

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 740**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2010 E 10733012 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2456422**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas tópicas que incluyen REL-N-[6-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-piridinil]-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 227141 P

18.01.2010 US 295884 P

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

11.07.2016

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

FRITZE, ANDREAS;

CORCELLE, KARINE y

GRUBESA, MELINDA ENIKÖ

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 576 740 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

Composiciones farmacéuticas tópicas que incluyen REL-N-[6-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridinil]-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, al uso de estas composiciones en aplicaciones terapéuticas, y a métodos para la elaboración de estas composiciones. La invención se refiere además a una forma específica de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, y a la elaboración y uso de esta forma.

- 10 Antecedentes de la invención

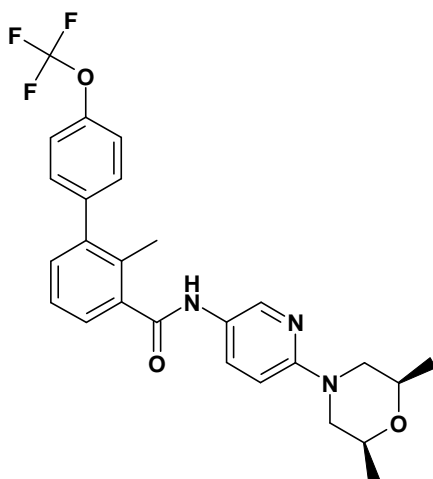
Las Publicaciones Internacionales Números WO 2007/131201 y WO 2008/154259 dan a conocer compuestos con actividad como moduladores de la senda de señalización de hedgehog, incluyendo la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico. No se dan a conocer específicamente las composiciones farmacéuticas tópicas.

- 15 Breve descripción de la invención

Existe una necesidad de proporcionar una composición farmacéutica tópica que comprenda a la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, el cual tiene propiedades convenientes, tales como una penetración óptima del compuesto activo en la piel, una exposición sistémica limitada, una buena estabilidad y/o aceptación por parte del paciente. Por consiguiente, es un objeto general de la invención proporcionar composiciones que posean tales propiedades deseables, y estos objetivos se logran mediante la provisión de una composición como se define en las reivindicaciones.

20

La invención proporciona, en su sentido más amplio, una composición farmacéutica tópica que incluye al compuesto de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico:



- 25 o un solvato del mismo ("agente de la invención"), y uno o más excipientes. El agente de la invención también se identifica de una manera alternativa mediante el nombre: rel-N-[6-((2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil)-3-piridinil]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida o N-(6-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida. Para evitar dudas, los nombres químicos anteriormente mencionados se refieren todos al mismo compuesto químico denotado mediante la estructura química anterior, y se pueden utilizar indistintamente.

Estas composiciones son de preferencia semi-sólidas. Los presentes inventores encontraron que estas composiciones hacen posible el suministro del agente de la invención dentro de la piel de una manera eficiente, limitan la exposición sistémica manteniendo la permeación a través de la piel en niveles aceptables, se benefician de la aceptación por parte del paciente, y/o son estables.

- 5 Otros aspectos de la invención se dan a conocer en la presente, e incluyen una forma sólida de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, métodos para la elaboración y uso de estas composiciones. Las composiciones como se describen son útiles para el tratamiento de enfermedades dermatológicas como se definen más adelante.

Breve descripción de los dibujos

- 10 La Figura 1 muestra las concentraciones en la piel humana (penetración) de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, en seguida de la aplicación de las composiciones de la invención.

- 15 La Figura 2 muestra los niveles de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico en la piel de cerdo desepidermizada, 24 horas después de la aplicación epicutánea de las composiciones de la invención.

La Figura 3 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, la Forma A.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

- 20 La invención se puede apreciar más completamente, y llegarán a ser evidentes objetos diferentes de aquéllos estipulados cuando se dé consideración a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y los ejemplos concluyentes.

- 25 Como se utiliza en la presente, "agente de la invención" significa la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, y pretende representar las formas amorfas y cristalinas. "Agente de la invención" pretende representar también un solvato del mismo o un pro-fármaco del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y sus mezclas. De preferencia, el agente de la invención es la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, presente en su forma libre, es decir, no como una sal.

- 30 Como se utilizan en la presente, los términos "incluyendo", "conteniendo" y "comprendiendo" se utilizan en la presente en su sentido abierto, no limitante. Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, los compuestos, excipientes), ésta incluye el singular (por ejemplo, un solo compuesto, un solo excipiente). "Un compuesto" no excluye (por ejemplo, en una composición farmacéutica), que esté presente más de un compuesto (o una sal del mismo).

- 35 Además se entiende que las diferentes modalidades, preferencias e intervalos de esta invención, como se proporcionan / se dan a conocer en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se pueden combinar al gusto. Además, dependiendo de la modalidad específica, pueden no aplicarse las definiciones, modalidades o intervalos seleccionados. Las siguientes definiciones generales se aplicarán en esta memoria descriptiva, a menos que se especifique de otra manera.

Como se utiliza en la presente, el término "solvato" se utiliza en la presente para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando el solvente mencionado es agua.

- 40 Como se utiliza en la presente, el término "agente de la invención" también incluye los co-cristales de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, formados con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y el aislamiento de los co-cristales formados de esta manera.
- 45 Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163.

Como se utiliza en la presente, el término “pro-fármaco” indica un compuesto que se puede convertir, bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis, hasta un compuesto biológicamente activo de la invención. Por consiguiente, este término se refiere a un precursor metabólico, de un agente de la invención, que es farmacéuticamente aceptable. Un pro-fármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* hasta un compuesto activo de la invención. Los pro-fármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para proporcionar el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante la hidrólisis en la sangre. El compuesto de pro-fármaco con frecuencia ofrece las ventajas de solubilidad, compatibilidad con el tejido, o liberación retardada en un organismo de mamífero. Los pro-fármacos de un agente de la invención se pueden preparar mediante la modificación de los grupos funcionales presentes en el agente de la invención, de tal manera que se disocian las modificaciones, ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, hasta el compuesto progenitor de la invención. Los pro-fármacos incluyen los compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo se enlaza a cualquier grupo que, cuando se administra el pro-fármaco del agente de la invención a un sujeto mamífero, se disocia para formar un grupo hidroxilo libre. Los ejemplos de los pro-fármacos incluyen, pero no se limitan a, los derivados de acetato, formato y benzoato de los grupos de alcohol en el agente de la invención. Los pro-fármacos adecuados incluyen los ésteres farmacéuticamente aceptables del agente de la invención. Como se utiliza en la presente, el término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a los ésteres que se hidrolizan *in vivo*, e incluyen aquéllos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto progenitor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquéllos derivados a partir de los ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular los ácidos alcanico, alquenoico, cicloalcanico, y alcanodioico, en donde cada fracción de alquilo o alquenoilo tiene convenientemente no más de 6 átomos de carbono, en particular los formatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etil-succinatos.

