(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 623 233**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/107	(2006.01)	***A61K 47/24***	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)	***A61K 9/00***	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01)		
A61K 31/573	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 17/10	(2006.01)		
A61P 17/14	(2006.01)		
A61P 17/12	(2006.01)		
A61P 31/10	(2006.01)		
A61P 31/04	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2012 PCT/EP2012/059787**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12160179**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012 E 12723683 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2714010**

(54) Título: **Composición farmacéutica tópica a base de alcanos semifluorados**

(30) Prioridad:

25.05.2011 EP 11167552
26.05.2011 EP 11167732

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

(73) Titular/es:

NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg, DE

(72) Inventor/es:

GÜNTHER, BERNHARD;
THEISINGER, BASTIAN;
THEISINGER, SONJA y
SCHERER, DIETER

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 623 233 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 tópica a base de alcanos semifluorados

Antecedentes de la invención

La presente invención está en el campo de la farmacoterapia. Más específicamente, se refiere al tratamiento de enfermedades y condiciones que afectan la piel y apéndices de la piel.

El tratamiento farmacológico de trastornos cutáneos puede incluir la administración sistémica o local de un medicamento efectivo. Normalmente, siempre que la administración local (por ejemplo, epicutánea) sea posible y lleve al resultado deseado, se prefiere a la terapia sistémica que está, con bastante plausibilidad, más frecuentemente asociada con efectos sistémicos adversos. Sin embargo, el tratamiento efectivo por vía de administración tópica requiere que la sustancia farmacológica sea soluble y/o de otro modo compatible con un portador o vehículo apropiado y que alcance sus capas de tejido diana en una cantidad o concentración efectiva. De hecho, en algunos casos, el tratamiento epicutáneo efectivo es particularmente difícil de lograr.

La piel consiste en tres capas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis comprende el stratum corneum (la capa superficial más externa de la piel, que consiste en células muertas) y la epidermis vital [viva). Según la enfermedad o condición cutánea, se afectarán una o varias capas de la piel. En algunas condiciones dermatológicas, tales como ictiosis, callos o psoriasis en placa, el stratum corneum es más grueso que en el estado sano y puede proporcionar una barrera significativamente mayor a la penetración de un compuesto terapéutico, reduciendo así su eficacia en el tratamiento de las capas más profundas de la piel. Además, se mostró recientemente que, con una mayor edad, la piel de un ser humano también se vuelve más resistente a la penetración de sustancias farmacológicas.

El uso de mejoradores de la penetración fue propuesto para lograr una disponibilidad suficiente y consistente de diversos compuestos terapéuticos en el sitio de acción durante el tratamiento de enfermedades cutáneas. Por ejemplo, la patente U. S. N.º 5.326.566 describe una composición de un agente farmacológico en combinación con adipato de dibutilo o una mezcla de adipato de dibutilo y miristato de isopropilo, que podía mejorar la penetración a través de la piel e incluso mejorar la cantidad absorbida en la circulación sistémica, si eso era lo deseado.

Aunque se usó una variedad de mejoradores de la penetración para mejorar la absorción de agentes terapéuticos en y a través de la piel, pueden surgir problemas sustanciales cuando los mejoradores de la penetración son incompatibles con una sustancia farmacológica particular, lo cual lleva a una inestabilidad y degradación del fármaco en degradantes potencialmente nocivos.

El documento US 2005/0079210 A1 propone el uso de liposomas, la administración epicutánea de fármacos y agentes de utilidad cosmética. Sin embargo, los liposomas son difíciles de producir de manera económica y de manera reproducible.

Otras novedosas estrategias de formulación para medicaciones tópicas requieren la oclusión de la piel después de la administración, que, sin embargo, es percibida como inconveniente por muchos pacientes.

El documento EP0670159A1 describe emulsiones oleosas estables que comprenden tensioactivo y alcano semifluorado que se proponen como apropiadas para el transporte de oxígeno a la piel o al sistema vascular o para usar como un estándar para el análisis de gas en sangre. El uso de estas composiciones como portadores de agente activo también fue sugerido, a pesar de que no se hace mención de si etas composiciones son capaces de suministrar de modo efectivo los agentes activos en particular a las capas más profundas de la piel.

