

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 226**

51 Int. Cl.:
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/685 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
C07F 9/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07822467 .2**
96 Fecha de presentación: **09.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2120873**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Forma farmacéutica tópica que comprende compuestos de glicerol tri-sustituido**

30 Prioridad:
20.12.2006 US 875962 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2012

73 Titular/es:
ALPHAPTOSE GMBH (100.0%)
ALSTERCHAUSSEE 13
20149 HAMBURG, DE

72 Inventor/es:
DIEDERICHS, JULIA;
RICHTER, WOLFGANG y
WEBER, LUTZ

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 226 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

Forma farmacéutica tópica que comprende compuestos de glicerol tri-sustituido

5 La presente invención se refiere a formas farmacéuticas para administración tópica que comprenden un compuesto de glicerol trisustituido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La invención se refiere también a un método correspondiente para preparar dichas formas farmacéuticas así como a su uso como medicamentos para el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunitarias.

10 Los compuestos de glicerol tri-sustituido utilizados en la presente invención pertenecen a la clase de alquil-lisofosfolípidos sintéticos unidos a éter, de los que se sabe que tienen actividad anti-cancerígena, por lo que también se les denomina colectivamente "lípidos-éter anti-tumorales" (revisado, por ejemplo, por Arthur, G., and Bittman, R. (1998) *Biochim. Biophys. Acta* 1390, 85-102; Jendrossek, V., and Handrick, R. (2003) *Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents* 3, 343-353; Mollinedo, F. et al. (2004) *Curr. Med. Chem.* 11, 3163-3184).

15 Aparte de su actividad anti-tumoral, se cree que estos lípidos-éter están implicados en una variedad de otros procesos fisiológicos tales como la inflamación, la respuesta inmunitaria o las reacciones alérgicas. Algunos lípidos-éter han sido propuestos como compuestos candidatos para el tratamiento de diferentes enfermedades inmunitarias (véase, por ejemplo, las solicitudes de patentes internacionales WO 87/01257 y WO 90/14829, respectivamente).

20 Se considera que la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina (denominada también ET-18-OCH₃, AP-121 o edelfosina) es el prototipo de los lípidos-éter anti-tumorales. La 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina representa un análogo sintético del factor activador de plaquetas (PAF; 1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfocolina), un potente fosfolípido activador y mediador de muchas funciones de los leucocitos, incluyendo la agregación plaquetaria, la inflamación, y la anafilaxia. A diferencia de la mayor parte de los fármacos quimioterapéuticos convencionales, estos lípidos-éter sintéticos no se dirigen directamente al DNA celular sino que más bien afectan a la composición lipídica de la membrana plasmática y/o interfieren con diferentes rutas de transducción de señales. Por lo tanto, su modo de acción no depende de la presencia de receptores celulares particulares o es dependiente del ciclo celular.

25 La quimioterapia del cáncer generalmente se dirige a hacer más lento el crecimiento de las células cancerosas, o a destruir dichas células cancerosas a la vez que se evita el daño colateral a las células y tejidos del entorno. En consecuencia, los agentes anticáncer más eficaces son aquellos que son capaces de dirigirse selectivamente a las células cancerosas mientras que dejan a las células normales relativamente no afectadas. Se ha demostrado que los lípidos-éter sintéticos son eficaces como agentes tumorales, por ejemplo, para reducir o parar la evolución del tumor, esto es, para estabilizar el "status quo" de la enfermedad, o incluso para reducir el tamaño de los tumores en los mamíferos.

30 Se ha publicado que la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina es adecuada para el tratamiento de tipos particulares de tumores tales como los tumores cerebrales o los carcinomas de mama (véase, por ejemplo, la patente alemana DE 2619686 así como las solicitudes de patentes internacionales WO 99/59599 y WO 00/01392, respectivamente).

35 Se han propuesto varios mecanismos de acción para la toxicidad de los lípidos-éter hacia las células cancerosas, que incluyen la carencia de las células de enzimas de escisión de alquilo. La incapacidad resultante para hidrolizar los lípidos-éter lleva a la acumulación intracelular de los mismos y al consiguiente daño de la organización lipídica de la membrana celular. Otros mecanismos potenciales de la acción de los lípidos-éter incluyen los efectos sobre los niveles de fosforilación de la proteína intracelular, y la interrupción del metabolismo lipídico celular. Las células normales tienen típicamente los medios para evitar o reducir los efectos potencialmente tóxicos de los lípidos-éter, mientras que las células cancerosas no los tienen.

40 Aunque la actividad anti-tumoral de estos lípidos-éter sintéticos ha sido probada experimentalmente en varios modelos de tumor en animales, su uso clínico se ha visto obstaculizado a menudo por los efectos citotóxicos sistémicos incluyendo la hemólisis que se observan particularmente en el tracto gastrointestinal pero también entre otros, en el pulmón, hígado o riñón. Por consiguiente, la vía de administración de dichos lípidos-éter parece ser un asunto crítico.

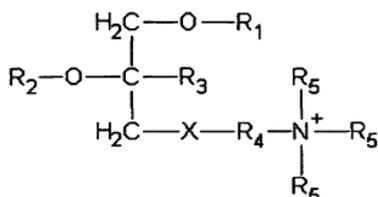
45 Actualmente, en la gran mayoría de ensayos clínicos con lípidos-éter sintéticos los compuestos se administran a los pacientes oralmente o utilizando la vía intravenosa. En este contexto, se ha encontrado que la administración intravenosa de una formulación liposomal y de una emulsión lipófila tipo aceite-en-agua, respectivamente, es ventajosa en comparación con el compuesto libre para mejorar la eficacia terapéutica a la vez que se reduce la toxicidad no específica *in vivo* (véase, por ejemplo, Ahmad, I. et al. (1997) *Cancer Res.* 57, 1915-1921 así como la solicitud de patente internacional WO 91/09590).