Como se utiliza en la presente, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales de ácido no tóxicas de los compuestos de la invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos, o mediante la reacción por separado de las funciones de base con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencen-sulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfor-sulfonato, digluconato, ciclopentan-propionato, dodecil-sulfato, etan-sulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etan-sulfonato, lactato, maleato, metan-sulfonato, nicotinato, 2-naftalen-sulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluen-sulfonato, y undecanoato.

También, los grupos que contienen nitrógeno básicos se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga, tales como decilo, laurilo, miristilo, y los cloruros, bromuros y yoduros de estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Como se utiliza en la presente, el término “composición farmacéutica tópica” se conoce en el campo (por ejemplo, véase la Farmacopea Europea, 6.3, 01/2009, 0132). Estas composiciones contienen (es decir, incluyen, comprenden o consisten en) i) el agente de la invención, y ii) una matriz. La matriz (también referida como “base”) contiene excipientes farmacéuticamente aceptables, y se adapta para una aplicación tópica. Además, las composiciones de la invención se pueden formular como gel, espuma, tintura, barra (labial), o en aerosol. En consecuencia, las viscosidades de las composiciones de la invención pueden variar sobre un amplio intervalo, y típicamente son semi-sólidas o líquidas, de preferencia semi-sólidas. Las composiciones de la invención son del tipo de solución, caracterizadas porque el agente de la invención se disuelve en la matriz. En un aspecto preferido, las composiciones son cremas, que tienen el beneficio de una mayor aceptabilidad por parte del paciente.

Se describe en la presente una composición farmacéutica tópica que incluye la 16-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica que incluye:

- a) el agente de la invención;
- b) uno o más solventes; en la que el uno o más solventes incluyen dimetil isosorbida (DMI)
- c) opcionalmente una fase oleosa;
- d) opcionalmente uno o más antioxidantes;

e) opcionalmente uno o más mejoradores de consistencia;

f) opcionalmente uno o más tensoactivos;

g) opcionalmente uno o más conservadores; y

h) opcionalmente uno o más agentes gelificantes.

5 En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica que incluye:

a) el agente de la invención;

b) uno o más solventes; en la que el uno o más solventes incluyen dimetil isosorbida (DMI)

c) una fase oleosa;

d) opcionalmente uno o más antioxidantes;

10 e) opcionalmente uno o más mejoradores de consistencia;

f) opcionalmente uno o más tensoactivos;

g) opcionalmente uno o más conservadores; y

h) opcionalmente uno o más agentes gelificantes

En otra modalidad, la invención proporciona una composición farmacéutica tópica que incluye:

15 a) el agente de la invención;

b) dimetil isosorbida (DMI), propilenglicol, y opcionalmente uno o más solventes adicionales;

c) opcionalmente una fase oleosa;

d) opcionalmente uno o más antioxidantes;

e) opcionalmente uno o más mejoradores de consistencia;

20 f) opcionalmente uno o más tensoactivos;

g) opcionalmente uno o más conservadores; y

h) opcionalmente uno o más agentes gelificantes.

25 En una modalidad adicional, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención, que contiene uno o más excipientes adicionales. Los excipientes adecuados se pueden seleccionar a partir del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes, agentes de ajuste del pH / reguladores del pH, agentes para modificar la consistencia, conservadores, (co-)solventes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, fragancias, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, solubilizantes, y sales para regular la presión osmótica. Tales excipientes se conocen en este campo, están comercialmente disponibles, y se pueden identificar en los libros de texto convencionales, tales como el Handbook of Pharmaceutical Excipients por R. C. Rowe y colaboradores. Estas composiciones son convenientes para adaptarse de una manera específica a las necesidades de los fabricantes o de los pacientes y, por consiguiente, mejoran las propiedades del producto (como la vida de anaquel o el cumplimiento por parte del paciente). Los excipientes adecuados se explican más adelante.

30

Un solvente es un excipiente que disuelve al agente de la invención. Se entiende que se pueden utilizar uno o más solventes.

