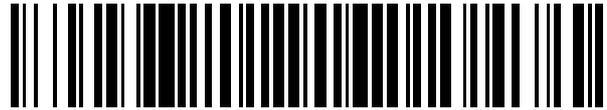


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 179**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2006 E 06782007 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 1941880**

54 Título: **Preparación de una loción que contiene un derivado del ácido piridoncarboxílico**

30 Prioridad:

01.08.2005 JP 2005222825

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

04.12.2015

73 Titular/es:

**MARUHO CO., LTD. (100.0%)
5-22, NAKATSU 1-CHOME, KITA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 531-0071, JP**

72 Inventor/es:

HIROTA, TSUYOSHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 553 179 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

Preparación de una loción que contiene un derivado del ácido piridoncarboxílico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una preparación de una loción que contiene un derivado del ácido piridoncarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es útil como una medicina, en particular a una preparación de una loción que contiene ácido piridoncarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una acción antimicrobiana como un principio activo que es eficaz para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades infecciosas de la piel incluyendo acné y foliculitis.

Antecedentes de la técnica

15 Múltiples factores están implicados en la aparición del acné y la foliculitis, pero el factor más importante es el crecimiento de algunas bacterias Gram-positivas anaeróbicas tales como *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus* en los ductos pilosebáceos.

20 Convencionalmente, como método de tratamiento principal del acné y la foliculitis, se ha usado con frecuencia un fármaco antibacteriano externo tal como nadifloxacina para el tratamiento de suave a moderado, mientras que se ha usado frecuentemente un fármaco antibacteriano oral tal como minociclina o roxitromicina de moderado a severo. Sin embargo, tales fármacos antibacterianos no fueron suficientemente eficaces y los fármacos orales tienen problemas graves de efectos adversos durante la administración a largo plazo y un aumento en las bacterias resistentes.

25 Normalmente, la eficiencia de una terapia externa con un fármaco antibacteriano es en gran parte dependiente no solamente de la actividad antimicrobiana del principio activo, sino también del grosor del estrato córneo en el área afectada y la eficacia de penetración del fármaco antibacteriano en el estrato córneo. De esta manera, es importante que una preparación antimicrobiana sea compatible con la piel y que deba contener un fármaco antibacteriano que se disuelva completa y uniformemente y que sea superior en estabilidad y también altamente penetrable.

30 Una razón para la dificultad de completar la cura completa solamente con un fármaco antibacteriano externo es la que es difícil de transportar el principio activo a la región bajo el estrato córneo o el folículo piloso, donde las bacterias indígenas de la piel tales como *Propionibacterium acnes* y los *Staphylococcus* proliferan generalmente.

35 Como un ejemplo de una preparación que permite la penetración rápida del principio activo en profundidad en la piel, se propone una preparación externa dérmica que contiene un derivado del ácido piridoncarboxílico, N-metilpirrolidona, ácido oleico y propilenglicol (Documento 1 de Patente).

40 Sin embargo, la N-metilpirrolidona se incluye en los disolventes de Clase 2, de los que la cantidad de mezcla debe restringirse, en la directriz "Q3C Impurities: Residual Solvents" de las medicinas revisada por la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) en octubre de 2002 y de esta manera, el uso de N-metilpirrolidona se evita preferentemente siempre que sea posible (Documento 1 distinto de Patente). El uso de N-metilpirrolidona también debe evitarse desde el punto de vista de la seguridad.

Documento 1 de Patente: Publicación de Patente japonesa abierta inspección pública n.º 2002-356426

Documento 1 distinto de Patente: PDE for N-Methylpyrrolidone (NMP) Q3C (M), Residual Solvents, ICH Harmonised Tripartite Guideline

50 **Divulgación de la invención**

Problemas a resolverse por la invención

55 En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación de loción, dirigida a tratar el acné y la foliculitis, que (1) exhibe un efecto antimicrobiano excelente ya que el principio activo antibacteriano penetra rápidamente en la región por debajo del estrato córneo, (2) es superior en la estabilidad del principio activo y (3) está libre de un aditivo con un problema de seguridad tal como la N-metilpirrolidona, de esta manera proporcionando una preparación excelente en seguridad y en el efecto antimicrobiano.