- Sin embargo, también es conocido en la técnica que ciertas sales de fosfolípido-éter y carbamoilo aunque presentan beneficios para un paciente como inhibidores competitivos del PAF sobre el crecimiento del tumor con inyecciones únicas o repetidas, causan efectos perjudiciales en el área de la inyección. Estos efectos perjudiciales son evidentes tales como la lisis de los glóbulos rojos, edema severo, inflamación, y necrosis en el sitio de inyección. Estos efectos adversos se llaman también efectos "detergentes". Cuando se requieren inyecciones repetidas, estos efectos perjudiciales son particularmente desventajosos ya que convierten a los sitios de administración en inadecuados y se requieren sitios nuevos. Puesto que el número de sitios adecuados en un paciente es limitado, sería muy deseable evitar dichos efectos perjudiciales asociados con la administración intravenosa de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina.
- 5 Bastante recientemente, se ha demostrado que para limitar los efectos secundarios sistémicos es posible también administrar lípidos-éter sistémicos oralmente junto con un vehículo líquido bebible. En la solicitud de patente internacional WO 99/59599, se describe que la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina se puede administrar junto con vehículos con base de agua o leche que contienen al menos 3 % (p/p) de grasa y/o de proteína. Se intenta especular sobre que una unión eficaz de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina con las proteínas y/o otros lípidos "enmascara" el lípido-éter produciendo de este modo una reducción de los efectos secundarios adversos.
- 10 Sin embargo, en 10-20 % de los pacientes tratados con dichos vehículos con base de agua o leche se han observado incompatibilidades gastrointestinales importantes (que corresponden a los grados III y IV de toxicidad según la Organización Mundial de la Salud, respectivamente) que se asocian con la pérdida de apetito, náuseas y/o vómitos, diarrea, estreñimiento o similares (véase, por ejemplo, Drings, P. et al. (1992) *Onkologie* 15, 375-382).
- 15 Por lo tanto, serían deseables formas farmacéuticas alternativas que permitan también otras vías de administración. Esto tiene una particular importancia para ciertas indicaciones tales como el tratamiento del cáncer de piel, metástasis de piel/lesiones progresivas de la piel de otros tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) o enfermedades inflamatorias y/o inmunitarias que afectan a la piel (tales como el lupus eritematoso sistémico o la poliartritis) en los que una aplicación oral o intravenosa puede que no sea la primera elección para administrar los ingredientes activos localmente o sistémicamente directamente a los sitios afectados a ser tratados, siendo evitado el tracto gastro-intestinal. En tales casos, debe estar indicado el uso terapéutico de las preparaciones farmacéuticas administrables tópicamente.
- 20 La única forma farmacéutica tópica aprobada que comprende un lípido-éter que está actualmente disponible es una solución al 6 % que comprende hexadecilfosfocolina (denominada también miltefosina, un compuesto que no tiene cadena principal de glicerol) para el tratamiento de la metástasis cutánea derivada del cáncer de mama (véase, por ejemplo, Smorenburg, CH. et al. (2000) *Anticancer Drugs* 11, 825-828; Leonard, R. et al. (2001) *J. Clin. Oncol.* 19, 4150-4159). Además, la miltefosina ha demostrado eficacia frente a la leishmaniasis visceral (véase, por ejemplo, Jha, T.K. et al. (1999) *N. Engl. J. Med.* 341, 1795-1800). Sin embargo, en general sólo aproximadamente un tercio de los pacientes tratados presentaron una respuesta beneficiosa al medicamento, probablemente debido a una solubilidad inadecuada del ingrediente activo anfililo o por una penetración defectuosa de tales formulaciones a través de la barrera de la piel. Además, la cantidad total de ingrediente activo presente en la forma farmacéutica puede no ser suficiente para alcanzar el efecto farmacéutico deseado. En los ensayos clínicos llevados a cabo hasta ahora, el ingrediente activo ha sido aplicado en una dosis media de 0,3 mg/cm² de área de piel. Por otro lado, sin embargo, a menudo se observan después de la administración irritaciones importantes de la piel (manifestadas en forma de eritema, prurito, cauterización o similares).
- 25 La publicación de la patente alemana DE19822509 describe composiciones líquidas acuosas que comprenden octadecil-2-metil-sn-glicero-3-fosfocolina (edelfosina, forma L, forma D o racemato) para el tratamiento de cáncer de cerebro.
- 30 La publicación de la patente alemana DE4000084 se refiere a emulsiones tipo aceite-en-agua, que comprenden agua, un aceite, un emulsionante y 1-octadecil-2-metil-sn-glicero-3-fosfocolina para administración intravenosa para el tratamiento del cáncer y de las enfermedades autoinmunes.
- 35 La solicitud de patente internacional WO9408565 describe geles para administración tópica a animales para el tratamiento del cáncer, que comprenden agua, liposomas de tamaño seleccionado y lípidos tales como n-octadecil-2-metilfosfatidilcolina, n-octadecilfosfatidilcolina, 1-laurilpropanodiol-3-fosfocolina.
- 40 La solicitud de patente internacional WO9014829 describe composiciones que comprenden 1-octadecil-2-metil-glicero-3-fosfocolina para tratar enfermedades autoinmunes.
- 45 La publicación de la patente alemana DE2619686 se refiere a composiciones que comprenden agua y triglicero-fosfocolina para tratar tumores.
- 50 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de formas farmacéuticas para administración tópica que comprendan 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina o un compuesto relacionado de glicerol trisustituido que reduzcan las
- 55

limitaciones anteriores. En particular, existe la necesidad de una forma farmacéutica, que permita una administración local fácil y conveniente de altas dosis del compuesto a la vez que proporcione la eficacia y/o la biodisponibilidad farmacéutica requerida del ingrediente activo con respecto al tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

5 Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar dicha forma farmacéutica para administración tópica.

Este objetivo se alcanza con la forma farmacéutica que comprende un compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I)



10 o uno de sus enantiómeros o diastereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde X se selecciona del grupo que consiste en fosfato y sulfato; R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₆-C₂₀; R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃; R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃; R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆; y R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo, donde la forma farmacéutica se administra tópicamente.

15 En otro aspecto la forma farmacéutica se puede usar en el tratamiento del cáncer o de enfermedades inmunitarias, donde el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de piel y cáncer de mama y la enfermedad inmunitaria es preferiblemente una enfermedad autoinmune.

20 En otro aspecto la forma farmacéutica se puede preparar mediante (a) disolver el compuesto de glicerol trisustituido en un excipiente acuoso; y (b) mezclar el compuesto de glicerol trisustituido disuelto con la fase acuosa de la forma farmacéutica, donde la fase acuosa de la forma farmacéutica comprende preferiblemente uno o más polímeros formadores de gel.