- El uno o más solventes incluyen dimetil isosorbida (DMI). En una modalidad, el solvente de dimetil isosorbida (DMI) está presente en la composición en un intervalo del 5.0 al 15.0 por ciento en peso, de preferencia del 7.0 al 13.0 por ciento en peso. En una modalidad particular, el dimetil isosorbida (DMI) está presente en el 10.0 por ciento en peso.
- 5 En otra modalidad, la composición incluye además al solvente de alcohol bencílico. El alcohol bencílico de preferencia está presente en una cantidad de hasta el 10 por ciento en peso, más preferiblemente en una cantidad de hasta el 5 por ciento en peso. En las modalidades preferidas, el alcohol bencílico está presente en el intervalo del 0.5 al 5 por ciento en peso, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente el 3 por ciento en peso.
- 10 En otra modalidad, la composición incluye además al solvente de adipato de di-isopropilo (DIPA). En una modalidad, el adipato de di-isopropilo (DIPA) está presente en la composición en un intervalo del 10.0 al 20.0 por ciento en peso. De preferencia, la cantidad total de dimetil isosorbida (DMI) y adipato de di-isopropilo (DIPA) es de hasta e incluyendo el 30.0 por ciento en peso. Más preferiblemente, el adipato de di-isopropilo (DIPA) está presente del 12.0 al 18.0 por ciento en peso, y de una manera muy preferible, el adipato de di-isopropilo (DIPA) está presente en el 15.0 por ciento en peso.
- 15 En otra modalidad de la invención, la composición incluye al solvente de propilenglicol. En una modalidad, el propilenglicol está presente en la composición en un intervalo del 0.5 al 20 por ciento en peso, y en particular en un intervalo del 1.0 al 3.0 por ciento en peso, más particularmente, en el 2.0 por ciento. En una modalidad, alternativa, el propilenglicol está presente en un intervalo del 7.0 al 13.0 por ciento en peso, en particular en el 10.0 por ciento en peso.
- En otra modalidad de la invención, la composición incluye cuando menos un solvente seleccionado a partir de propilenglicol y adipato de di-isopropilo (DIPA).
- 20 En otra modalidad de la invención, la composición incluye propilenglicol, adipato de di-isopropilo (DIPA), o una mezcla de propilenglicol y adipato de di-isopropilo (DIPA), en un intervalo del 10 al 35 por ciento en peso, de preferencia en el intervalo del 15 al 30 por ciento, más preferiblemente en el intervalo del 17 al 25 por ciento en peso, basándose en el peso de la composición.
- 25 De preferencia, de acuerdo con la invención, la composición incluye al solvente de dimetil isosorbida (DMI), y un solvente adicional seleccionado a partir de: propilenglicol y adipato de di-isopropilo (DIPA). Las composiciones preferidas pueden contener una mezcla de dimetil isosorbida (DMI) y propilenglicol; una mezcla de dimetil isosorbida (DMI) y adipato de di-isopropilo (DIPA); o una mezcla de dimetil isosorbida (DMI), propilenglicol, y adipato de di-isopropilo (DIPA), en cada caso opcionalmente junto con un solvente o solventes adicionales.
- 30 En otra modalidad de la invención, está presente una fase oleosa, la cual comprende de preferencia triglicéridos de cadena mediana (MCT). La fase oleosa es cualquier fase que no sea soluble en agua, y puede incluir excipientes, tales como triglicéridos de cadena mediana, parafina, vaselina, polialquil-siloxano, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, iso adipato, y aceites vegetales / olea herbaria, es decir, aceite de ricino, aceite de oliva. En una modalidad, la fase oleosa, tal como los triglicéridos de cadena mediana (MCT), está presente en un intervalo del 2.0 por ciento en peso al 20 por ciento en peso. En otra modalidad, la fase oleosa está presente del 3.0 por ciento en peso al 18 por ciento en peso. En un aspecto particular de la invención, la fase oleosa está presente en el 5.0 por ciento en peso, y en una alternativa, está presente en el 15.0 por ciento en peso.
- 35 Se entiende que se pueden utilizar uno o más antioxidantes. En una modalidad, el antioxidante está presente en la composición y se selecciona a partir del grupo que consiste en derivados de fenol (por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA)); derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo), derivados de tocoferol (por ejemplo, Vitamina E, Vitamina E TPGS), derivados de bisulfito (bisulfito de Na, meta-bisulfito de Na), y tiourea. En una modalidad particular, la composición incluye tanto hidroxitolueno butilado (BHT) como hidroxianisol butilado (BHA). Una composición adecuada puede contener hasta el 2 por ciento en peso del antioxidante, de preferencia del 0.05 al 0.5 por ciento en peso. En una modalidad particular, la composición incluye del 0.05 al 0.15 por ciento en peso de hidroxitolueno butilado (BHT) y del 0.05 al 0.15 por ciento en peso de hidroxianisol butilado (BHA). De preferencia, la composición incluye el 0.10 por ciento en peso de hidroxitolueno butilado (BHT) y el 0.10 por ciento en peso de hidroxianisol butilado (BHA).
- 40 Los agentes para modificar la consistencia, también denominados como mejoradores de consistencia, se conocen en este campo, y en otra modalidad de la invención, la composición incluye tales agentes. Se entiende que se pueden utilizar uno o más de estos agentes, por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, y mezclas de los mismos. Una composición adecuada puede contener hasta el 15 por ciento en peso, por ejemplo del 5.0 al 10.0 por ciento en peso en total, del mejorador o de los mejoradores de consistencia. En una modalidad, la composición incluye los mejoradores de consistencia de alcohol estearílico y alcohol cetílico. En otra modalidad, los mejoradores de consistencia de alcohol
- 45
- 50

estearílico y alcohol cetílico están presentes en cantidades iguales. En una modalidad preferida, la composición incluye alcohol estearílico en un intervalo del 2.0 al 6.0 por ciento en peso, y alcohol cetílico en un intervalo del 2.0 al 6.0 por ciento en peso. En una modalidad particular, el alcohol estearílico está presente en el 4 por ciento en peso, y el alcohol cetílico está presente en el 4 por ciento en peso.

5 Los tensoactivos son agentes de actividad superficial. Se entiende que se pueden utilizar uno o más tensoactivos. En una modalidad de la invención, cuando menos está presente un tensoactivo en la composición. En una modalidad, el tensoactivo o los tensoactivos están presentes en el intervalo del 0.5 al 6.0 por ciento en peso. En una modalidad particular, están presentes los tensoactivos de monoestearato de glicerilo y cetil-estearil-sulfato de sodio (Lanette E®) en la composición. En una modalidad, el monoestearato de glicerilo está presente del 1.0 por ciento en peso al 3.0 por ciento en peso, y el cetil-estearil-sulfato de sodio (Lanette E®) está presente del 0.1 al 2.0 por ciento en peso. En una modalidad particular de la invención, el monoestearato de glicerilo está presente en el 2.0 por ciento en peso, y el cetil-estearil-sulfato de sodio (Lanette E®) está presente en el 1.0 por ciento en peso.

15 Se entiende que se pueden utilizar uno o más conservadores. Los conservadores se incluyen en las composiciones farmacéuticas de esta invención para aumentar la vida de anaquel. En una modalidad, está presente cuando menos un conservador en la composición, y se selecciona a partir del grupo de ácidos (por ejemplo, ácido sórbico, ácido benzoico); alcoholes (por ejemplo, alcohol bencílico), aminas cuaternarias, fenoles, y para-hidroxi-benzoatos. En una modalidad preferida, el conservador es alcohol bencílico. El alcohol bencílico también puede actuar como un (co)-solvente en las composiciones de la invención. En una modalidad, el conservador está presente en el intervalo del 0.5 al 5.0 por ciento en peso. De preferencia, el alcohol bencílico está presente en el 3.0 por ciento en peso.

20 Opcionalmente se pueden incluir agentes gelificantes en las composiciones de esta invención para ajustar la viscosidad. Se entiende que se pueden utilizar uno o más agentes gelificantes. Por ejemplo, los agentes gelificantes pueden ser carbómeros, derivados de ácido acrílico, o derivados de celulosa, tales como hidroxipropilcelulosa. Una composición adecuada puede contener hasta el 5 por ciento en peso del agente gelificante. En una modalidad, la composición contiene del 0.02 al 2.0 por ciento en peso del agente gelificante. En una modalidad preferida, la composición contiene el 0.5 por ciento en peso o el 0.2 por ciento en peso del agente gelificante. De preferencia, el agente gelificante es el carbómero 974P.

30 Los agentes para ajustar el pH o para proporcionar un regulador del pH se conocen en este campo. Se entiende que se pueden utilizar uno o más de estos agentes, tales como hidróxido de sodio. Una composición adecuada puede contener los ácidos / bases para ajustar el pH de la composición de la invención en el intervalo de 4 a 8, de preferencia de 5 a 7, tal como de 6.5.

35 La cantidad de agente de la invención en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, y se proporciona típicamente en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva se refiere a una cantidad del agente de la invención que, cuando se administra a un mamífero, en particular a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento como se define más adelante. Las cantidades adecuadas para el agente de la invención pueden ser determinadas por la persona experta en experimentos de rutina; típicamente están en el intervalo de entre el 0.2 y el 5 por ciento en peso, de preferencia de entre el 0.5 y el 2.0 por ciento en peso, tal como el 0.25, 0.5, 0.75 ó 1.0 por ciento en peso de la composición total.

