

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 443**

51 Int. Cl.:
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05733580 .4**
96 Fecha de presentación: **07.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1734927**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Composición de espuma de pimecrolimus que contiene hexilenglicol, opcionalmente alcohol de oleilo, dimetilisorbida y/o triglicéridos de cadena media**

30 Prioridad:
08.04.2004 GB 0408070
08.04.2004 GB 0408076

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
MEDA PHARMA S.À.R.L. (100.0%)
43, Avenue John F Kennedy
1825 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:
EINI, MEIR;
FRIEDMAN, DORON;
HIRSCH, STEFAN;
MEYENBURG, SABINE;
SEKKAT, NABILA y
TAMARKIN, DOV

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 443 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de espuma de pimecrolimus que contiene hexilenglicol, opcionalmente alcohol de oleílo, dimetilisorbida y/o triglicéridos de cadena media.

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, para el uso en particular en el tratamiento de enfermedades de la piel. Tiene que ver con una composición farmacéutica que comprende el derivado anti-inflamatorio de ascomicina, pimecrolimus, en forma de una espuma.

El documento WO 2004/016289 describe composiciones farmacéuticas tópicas esencialmente libres de etanol y agua que comprenden una ascomicina en un vehículo de transporte que comprende una mezcla de tres componentes que equivale a al menos el 40% del peso total de las composiciones y que consiste en:

- 10 i) un alcohol C₃₋₈ y/o alcanodiol C₁₋₈;
- ii) un alcohol graso; y
- iii) un disolvente adicional seleccionado de:
- a) un éster de alquilo de ácido alcanocarboxílico y/o éster de alquilo de ácido alcanodicarboxílico y/o
- b) un co-componente hidrófilo y/o
- 15 c) un triglicérido;

y opcionalmente excipientes convencionales adicionales.

Mientras estas composiciones están esencialmente en fase única líquida o semi-sólida, se prevé también en esa descripción que la fase líquida pueda formar el componente líquido de una formulación en espuma.

20 Se ha encontrado actualmente que, sorprendentemente, las espumas que comprenden la ascomicina pimecrolimus en un tipo particular de formulación no descrita como tal en este documento y que tiene un alto contenido en aceite, mientras que incluyen opcionalmente una pequeña cantidad de agua añadida, son particularmente beneficiosas.

Específicamente, la invención tiene que ver con una composición farmacéutica en espuma esencialmente libre de etanol y que comprende pimecrolimus en un vehículo de transporte que comprende una mezcla de disolventes oleosos que equivale a al menos el 40% del peso total de la composición y que consiste en:

- 25 i) hexilenglicol;
- ii) alcohol de oleílo; y
- iii) dimetilisorbida y triglicéridos de cadena media;

y adicionalmente:

- v) hidroxipropilcelulosa y/o alcohol de estearilo;
- 30 vi) éster de ácido p-hidroxibenzoico con etilenglicol-feniléter; y
- vii) monoestearato de glicerilo y ésteres de azúcar no iónicos; y gas propulsor para hacer la espuma.

Así, al menos el 40% del peso total de la composición consiste en hexilenglicol, alcohol de oleílo, dimetilisorbida y triglicéridos de cadena media.

35 En otra realización, la composición de la invención es una composición farmacéutica en espuma esencialmente libre de etanol y que comprende pimecrolimus en un vehículo de transporte que comprende una mezcla de disolventes oleosos que equivale a al menos el 40% del peso total de la composición y que consiste en:

- i'') hexilenglicol; y
- iii'') triglicéridos de cadena media y opcionalmente dimetilisorbida;

y adicionalmente:

