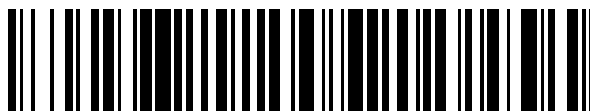


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 872**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/593** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/22** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010 E 10803219 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 2515866**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende una mezcla solvente y un derivado o análogo de vitamina D**

30 Prioridad:

**22.12.2009 WO PCT/DK2009/000264**  
**07.01.2010 US 293108 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.04.2014**

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)**  
**Patents Industriparken 55**  
**2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**PETERSSON, KARSTEN**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 452 872 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 farmacéutica que comprende una mezcla solvente y un derivado o análogo de vitamina D

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica que comprende un derivado o análogo biológicamente activo de la vitamina D, denominado calcipotriol, disuelto en una mezcla solvente triple, y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones dérmicas.

10

## Antecedentes de la invención

La soriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se manifiesta como placas descamativas, eritematosas, secas que resultan de la hiperqueratosis. Las placas se encuentran más frecuentemente en los codos, rodillas y cuero cabelludo, aunque lesiones más extensas pueden aparecer en otras partes del cuerpo, notablemente en la región lumbosacra. El tratamiento más común de la soriasis suave a moderada implica la aplicación tópica de una composición que contiene un corticosteroide como el ingrediente activo. Aunque eficaces, los corticosteroides tienen la desventaja de un número de efectos adversos tales como atrofia dérmica, estrías, erupciones acneiformes, dermatitis perioral, crecimiento excesivo de hongos y bacterias de la piel, hipopigmentación de la piel pigmentada y rosácea.

15

20

Por muchos años, sin embargo, un tratamiento no esterooidal ventajoso de la soriasis ha consistido en el tratamiento tópico con el compuesto análogo de la vitamina D, calcipotriol, formulado en una composición de ungüento (comercializada como ungüento Daivonex<sup>®</sup> o Dovonex<sup>®</sup> por LEO Pharma) en la que el calcipotriol se presenta en una composición en solución o crema (comercializada como crema Daivonex<sup>®</sup> o Dovonex<sup>®</sup> por LEO Pharma). El solvente en la composición de ungüento es propilenglicol que tiene la ventaja de potenciar la penetración del ingrediente activo en la piel, que conduce a una eficacia mejorada, pero que también se conoce por actuar como un irritante de la piel. Así, se informó que la inclusión de propilenglicol en composiciones tópicas frecuentemente causa que los pacientes desarrollen dermatitis por contacto (un estudio informó una serie de reacciones irritantes al propilenglicol de 12.5%, cf. M. Hannuksela y otros, Contact Dermatitis 1, 1975, págs. 112-116), y el número de reacciones irritantes aumenta cuando se usa propilenglicol en altas concentraciones (revisado por J. Catanzaro y J. Graham Smith, J. Am. Acad. Dermatol. 24, 1991, pp. 90-95). Debido a la penetración mejorada del calcipotriol en la piel como resultado, *entre otros*, de la presencia del propilenglicol, el ungüento Daivonex<sup>®</sup> se encontró que era más eficaz en el tratamiento de las lesiones soriáticas que la crema Daivonex<sup>®</sup>, pero también causó irritación en la piel en una proporción significativa de pacientes de soriasis.

25

30

35

Es por lo tanto un objetivo de la invención proporcionar una composición tópica que comprende un derivado o análogo de la vitamina D como el ingrediente activo, que tiene propiedades de penetración en la piel y actividad biológica comparables a las del ungüento Daivonex<sup>®</sup>, pero que no contiene propilenglicol como el solvente.

40

45

Mientras los aceites vegetales y derivados de estos tales como triglicéridos de cadenas medias basados en fracciones de aceite de nuez de coco se usaron previamente como alternativas a los solventes alcohólicos para formular derivados de la vitamina D en composiciones tópicas, cf. Estados Unidos 2008/0239681, su poder para disolver análogos de la vitamina D tales como el calcipotriol es más bien bajo. Así, encontramos que se requiere aproximadamente 50% MCT para disolver completamente el calcipotriol en una composición de ungüento probada. A este nivel de MCT, la composición no es físicamente estable ya que se observa una pronunciada separación en fases. Un objetivo de esta invención fue por lo tanto identificar una mezcla de solventes no alcohólicos adecuada para proporcionar la disolución completa del calcipotriol en una cantidad que es lo suficientemente baja para evitar sustancialmente la separación de fases cuando se mezcla con el ungüento base. Por otra parte, la mezcla de solventes debe ser tal que el calcipotriol, que se conoce es inestable en presencia de sustancias o impurezas ácidas, no se degrade significativamente durante la vida útil de la composición de ungüento.

50

## Resumen de la invención

La piel humana, particularmente la capa externa, el estrato córneo, proporciona una barrera eficaz contra la penetración de patógenos microbianos y químicos tóxicos. Si bien esta propiedad de la piel es generalmente beneficiosa, complica la administración dérmica de productos farmacéuticos ya que una gran cantidad, si no la mayoría, del ingrediente activo aplicado sobre la piel de un paciente que padece de una enfermedad dérmica puede no penetrar en las capas viables de la piel donde ejerce su actividad. Para asegurar una penetración adecuada del ingrediente activo a la dermis y la epidermis, generalmente se prefiere incluir el ingrediente activo en un estado disuelto, típicamente en presencia de un solvente en la forma de un alcohol, por ejemplo etanol, o diol, por ejemplo propilenglicol. El propilenglicol es un potenciador de penetración bien conocido, es decir, una sustancia que es capaz de penetrar el estrato córneo y "atraer" los componentes de bajo peso

55

60

molecular tal como los componentes terapéuticamente activos en el vehículo en la epidermis. El propilenglicol puede por sí mismo dar lugar a una irritación significativa de la piel, y es además capaz de "llevar" componentes de bajo peso molecular y potencialmente irritantes del vehículo dentro de la epidermis, que conduce al efecto irritante general de los vehículos convencionales que incluyen al propilenglicol. Por esta razón, la presencia del propilenglicol como solvente en composiciones destinadas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel puede exacerbar la respuesta inflamatoria.