La invención se refiere, en otro aspecto, al uso de estas composiciones como un producto farmacéutico, en particular como un producto farmacéutico para el uso en enfermedades dermatológicas.

40 Las composiciones que comprenden la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico son adecuadas para el tratamiento, incluyendo la profilaxis y la demora del progreso, de las enfermedades relacionadas con la modulación de la actividad de la senda de señalización de hedgehog. En particular, las composiciones de la presente son útiles para el tratamiento de enfermedades dermatológicas. El término "enfermedades dermatológicas", como se utiliza en la presente, incluye todos los tipos de enfermedades, trastornos o condiciones dermatológicas en un mamífero (en particular en un ser humano). En una modalidad particular de la invención, las composiciones que se dan a conocer en la presente son útiles para tratar enfermedades o condiciones que incluyen condiciones hiper-proliferativas de la piel, tales como síndrome de nevo de células basales (también denominado como síndrome de Gorlin y/o carcinoma nevoide de células basales), un raro síndrome genético dominante autosomal que conduce a cánceres, tales como cánceres de piel, carcinoma de células basales (BCC), en particular carcinoma de células basales superficial (sBCC), y carcinoma nodular de las células basales, hiperplasia sebácea, y soriasis.

Por consiguiente, en una modalidad de la invención, la invención proporciona una composición como se describe en la

5 presente, para utilizarse en medicina. En otra modalidad, la invención proporciona una composición para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición dermatológica mediada por la senda de señalización de hedgehog. En una modalidad adicional, la invención proporciona una composición para utilizarse en el tratamiento de una condición hiper-proliferativa de la piel, o de una enfermedad, trastorno o condición dermatológica seleccionada a partir de síndrome de Gorlin, carcinoma de células basales, hiperplasia sebácea, y soriasis.

10 En otra modalidad, la invención proporciona el uso de una composición como se describe en la presente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición dermatológica mediada por la senda de señalización de hedgehog. En una modalidad adicional, la invención proporciona el uso de una composición como se describe en la presente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una condición hiper-proliferativa de la piel, o de una enfermedad, trastorno o condición dermatológica seleccionada a partir de síndrome de Gorlin, carcinoma de células basales, hiperplasia sebácea, y soriasis.

15 Para el tratamiento utilizando una composición de la invención, la dosificación apropiada, desde luego, variará dependiendo, por ejemplo, del tipo de composición utilizada, del huésped individual, y de la naturaleza y gravedad de las condiciones que se estén tratando. Sin embargo, en general, con el objeto de obtener resultados satisfactorios en los mamíferos superiores, por ejemplo, en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo del aproximadamente 0.01 gramos a aproximadamente 1.0 gramos, de un compuesto de la presente invención; convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

La invención se refiere, en otro aspecto, a las formas específicas del agente de la invención.

20 En una modalidad, la invención se refiere a la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico en la forma cristalina.

25 En particular, la invención se refiere a la forma polimórfica A como se define en la presente, sustancialmente libre de otras formas polimórficas del agente de la invención. En una modalidad adicional, la invención se refiere a la forma A de la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico, la cual comprende los siguientes picos de difracción en polvo de rayos-X: valores 2-theta 12.9, 16.5, 17.0, 18.6, 19.9, 21.2, 22.4, 24.3, 25.8 y 26.1. La forma A se produce siguiendo los métodos sintéticos descritos en la presente.

La invención se refiere además a la forma polimórfica B, como se define en la presente, ya sea sustancialmente libre de otras formas polimórficas del agente de la invención, o bien en una mezcla con otras formas polimórficas del agente de la invención. La forma B se produce siguiendo los métodos sintéticos descritos en la presente.

La invención se refiere además a la forma amorfa del agente de la invención como se describe en la presente.

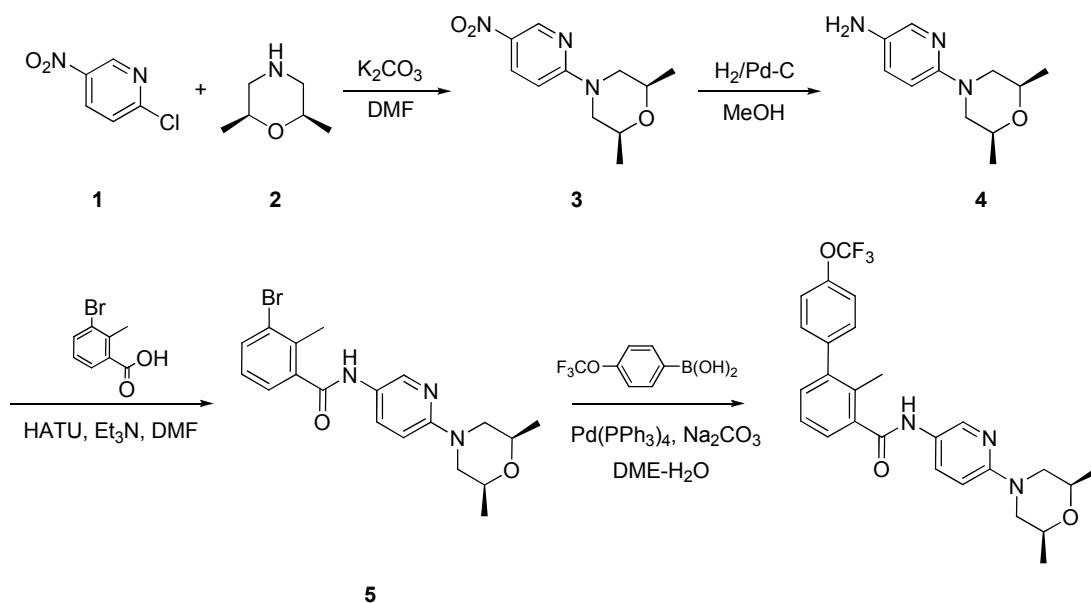
30 La Figura 3 muestra el patrón de difracción en polvo de rayos-X del polimorfo A. Las intensidades relativas dependen de varios factores, incluyendo el tamaño de partículas, la forma, y el método de preparación de la muestra, y por consiguiente, están sujetas a variación. Los datos se obtuvieron utilizando el instrumento Scintag INC, irradiación de $\text{CuK}\alpha$ (45 kV, 40 mA), exploración continua, velocidad de exploración de 0.5°/minuto (valor 2-theta), intervalo de exploración de 1.5° a 40° (valor 2-theta).

35 En una modalidad adicional, la invención se refiere al agente de la invención que se puede obtener o se obtiene mediante un proceso como se describe en la presente.

Modos para llevar a cabo la invención

40 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance. Se entiende que la invención no está limitada a las modalidades estipuladas en la presente, sino que abarca todas las formas de las mismas que entren en el alcance de la divulgación.