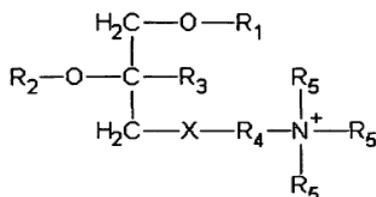
En otro aspecto la forma farmacéutica se puede usar en el tratamiento del cáncer o de enfermedades inmunitarias, donde el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de piel y cáncer de mama y la enfermedad inmunitaria es preferiblemente una enfermedad autoinmune.

25 En otro aspecto la forma farmacéutica se puede preparar mediante (a) disolver el compuesto de glicerol trisustituido en un excipiente acuoso; y (b) mezclar el compuesto de glicerol trisustituido disuelto con la fase acuosa de la forma farmacéutica, donde la fase acuosa de la forma farmacéutica comprende preferiblemente uno o más polímeros formadores de gel.

30 Según la presente invención, se ha encontrado que es posible formular formas farmacéuticas tópicas que contienen compuestos de glicerol tri-sustituido tal como 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina que son adecuadas para tratar el cáncer o enfermedades inmunitarias, y que no solamente permiten una administración conveniente del medicamento sino también una penetración/absorción eficiente del ingrediente activo cuando se aplica a la piel. Sorprendentemente, se ha encontrado que utilizando las formas farmacéuticas de la invención, se pueden administrar concentraciones de 100 mg de ingrediente activo por gramo de la forma farmacéutica (esto es, 10 % (p/p)) o incluso más a un paciente con alta eficacia, produciendo de este modo una mejor biodisponibilidad del ingrediente activo.

35 En el contexto de la presente invención cualquier valor numérico indicado se asocia típicamente con un intervalo de exactitud que los expertos en la técnica conocerán para asegurar aún el efecto técnico de la característica en cuestión. Como se usa aquí, la desviación del valor numérico indicado está en el intervalo de ± 10 %, y preferiblemente de ± 5 %.

40 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a formas farmacéuticas que comprenden un compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I)



o uno de sus enantiómeros o diastereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde

X se selecciona del grupo que consiste en fosfato y sulfato;

5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₆-C₂₀;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo,

10 para uso en el tratamiento tópico de una enfermedad.

Los términos "alquilo C_n", "hidroxialquilo C_n", y "cicloalquilo C_n", como se usan aquí, indican un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo cicloalquilo que tienen un número n de átomos de carbono, respectivamente. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₈" se refiere a un grupo alquilo que tiene 18 átomos de carbono. Los grupos alquilo o los grupos hidroxialquilo según la invención pueden ser lineales o ramificados.

15 Los compuestos de glicerol tri-sustituido de la fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos y por tanto pueden existir como enantiómeros o diastereoisómeros. Por lo tanto, las formas farmacéuticas sólidas según la presente invención pueden comprender uno o más isómeros individuales separados (tales como la forma L y la forma D) o mezclas de isómeros, preferiblemente mezclas racémicas.

20 En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de glicerol tri-sustituido de la fórmula (I) se presentan en la forma farmacéutica como sales farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden comprender cualquier anión farmacéuticamente aceptable "que neutraliza" la carga positiva del nitrógeno (por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro) o cualquier catión farmacéuticamente aceptable "que neutraliza" la carga negativa del resto fosfato o sulfato (por ejemplo cationes sodio o potasio).

25 En una realización particular preferida de la presente invención, la forma farmacéutica comprende un compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I), en la que X es fosfato, R₁ es -(CH₂)₁₇-CH₃, R₂ es CH₃, R₃ es H, R₄ es -(CH₂)₂-, y R₅ es CH₃.

30 Según la presente invención, se debe entender que el compuesto de glicerol trisustituido se presenta en la forma farmacéutica en cualquier cantidad que sea eficaz para alcanzar el efecto farmacológico deseado tal como parar la evolución del tumor o para inducir un efecto apoptótico en las células tumorales cuando se administra a un paciente. Las cantidades eficaces generalmente se eligen de acuerdo con una serie de factores, por ejemplo, la edad, talla y condición general del paciente y la afección médica a ser tratada, y se determinan por una variedad de medios, por ejemplo, ensayos de selección de la dosis, bien conocidos y ya practicados por los expertos en la técnica, que han recibido las enseñanzas de esta invención.

35 Típicamente, en la forma farmacéutica según la presente invención la cantidad del compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) es al menos 2 % (p/p), esto es al menos 2 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica. Esta cantidad corresponde a una concentración de al menos 20 mg/g de la forma farmacéutica. Preferiblemente, la cantidad del compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) en la forma farmacéutica es al menos 5 % (p/p), más preferiblemente al menos 10 % (p/p), y lo más preferiblemente al menos 15 % (p/p). Por lo tanto, según la presente invención puede ser posible también formular formas farmacéuticas tópicas que comprendan al menos 20 % (p/p) o al menos 25 % (p/p) del compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) o incluso cantidades mayores.

40 La dosis diaria del compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) administrada a un paciente es inferior a 1200 mg, típicamente inferior a 900 mg, preferiblemente en el intervalo de 30 a 600 mg, más preferiblemente en el intervalo de 40 a 400 mg, y lo más preferiblemente en el intervalo de 50 a 350 mg.

La forma farmacéutica se aplica a la piel en una dosis de 0,01 a 10 mg de compuesto de glicerol trisustituido /cm² de área de piel, preferiblemente en una dosis de 0,05 a 5 mg/cm² de área de piel, y en particular preferiblemente en una dosis de 0,2 a 1 mg de compuesto de glicerol trisustituido /cm² de área de piel.

5 La dosis diaria del compuesto de glicerol trisustituido se puede administrar como una dosis única o en dosis múltiples tales como dos o tres dosis individuales administradas durante el día, por ejemplo por la mañana, tarde, y noche. Dentro del alcance de la presente invención, es posible aplicar la forma farmacéutica que comprende el compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) a la piel por medio de un dispositivo aplicador o dispensador para asegurar la administración de una cantidad particular del compuesto a un área dada de la piel (esto es para evitar sobredosis de la forma farmacéutica).