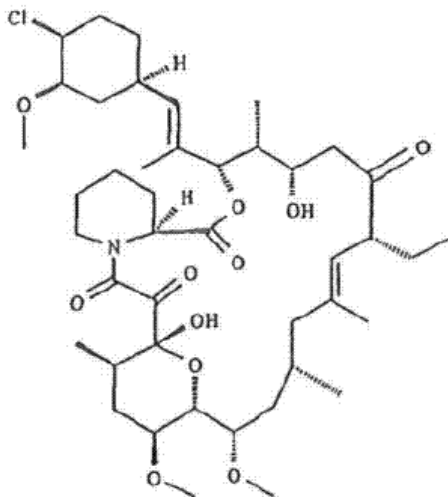
- 40 iv'') agua en una cantidad de menos que 25%;
- v'') polivinilpirrolidona y alcohol de estearilo;
- vi'') éster de ácido p-hidroxibenzoico con etilenglicol-feniléter; y

vii") monoestearato de glicerilo y lecitina; y gas propulsor para hacer la espuma.

La composición de la invención es eficaz independientemente del trastorno de la piel, uña o mucosa, se tolera bien, es estable y tiene propiedades de penetración particularmente interesantes.

5 Retiene y mejora las propiedades de penetración beneficiosas de más complejo o formulaciones no homogéneas tales como emulsiones o suspensiones con base de agua o hidrocarburo, mientras que son particularmente convenientes en términos de facilidad de administración y conformidad del paciente. Tiene la ventaja de consistir en pocos componentes, es sencillo de preparar y bien tolerado en la piel humana.

El pimecrolimus es el compuesto de fórmula I



10 (Ejemplo 66a en el documento EP 427680),

es decir {[1E-(1R,3R,4S)]1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}-12-[2-(4-cloro-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-17-etil-1,14-dihidroxi-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28,dioxa-4-azatriciclo [22.3.1.0(4,9)]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraona.

15 El hexilenglicol preferiblemente está en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% cuando el componente ii) está presente, y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2% a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% cuando el componente iv) está presente.

El alcohol de oleílo, cuando está presente, está preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%.

20 Cuando está presente agua añadida, preferiblemente está en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, especialmente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15%.

La dimetilisorbida está preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 35% a aproximadamente 90% cuando el componente ii) está presente, y de aproximadamente 0% a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 0% a aproximadamente 10%, cuando el componente iv) está presente.

25 Los triglicéridos de cadena media preferiblemente están en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% cuando el componente ii) está presente, y de aproximadamente 50% a aproximadamente 80%, preferiblemente de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%, cuando el componente iv) está presente.

30 Los agentes de consistencia pueden ser convencionales, por ejemplo, como se describe en el documento WO 2004/016289. Son preferiblemente hidroxipropilcelulosa o polivinilpirrolidona, y/o alcohol de estearilo; cuando el componente ii) está presente, preferiblemente están en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 1% junto con alcohol de estearilo de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%; cuando el componente iv) está presente, preferiblemente están en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, por ejemplo, polivinilpirrolidona de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% junto con alcohol de estearilo de aproximadamente 3% a aproximadamente 10%.

Los conservantes pueden ser convencionales por ejemplo, como se describe en el documento WO 2004/016289, preferiblemente son ésteres de ácido p-hidroxibenzoico (parabenos), por ejemplo, un éster de ácido p-hidroxibenzoico con etilenglicolfeniléter, tal como Phenonip^R. Están preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%.

5 Los tensioactivos/emulsionantes para la formación de espuma pueden ser convencionales, por ejemplo, catiónico, no iónico o aniónico, por ejemplo, cetrimida, lecitina, jabones y siliconas. También son adecuados tensioactivos comercialmente disponibles tal como Tween^R. Se prefieren monoestearato de glicerilo, lecitina y ésteres de azúcar no iónicos, tales como Sistema SP-30 y SP-70. Cuando el componente ii) está presente, la cantidad de tensioactivo/emulsionante es de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, por ejemplo, monoestearato de glicerilo de aproximadamente 1% a aproximadamente 3%, junto con Sistema SP-30 y SP-70, cada uno de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%. Cuando el componente iv) está presente, la cantidad de tensioactivo/emulsionante es de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20%, por ejemplo, monoestearato de glicerilo de aproximadamente 1% a aproximadamente 3%, junto con lecitina de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%.