A. Síntesis de N-(6-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida:



5 Paso 1: A una solución de la 2-cloro-5-nitro-piridina **1** (5.58 gramos, 35.2 milimoles), y *cis*-2,6-dimetil-morfolina (4.05 gramos, 35.2 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida anhidra (30 mililitros), se le agregó K_2CO_3 (9.71 gramos, 70.4 milimoles). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se divide entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra, para dar el producto crudo **3** como un sólido amarillo, después de la purificación mediante cromatografía en gel de sílice, que se obtiene como el producto puro (7.80 gramos, 93.2 por ciento). LC-MS *m/z*: 238.2 (M+1).

10 Paso 2: El material anterior **3** (7.30 gramos, 30.8 milimoles) se hidrogenó en la presencia de Pd-C al 10 por ciento (1.0 gramos) en metanol (120 mililitros) bajo hidrógeno durante la noche. La suspensión se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró, para dar el producto crudo **4** (5.92 gramos) como un aceite color café oscuro, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. LC-MS *m/z*: 208.2 (M+1).

15 Paso 3: A una solución del ácido 3-bromo-2-metil-benzoico (2.71 gramos, 12.6 milimoles), 6-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-amina **4** (2.61 gramos, 12.6 milimoles), y HATU (4.80 gramos, 12.6 milimoles) en *N,N*-dimetil-formamida (DMF) anhidra (30 mililitros), se le agregó por goteo di-isopropil-etil-amina (6.58 mililitros, 37.8 milimoles). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mililitros), y entonces se extrajo con EtOAc (120 mililitros, 3 veces). La capa orgánica se secó y se concentró, para dar el producto crudo. Este producto crudo entonces se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea utilizando EtOAc al 30 por ciento en hexano como eluyente para dar el **5** como un sólido blanco (4.23 gramos, 83.0 por ciento). LC-MS *m/z*: 404.1 (M+1).

20 Paso 4: Una mezcla del ácido 4-(trifluoro-metoxi)-fenil-borónico (254 miligramos, 1.24 milimoles), 3-bromo-*N*-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-4-metil-benzamida **5** (250 miligramos, 0.62 milimoles), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 miligramos, 0.03 milimoles), Na_2CO_3 (solución acuosa 2.0 M, 1.23 mililitros, 2.4 milimoles), y DME (4.5 mililitros) en un tubo sellado, se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró, para dar el producto crudo, el cual entonces se purificó mediante HPLC de preparación desencadenada por la masa (columna C18, eluida con $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ conteniendo ácido trifluoro-acético al 0.05 por ciento), para dar la *N*-[6-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-morfolino)-piridin-3-il]-2-metil-4'-(trifluoro-metoxi)-bifenil-3-carboxamida (183.5 miligramos, 61.1 por ciento de rendimiento). LC-MS *m/z*: 488.2 (M+1).

El producto cristalino resultante (Forma A) se convirtió hasta la forma amorfa mediante su disolución en etanol acuoso al 3 por ciento en peso/peso, y la solución resultante se seca por aspersion a aproximadamente 150°C .

30 La forma B se preparó mediante el calentamiento de la forma amorfa en un horno a 110°C durante 2 horas. En una modalidad adicional, la invención se refiere a un paso o pasos del proceso, o a un intermediario como se describe en la presente.

ES 2 576 740 T3

B Composiciones Farmacéuticas

Formulaciones de prueba de la invención (cremas, tipo de solución)				
Código de formulación	Forma B	Forma C	Forma D	Forma E
Composición	[%]	[%]	[%]	[%]
Propilenglicol	10.00	2.00	10.00	2.00
Adipato de di-isopropilo (DIPA)	15.00	15.00	15.00	15.00
Dimetil isosorbida (DMI)	10.00	10.00	10.00	10.00
Alcohol bencílico	3.00	3.00	3.00	3.00
Butil-hidroxi-anisol	0.10	0.10	0.10	0.10
Butil-hidroxi-toluol	0.10	0.10	0.10	0.10
Triglicérido (MCT)	15.00	5.00	5.00	5.00
Alcohol estearílico	4.00	4.00	4.00	4.00
Alcohol cetílico	4.00	4.00	4.00	4.00
Monoestearato de glicerilo	2.00	2.00	2.00	2.00
Compuesto activo*	0.75	0.75	0.75	0.25
Cetil-estearil-sulfato de sodio (Lanette E®)	1.00	1.00	1.00	1.00
Carbopol 974P	X	0.50	0.20	0.50
Agua nanopura	35.05	48.65	43.15	49.15
Hidróxido de sodio 1M	X	3.90	1.70	3.90
Total	100.00	100.00	100.00	100.00

Formulaciones de Comparación:

Formulación XD (tipo de solución en crema)	
Excipiente	Cantidad [%]
Compuesto activo*	0.5
Triglicéridos de cadena mediana (MCT)	20

ES 2 576 740 T3

Formulación XD (tipo de solución en crema)	
Excipiente	Cantidad [%]
Cetil-estearil-sulfato de sodio	1
Alcohol cetílico	4
Alcohol estearílico	4
Monoestearato de glicerol	2
Alcohol bencílico	5
Polisorbato 80	2
Agua	61.5
Formulación XF (tipo de solución en crema)	
Excipiente	Cantidad [%]
Compuesto activo*	0.4
Triglicéridos de cadena mediana (MCT)	20
DIPA	15
Transcutol	10
Cetil-estearil-sulfato de sodio	1
Alcohol cetílico	4
Alcohol estearílico	4
Monoestearato de glicerol	2
Alcohol bencílico	1
Hidroxi-tolueno butilado	0.1

Formulación XD (tipo de solución en crema)	
Excipiente	Cantidad [%]
Agua	42.5
Formulación XH (tipo de solución en crema)	
Sustancia	Cantidad [g]
Triglicéridos de cadena mediana	5
Adipato de di-isopropilo	15
Propilenglicol	10
Alcohol oleílico	10
Cetil-estearil-sulfato de sodio	1
Alcohol cetílico	4
Alcohol estearílico	4
Monoestearato de glicerol	2
Alcohol bencílico	3
BHT	0.1
BHA	0.1
Compuesto activo*	0.5
Agua	45.3
* "Compuesto activo" significa la [6-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-metil-4'-trifluoro-metoxi-bifenil-3-carboxílico.	

