

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 080**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/31 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/38 (2006.01)

A61K 8/41 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07789585 .2**

96 Fecha de presentación: **25.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049068**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Preparaciones tópicas antiacné que contienen retinoide (tazaroteno o adapaleno), antibiótico (fosfato de clindamicina) y/o queratolítico (peróxido de benzoilo en microesponjas)**

30 Prioridad:
08.08.2006 MX PA06008988

45 Fecha de publicación de la mención BOPÍ:
22.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.03.2012

73 Titular/es:
**Laboratorios Dermatologicos Darier, S.A. de C.V.
Insurgentes Sur 3579 Torre 3, Piso 8 Col. Tlalpan
Centro
Mexico D.F., C.P. 14000 , MX**

72 Inventor/es:
Ahumada Ayala, Fernando

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 377 080 T3

DESCRIPCIÓN

Preparaciones tópicas antiacné que contienen retinoide (tazaroteno o adapaleno), antibiótico (fosfato de clindamicina) y/o queratolítico (peróxido de benzoilo en microesponjas)

- 5 La presente invención se refiere a una preparación tópica para tratar el acné de suave a severo en la forma de una gel y crema farmacéutica que comprende: un retinoide (tazaroteno o adapaleno), un antibiótico (fosfato de clindamicina) y opcionalmente un queratolítico (peróxido de benzoilo en microesponjas) como ingredientes activos y un vehículo formulado con todos los componentes siguientes: propilenglicol, aceite de ricino de polioxil 35 o un derivado de aceite de ricino, aceite mineral, cera no iónica emulsificante (Polawax), glicerina, carbómeros, EDTA disódica, trietanolamina, etanol, antioxidantes y conservantes. Pueden también añadirse polisorbato.
- 10 El acné es una enfermedad inflamatoria de etiología multifactorial que afecta la unidad pilosebácea mediante la intervención del *Propionibacterium acnes*.

Factores patógenos

1. Aumento de las secreciones sebáceas.
2. Hiperqueratosis ductal con obstrucción del folículo pilosebáceo
- 15 3. Colonización bacteriana por *P. acnes*.
4. Inflamación secundaria.

Las aplicaciones terapéuticas del producto objeto de la solicitud de la presente patente, que considera la combinación de un retinoide, antibiótico y/o queratolítico y la patogenia de la enfermedad, son las siguientes:

1. Lesiones no inflamatorias
 - 20 a. Comedones cerrados (microcistos)
 - b. comedones abiertos (espinillas o granitos).
2. Lesiones inflamatorias superficiales:
 - a. Pápulas.
 - b. pústulas.
- 25 3. Lesiones inflamatorias profundas:
 - a. nódulos.
 - b. quistes.
 - c. máculas.
4. Lesiones residuales:
 - 30 a. hiperpigmentación.
 - b. cicatrices.

Tazaroteno

El tazaroteno es una profármaco retinoide que se convierte en su forma activa, ácido tazaroténico, a través de la hidrólisis del éster rápida en la mayoría de los seres vivos.

- 35 El tazaroteno tiene propiedades antiproliferativas para *Propionibacterium acnes*, normalizando la diferenciación y los efectos antiinflamatorios, considerados como la base de su actividad terapéutica anti acné.

El uso tópico del tazaroteno minimiza la exposición sistémica y por lo tanto, ofrece un perfil de seguridad que es superior a la de los retinoides administrados por vía oral. Darier 1PCT/RCP

Farmacocinética

- 40 Absorción: menos del 6,0% de la dosis es absorbida durante las siguientes 10 horas de la administración tópica.
- Metabolismo: El tazaroteno es un profármaco que se metaboliza en la piel y el plasma a su forma activa ácido tazaroténico y otros metabolitos como sulfóxidos y sulfonas.
- La penetración percutánea limitada del tazaroteno favorece este metabolismo rápido a metabolitos hidrófilos, contribuyendo así a prevenir la acumulación del fármaco en los tejidos lipófilos del cuerpo.

Eliminación: la semivida para el tazaroteno y sus metabolitos es de alrededor de 17 a 18 horas, la eliminación en la orina está prácticamente completa en 2 o 3 días y en las heces después de 7 días. Este tiempo de permanencia corto en el cuerpo, junto con una penetración percutánea limitada, crea niveles relativamente bajos en plasma de tazaroteno y ácido tazaroténico.