15 El gas propulsor para la formación de espuma es, por ejemplo, cualquier gas inocuo usado de forma convencional como un propulsor, tal como butano o propano, o una mezcla de butano y propano, por ejemplo, en la relación aproximadamente de 80/20.

20 “Esencialmente libre de etanol” y “esencialmente libre de agua” significa que ni el etanol ni, respectivamente, agua, se añade como una parte constituyente intencional de la composición de la invención. Sin embargo, por ejemplo, una pequeña cantidad de humedad, por ejemplo, hasta aproximadamente 1% de agua, puede sin embargo está presente, por ejemplo, como una impureza intrínseca en algunos de los excipientes usados, o como parte del ingrediente activo cuando este es, por ejemplo, un hidrato, por ejemplo, cuando se usa forma cristalina A (véase el documento WO 99/01458) de pimecrolimus.

“%” en este documento significa porcentaje en una base de peso en peso (p/p).

25 “Peso total de la composición” se va a entender como refiriéndose al peso total incluyendo tensioactivo/emulsionante, pero sin gas propulsor.

Una aspecto particularmente beneficioso de la composición de la invención es que mientras los componentes de los disolventes oleosos anteriores son agentes solubilizantes, pueden poseer adicionalmente propiedades de mejora de penetración, contribuyendo así a mantener la formulación tanto simple como eficaz.

30 “Tratamiento” como se usa en este documento incluye prevención, a saber, tratamiento profiláctico además de curativo.

El componente de agente activo puede estar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable si dichas formas existen.

35 La invención proporciona así una formulación para la aplicación a una superficie corporal como una espuma, que comprende el ingrediente activo pimecrolimus y un vehículo de transporte espumable como se define anteriormente. El ingrediente activo puede estar presente como una parte integral de la formulación, o algunos componentes pueden tomarse de forma separada a otros ingredientes de la formulación y combinarse entre ellos durante la formación de la espuma. La formulación comprende un agente espumante (particularmente, al menos un tensioactivo/emulsionante) que es capaz de promover la producción de una estructura de espuma.

40 La invención, por lo tanto, proporciona también un vehículo espumable y un ingrediente activo con algunos componentes del vehículo empaquetados de forma separada a él, que se mezclan con los otros componentes durante el procedimiento de formación de espuma.

La espuma puede exponerse a la atmósfera de manera que se seca en un recubrimiento, o puede cubrirse mediante preparaciones convencionales.

45 La composición de la invención se aplica al sitio de interés del cuerpo en la forma de una espuma y es, por lo tanto, necesario que la composición sufra un procedimiento de formación de espuma antes de la aplicación al cuerpo. En el procedimiento de formación de espuma, el gas se fuerza dentro o se forma en la formulación para atrapar pequeñas burbujas de gas en él, formando así la espuma. Cualquier gas o sistema productor de gas adecuado puede usarse para producir la espuma, por ejemplo, butano, propano y óxido nitroso, aunque otros gases son también adecuados. Normalmente, la espuma se produce por medios convencionales tales como tecnología de aerosol.

50 La composición puede almacenarse en cualquier envase conveniente hasta que se necesite. Generalmente, el envase se diseña para conservar la naturaleza estéril de la formulación. El envase se proporcionará convenientemente con medios para formar la espuma de la composición cuando se necesite.

5 La invención proporciona así también un envase cerrado que contiene una composición de la invención, capaz de expulsar la formulación en forma de una espuma. Por ejemplo, el envase puede ser un bote de aerosol, que contiene un gas presurizado que al usar provoca la producción de la espuma. De forma alternativa, el gas puede producirse mediante una reacción química cuando dos ingredientes diferentes, contenidos en, por ejemplo, dos partes de un sobrecito, se mezclan. El envase cerrado puede tener depósitos separados para el vehículo espumable o partes del mismo y el ingrediente activo. Así, el vehículo espumable o partes del mismo y el ingrediente activo, se almacenan de forma separada durante el almacenaje y se mezclan en proporciones adecuadas durante el procedimiento de espumado.