Ensayo de penetración/permeación en piel humana *in vitro*

Aproximadamente. 300 miligramos ó 300 microlitros de la formulación se aplicaron a cada pedazo de piel (muestras descongeladas de piel abdominal de cadáver humano dermatomizada hasta un grosor de 500 micras). La integridad de la piel se determinó mediante la evaluación de la permeación de agua tritiada. Las formulaciones se probaron en muestras de piel que tenían una permeación de $^3\text{H}_2\text{O}$ similar. La cámara receptora se llenó con una mezcla de suero regulado con fosfato y suero bovino fetal (2+1, volumen/volumen; pH = 7.4) como la solución receptora (Gibco BRL, CH) para simular las condiciones fisiológicas humanas y la remoción sistémica del fármaco a partir de la piel. La solución

receptora contenía 100 Unidades/mililitro de la mezcla de penicilina/ estreptomicina al 1 por ciento para prevenir la contaminación microbiológica. La temperatura de las células se mantuvo a $34 \pm 1^\circ\text{C}$.

5 Se muestrearon 200 microlitros de la solución receptora por células, y se reemplazaron en cada ocasión con el mismo volumen de la solución de referencia con el objeto de mantener constante el volumen total del regulador durante el período de ensayo. Los puntos del tiempo investigados fueron a las 4, 7, 20, 24, 28, 32, 44 y 48 horas después de la aplicación.

Al final del experimento, se removió la formulación residual sobre la superficie de cada muestra de piel. El estrato córneo se separó de la epidermis/dermis mediante 20 desprendimientos, y se tomaron biopsias del área tratada de la piel desprendida. El contenido de fármaco en los fluidos receptores y en la piel desprendida se evaluó mediante LC/MS/MS.

10 El flujo se calculó mediante análisis de regresión lineal a partir de la pendiente de la porción lineal de la gráfica de concentración contra el tiempo. En adición, se evaluó la cantidad acumulativa permeada del fármaco.

15 La Figura 1 muestra las concentraciones en piel (penetración), en donde la formulación A es una formulación de referencia del compuesto activo al 1.0 por ciento en etanol/PEG (polietilenglicol) 30/70. Las formulaciones B, D y E dan niveles similares de buena penetración en la piel. De una manera inesperada, en seguida de la aplicación de la formulación C, se obtienen niveles todavía más altos de penetración en la piel.

Las siguientes formulaciones XD, XF y XH también se probaron contra la formulación B en el ensayo de penetración en la piel humana *in vitro*. Los resultados muestran que todas las formulaciones probadas proporcionan niveles aceptables de penetración en la piel; sin embargo, la formulación B proporciona un nivel inesperadamente bueno de penetración en la piel.

Formulación	Concentración en la piel después de 48 horas (ng/cm ²)	Concentración en la piel después de 48 horas (ng/g)
XD	55	860.0
XF	132	1690.0
XH	60	910.0
B	168	2120.0

20 Pruebas *in vivo*

1. Prueba para penetración en la piel de cerdos domésticos ("ensayo de 4cm²")

25 Método: El "ensayo de 4cm²" se utiliza para medir la penetración dependiente del tiempo de un compuesto epicutáneamente aplicado en la dermis de cerdos domésticos juveniles. Los animales (con un peso de 12 a 18 kilogramos) se colocan en un cabestrillo de restricción humana para el tratamiento. Las composiciones farmacéuticas, de tipo de solución, como se prepararon anteriormente, se aplicaron una vez a diferentes áreas pequeñas (4cm²) sobre el lomo dorsolateral a las 8, 6, 4, 2, 1 y 0.5 horas antes de la eutanasia y la disección de las muestras de piel tratadas. En seguida, se colocaron bloques metálicos calentados sobre los colgajos de piel durante 1 minuto, y se separó la epidermis aflojada con fórceps. A partir del colgajo de piel desepidermizada, se prepararon hojas dérmicas de 1 milímetro de grosor con un dermatomo, a partir de las cuales se recolectaron biopsias de una perforación de 6 milímetros, y se analizaron para determinar la concentración del compuesto de prueba dependiente del tiempo mediante LC/MS. El procedimiento descrito se hizo evitando cuidadosamente la contaminación de las muestras dérmicas con el compuesto de prueba unido superficialmente.

30 Resultados: La siguiente tabla proporciona los valores del área debajo de la curva (AUC) del agente de la invención en la dermis de cerdo cuando se aplica epicutáneamente en las composiciones identificadas.

Formulación	AUC 0-8 h [$\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$] Promedio (SEM)+
B (0.75%)	2.0 (0.47)
C (0.75%)	3.0 (0.87)
D (0.75%)	3.1 (0.68)
+: Valores a partir de 8 muestras dérmicas por formulación y punto del tiempo (4 cerdos, 2 muestras de cada uno).	

Los resultados del "ensayo de 4cm²" confirman la buena penetración en la piel del agente de la invención en seguida de la aplicación de las composiciones B, C y D bajo condiciones *in vivo*.

5 La Figura 2 muestra los niveles del compuesto activo en la piel de cerdo desepidermizada 24 horas después de la aplicación epicutánea de diferentes formulaciones. En seguida de la aplicación de la formulación B, se observa una mejora inesperada en la concentración dérmica del compuesto activo, comparándose con las formulaciones de comparación. Los niveles son altos en proporción con la dosis.

Formulación	Niveles del compuesto en dermis de cerdo 24hrs después de la aplicación (ng/g) Promedio (SEM)+
XF al 0.4%	407 (97')
XH al 0.5%	517 (77)
B al 0.75%	1,007 (153)
XD al 0.5%	340 (52)
+ Promedio de 6 muestras por formulación (3 animales, 2 muestras dérmicas de cada uno).	

2. Prueba para la permeación a través de la piel de cerdos domésticos (ensayo de área de superficie corporal (BSA) del 10 por ciento)

10 Método: El objetivo primario del "ensayo de área de superficie corporal (BSA) del 10 por ciento" es para evaluar la absorción percutánea (permeación a través de la piel) de un compuesto formulado después de la aplicación al área de la superficie corporal (BSA) del 10 por ciento en cerdos juveniles con un peso de 12 a 18 kilogramos. En adición, se determinan los niveles dérmicos de la piel tratada a la terminación (24 horas después de la aplicación). La formulación se aplica en volúmenes de 5 mililitros al área dorsal de 400 cm² (equivalente al 10 por ciento del área de la superficie corporal (BSA) de un animal de 10 kilogramos). Se recolectan las muestras de sangre a partir de la vena yugular a las 15 0.5, 1, 2, 4, 8, y 24 horas después de la aplicación. Las muestras dérmicas a partir de la piel tratada se preparan como se describió.

20 Resultados: Después de la aplicación de las formulaciones XF (0.45 por ciento), XH (0.5 por ciento), XD (0.5 por ciento), y B (0.75 por ciento), los niveles del compuesto activo estuvieron en la mayoría de las muestras de plasma debajo de la LLOQ (0.1 nanogramos/mililitro). Las más pocas muestras positivas con los niveles más bajos se detectaron en los animales tratados con las formulaciones XH y B. Los niveles más altos y más frecuentes se detectaron en los animales tratados con la formulación XD. Los niveles fueron de 0.29 (SEM: 0.11), y 0.08 (SEM: 0.04) nanogramos/mililitro a las 0.5 y 1 hora después de la aplicación, respectivamente. En puntos del tiempo posteriores, los niveles estuvieron por debajo de la LLOQ.