En la investigación que condujo a la presente invención, fue un objetivo identificar un solvente que fuera igualmente eficaz para disolver un compuesto escasamente soluble, tal como un análogo de la vitamina D como alcoholes o dioles de bajo peso molecular, pero que no fuera alcohólico. Fue sorprendente encontrar que ciertas mezclas de solventes seleccionados a partir de diferentes clases de solventes permitieron a los presentes inventores proporcionar una composición tópica que, mientras asegura una penetración satisfactoria del análogo de la vitamina D en las capas viables de la piel, es homogéneo y físicamente estable, y en el que el análogo de la vitamina D es químicamente estable.

La invención se relaciona con una composición tópica, sustancialmente anhidra, estable al almacenamiento, que comprende una mezcla homogénea de

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de calcipotriol en forma disuelta;
- (b) una mezcla solvente que consiste prácticamente en un solvente éster de ácido graso seleccionado del grupo que consiste de ésteres de glicerilo, por ejemplo triglicéridos de ácidos grasos, isopropil ésteres de ácidos alcanoicos o alquenoicos de C<sub>10-18</sub> por ejemplo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato de isopropilo, monooleato de isopropilo, o ésteres de propilenglicol, por ejemplo, dipelargonato de propilenglicol, o mezclas de estos;
- un co-solvente éter de alquilo graso que es un compuesto de la fórmula general  $H(OCH_2C(R^2)H)_xR^1$ , en donde R<sup>1</sup> es una cadena de alquilo de C<sub>1-20</sub> lineal o ramificada, cada R<sup>2</sup> es individualmente hidrógeno o CH<sub>3</sub>, y x es un entero de 2-60; y un potenciador de penetración lipófilo seleccionado del grupo que consiste de N-alquilpiperidona, N-alquilpirrolidona, tal como N-metilpirrolidona o N-hidroxialquilpirrolidona, o dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o 2-pirrolidona; en donde la relación del solvente éster de ácido graso a co-solvente éter de alquilo graso a potenciador de penetración está en el intervalo de 50:25:25 a 75:10:15;
- dicha mezcla solvente se incluye en la composición en una cantidad que es suficiente para disolver eficazmente dicho calcipotriol, y
- (c) un portador farmacéuticamente aceptable sustancialmente anhidro.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición como se describe en la presente para usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones dermatológicas.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra la penetración del calcipotriol a partir de una composición de acuerdo con la invención.

La Figura 2 es una representación esquemática de la activación del gen que codifica la catelicidina por la vitamina D<sub>3</sub> en los queratinocitos humanos. El mecanismo de activación del gen de la catelicidina se usa en un ensayo biológico por medio del uso de la epidermis humana reconstituida (queratinocitos humanos cultivados a fin de formar las capas epidérmicas característica de la piel humana) sobre la que se aplican las composiciones que contienen calcipotriol de la invención para activar catelicidina como se describe en detalle en el Ejemplo 6 más abajo.

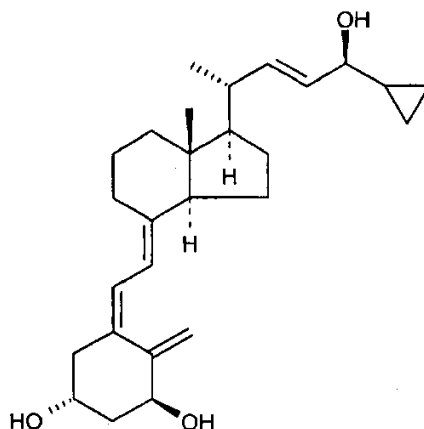
#### Descripción detallada de la invención

##### Definiciones

El término "derivado de vitamina D" indica un metabolito biológicamente activo de la vitamina D<sub>3</sub>, tal como calcitriol, o un precursor a tal metabolito, tal como alfacalcidol.

El término "análogo de la vitamina D" indica un compuesto sintético que comprende una armazón de vitamina D con modificaciones en la cadena lateral y/o modificaciones de la misma armazón. El análogo exhibe una actividad biológica en el receptor de vitamina D comparable a aquella de los compuestos de vitamina D de origen natural.

"Calcipotriol" es un análogo de la vitamina D de la fórmula



5 El calcipotriol se ha constatado que existe en dos formas cristalinas, un anhidrato y un monohidrato. El calcipotriol monohidrato y su preparación se describen en documento WO 94/15912.

10 El término "estabilidad durante el almacenamiento" o "estable en almacenamiento" indica que la composición exhibe características de estabilidad química y física que permiten el almacenamiento de la composición por un período de tiempo suficiente en refrigeración o, preferentemente, a temperatura ambiente para hacer la composición comercialmente viable, tal como al menos 12 meses, particularmente al menos 18 meses, y preferentemente al menos 2 años.

15 El término "estabilidad química" o "químicamente estable" significa "estabilidad química" e indica que no más de 10%, preferentemente no más del 5%, del calcipotriol monohidrato se degrada durante la vida útil del producto, típicamente 2 años, a temperatura ambiente. Una aproximación de la estabilidad química a temperatura ambiente se obtiene al someter la composición a estudios acelerados de estabilidad a 40 °C. Si menos del 10% de la sustancia se degrada después de 3 meses a 40 °C, esto usualmente se corresponde a una vida útil de 2 años a temperatura ambiente. Cuando el ingrediente activo se incluye en la composición, "estabilidad química" usualmente indica que el calcipotriol no se degrada significativamente con el tiempo a 24-epi calcipotriol u otros productos de degradación del calcipotriol en el producto farmacéutico terminado.

20 El término "estabilidad física" o "físicamente estable" significa que la composición conserva su apariencia macroscópica y microscópica durante la vida útil del producto, por ejemplo que el calcipotriol no precipita a partir de la fase solvente o que no hay separación de fases visible de la fase solvente y la fase portador.