10 El compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I) puede estar presente en la forma farmacéutica sólida como un único ingrediente activo o en combinación con al menos otro ingrediente activo tal como compuestos quimioterapéuticos o anticuerpos monoclonales.

15 En algunas realizaciones de la invención, la cantidad total de lípidos en la forma farmacéutica es al final 50 % (p/p), esto es 50 % en peso basado en el peso total de la forma farmacéutica. Preferiblemente, la cantidad total de lípidos en la forma farmacéutica es al final 25 % (p/p), y en particular preferiblemente es al final 10 % (p/p).

20 El término "lípidos", como se usa aquí, se refiere a todos los compuestos orgánicos que contienen hidrocarburos que son solubles en disolventes no polares y que son relativamente insolubles en agua. Tales compuestos incluyen todos los ácidos grasos presentes en la naturaleza o producidos sintéticamente (esto es ácidos monocarboxílicos alifáticos saturados o insaturados que tienen la fórmula general CH₃(CH₂)_nCOOH) así como los glicéridos (esto es, lípidos que tienen una estructura con núcleo de glicerol con uno o más grupos grasos acilo, que son cadenas derivadas de ácidos grasos unidas a la cadena principal de glicerol por enlaces de éster).

25 Los ejemplos de ácidos grasos saturados incluyen entre otros ácido butírico, ácido caprílico, ácido palmítico, y ácido esteárico. Los ejemplos de ácidos insaturados incluyen entre otros ácido oleico y ácido linoleico. El término "glicéridos" incluye mono-, di-, y triglicéridos. Ejemplos de tales glicéridos son entre otros fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidil-colina, fosfatidil-serina, y difosfatidil-glicerol), esfingolípidos (por ejemplo, ceramida, y esfingomielina) y esteroides tales como colesterol. Los lípidos pueden estar presentes en forma libre o incluidos en un compuesto tal como grasas animales (por ejemplo, aceite de hígado de bacalao), grasas y aceites vegetales (por ejemplo, manteca de cacao, manteca de karité, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, y aceite de almendras dulces), ceras (tales como cera de abejas, parafina, y lanolina), vaselina® (vaselina, petrolato) o similares.

30

En algunas realizaciones de la presente invención, la forma farmacéutica no comprende liposomas, aunque los lípidos pueden estar presentes en la formulación. Dentro del alcance de la invención, el término "liposoma" se refiere a vesículas (esféricas) con un núcleo acuoso (hidrófilo) cercado por una o más bicapas de lípidos, típicamente de fosfolípidos. Tal bicapa está compuesta de dos capas opuestas de moléculas de lípido ordenadas de tal modo que sus colas de hidrocarburo hidrófobo están una enfrente de otra, mientras que sus regiones de cabeza hidrófilas cargadas se enfrentan a las soluciones acuosas en el otro lado de la membrana (revisado, por ejemplo, en Torchilin, V., and Weissig, V. (eds.) (2003) Liposomes - a practical approach, 2nd ed., Oxford University Press, New York, NY). Por contraste, las esferas que no comprenden una fase acuosa en su interior que esté rodeada por una monocapa de fosfolípidos o por otros compuestos anfífilos se llaman micelas. Las micelas pueden estar presentes en las formas farmacéuticas según la invención.

35

40

La forma farmacéutica según la presente invención puede ser cualquier forma farmacéutica terapéuticamente eficaz para administración tópica. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas incluyen, entre otras, soluciones, suspensiones, dispersiones, tinturas, geles, pulverizaciones tópicas, espumas tópicas, geles, emulsiones tipo agua-en-aceite tales como pomadas, y emulsiones tipo aceite-en-agua tales como cremas, lociones, y bálsamos, siendo preferidos los geles y las emulsiones tipo aceite-en-agua.

45

El término "gel", como se usa aquí, se refiere a un sistema coloidal en el que una red porosa de nanopartículas interconectadas abarca el volumen de un medio líquido. En general, los geles son aparentemente materiales sólidos, tipo gelatina. Tanto en peso como en volumen, los geles son en su mayor parte de composición líquida y por lo tanto presentan densidades similares a los líquidos, aunque tienen la coherencia estructural de un sólido.

50 En una realización particularmente preferida de la invención, la forma farmacéutica es un hidrogel. Un "hidrogel", como se usa aquí, se refiere a un gel compuesto de uno o más polímeros formadores de gel, reticulados, hinchables en agua (hidrófilos) tales como polisacáridos o derivados de poli(ácido acrílico). Los polímeros formadores de gel pueden ser polímeros presentes en la naturaleza, polímeros sintéticos o mezclas de los mismos. Los hidrogeles pueden comprender más del 99 % de agua. Cuando se aplica a la piel, el agua incluida en dicho hidrogel no se evapora tan rápidamente como desde una solución. Debido al periodo de contacto prolongado de este modo, la piel se humedece lo que a su vez, produce una mejor susceptibilidad para la absorción de los ingredientes activos

55

presentes en el hidrogel (esto es un aumento de la penetración a través de la piel). Este fenómeno se denomina también "efecto de oclusión".

Típicamente, tales polímeros formadores de gel tienen un peso molecular medio de 1000 a 50000 Dalton, preferiblemente de 1000 a 30000 Dalton. Un hidrogel de la invención se puede caracterizar también por sus propiedades reológicas. Típicamente, tiene un módulo inicial de cizallamiento de 0,005 a 200 kPa, preferiblemente de 0,05 a 100 kPa. El "módulo de cizallamiento", denominado también módulo de rigidez, se define como la relación de la tensión de cizallamiento a la deformación por cizallamiento y proporciona una medida de la resistencia de un material dado. Adicionalmente o alternativamente, también puede ser posible caracterizar un hidrogel por su comportamiento de flujo tal como por su coeficiente de viscosidad η determinado mediante los modelos de flujo de Bingham, Casson, Herschel-Bulkley and Ostwald, respectivamente, todos ellos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo Gosh, T.K. et al. (1997) Transdermal and topical drug delivery systems. CRC Press, Boca Raton, FL, USA; Fairclough, J.P.A., y Norman A.I. (2003) Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem. 99, 243-276).