10 La invención proporciona además un aparato para producir una espuma para la aplicación a una superficie corporal a partir de una composición de la invención, que comprende:

- a) un envase cerrado que tiene un depósito que contiene el vehículo espumable o partes del mismo, y un depósito que contiene el ingrediente activo y las partes restantes del vehículo; y
- b) medios para producir una espuma a partir del vehículo espumable.

Además opcionalmente, los agentes de formación de espuma pueden mezclarse con el vehículo espumable.

15 El gel puede esterilizarse y esto es generalmente deseable para uso médico. La esterilización puede tener lugar tratando en autoclave la composición, por ejemplo, a temperaturas de aproximadamente 100°C a aproximadamente 125°C, por ejemplo, durante menos de 30 minutos.

Las ventajas de aplicar un producto tópico en la forma de una espuma incluyen:

- aplicación fácil y rápida;
- 20 - conformidad a las irregularidades de la superficie;
- aislamiento del área enferma;
- enfriamiento de los tejidos;
- acción antibacteriana para evitar la infección;
- biocompatibilidad con el tejido; y/o
- 25 - mantenimiento de un medio húmedo.

La espuma producida puede bajar durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 3 a 24 horas, ya que algo del gas atrapado en la estructura de la espuma escapa. La composición hecha en espuma gradualmente se seca para producir una lámina de espuma que aún retiene una estructura básica de espuma y que puede cubrir el sitio al que se aplica la espuma. Esta lámina de espuma puede dejarse en el lugar como una cobertura protectora.

30 La composición de la invención normalmente se aplicará directamente al sitio de interés del cuerpo en la forma de una espuma producida a partir de un dispositivo adecuado, tal como un aerosol, inmediatamente antes de la administración. Es, sin embargo, posible producir previamente una cantidad de la composición en forma de espuma que se aplica después en el sitio del cuerpo por cualquier medio adecuado, por ejemplo, a mano o mediante espátula.

35 La composición de la invención puede comprender opcionalmente excipientes convencionales adicionales, tales como plastificantes, humectantes (por ejemplo, glicerol, propano-1,2-diol, polipropilenglicol y otros alcoholes polihídricos), barredores de radicales libres, anti-oxidantes, agentes ajustadores de la viscosidad, tintes y colorantes, por ejemplo, como se describe en H.P. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 5ª Edición (2002).

40 La composición de la invención se indica para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel y de manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente. Los términos "piel" y "cutánea" deben entenderse de forma amplia ya que comprenden además enfermedades de, por ejemplo, uña o mucosa. Ejemplos de enfermedades mediadas inmunológicamente incluyen alopecia areata, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica, liquen plano, 45 pénfigo, penfigoide bulloso, epidermólisis bulosa congénita, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea y lupus eritematoso. Ejemplos de enfermedades de la piel incluyen dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica, linfoma de células T cutáneas, acné, enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide crónica, escleroderma y similares.

50 La invención proporciona además una composición como se define anteriormente para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel y de manifestaciones cutáneas de enfermedades mediada inmunológicamente.

Proporciona además el tratamiento de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente que comprende administrar una composición de la invención a un paciente que lo necesita.

- 5 Además aún, proporciona el uso de una composición de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel y de manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente.

Proporciona además el uso de un vehículo de transporte como se define anteriormente para mejorar la penetración de pimecrolimus en la piel, uña o mucosa humana.