25 El término "sustancialmente anhidro" significa que el contenido de agua libre en la composición del ungüento no excede aproximadamente 2% en peso, preferentemente no excede aproximadamente 1% en peso, de la composición.

30 El término "triglicéridos de cadena media" se usa para indicar ésteres de triglicéridos de ácidos grasos con una longitud de cadena de 6-12 átomos de carbono. Un ejemplo preferido actualmente de tales triglicéridos de cadena media es una mezcla de triglicéridos caprílico (C<sub>8</sub>) y cáprico (C<sub>10</sub>), por ejemplo disponibles bajo el nombre comercial Miglyol 812.

El término "capacidad de solubilización" indica la habilidad de un solvente o mezcla de solventes para disolver una sustancia dada, expresada como la cantidad requerida para efectuar la completa disolución de la sustancia.

35 El término "penetración en la piel" significa la difusión del ingrediente activo en las diferentes capas de la piel, es decir estrato córneo, la epidermis y la dermis.

40 El término "permeación de la piel" significa el flujo del ingrediente activo a través de la piel dentro de la circulación sistémica o, en el caso de estudios *in vitro* tales como los informados en el Ejemplo 5 más abajo, el fluido receptor del aparato de celdas de Franz usado en el experimento.

45 El término "actividad biológica" significa la actividad de un derivado o análogo de la vitamina D cuando se aplica a la piel en una composición de la invención. La actividad biológica de las composiciones se determina en un ensayo *in vitro* por la medición de la activación de un gen objetivo que codifica catelicidina en un modelo de epidermis humana reconstruida que involucra queratinocitos humanos cultivados, como se describe en detalles en el Ejemplo 6 más abajo.

*Modalidades de la invención*

El derivado o análogo de la vitamina D que se incluye en la presente composición se puede seleccionar del calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol, paricalcitol y alfacalcidol. Un análogo preferido de la vitamina D que mostró ser eficaz en el tratamiento de la soriasis es el calcipotriol. Antes de la disolución en la mezcla solvente, el calcipotriol puede estar en forma de anhídrido o monohidrato, preferentemente el monohidrato.

En la mezcla solvente usada en la presente composición, el componente solvente éster de ácido graso es preferentemente seleccionado de ésteres de glicerilo, por ejemplo triglicéridos de ácidos grasos, tales como ácidos grasos de C<sub>6-24</sub>, mientras que los isopropilo ésteres de ácidos alcanóicos o alquenoicos de C<sub>10-18</sub> tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato de isopropilo, monooleato de isopropilo, así como también octildodecanol, o ésteres de propilenglicol, por ejemplo dipelargonato de propilenglicol, pueden emplearse también. Mientras los triglicéridos de cadena media (como se definen en la presente descripción) se prefieren generalmente, ellos no pueden usarse por sí mismos ya que una gran cantidad (aproximadamente 50% en peso de la composición) se requiere para efectuar la disolución completa del análogo de vitamina D. La inclusión de esta gran cantidad de solvente éster de ácido graso en el ungüento base se encontró que da como resultado inestabilidad física (separación de fases) y además, cuando el análogo de la vitamina D es calcipotriol, la inestabilidad química se debe, con mayor probabilidad, a la presencia de impurezas ácidas en forma de residuos de ácidos grasos en el solvente.

La mezcla solvente comprende además un co-solvente éter de alquilo graso que es preferentemente un compuesto de la fórmula general I,  $H(OCH_2C(R^2)H)_xR^1$ , en donde R<sup>1</sup> es una cadena de alquilo de C<sub>1-20</sub> lineal o ramificada, cada R<sup>2</sup> es individualmente hidrógeno o CH<sub>3</sub>, y x es un entero de 2-60. Los ejemplos de co-solventes adecuados son polioxipropileno-15-estearil éter, polioxipropileno-11-estearil éter, polioxipropileno-14-butil éter, polioxipropileno-10-cetil éter, polioxipropileno-3-miristil éter, polioxipropileno-5-ceteth 20. Además de aumentar la capacidad de solubilización de la mezcla, sorprendentemente se encontró que incluir este tipo de co-solvente aumenta la estabilidad química del calcipotriol incluido en la composición.

La mezcla solvente comprende además un potenciador de penetración seleccionado del grupo que consiste de N-alquilpiperidona, N-alquilpirrolidona, tales como N-metilpirrolidona, N-hidroalquilpirrolidona, dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. El potenciador de penetración es preferentemente N-metilpirrolidona o 2-pirrolidona.

Sorprendentemente se encontró que en la presente mezcla de solventes cada solvente actúa para aumentar la capacidad de solubilización de la mezcla de tal manera que se necesita una cantidad mucho más pequeña de cada solvente en la mezcla para disolver todo el calcipotriol que de cada uno de los solventes solos. Así, la cantidad de mezcla solvente incluida en la composición está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0.1-15% en peso, particularmente aproximadamente 1-14% en peso, aproximadamente 2-12% en peso, o aproximadamente 5-10% en peso, tal como aproximadamente 10% en peso, de la composición. Se encontró que esta cantidad de solución puede incorporarse homogéneamente en la composición sin observarse ninguna separación de fases o precipitación del derivado o análogo de vitamina D.

En la presente composición la relación de solvente éster de ácido graso a co-solvente éter de alquilo graso a potenciador de penetración está favorablemente en el intervalo de aproximadamente 40:25:35 a aproximadamente 99:0.9:0.1. Una relación de solvente éster de ácido graso a co-solvente éter de alquilo graso a potenciador de penetración preferida está en el intervalo de aproximadamente 50:25:25 a aproximadamente 75:10:15. Se encontró que una relación de solvente éster de ácido graso a co-solvente éter de alquilo graso a potenciador de penetración de aproximadamente 60:15:25 proporciona un balance favorable entre la capacidad de solubilización, penetración en la piel, estabilidad física y estabilidad química del ingrediente activo.

La presente composición comprende preferentemente aproximadamente 0.5-12% p/p, aproximadamente 1-10% p/p, aproximadamente 2-8% p/p o aproximadamente 4-7% p/p o aproximadamente 5% p/p o aproximadamente 6% p/p del solvente éster de ácido graso.