En otra realización preferida, el hidrogel comprende uno o más polímeros formadores de gel en una cantidad total de 0,1 % a 15 % (p/p) basado en el peso total del hidrogel. En particular preferiblemente, los uno o más polímeros formadores de gel se seleccionan del grupo que consiste en derivados de celulosa, derivados de poli(ácido acrílico), y gomas. Los ejemplos de derivados de celulosa incluyen entre otros metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y carboximetilcelulosa. Los ejemplos de derivados de poli(ácido acrílico) incluyen entre otros poli(ácido acrílico), polimetilacrilato, y polietilacrilato. Los ejemplos de gomas (denominados también "ligas") incluyen entre otros agar, ácido alginico, glucomanano, goma arábiga, alginato de sodio, y goma tragacanto.

En algunas realizaciones, el hidrogel de la invención no comprende ningún lípido, es decir es un hidrogel "exento de grasas". Típicamente, los hidrogeles de la invención comprenden al menos 75 % (p/p) de agua, y preferiblemente comprenden al menos 80 % (p/p) de agua.

En otras realizaciones preferidas de la invención, la forma farmacéutica es una emulsión aceite-en-agua. El término "emulsión aceite-en-agua", como se usa aquí, se refiere a formulaciones que están compuestas de pequeñas gotitas de una fase lipídica (por ejemplo, un aceite) dispersada en una fase acuosa continua. Una "emulsión" es una mezcla de dos sustancias inmiscibles (esto es que no se mezclan). Una sustancia (la fase dispersada) se dispersa (esto es se distribuye) en la otra (la fase continua) por la presencia de uno o más agentes emulsionantes. En general, las emulsiones aceite-en-agua son más estables y farmacéutica y cosméticamente aceptables en comparación con las emulsiones agua-en-aceite (tal como una pomada) ya que son menos grasientas cuando se aplican a la piel y se eliminan más fácilmente por lavado cuando se utiliza agua. Empleando tal emulsión aceite-en-agua la penetración de los compuestos anfífilos tales como los compuestos de glicerol tri-sustituido de la invención a través de la piel se mejora en comparación con las formulaciones que tienen solamente una fase acuosa, puesto que la presencia de una fase lipídica se supone que ayuda a cruzar el núcleo hidrófobo de las membranas biológicas.

Las emulsiones aceite-en-agua particularmente preferidas de la invención se seleccionan del grupo que consiste en cremas, lociones, y bálsamos. Estas formulaciones se diferencian principalmente con relación a sus respectivas viscosidades. Una crema es una emulsión semi-sólida, esto es tiene una viscosidad media. En contraste, una loción es una preparación de viscosidad de baja a media destinada a la aplicación sobre la piel intacta. Finalmente, un bálsamo (denominado también linimento) tiene una viscosidad similar a una loción (es decir, es significativamente menos viscoso que una crema) pero a diferencia de una loción un bálsamo se aplica con fricción, esto es un linimento siempre se aplica frotando.

Preferiblemente, las emulsiones aceite-en-agua según la invención comprenden uno o más emulsionantes en una cantidad total de 0,5 % a 15 % (p/p) basado en el peso total de la forma farmacéutica. El que una emulsión se convierta en una emulsión agua-en-aceite o en una emulsión aceite-en-agua depende de la fracción en volumen de ambas fases y del tipo de emulsionante. Generalmente, se aplica la regla de Bancroft: los emulsionantes y las partículas que se emulsionan tienden a promover la dispersión de la fase en la que no se disuelven muy bien. En otras palabras, la fase en la que un emulsionante es más soluble constituye la fase continua. Por lo tanto, para la preparación de emulsiones aceite-en-agua se prefieren los emulsionantes solubles en agua.

En particular preferiblemente, los uno o más emulsionantes se seleccionan del grupo que consiste en ésteres de sorbitán (denominados también Span®), ésteres de polioxietileno-sorbitán (denominados también polisorbatos; Tween®), y ésteres de glicerilo. Los ejemplos de ésteres de sorbitán incluyen entre otros monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, trioleato de sorbitán, y triestearato de sorbitán. Los ejemplos de ésteres de polioxietileno-sorbitán incluyen ésteres de polietilenglicol (PEG)-sorbitán tales como entre otros monooleato de PEG-(5)-sorbitán, monoestearato de PEG-(4)-sorbitán, monolaurato de PEG-(4)-sorbitán, trioleato de PEG-sorbitán, y triestearato de PEG-sorbitán. Los ejemplos de ésteres de glicerilo incluyen entre otros monostearato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, y triestearato de glicerilo.

Otros emulsionantes que se pueden usar en la presente invención incluyen entre otros lecitina, colesterol, fosfatidilgliceroles, alcoholes alquílicos, poloxámeros (denominados también Pluronic®/Synperonic®), poloxamina (denominada también Tetronic®), laurilsulfato de sodio, cetilestearilsulfato de sodio, y oleato de potasio.

5 Las formas farmacéuticas de la presente invención comprenden al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí indica cualquier sustancia utilizada para la preparación de formas farmacéuticas tales como materiales soporte, agentes humectantes, conservantes, tampones, disolventes o solubilizantes, agentes para conseguir un efecto depot, y otros adyuvantes, todos ellos bien conocidos en la técnica (véase las referencias citadas a continuación).

10 Todas estas formas farmacéuticas tópicas así como los métodos para su preparación están bien establecidos en la técnica (véase, por ejemplo, Niedner, R., and Ziegenmeyer, J. (1997) Dermatika. Therapeutischer Einsatz, Pharmakologie und Pharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany; Gennaro, A.L. and Gennaro, A.R. (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Niazi, S. K. (2004) Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, CRC Press, Boca Raton, FL).

15 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar una forma farmacéutica como se define aquí, comprendiendo el método:

(a) disolver el compuesto de glicerol trisustituido en un excipiente acuoso; y

(b) mezclar el compuesto de glicerol trisustituido disuelto con la fase acuosa de la forma farmacéutica,

donde la fase acuosa de la forma farmacéutica comprende preferiblemente uno o más polímeros formadores de gel.

20 El término "excipiente acuoso", como se usa aquí, se refiere a cualquier vehículo, diluyente o disolvente basado en agua, tales como agua, soluciones tampón acuosas y similares. Un diluyente particularmente preferido es el agua.