- 5 Seguridad: la administración tópica y el perfil farmacocinético del tazaroteno permite la existencia de menos exposición sistémica al fármaco y sus metabolitos y por lo tanto menos efectos adversos, en comparación con los retinoides orales.

Estudios de seguridad de fase clínica I informan de que no causa sensibilización, fototoxicidad o fotoalergia.

- 10 Los resultados de las pruebas de mutagenicidad (Ames, aberraciones cromosómicas y micronúcleos), indican que el tazaroteno no es mutagénico y no tiene efectos clastogénicos o efectos cromosómicos. Además, se han observado efectos no carcinogénicos en otro estudio con la aplicación tópica de tazaroteno a ratones durante 21 meses.

Algunos efectos adversos descritos durante los estudios de fase clínica III son sensación de quemazón, descamación de la piel y sequedad.

Adapaleno

- 15 El adapaleno es un análogo de retinoide que ha demostrado poseer propiedades antiinflamatorias en ambos modelos *in vivo* e *in vitro* de inflamación, que es estable en presencia del oxígeno y la luz y es químicamente no reactivo. Se une a los receptores nucleares específicos del ácido retinoico, tal como lo hace la tretinoína, pero a diferencia de ella, no se une a las proteínas de enlace de los receptores citosólicos.

- 20 El mecanismo de acción del adapaleno consiste en la normalización de la diferenciación de las células epiteliales foliculares, lo que provoca una disminución de la formación de microcomedones.

Además, se ha demostrado que el adapaleno es superior a otros retinoides tópicos en estudios antiinflamatorios estándar, tanto *in vivo* como *in vitro*, inhibiendo las repuestas quimiotácticas y las respuestas quimioquinas de los leucocitos polimorfonucleares humanos, así como el metabolismo de los mediadores inflamatorios por lipooxidación del ácido araquidónico.

- 25 Este perfil sugiere que el componente inflamatorio de mediación celular del acné puede ser modificado por la acción del adapaleno. Estudios clínicos han informado que no se detectaron niveles significativos en plasma. El metabolismo del adapaleno ha sido identificado como un proceso que envuelve la O-desmetilación, hidroxilación y conjugación.

- 30 Tras la administración tópica del adapaleno, la presencia de adapaleno comparado con tretinoína en la epidermis es de + 51%, en la dermis de -37% y en el fluido de receptor de -71%, lo que indica que la absorción sistémica es mínima y por lo tanto, facilita su uso.

Fosfato de clindamicina

El fosfato de clindamicina se utiliza para el tratamiento tópico del acné vulgaris, acné inflamatorio o acné papulopustuloso.

- 35 **Farmacocinética y farmacodinamia**

La clindamicina inhibe la síntesis de proteínas de la célula bacteriana mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma y la supresión de la síntesis de proteínas.

In vitro e *in vivo* ha mostrado actividad contra *Propionibacterium acnes*.

- 40 La clindamicina altera la superficie celular de la bacteria, reduciendo la producción de toxinas bacterianas y enzimas. La semivida del antibiótico es aproximadamente 2,9 horas.

Se sabe que el noventa por ciento o más de clindamicina se une a las proteínas del plasma.

Solamente el 10% de la clindamicina administrada se excreta intacta en la orina y en las heces se encontraron cantidades ínfimas.

- 45 Administraciones múltiples tópicas consecutivas de fosfato de clindamicina en concentraciones equivalentes a 10 mg/ml de una solución en agua y alcohol isopropílico mostraron producir concentraciones muy bajas de clindamicina en suero (0 - 3 ng) y menos del 0,2% de la dosis fue recuperado en la orina como clindamicina.

Contraindicaciones

- 50 La clindamicina está contraindicada en personas con un historial de hipersensibilidad a los preparados que contengan clindamicina o una historia de enteritis regional o de colitis ulcerosa, o también una historia de colitis asociada con antibióticos.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

Embarazo: Su uso debe estar bajo estricta vigilancia médica, siempre que los beneficios superen los riesgos.

Lactancia: Deberán tomarse precauciones cuando se utilice en mujeres lactantes.

- 5 **Pedriátrico:** la seguridad y eficacia no han sido evaluadas en poblaciones pediátricas de menores de 12 años de edad.

Reacciones adversas secundarias: puede haber signos de sensación de sequedad, eritema, prurito y una sensación ardiente en el lugar de la aplicación.