3. Prueba para determinar la eficacia en el tratamiento de BCCs (carcinomas de células basales)

Métodos: Un total de 8 pacientes con síndrome de Gorlin, que presentaban 27 carcinomas de células basales (BCCs), se trataron b.i.d. (dos veces al día) con la formulación B o con vehículo durante 4 semanas. El vehículo es una formulación equivalente a la formulación B, excepto que el compuesto activo es reemplazado por un porcentaje equivalente de agua.

- 5 Resultados: La formulación B fue bien tolerada y no mostró ningún potencial de irritación de la piel. Las concentraciones en plasma del compuesto activo después del tratamiento durante 4 semanas estuvieron por debajo del nivel de detección (0.05 nanogramos/mililitro) en 4/8 pacientes (el nivel en plasma más alto detectado fue de 0.11 nanogramos/mililitro). La concentración promedio del compuesto activo en las pieles fue de 737 nanogramos/ gramo (carcinoma de células basales (BCC)), y de 605 nanogramos/ gramo (piel no involucrada). Los carcinomas de células basales (BCCs) tratados con la formulación B (n = 13) mostraron una respuesta clínica completa en 3, una respuesta parcial en 9, y ninguna respuesta en 1 carcinoma de células basales (BCC). Excepto por una respuesta parcial, el vehículo no produjo respuesta clínica alguna en cualquiera de los 14 carcinomas de células basales (BCCs) tratados.

- 15 Se observaron reducciones de volumen promedio del 49.8 por ciento en los carcinomas de células basales (BCCs) tratados con la formulación B contra el 9.1 por ciento con el tratamiento con vehículo; las reducciones del área superficial promedio fueron del 40.8 por ciento y del 10.5 por ciento, respectivamente (fotografía digital tridimensional). Histológicamente, los nidos de células tumorales residuales mostraron una reducción promedio del 60 por ciento de las células proliferantes Ki-67 en las lesiones tratadas con la formulación B contra el vehículo. El análisis del biomarcador mostró que, excepto por un paciente, las reducciones del nivel de ARNm de Gli 1, Gli 2, Ptch 1 y Ptch 2 se correlacionaron con el resultado clínico.

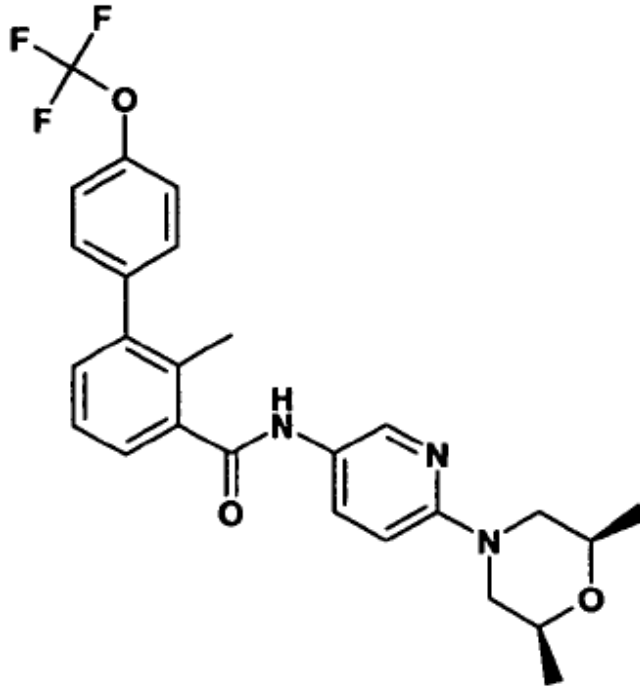
- 20 Conclusiones: Estos resultados demuestran que las formulaciones de la invención son efectivas en el tratamiento de los carcinomas de células basales (BCCs) en los pacientes con el síndrome de Gorlin. Debido a que el uso de otros productos tópicos actualmente disponibles para el tratamiento de los carcinomas de células basales (BCCs) está limitado por la irritación de la piel, el tratamiento con las formulaciones de la presente invención en los pacientes con NBCCS puede ofrecer una ventaja significativa e inesperada.

25

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica tópica, la cual incluye:

a) N-(6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino]piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-bifenil-3-carboxamida;



- 5 b) uno o más solventes;
 c) opcionalmente una fase oleosa;
 d) opcionalmente uno o más antioxidantes;
 e) opcionalmente uno o más mejoradores de consistencia;
 f) opcionalmente uno o más tensoactivos;
- 10 g) opcionalmente uno o más conservadores; y
 h) opcionalmente uno o más agentes gelificantes.

en donde el uno o más solventes incluyen dimetil isosorbida (DMI).

2. Una composición como se reclama en la reivindicación 1, en donde el uno o más solventes incluyen cuando menos un solvente seleccionado a partir de propilenglicol y DIPA.

15 3. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual incluye:

- a) N-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)-bifenil-3-carboxamida;
 b) dimetil isosorbida (DMI), propilenglicol, y opcionalmente uno o más solventes adicionales;

- c) opcionalmente una fase oleosa;
 - d) opcionalmente uno o más antioxidantes;
 - e) opcionalmente uno o más mejoradores de consistencia;
 - f) opcionalmente uno o más tensoactivos;
 - 5 g) opcionalmente uno o más conservadores; y
 - h) opcionalmente uno o más agentes gelificantes.
4. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual incluye dimetil isosorbida (DMI) en un intervalo del 5.0 al 15.0 por ciento en peso.
- 10 5. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición incluye además adipato de di-isopropilo (DIPA) en el intervalo del 10.0 al 20.0 por ciento en peso.
6. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual incluye propilenglicol en el intervalo del 0.5 al 20 por ciento en peso.
7. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual incluye alcohol bencílico en una cantidad de hasta el 10 por ciento en peso.
- 15 8. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual incluye una fase oleosa que es un triglicérido de cadena mediana.
9. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizarse en medicina.
10. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición dermatológica mediada por la senda de señalización de hedgehog.
- 20 11. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizarse en el tratamiento de una condición hiper-proliferativa de la piel, síndrome de Gorlin, carcinoma de células basales, hiperplasia sebácea, o soriasis.
12. Una composición como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la cual incluye además otro agente farmacéuticamente activo.
- 25