La presente composición comprende preferentemente aproximadamente 0.1-5% p/p, aproximadamente 0.2-4% p/p, aproximadamente 1-3% p/p o aproximadamente 1.2-2% p/p tal como aproximadamente 1.5% p/p del co-solvente éter de alquilo graso.

La presente composición comprende preferentemente aproximadamente 0.1-6% p/p, aproximadamente 0.3-5% p/p, aproximadamente 0.5-4% p/p, o aproximadamente 1-3.5% p/p, o aproximadamente 2-3% p/p o aproximadamente 2.5% p/p del potenciador de penetración.

El portador ungüento puede ser un hidrocarburo o mezcla de hidrocarburos con longitudes de cadena en el intervalo desde C<sub>5</sub> a C<sub>60</sub>. Un portador ungüento usado frecuentemente es la vaselina, o parafina suave blanca, que se compone de hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena que alcanzan hasta aproximadamente C<sub>40-44</sub>, o una mezcla de vaselina y parafina líquida (consistente de hidrocarburos de diferentes longitudes de cadena que alcanzan hasta C<sub>28-40</sub>). Mientras la parafina proporciona oclusión de la superficie de piel tratada, lo que reduce la pérdida transdérmica de agua y potencia el efecto terapéutico del ingrediente activo de la composición, tiende a tener una sensación grasienta o pegajosa, que persiste durante bastante tiempo después de la aplicación, y no es fácil de untar. Por lo tanto puede ser preferible emplear parafinas que consisten en hidrocarburos de longitud de cadena algo más baja, tales como parafinas que consisten en hidrocarburos con longitudes de cadena que alcanzan hasta C<sub>14-16</sub>, C<sub>18-22</sub>, C<sub>20-22</sub>, C<sub>20-26</sub> o mezclas de estos. Se encontró que tales parafinas son cosméticamente más aceptables ya que son menos grasientas o pegajosas en las aplicaciones y más fácilmente untables. Se espera por lo tanto que resulten en una mejor conformidad del paciente. Parafinas adecuadas de este tipo, denominadas jalea de vaselina, se fabrican por Sonneborn y se comercializan bajo el nombre comercial Sonnecone, por ejemplo Sonnecone CM, Sonnecone DM1, Sonnecone DM2 y Sonnecone HV. Estas parafinas se describen y caracterizan más aún en el documento WO 2008/141078. Adicionalmente a sus favorables propiedades cosméticas, se encontró sorprendentemente que composiciones que contienen estas parafinas como portadoras son más tolerables que composiciones que contienen parafinas convencionales. (La composición de hidrocarburo de las parafinas se determinó por cromatografía gaseosa).

Para impartir una viscosidad deseada a la presente composición, puede incluir adecuadamente un ingrediente lipófilo que aumente la viscosidad tal como una cera. La cera puede ser una cera mineral compuesta por una mezcla de hidrocarburos de alto peso molecular, por ejemplo alcanos de C<sub>35-70</sub> saturados, tal como cera microcristalina. Alternativamente, la cera puede ser una cera vegetal o animal, por ejemplo ésteres de ácidos grasos de C<sub>14-32</sub> y alcoholes grasos de C<sub>14-32</sub>, tal como cera de abejas. La cantidad de ingrediente que aumenta la viscosidad puede variar de acuerdo al poder viscosificante del ingrediente, pero puede típicamente estar en el intervalo de aproximadamente 1-20% en peso de la composición. Cuando el ingrediente que aumenta la viscosidad es cera microcristalina está presente típicamente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5-15% en peso, por ejemplo aproximadamente 10% en peso, de la composición.

La composición puede adicionalmente comprender un emoliente que puede actuar para suavizar la epidermis engrosada de la placa sorriática. Un emoliente adecuado para incluir en la presente composición puede ser una cera de silicona o un aceite de silicona volátil ya que la presencia de silicona adicionalmente se encontró que ayuda a la penetración del calcipotriol en la piel. Las composiciones que incluyen silicona se encontró además que dan como resultado menos irritación de la piel. Aceites de silicona adecuados para incluir en la presente composición se pueden seleccionar de ciclometicona y dimeticona. La cantidad de aceite de silicona incluido en la presente composición está típicamente en el intervalo de 1-10% p/p, tal como aproximadamente 5% p/p.

El calcipotriol se conoce por ser una sustancia que es extremadamente sensible a condiciones ácidas (pH por debajo de aproximadamente 7.0 en composiciones acuosas o sustancias de reacción ácida en composiciones no acuosa) que contribuyen a la rápida degradación del calcipotriol. Para garantizar una adecuada estabilidad química de la sustancia a lo largo de la vida útil de la composición, es aconsejable incluir un compuesto capaz de neutralizar las impurezas ácidas que pueden estar presentes en uno o más de los excipientes de la composición y que son perjudiciales para la estabilidad química de calcipotriol. En una composición anhidra, el compuesto neutralizante de ácido puede favorablemente ser un compuesto lipófilo tal como una amina tal como trietanolamina, trometamol, monoetanol amina o dietanolamina, incluida en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.1-2% p/p.

La presente composición puede además comprender otros componentes usados comúnmente en formulaciones dérmicas, por ejemplo antioxidantes (por ejemplo alfa-tocoferol), conservantes, pigmentos, agentes sedantes cutáneos, agentes curativos de la piel y agentes acondicionadores de la piel tales como urea, glicerol, alantoína o bisabolol, véase CTFA Cosmetic Ingredients Handbook, 2da Ed., 1992. En un ambiente favorable, la composición puede comprender un agente anti-irritante tal como mentol, eucaliptol o nicotinamida. Un agente anti-irritante preferido actualmente es el mentol ya que se encontró además que aumenta la penetración del calcipotriol en la piel, véase la Figura 1. El mentol se puede incluir en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.05-0.1% p/p, particularmente aproximadamente 0.08% p/p, de la composición.