Ha habido comunicaciones de diarrea y colitis (incluyendo colitis pseudomembranosa), dolor abdominal, así como foliculitis de gram negativo como reacciones adversas en los pacientes tratados con clindamicina tóptica.

10 **Interacciones de la medicación y otras clases de interacciones**

La clindamicina ha demostrado tener propiedades de bloqueo neuromuscular, ya que es capaz de aumentar la acción de otros bloqueadores neuromusculares. Sin embargo, puede utilizarse con cuidado en pacientes que reciban estos agentes.

- 15 Hay estudios a largo plazo donde los animales no han desarrollado carcinogénesis, mutagénesis o teratogénesis ni se han mostrado efectos sobre la fertilidad.

Peróxido de benzoilo en microesponjas

El peróxido de benzoilo es un agente antibacteriano que ha demostrado ser eficaz contra el *Propionibacterium acnes*, un anaerobio que se encuentra en los folículos pilosos y comedones. La acción antibacteriana del peróxido de benzoilo parece deberse a la liberación de oxígeno.

- 20 Además de su acción bactericida, el peróxido de benzoilo tiene efectos queratolíticos y seboestáticos que también contribuyen a su eficacia. Cuando el peróxido de benzoilo penetra en la piel, es metabolizado por el aminoácido cisteína a ácido benzoico y un radical libre de oxígeno. Los radicales libres son producidos como intermediarios en sistemas metabólicos, son muy reactivos y no duran mucho. Radicales libres de oxígeno liberados por el peróxido de benzoilo reaccionan con las proteínas de la pared celular de la bacteria, desplegándolas así y destruyendo al microorganismo. El peróxido de benzoilo es absorbido por la piel donde es metabolizado a ácido benzoico y excretado como benzoato a través de la orina, de manera que en dosis terapéuticas no hay acumulación en el plasma.
- 25

Restricciones para su uso durante el embarazo y lactancia

- 30 Lactancia: no existen datos disponibles al respecto; el peróxido de benzoilo debe utilizarse en estos casos, sólo si es absolutamente necesario y con las precauciones debidas.

Reacciones secundarias y adversas: puede haber una sensación urente transitoria, que desaparece con el uso continuo. Puede aparecer dermatitis de contacto. Después de 1-2 semanas de uso, puede ocurrir excesiva sequedad de la piel.

- 35 Alteraciones de los resultados de pruebas de laboratorio: no hay informes sobre que el peróxido de benzoilo altere las pruebas de laboratorio.

Precauciones relacionadas con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y fertilidad: el peróxido de benzoilo no está considerado como carcinogénico.

Así mismo, el peróxido de benzoilo no es mutagénico de acuerdo con los resultados obtenidos en la prueba de Ames.

- 40 No existen datos que indiquen que pueda afectar la capacidad de reproducción.

Manifestaciones y sobredosis o tratamiento de ingestión accidental: ninguno.

El peróxido de benzoilo es un agente muy oxidante y como tal es imposible combinarlo con otros fármacos en una sola forma farmacéutica, en la invención presente se utiliza recubierto (en microesponjas) lo que impide su reacción con los retinoides (tazaroteno o adapaleno) y con el antibiótico (fosfato de clindamicina), además de que el vehículo sea completamente inocuo o inerte. El documento de patente internacional WO 2006/048747 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD [IN]; CHAUDHARI G N [IN]; KHACHANE V S [I]) 11 de Mayo del 2006 (2006-05-11) revela (ejemplo 1) una preparación tópica adecuada para el tratamiento antiacné (título), que comprende:

-adapaleno + fosfato de clindamicina

caracterizado porque el vehículo comprende:

- propilenglicol

10 - carbómero

- EDTA

- conservante: metilparabeno.

1. Proporcionar a la sociedad un polifármaco para cada tipo de acné que tenga mayor eficiencia y seguridad, ofreciendo así mejores resultados en menos tiempo con pocas reacciones adversas.

15 2. Hacer una contribución al mercado de dermatología y especialmente en el área de productos antiacné mostrando un medicamento de uso tópico que contiene un retinoide, un antibiótico y opcionalmente un queratolítico al mismo tiempo.

En la actualidad no hay ningún medicamento antiacné de uso tópico en el mercado que contenga un retinoide (tazaroteno o adapaleno) y un antibiótico (fosfato de clindamicina) combinado o no con peróxido de benzoilo en microesponjas.