25 El término "fase acuosa", como se usa aquí, indica la totalidad de los componentes solubles en agua (esto es hidrófilos) de la forma farmacéutica de la invención, esto es cualquiera de los ingredientes activos, excipientes, y otros adyuvantes que se disuelven en agua. Si la forma farmacéutica es un gel, particularmente un hidrogel, la fase acuosa comprende también uno o más polímeros formadores de gel. En este caso, la disolución de los polímeros formadores de gel puede comprender un período de incubación después de mezclar dichos polímeros con el excipiente acuoso con el fin de permitir que los polímeros se hinchen, esto es que absorban agua. En el caso en que la forma farmacéutica es una emulsión aceite-en-agua, los uno o más emulsionantes se añaden preferiblemente a la fase acuosa.

30 La disolución del compuesto de glicerol trisustituido y la mezcla con la fase acuosa de la forma farmacéutica tienen lugar típicamente a una temperatura entre 15 °C y 26 °C, preferiblemente entre 18 °C y 2 °C.

En algunas realizaciones, el método de la invención comprende además:

(c) fundir la fase grasa de la forma farmacéutica; y

(d) añadir la fase acuosa de la forma farmacéutica a la fase grasa.

35 El término " fase grasa" indica la totalidad de los componentes lipídicos (esto es hidrófobos o grasos) de la forma farmacéutica de la invención. El término "fundir", como se usa aquí se refiere al proceso de reunir todos los componentes lipídicos de la forma farmacéutica y calentar la mezcla hasta que se alcance una distribución homogénea de los diferentes componentes. Típicamente, la fusión se realiza en un baño de agua con agitación a una temperatura entre 30 °C y 85 °C, preferiblemente a una temperatura entre 45 °C y 70 °C, y lo más
40 preferiblemente a una temperatura entre 55 °C y 65 °C.

Posteriormente, la fase acuosa y la fase grasa de la forma farmacéutica, respectivamente, se mezclan (típicamente con agitación continua) de tal modo que la fase acuosa se añade a la fase grasa. La fase acuosa se puede añadir de una vez o sucesivamente en dos o más partes. Opcionalmente, la fase acuosa se calienta hasta sustancialmente la misma temperatura que la fase grasa fundida antes de añadir las fases acuosas a la fase grasa. Típicamente, la fase
45 acuosa no se debe calentar a una temperatura superior a 80 °C para evitar la evaporación. Se puede continuar la agitación de las fases mezcladas hasta que la formulación se enfríe a temperatura ambiente.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de glicerol trisustituido, como se define en esta memoria, para uso como una forma farmacéutica para administración tópica.

50 En realizaciones preferidas, el compuesto de glicerol trisustituido, como se define aquí, es para el tratamiento del cáncer, donde el cáncer se selecciona en particular preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de piel y

cáncer de mama. En realizaciones específicas, el cáncer de piel se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, y melanoma maligno

En otras realizaciones preferidas, el compuesto de glicerol trisustituido, como se define aquí, es para el tratamiento de enfermedades inmunitarias, preferiblemente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

5 En un cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de formas farmacéuticas, como se define aquí, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico del cáncer o para el tratamiento tópico de enfermedades inmunitarias, donde el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de piel y cáncer de mama y la enfermedad inmunitaria es preferiblemente una enfermedad autoinmune.

10 En una realización preferida, el medicamento es para el tratamiento del cáncer de piel. El término "cáncer de piel", como se usa aquí, se refiere a cualquier forma de crecimiento maligno de las células de la piel – tanto de las células cutáneas (denominadas también dérmicas) como de las subcutáneas (esto es, subdérmicas). Tal crecimiento celular maligno se puede manifestar por diferentes síntomas incluyendo, entre otros, cualquier lesión de la piel (heridas, irritaciones, abrasiones, y similares) u otros cambios de la piel que no cicatriza, úlceras en la piel, cambio de color en partes de la piel, y cambios en los lunares existentes (esto es nevo melanocítico).

15 Preferiblemente, el cáncer de piel se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, y melanoma maligno, siendo el último particularmente preferido. Estos tipos de cáncer de piel se revisan, por ejemplo, en Crowson, A.N. (2006) *Mod. Pathol.* 19 (suppl. 2), S127-S147; Cassarino, D.S. et al. (2006) *J. Cutan. Pathol.* 33, 261-279; Francis, S.O. et al. (2006) *J. Am. Acad. Dermatol.* 55, 849-861; y Miller, A., and Mihm, M. (2006) *N. Engl. J. Med.* 355, 51-65).

20 En una realización preferida, el medicamento es para el tratamiento del cáncer de mama, en particular para el tratamiento de las metástasis subcutáneas del cáncer de mama. El término "cáncer de mama", como se usa aquí, se refiere a cualquier forma de crecimiento maligno del tejido mamario incluyendo carcinoma ductal, carcinoma lobular, cáncer de mama inflamatorio, carcinoma medular, carcinoma coloide, carcinoma papilar, y carcinoma metaplásico. Estos tipos de cáncer de piel se revisan, por ejemplo, en Loffeld, A., and Marsden, J.R. (2005) *Br. J. Dermatol.* 152, 1206-1210; Karakuzu, A. et al. (2006) *J. Am. Acad. Dermatol.* 55, 1101-1102; y Seidman, A.D. (2006) *Oncology* 20, 983-990.

25 El término "enfermedad inmunitaria", como se usa aquí, se refiere a cualquier trastorno del sistema inmunitario. Los ejemplos de tales enfermedades inmunitarias incluyen, entre otras, inmunodeficiencias (esto es condiciones congénitas o adquiridas en las que la capacidad del sistema inmunitario para luchar contra las enfermedades infecciosas está en situación comprometida o completamente ausente tal como SIDA o SCID), hipersensibilidad (tal como formas de alergias o asma), y enfermedades autoinmunes.

30 En otra realización preferida de la presente invención, el medicamento es para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Dentro del alcance de la invención, el término "enfermedad autoinmune" se debe entender que indica cualquier trastorno que se deriva de una respuesta inmunitaria sobreactivada del cuerpo frente a sustancias y tejidos endógenos, donde el cuerpo ataca a sus propias células. Los ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen entre otros esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso, miastenia grave, artritis reumatoide, y poliartritis.