60 **Medios para resolver los problemas**

A través de estudios intensivos en estas circunstancias, los presentes inventores han descubierto que es posible superar los anteriores problemas con una preparación de loción que contiene un derivado de ácido piridoncarboxílico particular, un alcohol inferior, un polímero soluble en agua y un alcohol polihídrico y completaron la presente invención.

En consecuencia, la presente invención proporciona una preparación de una loción que contiene

- (a) ácido 1-ciclopropil-8-metil-7-[5-metil-6-(metilamino)-3-piridil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (b) un alcohol inferior,
- (c) un polímero soluble en agua y
- (d) un alcohol polihídrico y

que tiene un pH de 9 a 12.

Efectos de la invención

Ya que la preparación de la loción de acuerdo con la presente invención contiene un derivado del ácido piridoncarboxílico que es superior en actividad microbiana como un principio activo y se diseña para hacer que el principio activo penetre en la piel eficazmente, la preparación de la loción muestra un efecto terapéutico superior hacia diversas enfermedades incluyendo enfermedades infecciosas de la piel tales como acné y foliculitis. También es eficaz, segura y difícilmente irritante al sitio de aplicación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de eficacia farmacológica.
La Figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de un ensayo de eficacia de conservación.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Las sales farmacéuticamente aceptables del ácido 1-ciclopropil-8-metil-7-[5-metil-6-(metilamino)-3-piridil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico que se pueden usar en la presente invención (en lo sucesivo, denominadas el derivado del ácido piridoncarboxílico de acuerdo con la invención) incluyen sales comúnmente conocidas de un grupo básico tal como un grupo amino y sales de un grupo ácido como un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo.

Los ejemplos de las sales del grupo básico incluyen sales con un ácido mineral tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico; sales con un ácido carboxílico orgánico tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico o ácido cítrico; y sales con un ácido sulfónico tales como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido mesitilensulfónico o ácido naftalensulfónico.

Los ejemplos de las sales del grupo ácido incluyen sales con un metal alcalino tal como sodio o potasio; sales con un metal alcalinotérreo tal como calcio o magnesio; una sal de amonio; y sales con una base orgánica que contiene nitrógeno tal como un aminoácido (tal como lisina, arginina u ornitina), trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, diciclohexilamina, procaína, dibenzilamina, N-bencil- α -fenetilamina, 1-efenamina o N,N'-dibenziletildiamina; y similares.

El contenido del derivado del ácido piridoncarboxílico de acuerdo con la presente invención y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de la loción de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado siempre que sea una cantidad capaz de mostrar un efecto terapéutico, pero es normalmente un 0,01 a un 20 % en peso, preferentemente un 0,1 a un 5 % en peso en la preparación de la loción.

El alcohol inferior usable en la presente invención no se limita particularmente siempre que sea un alcohol C1 a C3 y los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, propanol e isopropanol. El etanol y el isopropanol son preferibles y el etanol es particularmente preferible. La cantidad de mezcla es de un 1 a un 20 % en peso, preferentemente de un 5 a un 10 % en peso en la preparación de la loción de la presente invención.

El alcohol polihídrico que puede usarse en la presente invención no se limita particularmente siempre que sea un alcohol que tenga dos o más grupos hidroxilo en una molécula y se usa comúnmente en preparaciones externas y cosméticos y los ejemplos del mismo incluyen etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, diglicerol, poliglicerol, sorbitol, xilitol, manitol y similares. Preferentemente, es 1,3-butilenglicol. Estos alcoholes pueden usarse solos o en combinación de dos o más y la cantidad de mezcla es de un 1 a un 30 % en la preparación de la loción de acuerdo con la presente invención.

El polímero soluble en agua que se puede usar en la presente invención no se limita particularmente siempre que se use comúnmente en preparaciones externas y cosméticas y los ejemplos del mismo incluyen polímeros de polioxietileno tales como polietilenglicol 400, polietilenglicol 20000, polietilenglicol 4000000 y polietilenglicol 6000000; copolímeros de polioxietileno polioxipropileno; polímeros acrílicos tales como poliácido acrílico sódico, polietilacrilato y poliácido acrílico; y derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa hidrofobizada, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los derivados de celulosa son preferibles y es más preferible la hidroxietilcelulosa. Estos compuestos pueden usarse solos o en combinación de dos o más y la cantidad de mezcla es de un 0,1 a un 5 % en peso, preferentemente un 0,7 a un 2 % en peso en la preparación de la loción de acuerdo

con la presente invención.