20 La formulación actual estable contiene: un retinoide (tazaroteno o adapaleno), un antibiótico (fosfato de clindamicina) y opcionalmente un queratolítico (peróxido de benzoilo en microesponjas) en la forma farmacéutica de una gel o crema, proporcionando al paciente un producto de calidad, eficaz y seguro ya que el vehículo que los contiene es completamente inerte o inocuo, dichos excipientes del vehículo son de alta calidad y se utilizan dentro de los límites permitidos por la normativa.

Contiene de 60-80% de agua, lo que permite mantener la piel hidratada, los excipientes utilizados en la fórmula son inertes e inocuos.

El propilenglicol y la glicerina USP se utilizan como agentes humectantes que son fácilmente absorbidos por la piel, evitando así la sequedad de la misma.

30 El aceite de ricino de polioxil 35 es un agente emulsionante y solubilizante que ayuda a. disolver el retinoide incorporándolo al vehículo.

El carbómero o el polímero de carboxivinilo es un agente gelificante excelente que permite mezclar todos los componentes de la fórmula proporcionando una estabilidad física mayor.

35 La EDTA disódica es un agente secuestrador de iones que permite mantener estables las matrices formadas en la formulación por el carbómero.

El etanol se utiliza como disolvente para el retinoide.

Entre los agentes antioxidantes están: hidroxibutiltolueno, hidroxibutilanisol, galato de propilo y metabisulfito sódico.

40 La trietanolamina es un neutralizador que se une a las moléculas de carbopol, facilitando así la formación de la gel y permitiendo que se mantenga el pH de la formulación dentro de los límites permitidos de acuerdo con el pH de la piel.

El aceite mineral se utiliza como un emoliente permitiendo la eliminación de las células muertas de la piel y facilitando la limpieza de la misma.

La cera aniónica emulsionante (Polawax) es un agente emulsionante que contiene alcohol cetoestearílico, un derivado de polioxietileno y un éster de ácido graso, permitiendo así mantener la emulsión estable en el caso de una crema.

5

Entre los conservantes están: metil parabenos, propil parabenos y butil parabenos, que ayudan a prevenir la contaminación microbiana de la formulación.

Fórmula Cualitativa-Cuantitativa

Nombre químico	Función	%
Tazaroteno o Adapaleno	Retinoide (Antiinflamatorio)	0,05-0,10
Fosfato de clindamicina equivalente a clindamicina	Antibiótico	1,00-2,00
Peróxido de benzoilo en microesponjas	Queratolítico	2,00-5,00
Propilenglicol	Humectante	5,00-20,00
Aceite de ricino de polyoxyl 35	Emulsionante y Humectante	2,00-10,00
Aceite mineral	Emoliente	2,00-15,00
Polawax	Emulsionante	2,00-10,00
Glicerina USP	Humectante	2,00-20,00
Polisorbato 60	Emulsionante	2,00-5,00
Polisorbato 80	Emulsionante	1,00-5,00
Alcohol etílico	Disolvente	2,00-10,00
Carbómero	Agente gelificante	0,05-1,50
Trietanolamina	Neutralizante	0,10-1,00
Metil parabeno base y sal	Conservante	0,01-0,20
Propil parabeno base y sal	Conservante	0,01-0,20
Butil parabeno base y sal	Conservante	0,02-0,40
Hidroxibutiltolueno	Antioxidante	0,0075-0,10
Hidroxibutylanisol	Antioxidante	0,005-0,02
Galato de propilo	Antioxidante	0,01-0,10
EDTA disódica	EDTA disódica	0,01-0,15

REIVINDICACIONES

1. Preparaciones tópicas antiacné que comprenden:

un retinoide (tazaroteno o adapaleno),

un antibiótico (fosfato de clindamicina)

5 y opcionalmente un queratolítico (peróxido de benzoilo en microesponjas),

caracterizadas porque comprenden:

aceite de ricino de polioxil 35 o cualquier derivado o combinación incluyendo aceite de ricino; como emulsionante, humectante y/o codisolvente,

propilenglicol y glicerina USP como humectantes,

10 carbómeros,

etanol,

trietanolamina,

EDTA,

aceite mineral,

15 cera emulsionante no iónica (Polawax),.

antioxidantes

y conservantes.