35 La invención se describe además por los siguientes ejemplos, que únicamente tienen el propósito de ilustrar realizaciones específicas de la presente invención, y que no se pretende que limiten de ningún modo el alcance de la invención. Los materiales usados en los ensayos que siguen o están comercialmente disponibles o pueden ser preparados fácilmente a partir de materiales comercialmente disponibles por los expertos en la técnica

Ejemplos

45 Los métodos para preparar las formas farmacéuticas tópicas según la presente invención siguen los métodos estándar establecidos bien conocidos en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Niedner, R., and Ziegenmeyer, J. (1997) *Dermatika. Therapeutischer Einsatz, Pharmakologie und Pharmazie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Germany; Gennaro, A.L. y Gennaro, A.R. (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Niazi, S. K. (2004) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, CRC Press, Boca Raton, FL).

Ejemplo 1: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (loción)

50 Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una loción se utilizaron los siguientes ingredientes:

10,0 partes de 1-O-octadecil-2-0-metil-glicero-3-fosfocolina

5,0 partes de Lanette® N (Omikron GmbH; Neckarwestheim, Germany)

5,0 partes de Cetiol® (Chemos GmbH, Regenstauf, Germany)

80,0 partes de agua purificada.

- 5 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 2: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (loción)

- 10 Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una loción se utilizaron los siguientes ingredientes:

12,0 partes de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina

2,5 partes de Lanette® N (Omikron GmbH; Neckarwestheim, Germany)

2,5 partes de Cetiol® (Chemos GmbH, Regenstauf, Germany)

5,0 partes de cera parafina subl.

- 15 78,0 partes de agua purificada.

Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 3: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (loción)

Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una loción se utilizaron los siguientes ingredientes:

20,0 partes de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina

5,0 partes de monooleato de PEG-sorbitán

- 25 35,0 partes de cera parafina subl.

10,0 partes de lanolina

30,0 partes de agua purificada.

- 30 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 4: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (loción)

Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una loción se utilizaron los siguientes ingredientes:

- 35 8,0 partes de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina

2,0 partes de Cremophor® AP sólido (BASF, Ludwigshafen, Germany)

1,0 partes de Cremophor® EL (BASF, Ludwigshafen, Germany)

47,0 partes de aceite de oliva

42,0 partes de agua purificada.

- 40 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con

agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 5: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (loción)

5 Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una loción se utilizaron los siguientes ingredientes:

10,0 partes de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina

5,0 partes de monoestearato de PEG-sorbitán

10,0 partes de alcohol cetílico

30,0 partes de aceite de cacahuete

10 10,0 partes de glicerol

35,0 partes de agua purificada.

15 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 6: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (loción)

Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una loción se utilizaron los siguientes ingredientes:

20,0 partes de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina

20 1,5 partes de Cremophor® A6 (BASF, Ludwigshafen, Germany)

1,5 partes de Cremophor® A25 (BASF, Ludwigshafen, Germany)

3,0 partes de alcohol cetílico

3,0 partes de monoestearato de glicerol

2,5 partes de 2-octildodecanol

25 2,5 partes de triglicéridos (de longitud de cadena media)

60,0 partes de agua purificada.

30 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 7: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (crema)

Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una crema se utilizaron los siguientes ingredientes:

35 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina al 5-20 % (p/p) en base de crema DAC (según el German Pharmaceutical Codex)

Base de crema DAC:

4,0 g de monoestearato de glicerol 60

6,0 g de alcohol cetílico

7,5 g de triglicéridos (de longitud de cadena media)

40 25,5 g de vaselina blanca® (petrolato)

7,0 g de Macrogol®-1000-monoestearato de glicerol

10,0 g de propilenglicol

40,0 g de agua purificada.

- 5 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 8: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (crema)

- 10 Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una crema se utilizaron los siguientes ingredientes:

15,0 partes de 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina

5,0 partes de Polisorbat® 60 (BASF, Ludwigshafen, Germany)

10,0 partes de alcohol cetil-estearílico

10,0 partes de glicerol al 85 % (v/v)

- 15 25,0 partes de vaselina blanca® (petrolato)

35,0 partes de agua purificada.

- 20 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 9: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (crema)

Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una crema se utilizaron los siguientes ingredientes:

1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina al 1-20 % (p/p) en Unguentum emulsificans aquosum

- 25 Unguentum emulsificans aquosum:

30,0 partes de alcohol cetil-estearílico emulsionante

35,0 partes de parafina viscosa

35,0 partes de vaselina blanca® (petrolato)

más agua purificada en una cantidad de 1-70 % (p/p)

- 30 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 10: Preparación de una emulsión aceite-en-agua (crema)

- 35 Para la preparación de una emulsión aceite-en-agua en la forma de una crema se utilizaron los siguientes ingredientes:

1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina al 1-20 % (p/p) en Unguentum alcoholum lanae aquosum

Unguentum alcoholum lanae aquosum;

0,5 partes de alcohol cetil-estearílico

- 40 6,0 partes de alcohol de lanolina

93,5 partes de vaselina blanca® (petrolato)

más agua purificada en una cantidad de 1-70 % (p/p)

5 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. Se funde la fase grasa en un baño de agua a una temperatura de 60 °C con agitación, y se añade la fase acuosa, opcionalmente precalentada a 60 °C, con agitación. La agitación de las fases mezcladas se puede continuar hasta que la formulación se enfríe hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 11: Preparación de un hidrogel

Para la preparación de un hidrogel se utilizaron los siguientes ingredientes:

1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina al 1-20 % (p/p) en:

10 0,5 partes de poli(ácido acrílico)

3,0 partes de hidróxido de sodio al 5 % (v/v)

96,5 partes de agua purificada.

15 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. El poli(ácido acrílico) se disuelve también en agua. Se mezcla el ingrediente activo con el polímero formador de gel y se incuba la mezcla a temperatura ambiente con el fin de permitir que se hinche el polímero. Finalmente, se ajusta a pH neutro añadiendo hidróxido de sodio.

Ejemplo 12: Preparación de un hidrogel

Para la preparación de un hidrogel se utilizaron los siguientes ingredientes:

1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina al 1-20 % (p/p) en:

20 0,5 partes de poli(ácido acrílico)

5,0 partes de alcohol isopropílico

20,0 partes de polietilenglicol

1,2 partes de hidróxido de sodio al 5 % (v/v)

73,3 partes de agua purificada.