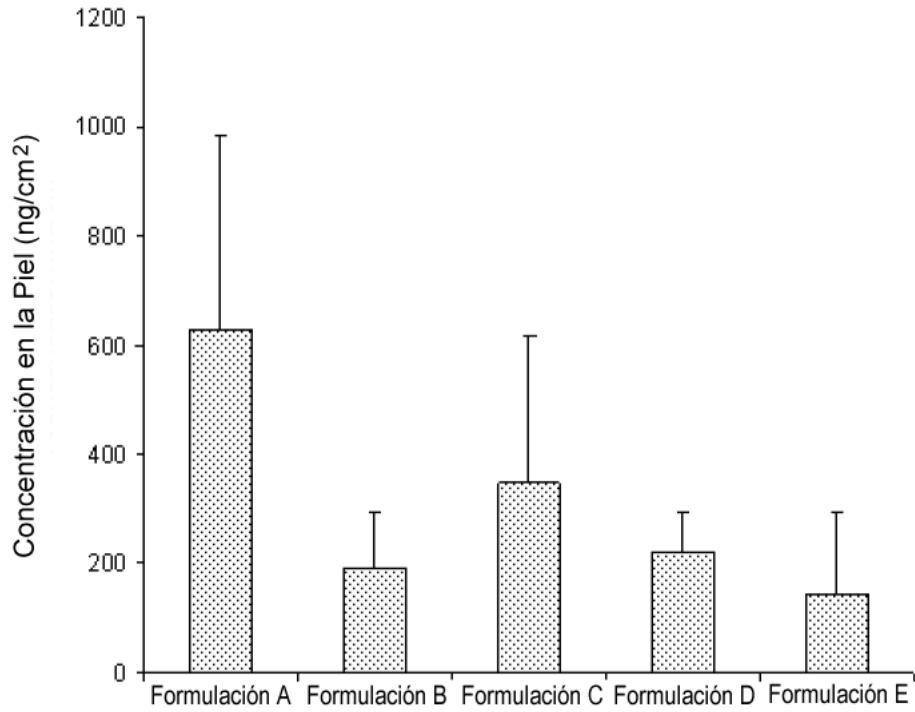


FIG. 1

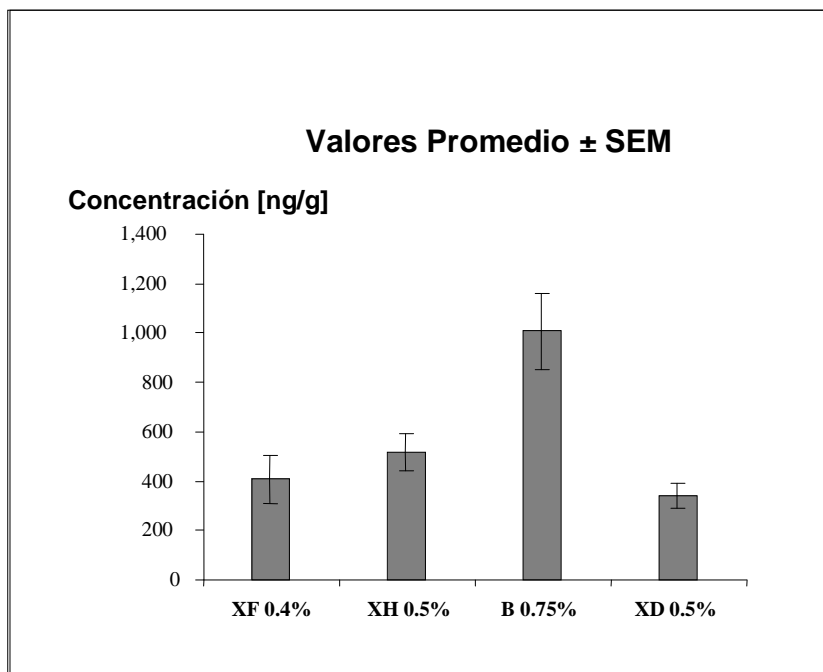


FIG. 2

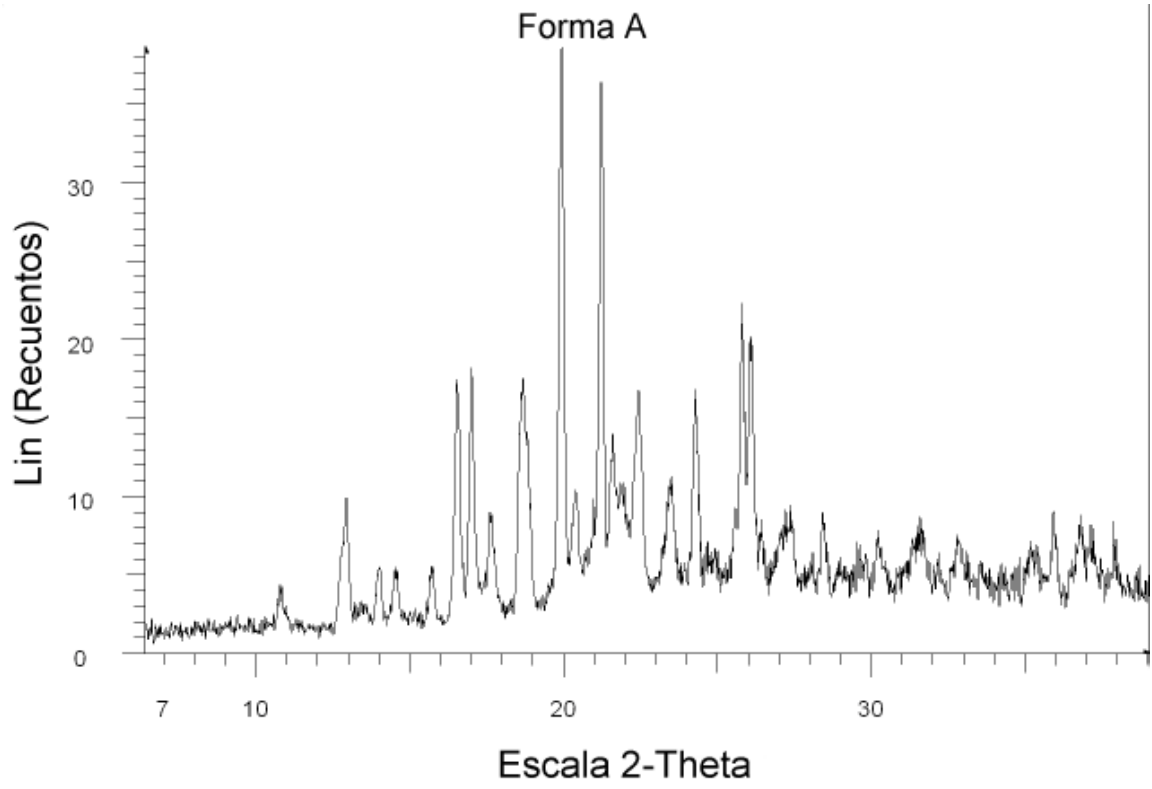


FIG. 3