En una modalidad, la composición comprende

- 0.003-0.008% p/p calcipotriol (como monohidrato)
- 5-8% p/p de triglicéridos de cadena media
- 1-3% p/p de N-metilpirrolidona
- 1-2% p/p de polioxipropileno-15-estearil éter
- 80-90% p/p de portador de parafina.

La composición de la invención se puede usar en el tratamiento de la soriasis, seborrías, pustulosis palmoplantar, dermatitis, ictiosis, rosácea y el acné y enfermedades de la piel relacionadas al administrar tópicamente una cantidad eficaz de una composición de acuerdo con la invención a un paciente que necesita tal tratamiento. Dicho método preferentemente comprende la administración tópica una o dos veces al día de una dosificación terapéuticamente suficiente de dicha composición. Con tal fin, la composición de acuerdo con la invención preferentemente contiene aproximadamente 0.001-0.5 mg/g, preferentemente aproximadamente 0.002-0.25 mg/g, particularmente 0.005-0.05 mg/g, del derivado o análogo de la vitamina D. Se prevé que la presente composición se puede usar ventajosamente para el tratamiento de mantenimiento de estas enfermedades dérmicas, es decir tratamiento continuo después de la desaparición de los síntomas visibles de la enfermedad con el fin de retrasar la recurrencia de los síntomas.

Para proporcionar un tratamiento más eficaz de la enfermedad o afección dérmica, es deseable incluir uno o más ingrediente terapéuticamente activos adicionales en la composición. Los ejemplos de tales ingredientes activos adicionales incluyen, pero sin limitarse a, fármacos antiinflamatorios tales como corticosteroides, tal como betametasona y ésteres de estos, por ejemplo el éster de valerato o dipropionato, clobetasol o ésteres de este, tal como el propionato, hidrocortisona o ésteres de este, tal como el acetato; fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como naproxeno, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, dexibuprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam o nabumeton, inhibidores de fosfodiesterasa 4 (por ejemplo, los compuestos descritos en documento WO 2008/077404, documento WO 2008/104175, documento WO 2008/128538 o documento WO 2010/069322) o inhibidores de la MAP cinasa p38 (por ejemplo, los compuestos descritos en documento WO 2005/009940 o documento WO 2006/063585).

Sorprendentemente se encontró que la mezcla solvente en la presente composición es capaz de disolver ciertos tipos de plásticos usados para el envase (por ejemplo un tubo) o como recubrimiento interno del envase usado para almacenar la composición antes de usar. El material usado para almacenar la composición debe por lo tanto seleccionarse cuidadosamente de forma tal que la disolución u otras formas de degradación se puedan minimizar o evitar por completo.

La invención se ilustra más aun por los siguientes ejemplos que de ninguna forma pretenden limitar el alcance de la invención como se reivindica.

Ejemplos

Ejemplo 1

Prueba de diferentes mezclas solventes

Se probó la solubilidad del calcipotriol monohidrato en las composiciones que se muestran en la Tabla 1 más abajo.

Tabla 1

Ingrediente mg/g	sol. 1	sol. 2	sol. 3	sol. 4	sol. 5	sol. 6	sol. 7	sol. 8	sol. 9
Miglyol 812	1.2		1.2	60		60	1.2		1.2
NMP	0.5	0.5	0.5	25	25	25			
2-pirrolidona							0.5	0.5	0.5
Arlamol E		0.3	0.3		15	15		0.3	0.3
Parafina ligera líquida	998.3	999.2	998	915	960	900	998.3	999.2	998

La solubilidad se determinó por la agitación de 3 ml de los vehículos con un exceso de calcipotriol monohidrato por 24 horas a 25±2 °C en una cabina de temperatura controlada. Los experimentos se realizaron como determinaciones dobles. Después de 24 horas las suspensiones se filtraron a través de un filtro Millex®-LCR, y los filtrados se transfirieron a un tubo de reacción limpio y se diluyeron con isopropanol. La concentración se determinó por HPLC de fase reversa con detección UV (264 nm) contra una curva estándar.

La solubilidad del calcipotriol monohidrato en las soluciones respectivas se muestra en la Tabla 2 más abajo.

TABLA 2

solución 1	~ 1 µg/g
solución 2	~ 1 µg/g
solución 3	~ 1 µg/g
solución 4	~ 97 µg/g
solución 5	~ 60 µg/g
solución 6	~ 130 µg/g
solución 7	~ 1 µg/g
solución 8	~ 1 µg/g
solución 9	~ 1 µg/g

Se deduce de los resultados de este experimento que la capacidad de solubilización de la solución 6, que contiene triglicéridos de cadena media, N-metilpirrolidona y polioxipropileno-15-estearil éter es significativamente superior a la de otras soluciones.

## Ejemplo 3

## Estabilidad del calcipotriol en diferentes mezclas solventes

La composición de tres mezclas solventes que contienen 25% NMP y 0% o 15% polioxipropileno-15-estearil éter se muestra en la Tabla 3 más abajo.

Tabla 3

Ingrediente (mg/g)	mezcla solvente 1	mezcla solvente 2	mezcla solvente 3
Calcipotriol monohidrato	0.052	0.052	0.052
Triglicéridos de Cadena Media	750	732	600
N-metilpirrolidona	250	250	250
DMA		18	
Arlamol® E			15

Las mezclas solventes se almacenaron por 1 mes a 40 °C y por 3 meses a 25 °C y 40 °C después de lo cual el contenido de calcipotriol se determinó por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 4 más abajo como el porcentaje de la determinación inicial.

Tabla 4

Almacenamiento	mezcla 1% de inicio	mezcla 2% de inicio	mezcla 3% de inicio
Inicio	100.0	100.0	100.0
3 meses/25 °C	70.5	ND	98.1
1 mes/40 °C	71.8	68.1	99.6
3 meses/40 °C	26.8	23.0	99.1

Se deduce de los resultados que la única mezcla solvente que muestra una estabilidad satisfactoria es la mezcla solvente 3 que contiene 15% Arlamol® E (polioxipropileno-15-estearil éter).

