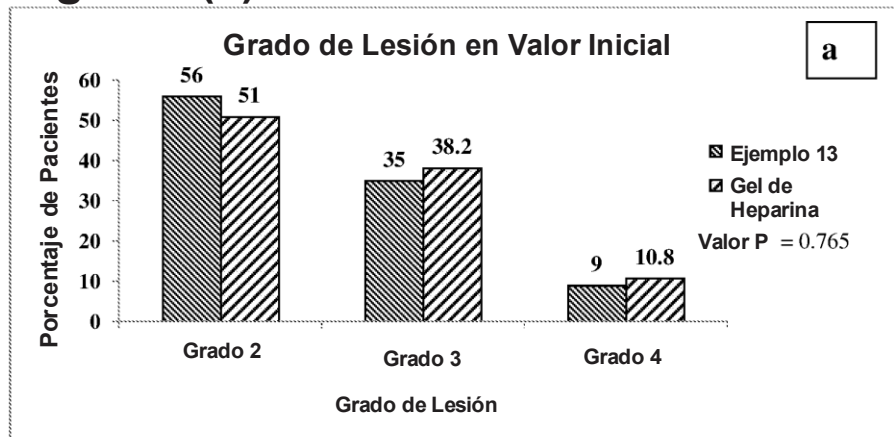


Figura 2(b)

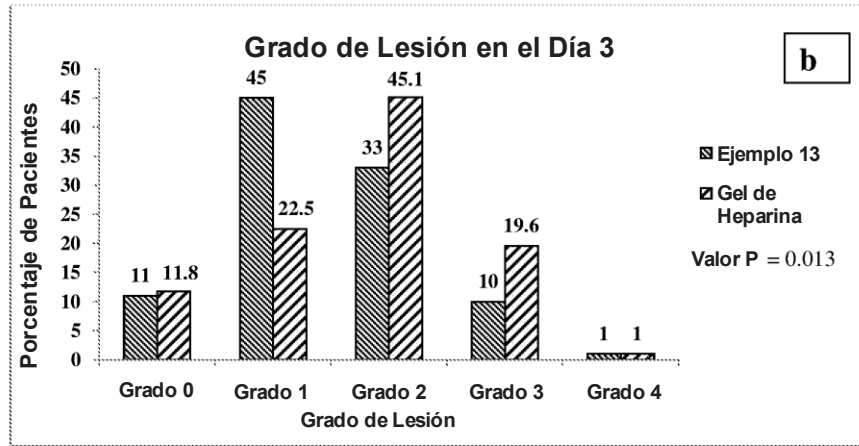


Figura 3

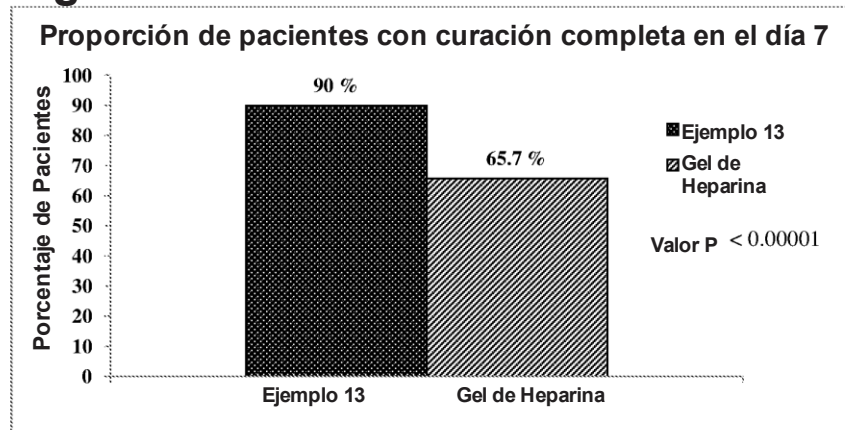


Figura 4(a)

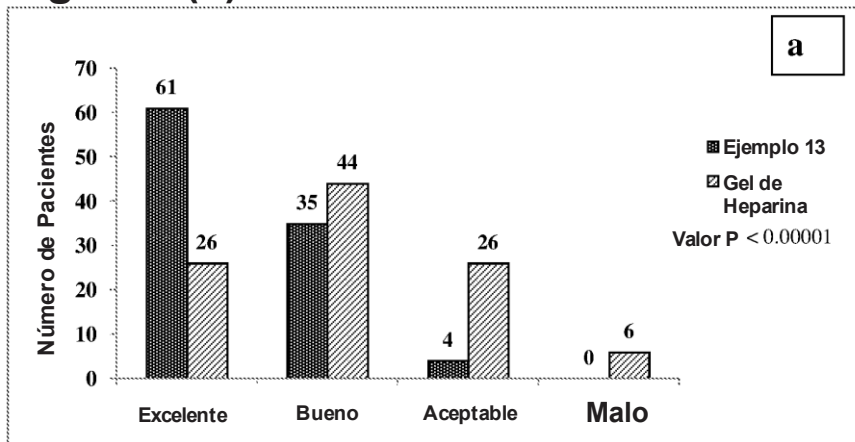


Figura 4(b)