- 10 La composición de la invención puede prepararse de manera convencional elaborando los componentes en una composición farmacéutica. Por ejemplo, la composición de la invención puede obtenerse disolviendo pimecrolimus en hexilenglicol y triglicéridos de cadena media, y opcionalmente alcohol de oleílo y/o dimetilisorbida y los excipientes adicionales, pueden añadirse en el momento apropiados como es convencional.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Los compuestos están en forma libre, es decir, neutra o básica, a menos que se especifique otra cosa.

15 **Ejemplo 1: Espuma**

Componente	Cantidad (g)
Pimecrolimus	1,0
1) <u>Disolventes oleosos:</u>	
i) hexilenglicol	2,5
ii) alcohol de oleílo	2,5
iii) dimetilisorbida (Arlasolve ^R)	77,2
triglicéridos de cadena media (aceite)	10,0
2) <u>Agentes de consistencia:</u>	
Hidroxipropilcelulosa (Klucel MF)	0,5
Alcohol de estearilo	2,0
3) <u>Conservante:</u>	
Phenonip ^R (un éster de ácido p-hidroxibenzoico con etilenglicolfeniléter)	0,3
4) <u>Tensioactivos/emulsionantes:</u>	
Monoestearato de glicerilo	2,0
Sistema SP-30 y SP-70	1,0 (cada uno)
(= ésteres de azúcar no iónicos, emulsionantes suaves)	
	Total 100,0
5) <u>Propulsor:</u>	
Butano/propano 80/20	

La preparación es según procedimientos convencionales de fabricación para una espuma.

Ejemplo 2: Espuma

Componente	Cantidad (g)
Pimecrolimus	1,0
1) <u>Disolventes oleosos:</u>	

ES 2 389 443 T3

i) Hexilenglicol	10,0
ii) triglicéridos de cadena media (aceite)	59,7
2) Agua	10,0
3) <u>Agentes de consistencia:</u>	
Polivinilpirrolidona (PVP K90)	2,0
Alcohol de estearilo	5,0
4) <u>Conservante:</u>	
Phenonip ^R (un éster de ácido p-hidroxibenzoico con etilenglicolfeniléter)	0,3
5) <u>Tensioactivos/emulsionantes:</u>	
Monoestearato de glicerilo	2,0
Lecitina	10,0
	Total 100,0
6) <u>Propulsor:</u>	
Butano/propano 80/20	

La preparación es según procedimientos convencionales de fabricación para una espuma.

Ejemplo 3: Espuma

5 Como para el Ejemplo 2, por lo cual como disolvente i) solo se usan 5,0 g de hexilenglicol, y como disolvente ii) se incluyen 5,0 g de dimetilisorbida además de los triglicéridos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de espuma esencialmente libre de etanol y que comprende pimecrolimus en un vehículo de transporte que comprende una mezcla de disolventes oleosos que equivale a al menos el 40% del peso total de la composición y que consiste en:

- 5 i) hexilenglicol;
 ii) alcohol de oleílo; y
 iii) dimetilisorbida y triglicéridos de cadena media;

y adicionalmente:

- v) hidroxipropilcelulosa y/o alcohol de estearilo;
10 vi) éster de ácido p-hidroxibenzoico con etilenglicolfeniléter; y
 vii) monoestearato de glicerilo y ésteres de azúcar no iónico; y gas propulsor para la formación de espuma.

2. Una composición farmacéutica de espuma esencialmente libre de etanol y que comprende pimecrolimus en un vehículo de transporte que comprende una mezcla de disolventes oleosos que equivale a al menos el 40% del peso total de la composición y que consiste en:

- 15 i'') hexilenglicol; y
 iii'') triglicéridos de cadena media y opcionalmente dimetilisorbida;

y adicionalmente:

- iv'') agua en una cantidad de menos que 25%;
 v'') polivinilpirrolidona y alcohol de estearilo;
20 vi'') éster de ácido p-hidroxibenzoico con etilenglicolfeniléter; y
 vii'') monoestearato de glicerilo y lecitina; y gas propulsor para la formación de espuma.

3. El uso de una composición según la reivindicación 1 o 2 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel y de manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente.

25