El ajustador de pH que se puede usar en la presente invención no se limita particularmente siempre que sea un compuesto capaz de ajustar el pH de 9 a 12 y que tiene una capacidad de tamponamiento y los ejemplos del mismo incluyen hidróxidos metálicos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido lítico; alquilaminas inferiores hidroxiladas tales como monoetanolamina, monoisopropanolamina, dietanolamina, diisopropanolamina, trietanolamina, triisopropanolamina y 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol; sales metálicas de ácido débil tales como bicarbonato sódico, citrato sódico, lactato sódico, hidrogenofosfato disódico y tartrato sódico; y similares y son preferibles los hidróxidos metálicos y las sales metálicas de ácido débil y son más preferibles el hidróxido potásico y el bicarbonato sódico. Estos ajustadores de pH pueden usarse solos o en combinación de dos o más y la cantidad de mezcla es de un 0,01 a un 20 % en peso, preferentemente de un 0,1 a un 2 % en peso, en la preparación de la loción de acuerdo con la presente invención.

Un estabilizante y similares pueden añadirse adicionalmente dentro del alcance del objetivo de la presente invención. Los ejemplos de los estabilizantes incluyen ácido ascórbico, edetato sódico, tiosulfato sódico, sulfito sódico, piro-sulfito sódico, nitrito sódico, sulfito de hidrógeno sódico, un tinte 201 fotosensibilizante y similares. La preparación de la loción de acuerdo con la presente invención ejerce un efecto de almacenamiento sin la adición de un conservante, pero puede añadirse un conservante si se necesita.

La cantidad de administración y la frecuencia de administración de la preparación de la loción de acuerdo con la presente invención se determinan de forma adecuada de acuerdo con la edad, el peso corporal y los síntomas del paciente individual. Normalmente, se administra una cantidad farmacéuticamente efectiva percutáneamente toda de una vez o dividida en varias porciones por día y específicamente, pueden administrarse de 30 a 2.000 mg al día de la preparación de la loción percutáneamente toda de una vez o dividida en varias porciones.

El método para producir la preparación de la loción líquida de acuerdo con la presente invención no se limita particularmente. Por ejemplo, una cantidad prescrita del derivado del ácido piridoncarboxílico de acuerdo con la invención se disuelve en una cantidad prescrita de agua purificada previamente ajustada a un pH adecuado con un ácido o una base (una fase de fármaco principal). Separadamente, una base de gel tal como un polímero soluble en agua se hincha y se disuelve en agua purificada; y cantidades prescritas de un aditivo disuelto en agua purificada y/o un componente de base acuosa tal como un alcohol inferior o un alcohol polihídrico se añaden a la misma, para dar una solución de mezcla (una fase aditiva). Posteriormente, la fase de fármaco principal y la fase aditiva se mezclan entre sí para dar una preparación de loción deseada. De forma alternativa, también es posible obtener una preparación de loción deseada mezclando la fase de fármaco principal y la fase aditiva, añadiendo una cantidad adecuada de un componente de base acuosa a la misma y finalmente ajustando la cantidad total de la preparación de la loción usando el componente de base acuosa que queda.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos y a los Ejemplos de Ensayo, pero deberá entenderse que la presente invención no se restringe por estos Ejemplos.

Ejemplos

[Tabla 1]

Composición (% en peso)		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
Compuesto A		0,25	0,5	1	2
Hidroxietilcelulosa		1,2	1,2	1,2	1,2
1,3-Butilenglicol		15	15	15	15
Etanol		5	5	5	5
Hidróxido potásico		0,265	0,31	0,4	0,58
Bicarbonato sódico		0,5	0,5	0,5	0,5
Estabilizante		Cuanto se necesite	Cuanto se necesite	Cuanto se necesite	Cuanto se necesite
Agua purificada		Equilibrio	Equilibrio	Equilibrio	Equilibrio
pH		10,9	10,9	10,9	10,9
Apariencia	Inicial	Ligeramente amarillo y transparente	Amarillo claro y transparente	Amarillo claro y transparente	Amarillo y transparente
	40 °C/75% de HR 13 semanas	Ligeramente amarillo y transparente	Amarillo claro y transparente	Amarillo claro y transparente	Amarillo y transparente
Estabilidad	40 °C/75% de HR 13 semanas	99,9%	100,2%	99,9%	99,5%