## Ejemplo 4

## Preparación de composiciones de ungüento que contienen calcipotriol



Una solución de calcipotriol monohidrato en N-metilpirrolidona se mezcló con triglicéridos de cadena media y polioxipropileno-15-estearil éter.

5 Para preparar la Composición A, Sonnecone DM1 y cera microcristalina se fundieron a 80-85 °C, y una solución de DL- $\alpha$ -tocoferol en parafina líquida se calentó a 80 °C con agitación hasta la fusión y se añadió trietanolamina. Después del enfriamiento hasta 70-75 °C, la mezcla solvente que contenía calcipotriol se añadió con agitación. Después del enfriamiento hasta aproximadamente 40 °C, se añadió mentol y el ungüento resultante se agitó con enfriamiento hasta por debajo de 30 °C. El ungüento se envasó en tubos de 15 g y se almacenó antes del uso.

10 Para preparar la Composición B, parafina suave blanca se fundió a 80-85 °C y se enfrió a 70-75 °C, y la mezcla solvente se añadió con agitación. El ungüento resultante se agitó con enfriamiento hasta por debajo de 30 °C y se envasó en tubos de 15 g para almacenarlo antes del uso.

15 Una solución de calcipotriol monohidrato en 2-metilpirrolidona se mezcló con triglicéridos de cadena media y polioxipropileno-15-estearil éter.

20 Para preparar la Composición C, Sonnecone DM1 y cera microcristalina se fundieron a 80-85 °C, y una solución de DL- $\alpha$ -tocoferol en parafina líquida se calentó a 80 °C con agitación hasta la fusión y se añadió trietanolamina. Después del enfriamiento hasta 70-75 °C, la mezcla solvente que contenía calcipotriol se añadió con agitación. Después del enfriamiento hasta aproximadamente 40 °C, se añadió mentol y el ungüento resultante se agitó con enfriamiento hasta por debajo de 30 °C. El ungüento se envasó en tubos de 15 g y se almacenó antes del uso.

25 Para preparar la Composición D, parafina suave blanca se fundió a 80-85 °C y se enfrió a 70-75 °C, y la mezcla solvente se añadió con agitación. El ungüento resultante se agitó con enfriamiento por debajo de 30 °C y se envasó en tubos de 15 g para almacenarlo antes del uso.

Composición

Ingrediente	Comp. A	Comp. B	Comp. C	Comp. D
Calcipotriol monohidrato	50 $\mu$ g	50 $\mu$ g	50 $\mu$ g	50 $\mu$ g
Triglicéridos de Cadena Media	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
N-metilpirrolidona	25 mg	25 mg		
2-pirrolidona			25 mg	25 mg
Polioxipropileno-15-estearil éter	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Mentol	0.8 mg		0.8 mg	
Trietanolamina	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Parafina, líquida	50 mg		50 mg	
DL- $\alpha$ -tocoferol	0.02 mg		0.02 mg	
Jalea de vaselina blanca (Sonnecone DM1)	739.2 mg		739.2 mg	
Cera microcristalina (Multiwax 180 MH)	100 mg		100 mg	
Parafina blanda blanca		890 mg		890 mg

#### Ejemplo 5

30 Estudios de penetración

35 Para investigar la penetración y permeación en la piel del calcipotriol de composiciones de la invención, se llevó a cabo un experimento de difusión en la piel. Se usó en el estudio piel de grosor completo de orejas de cerdo. Las orejas se mantuvieron congeladas a -18 °C antes del uso. En el día anterior al experimento las orejas se colocaron en un refrigerador (5 $\pm$ 3 °C) para una descongelación lenta. En el día del experimento, los pelos se eliminaron por medio del uso de un cortador de pelo veterinario. La piel se limpió de grasa subcutánea por medio del uso de un bisturí y dos trozos de piel se cortaron de cada oreja y se montaron en celdas de difusión de Franz en un orden equilibrado.

5 Celdas de difusión tipo de Franz estáticas con un área de difusión disponible de 14 cm<sup>2</sup> y volúmenes de receptor en el intervalo desde 8.6 a 11.1 ml se usaron sustancialmente de la manera descrita por T.J. Franz, "The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man", en Current Problems in Dermatology, 1978, J.W.H. Mall (Ed.), Karger, Basel, págs. 58-68. El volumen específico se midió y registró para cada celda. Se colocó una barra magnética en el compartimento receptor de cada celda. Después de montar la piel, se llenó cada cámara receptora con solución salina fisiológica (35 °C) para la hidratación de la piel. Las celdas se colocaron en un baño de agua controlado termalmente que se colocó en un agitador magnético a 400 rpm. El agua circulante en el baño de agua se mantuvo a 35±1 °C lo que dio como resultado una temperatura de aproximadamente 32 °C en la superficie de la piel. Después de una hora la solución salina se reemplazó por el medio receptor, 0.04 M amortiguador fosfato isotónico, pH 7.4 (35 °C), que contenía 4% albúmina de suero bovino. Las condiciones de inmersión se mantuvieron en todos los momentos durante el período del estudio, es decir la concentración de los compuestos activos en el medio receptor estaba por debajo del 10% de la solubilidad de los compuestos en el medio.

15 La permeación *in vitro* de la piel para cada composición de prueba se probó en 6 réplicas (es decir n = 6). Cada composición de prueba se aplicó a la membrana de la piel a las 0 horas en una dosis prevista de 4 mg/cm<sup>2</sup>. Una espátula de cristal se usó para la aplicación, y la cantidad residual de la composición se determinó a fin de dar la cantidad de la composición realmente aplicada sobre la piel

20 Se permitió que el experimento de penetración en la piel procediera por 21 horas. Las muestras se recogieron a partir de los siguientes compartimentos:

25 El estrato córneo se recogió por decapado por cinta 10 veces por medio del uso de cinta D-Squame<sup>®</sup> (diámetro 22 mm, CuDerm Corp., Dallas, Texas, USA). Cada tira de cinta se aplica al área de prueba por medio del uso de una presión estándar por 5 segundos y se retiran del área de prueba en un movimiento suave, continuo. Para cada tira repetida, la dirección de arrancado varió. La epidermis y la dermis viables se muestrearon a partir de la piel de forma similar.