25 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. El poli(ácido acrílico) se disuelve en una mezcla de agua y polietilenglicol. Se mezcla el ingrediente activo con el polímero formador de gel y se incuba la mezcla a temperatura ambiente con el fin de permitir que se hinche el polímero. Finalmente, se ajusta a pH neutro añadiendo hidróxido de sodio.

Ejemplo 13: Preparación de un hidrogel

Para la preparación de un hidrogel se utilizaron los siguientes ingredientes:

30 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina al 1-20 % (p/p) en:

4,0 partes de alginato de sodio

10,0 partes de glicerol al 98 % (v/v)

86,0 partes de agua purificada.

35 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. El alginato de sodio se disuelve en una mezcla de agua y glicerol. Se mezcla el ingrediente activo con el polímero formador de gel y se incuba la mezcla a temperatura ambiente con el fin de permitir que se hinche el polímero.

Ejemplo 14: Preparación de un hidrogel

Para la preparación de un hidrogel se utilizaron los siguientes ingredientes:

1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina al 1-20 % (p/p) en:

40 5,0 partes de carboximetilcelulosa de sodio

10,0 partes de glicerol al 98 % (v/v)

85,0 partes de agua purificada.

5 Se disuelve en agua la 1-O-octadecil-2-O-metil-glicero-3-fosfocolina. La carboximetilcelulosa de sodio se disuelve en una mezcla de agua y glicerol. Se mezcla el ingrediente activo con el polímero formador de gel y se incuba la mezcla a temperatura ambiente con el fin de permitir que se hinche el polímero.

La presente invención descrita aquí ilustrativamente se puede practicar de modo adecuado en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no descritos específicamente en esta memoria. Así, por ejemplo, los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc. se deben entender expansivamente y sin limitación.

10 Adicionalmente, los términos y expresiones empleados aquí han sido utilizados como términos de descripción y no de limitación, y no existe la intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir ningún equivalente de las características mostradas y descritas o porción de las mismas, pero se reconoce que son posibles diferentes modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por lo tanto se debe entender que aunque la presente invención ha sido específicamente descrita por las realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a las modificaciones y variaciones de la invención incorporadas en ella y
15 descritas aquí, y que tales modificaciones y variaciones se considera que están dentro del alcance de esta invención.

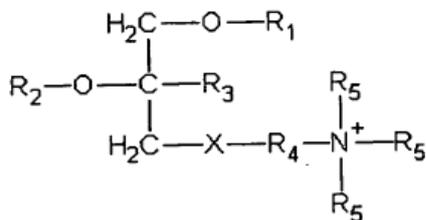
20 La invención ha sido descrita amplia y genéricamente en esta memoria. Cada una de las especies más limitadas y grupos sub-genéricos que están dentro de la descripción genérica también forman parte de la invención. Esto incluye la descripción genérica de la invención con una condición o limitación negativa de eliminar cualquier asunto del género, sin importar que el material eliminado esté o no específicamente enumerado aquí.

Otras realizaciones están dentro de las siguientes reivindicaciones. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos Markush, los expertos en la técnica reconocerán que la invención se describe también en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo Markush.

25

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica que comprende un compuesto de glicerol trisustituido según la fórmula (I)



- 5 o uno de sus enantiómeros o diastereoisómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde
- X se selecciona del grupo que consiste en fosfato y sulfato;
- R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₆-C₂₀;
- R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃;
- R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃;
- 10 R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆; y
- R₅ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
- para uso en el tratamiento tópico de una enfermedad.
2. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la cantidad total de lípidos en la forma farmacéutica es al final 50 % (p/p), preferiblemente es al final 25 % (p/p), y lo más preferiblemente es al final 10 % (p/p).
- 15 3. La forma farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en la que X es fosfato, R₁ es -(CH₂)₁₇-CH₃, R₂ es CH₃, R₃ es H, R₄ es -(CH₂)₂⁻, y R₅ es CH₃.
4. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad total del compuesto de glicerol trisustituido es al menos 5 % (p/p), preferiblemente al menos 10 % (p/p), y lo más preferiblemente al menos 15 % (p/p).
- 20 5. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la forma farmacéutica no comprende liposomas.
6. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la forma farmacéutica se selecciona del grupo que consiste en geles y emulsiones tipo aceite-en-agua, donde el gel es preferiblemente un hidrogel, o donde la emulsión tipo aceite-en-agua se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cremas, lociones, y bálsamos.
- 25 7. La forma farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el hidrogel comprende uno o más polímeros formadores de gel en una cantidad total de 0,1 % a 15 % (p/p), donde los uno o más polímeros formadores de gel se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en derivados de celulosa, derivados de poli(ácido acrílico), goma tragacanto, y alginato de sodio.
- 30 8. La forma farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la emulsión aceite-en-agua comprende uno o más emulsionantes en una cantidad total de 0,5 % a 15 % (p/p), donde los uno o más emulsionantes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en ésteres de sorbitán, ésteres de polioxietileno-sorbitán, y ésteres de glicerilo.
- 35 9. La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento tópico del cáncer o de las enfermedades inmunitarias, donde el cáncer se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cáncer de piel y cáncer de mama.
10. Un método para preparar una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:
- (a) disolver el compuesto de glicerol trisustituido en un excipiente acuoso; y

(b) mezclar el compuesto de glicerol trisustituido disuelto con la fase acuosa de la forma farmacéutica, donde la fase acuosa de la forma farmacéutica comprende preferiblemente uno o más polímeros formadores de gel.

11. El método según la reivindicación 10, que comprende además:

(c) fundir la fase grasa de la forma farmacéutica; y

5 (d) añadir la fase acuosa de la forma farmacéutica a la fase grasa, donde la fase acuosa se calienta preferiblemente hasta sustancialmente la misma temperatura de la fase grasa fundida antes de mezclar dichas fases.

12. El uso de una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico del cáncer.

10 13. El uso según la reivindicación 12, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de piel y cáncer de mama, donde el cáncer de piel se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, y melanoma maligno.

15 14. El uso de una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico de enfermedades inmunitarias, preferiblemente de enfermedades autoinmunes.