[Ejemplo 1]

Preparación de la preparación de loción

5 De acuerdo con la relación de composición mostrada en la Tabla 1, se disolvió hidroxipropilcelulosa en una cantidad adecuada de agua purificada, se añadieron una solución de hidróxido potásico al 10 % y ácido 1-ciclopropil-8-metil-7-[5-metil-6-(metilamino)-3-piridil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico (denominado compuesto A en los Ejemplos) y se disolvieron en la misma en este orden. Además, se añadieron 1,3-butilenglicol, etanol y bicarbonato sódico y se disolvieron en la misma. Finalmente, la cantidad restante de agua purificada se añadió para dar una preparación de loción deseada.

10

[Ejemplos 2 a 4]

Preparación de las preparaciones de loción

15 Las preparaciones de loción deseadas se prepararon de forma similar al Ejemplo 1 de acuerdo con las relaciones de composición mostradas en la Tabla 1.

15

[Ejemplo de Ensayo 1]

20

Ensayo de pH

El pH de la preparación de la loción en cada Ejemplo se determinó directamente usando un pHmetro (fabricado por Horiba, Ltd.).

25

[Ejemplo de Ensayo 2]

Ensayo de estabilidad

30 Después de que cada una de las preparaciones de loción en los Ejemplos 1 a 4 se llenaran en un envase y se observara la apariencia de las mismas visualmente, la preparación de loción se almacenó en una condición de 40 °C y una humedad relativa del 75% durante 13 semanas. Se observó visualmente la apariencia de la preparación de la loción después del almacenamiento y también se determinó el contenido del compuesto A.

30

35 Al medir el contenido del compuesto A, se pesó una preparación en una cantidad correspondiente a aproximadamente 5 mg del compuesto A, se añadieron a la misma una solución de ácido fosfórico diluido y una solución de patrón interno y una parte de la mezcla obtenida de esta manera se usó como la solución de muestra, en la que el contenido del compuesto A se midió por cromatografía en columna líquida de alto rendimiento (longitud de onda de detección: 265 nm, fase móvil; solución de tampón fosfato (pH = 2,0)/acetonitrilo/agua = 5/4/12).

40

El contenido del compuesto A en la solución de mezcla se muestra en la Tabla 2, como una tasa con respecto a la cantidad añadida durante la producción de la preparación. Como es obvio a partir de la Tabla 1, todas las preparaciones de loción fueron excelentes en estabilidad.

45 [Ejemplo de Ensayo 3]

Ensayo de eficacia farmacológica

50 La eficacia farmacológica de la preparación de loción en cada Ejemplo se determinó usando un ratón modelo cuya piel está infectada con una lesión de quemadura por *P. acnes*. Específicamente, la espalda de un ratón con anestesia se afeitó con una afeitadora eléctrica y un peso calentado se presionó a la misma, produciendo una lesión de quemadura. Después de 1 hora, se inoculó una solución microbiana a la región debajo del sitio quemado con anestesia, produciendo la infección. Dos horas después de la infección la preparación se aplicó al sitio quemado del ratón con anestesia.

55

60 El ratón fue sacrificado 24 horas después de la infección, la preparación de la superficie del sitio de la piel quemada se borró y se recogió el sitio de la piel quemada, se cortó en pequeñas piezas y se homogeneizó con una solución salina fisiológica desinfectada. La solución homogeneizada se diluyó como fue necesario y se aplicó en una placa plana de agar GAM modificado con hemolisado de conejo añadido. Después de una incubación anaeróbica a 37 °C durante 7 días, se contó el número de colonias en la misma y se calculó el recuento de células viables en la piel (LogUFC/piel). Los resultados se muestran en la Figura 1. Como es obvio a partir de la Figura 1, un aumento del contenido del compuesto A da lugar a un aumento en el efecto antimicrobiano.

[Ejemplo de Ensayo 4]

Ensayo de irritación local

- 5 Se llevó a cabo un ensayo de irritación acumulativa durante siete días usando la preparación de loción preparada en el ejemplo 3 y cuatro conejos (Kbl: NZW, hembras, 17 semanas de edad).