Las muestras (1 ml) del fluido receptor restante en la celda de difusión se recogió y analizó.

30 La concentración de calcipotriol en las muestras se determinó por espectrometría de masa LC.

Los resultados aparecen a partir de la figura 1 más abajo que muestra la cantidad de calcipotriol encontrada en la piel viable (dermis y epidermis) y fluido receptor en % de la dosis aplicada. Los resultados muestran que la adición de mentol a la composición conduce a un aumento significativo en la permeación del calcipotriol en la piel.

### 35 Ejemplo 6

#### Actividad biológica de las composiciones

40 Como se muestra en la Figura 2 más abajo, catelicidina es un péptido antimicrobiano expresado en los queratinocitos humanos. La expresión de catelicidina se induce fuertemente en infecciones de la piel o rotura de la barrera de la piel. En la soriasis, el nivel de catelicidina aumenta en la piel lesionada de los pacientes de soriasis. Se encontró que la expresión del gen que codifica la catelicidina se puede inducir por la vitamina D<sub>3</sub> o análogos de la vitamina D tales como el calcipotriol (cf. TT Wang y otros, J. Immunol. 173(5), 2004, págs. 2909-2912; J Schaubert y otros, Immunology 118(4), 2006, págs. 509-519; Schaubert y Gallo, J. Allergy Clin Immunol 122, 2008, págs. 261-266; M. Peric y otros, PloS One 4(7), 22 de julio de 2009, e6340) a través de la unión al receptor de vitamina D. Estos descubrimientos se usaron para desarrollar un ensayo en el que la captación y la actividad biológica del calcipotriol en los queratinocitos humano a partir de las composiciones probadas se determinó por la medición del nivel de inducción del gen que codifica la catelicidina.

50 En el ensayo, la composición A preparada como se describió en el Ejemplo 2 más arriba se aplicó tópicamente en triplicado sobre la epidermis humana reconstruida que consistía de queratinocitos humanos normales cultivados por 12 días en filtros de policarbonato de 0.5 cm<sup>2</sup> (disponibles de SkinEthic<sup>®</sup> Laboratories, Niza, Francia) en una cantidad de 10 µl. El tejido se trató por dos días seguido por la separación de la epidermis del filtro de policarbonato y se congeló en nitrógeno líquido. El ARN se extrajo de las células y el ADNc se sintetizó por procedimientos convencionales. Se realizó después el PCR cuantitativo en tiempo real (qPCR) por medio del uso de los siguientes ensayos de Applied Biosystems: CAMP Hs0018038\_m1 y GAPDH Hs99999905\_m1. Los niveles de expresión de catelicidina se normalizaron a GAPDH y se hizo una cuantificación relativa por comparación con el ungüento Daivonex<sup>®</sup>.

60 Los resultados muestran un aumento de 4.4 veces en la activación biológica de la catelicidina en relación a la obtenida con el ungüento Daivonex<sup>®</sup>.

Ejemplo 7

Estudios de tolerancia local en puercos enanos.

- 5 La tolerabilidad local de la Composición A del Ejemplo 2 se ensayó cuando se administró diariamente por aplicación dérmica a puercos enanos por 4 semanas. Cada día los animales se expusieron a los artículos de prueba por 8 horas.
- 10 El estudio se condujo en 10 puercos enanos hembras Göttingen SPF. Cada animal tuvo 6 sitios de aplicación y recibió un volumen de 250 mg de la formulación de prueba por sitio de aplicación. Los signos clínicos se registraron diariamente y las reacciones de la piel en los sitios de aplicación se marcaron una vez al día antes de empezar la dosificación y, además, en el día de la necropsia en relación al eritema y al edema. El consumo de alimentos se registró diariamente y el peso corporal semanalmente. Al final del período de tratamiento se realizó una necropsia general en todos los animales y se recogieron muestras de piel para examen histopatológico.
- 15 Los resultados mostraron que no se observaron signos clínicos adversos relacionados con el tratamiento durante el estudio. No se observaron marcaciones en relación al eritema para la Composición A del Ejemplo 2. Los resultados implican que las composiciones de la invención serán bien toleradas también en pacientes humanos.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición tópica, sustancialmente anhidra, estable al almacenamiento, que comprende una mezcla homogénea de
- 10 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de calcipotriol en forma disuelta;  
 (b) una mezcla solvente que consiste prácticamente en un solvente éster de ácido graso seleccionado del grupo que consiste de ésteres de glicerilo, por ejemplo triglicéridos de ácidos grasos, isopropil ésteres de ácidos alcanoicos o alquenoicos de C<sub>10-18</sub> por ejemplo miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato de isopropilo, monooleato de isopropilo, o ésteres de propilenglicol, por ejemplo, dipelargonato de propilenglicol, o mezclas de estos;  
 un co-solvente éter de alquilo graso que es un compuesto de la fórmula general  $H(OCH_2C(R^2)H)_xR^1$ , en donde R<sup>1</sup> es una cadena de alquilo de C<sub>1-20</sub> lineal o ramificada, cada R<sup>2</sup> es individualmente hidrógeno o CH<sub>3</sub>, y x es un entero de 2-60; y  
 15 un potenciador de penetración lipófilo seleccionado del grupo que consiste de N-alquilpiperidona, N-alquilpirrolidona, tales como N-metilpirrolidona o N-hidroxialquilpirrolidona, o dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o 2-pirrolidona;  
 en donde la relación del solvente éster de ácido graso a co-solvente éter de alquilo graso a potenciador de penetración está en el intervalo de 50:25:25 a 75:10:15;  
 20 dicha mezcla solvente se incluye en la composición en una cantidad que es suficiente para disolver eficazmente dicho calcipotriol, y  
 (c) un portador farmacéuticamente aceptable sustancialmente anhidro.
- 25 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el solvente éster de ácido graso consiste prácticamente de triglicéridos de cadena media.
- 30 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el co-solvente éter de alquilo graso es polioxipropileno-15-estearil éter, polioxipropileno-11-estearil éter, polioxipropileno-14-butil éter, polioxipropileno-10-cetil éter, polioxipropileno-3-miristil éter, polioxipropileno-5-ceteth 20.
- 35 4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha mezcla solvente (b) se incluye en la composición en una cantidad en el intervalo de 0.1% a 15% en peso de la composición, preferentemente 1-14% en peso, 2-12% en peso o 5-10% en peso, tal como 10% en peso de la composición.
- 40 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la relación de solvente éster de ácido graso a co-solvente éter de alquilo graso a potenciador de penetración es 60:15:25.
- 45 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende 0.5-12% p/p, 1-10% p/p, 2-8% p/p, 4-7 o 5% p/p o 6% p/p del solvente éster de ácido graso.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que comprende 0.1-5% p/p, 0.2-4% p/p, 1-3% p/p o 1.2-2% p/p tal como 1.5% p/p del co-solvente éter de alquilo graso.
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que comprende 0.1-6% p/p, 0.3-5% p/p, 0.5-4% p/p, o 1-3.5% p/p, 2-3% p/p, o 2.5% p/p del potenciador de penetración.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 que además comprende un agente anti-irritante.
- 50 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente anti-irritante es mentol, eucaliptol o nicotinamida.
- 55 11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 que además comprende un agente capaz de neutralizar las impurezas ácidas o productos de degradación presentes en la composición.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho agente es una amina tal como trietanolamina, trometamol, monoetanolamina o dietanolamina.