10 El pelo en la piel de la espalda de cada conejo se afeitó para formar un sitio de administración, que se dañó con una aguja de inyección en el patrón de damero en el estrato córneo para dar piel herida. La piel se dañó en cualquier momento antes de la administración. Se aplicó la preparación (0,5 ml) y después, la piel herida se cubrió con un paño sin pelusa, se fijó con un vendaje y adicionalmente con otro vendaje junto con una placa de uretano. La preparación en el sitio de administración se retiró el día siguiente y se observó la condición de la piel. La preparación se administró tras la observación de la condición de la piel el segundo día y después.

- 15 En todos los casos, la reacción de la piel se evaluó observando la condición de la piel aproximadamente 1 hora después de la retirada de la sustancia de ensayo en cada día de evaluación, de acuerdo con los criterios de evaluación de Draize mostrados en las Tablas 2 y 3.

<Eritema y crusta>

20

[Tabla 2]

Observación	Puntuación
Sin eritema	0
Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema de moderado a severo	3
Eritema severo (rojez de remolacha) a formación de costra ligera (lesiones en profundidad)	4

<Edema>

25

[Tabla 3]

Observación	Puntuación
Sin edema	0
edema muy ligero (apenas perceptible)	1
Edema bien definido (borde del área bien definido por aumento definitivo)	2
Edema moderado (área aumentada aproximadamente 1 mm)	3
Edema severo (aumentado más de 1 mm y extendido más allá del área de exposición)	4

Se determinó la puntuación media, es decir, la puntuación total (total de las puntuaciones de eritema y crusta y la puntuación del edema) dividida por el número de sitios de aplicación, de la piel herida en cada día de evaluación y se evaluó el cambio en la puntuación media a lo largo del tiempo.

30

[Tabla 4]

	1er día	2º día	3er día	4º día	5º día	6º día	7º día
Ejemplo 3	1,0	1,0	1,0	0,5	0,8	0,5	0,3

La Tabla 4 indica que la preparación de loción de acuerdo con la presente invención no es irritante.

35 [Ejemplo 5 y Ejemplo Comparativo 1]

Las preparaciones de loción deseadas se prepararon de manera similar al Ejemplo 1, de acuerdo con las relaciones de composición mostradas en la Tabla 5. Las preparaciones de loción del Ejemplo 5 y el Ejemplo Comparativo 1 fueron diferentes entre sí en si la preparación contiene etanol o no.

40

[Tabla 5]

Composición (% en peso)	Ejemplo 5	Ejemplo Comparativo 1
Compuesto A	1	1
Hidroxietilcelulosa	1	1

1,3-Butilenglicol	10	10
Etanol	5	0
Hidróxido potásico	0,43	0,43
Bicarbonato sódico	0,3	0,3
Estabilizante	Cuanto sea suficiente	Cuanto sea suficiente
Agua purificada	Equilibrio	Equilibrio
pH	10,9	10,9

[Ejemplo de Ensayo 4]

Ensayo de eficacia de conservación

- 5 El ensayo se realizó de acuerdo con los “Ensayos de Eficacia de los Conservantes” en la General Information of Japanese Pharmacopoeia, Ed. 14^a. En resumen, una cepa indicadora (*A. niger*) se incubó en primer lugar en un medio en placa de agar plana, las colonias se recogieron asépticamente y se suspendieron y se dispersaron en una solución salina fisiológica desinfectada y la suspensión se filtró a través de una gasa, para dar un filtrado, que se usó
- 10 como una solución microbiana de inoculación. Después, la solución microbiana de inoculación se añadió a cada preparación en la misma cantidad y la mezcla se almacenó a 24 °C durante un cierto periodo. Los recuentos celulares en la solución microbiana de inoculación y las preparaciones después de 1 semana y de 2 semanas se determinaron por un método en placa pobre en agar. Los resultados se muestran en la Figura 2.
- 15 Como es obvio a partir de la Figura 2, el recuento celular de *A. niger* disminuyó en la preparación de loción (Ejemplo 5) que contenía etanol y no disminuyó en la preparación de loción que no contenía etanol (Ejemplo Comparativo 1). Los resultados indican que la preparación de loción de acuerdo con la invención es resistente a la contaminación por hongos y por lo tanto, superior en el efecto de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de loción que comprende

- 5 (a) ácido 1-ciclopropil-8-metil-7-[5-metil-6-(metilamino)-3-piridil]-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolincarboxílico y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 (b) del 1 al 20 % en peso de etanol,
 (c) un derivado de celulosa soluble en agua y
 (d) 1,3-butilenglicol y

10

que tiene un pH de 9 a 12.