- 5
13. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el portador comprende al menos una parafina seleccionada de parafinas que consiste en hidrocarburos con longitudes de cadena de C<sub>5</sub> a C<sub>60</sub>, las longitudes de cadena alcanzan un máximo de C<sub>14-16</sub>, C<sub>18-22</sub>, C<sub>20-22</sub>, C<sub>20-26</sub>, C<sub>28-40</sub>, y C<sub>40-44</sub> (determinado por cromatografía de gases), o mezclas de estos.
- 10
14. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que además comprende un ingrediente que aumenta la viscosidad.
- 15
15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el ingrediente que aumenta la viscosidad es una cera.
16. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, que además comprende una cera de silicona o un aceite de silicona volátil.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el aceite de silicona volátil es ciclometicona o dimeticona.
18. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que comprende 0.001-0.5 mg/g, preferentemente 0.002-0.25 mg/g, particularmente 0.005-0.05 mg/g, de calcipotriol.
19. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 que comprende
- 25
- 0.003-0.008% p/p calcipotriol  
 5-8% p/p de triglicéridos de cadena media  
 1-3% p/p de N-metilpirrolidona  
 1-2% p/p de polioxipropileno-15-estearil éter  
 80-90% p/p de portador de parafina.
20. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, que además comprende uno o más ingredientes adicionales terapéuticamente activos.
21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20, en donde tales ingredientes activos adicionales son seleccionados del grupo que consiste de fármacos antiinflamatorios tales como corticosteroides, tal como betametasona y ésteres de este, por ejemplo el éster de valerato o dipropionato, clobetasol o ésteres de este, tal como el propionato, hidrocortisona o ésteres de estos, tal como el acetato; fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como naproxeno, indometacina, diclofenaco, ibuprofeno, dexibuprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam o nabumeton, inhibidores de la fosfodiesterasa 4 o inhibidores de la MAP cinasa p38 .
22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el ingrediente activo adicional se selecciona del grupo que consiste de betametasona y un éster de esta, por ejemplo el éster de valerato o dipropionato.
23. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones dermatológicas.
24. Una composición de acuerdo con la reivindicación 23 para usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones dermatológicas seleccionadas del grupo que consiste de soriasis, pustulosis palmoplantar, ictiosis, rosácea, dermatitis y acné.

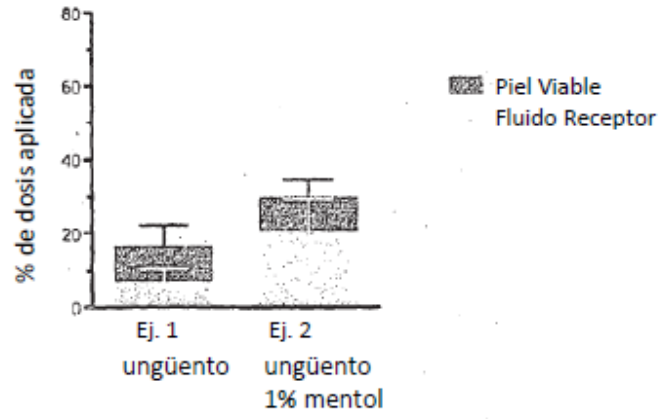


Figura 1

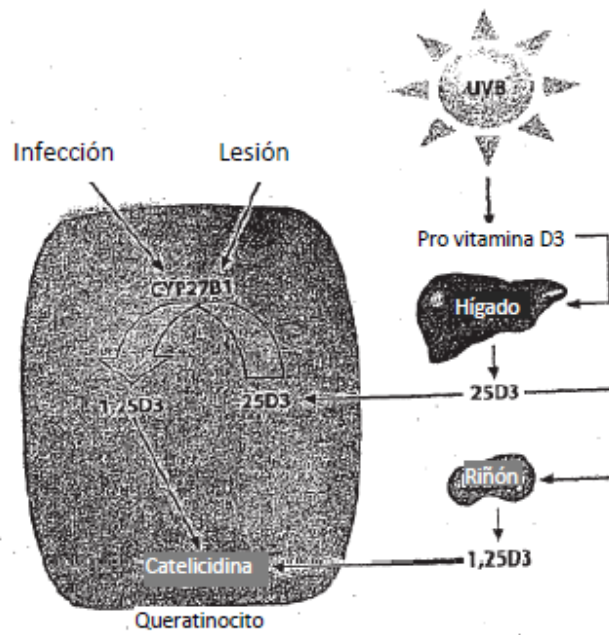


Figura 2