2. La preparación de loción de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el derivado (c) de celulosa soluble en agua es hidroxietilcelulosa.

15

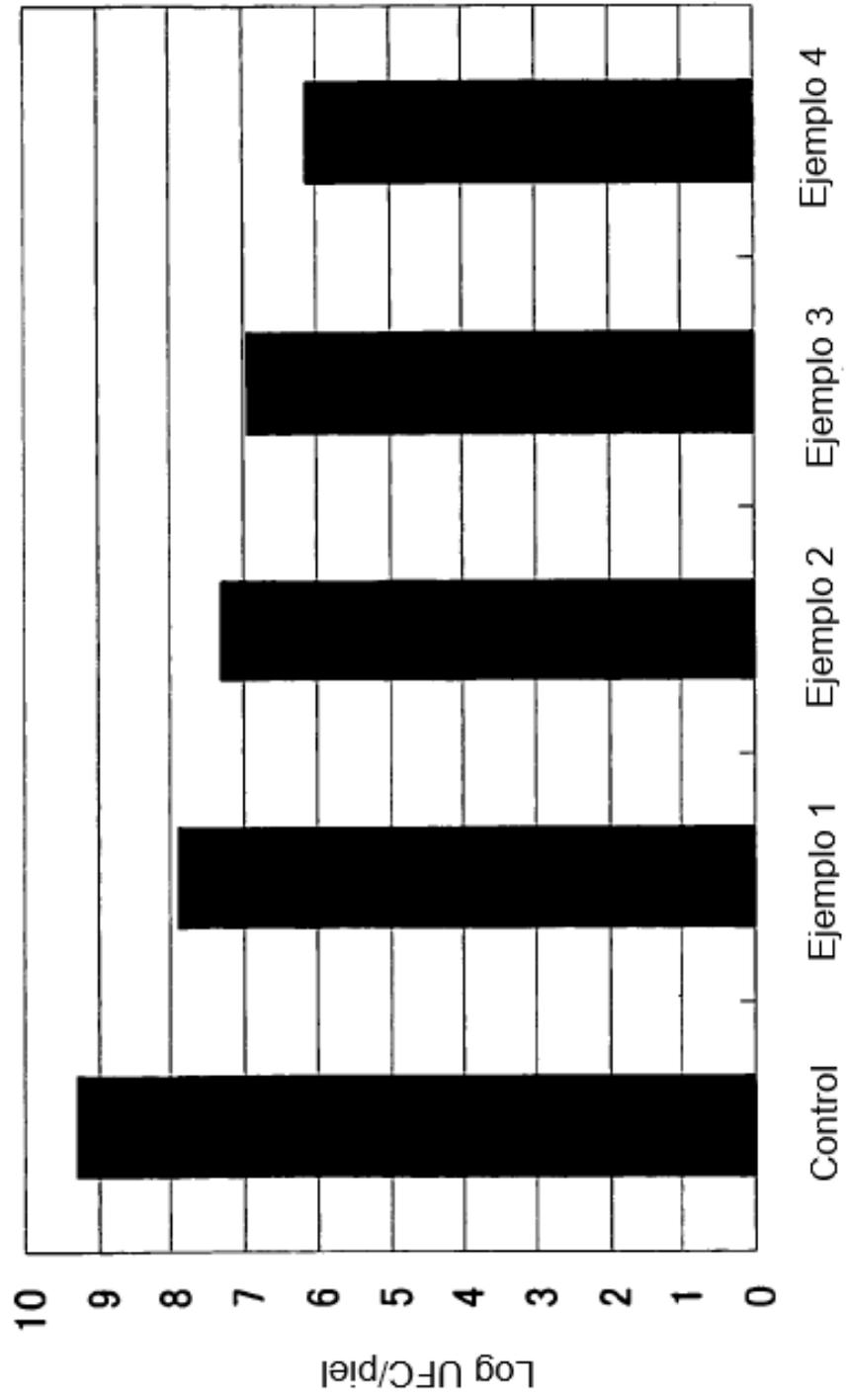


Fig.1

Fig.2