Claramente, persiste una necesidad de formulaciones farmacéuticas y vehículos que permiten el tratamiento efectivo de trastornos cutáneos por administración tópica. Por ello, es un objeto de la presente invención proporcionar tales composiciones mejoradas que superan una o varias desventajas de las composiciones conocidas. En particular, es un objeto de la invención proporcionar composiciones de sustancias farmacológicas tópicamente activas que son efectivas y convenientes. Otros objetos de la invención serán obvios sobre la base de la descripción de la invención que sigue, incluyendo los ejemplos y las reivindicaciones de patente.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica para administrar a la piel o un apéndice de la piel. La composición comprende una cantidad efectiva de un ingrediente activo y un alcano semifluorado (SFA) de acuerdo con la fórmula RFRH, en donde RF es un segmento hidrocarbonado perfluorado lineal con 4 a 12 átomos de carbono y RH es un grupo alquilo lineal con 4 a 8 átomos de carbono; en donde el ingrediente activo es un agente antiinfeccioso seleccionado de azitromicina, eritromicina, clindamicina o minociclina, donde la composición es para usar en el tratamiento o la prevención de acné; o en donde el ingrediente activo es un inmunosupresor macrólido seleccionado de tacrolimus, sirolimus, everolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus y ciclosporina A, donde la composición es para usar en el tratamiento o la prevención de psoriasis. En una realización preferida, SFA se selecciona de F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8.

Sorprendentemente, los inventores hallaron que SFAs son capaces de suministrar ingredientes farmacéuticos activos de modo eficaz en las capas más profundas de la piel, es decir, en las capas vitales por debajo del stratum corneum de la epidermis. Más aún, son capaces de suministrar ingredientes activos en las uñas en profundidad.

La composición puede estar, por ejemplo, en forma de una solución o una emulsión. Son de utilidad para administrar un amplio rango de agentes tópicos indicados en una cantidad de enfermedades y condiciones cutáneas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la cantidad de tacrolimus hallado en diferentes capas de la piel (SC = stratum corneum; EP = epidermis vital; DR = dermis; AK = hipodermis) 30 min, 300 min y 1000 min después de la administración como una formulación a base de SFA a la piel humana, respecto de la dosis administrada. Para mayores detalles, ver el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra la cantidad de tacrolimus hallado en diferentes capas de la piel (SC = stratum corneum; EP = epidermis vital; DR = dermis; AK = hipodermis) 30 min, 300 min y 1000 min después de la administración de una formulación comercial (Protopic® 0,1%) a la piel humana, respecto de la dosis administrada. Para mayores detalles, ver el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra los perfiles de penetración de tacrolimus 30 min, 300 min y 1000 min después de la administración como una formulación a base de SFA en la piel humana, respectivamente. Para mayores detalles, ver el Ejemplo 1.

La Figura 4 muestra los perfiles de penetración de tacrolimus 30 min, 300 min y 1000 min después de la administración de una formulación comercial (Protopic® 0,1%) a la piel humana, respectivamente. Para mayores detalles, ver el Ejemplo 1.

La Figura 5 muestra la concentración de D,L-α-tocoferol hallado en diferentes capas de la piel (SC = stratum corneum; EP = epidermis vital; DR = dermis) 100 min después de la administración como una formulación a base de SFA (SFA), Unguentum emulsificans aquosum DAB (WHS), Basiscreme DAC (BC), Lanae alcoholum unguentum aquosum DAB (WWS). Para mayores detalles, ver el Ejemplo 2.

La Figura 6 muestra la concentración de betametasona-17,21-dipropionato en diferentes capas de la piel (SC = stratum corneum; EP = epidermis vital; DR = dermis) 100 min después de la administración como una formulación a base de SFA (SFA), Unguentum emulsificans aquosum DAB (WHS), Basiscreme DAC (BC), Lanae alcoholum unguentum aquosum DAB (WWS). Para mayores detalles, ver el Ejemplo 3.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una nueva composición farmacéutica para usar como una formulación tópica que se ha de administrar a la piel o un apéndice de la piel. La composición comprende una cantidad efectiva de un ingrediente activo seleccionado de tacrolimus, sirolimus, everolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus y ciclosporina A, donde la composición es para usar en el tratamiento o la prevención de psoriasis o un agente antiinfeccioso seleccionado de azitromicina, eritromicina, clindamicina o minociclina, donde la composición es para usar en el tratamiento o la prevención de acné; y un alcano semifluorado de acuerdo con la fórmula RFRH, en donde RF es un segmento hidrocarbonado perfluorado con 4 a 12 átomos de carbono y RH es un segmento hidrocarbonado no fluorado lineal con 4 a 8 átomos de carbono.

La invención se basa en el descubrimiento sorprendente de que los alcanos semifluorados (SFAs) como se definieron con anterioridad son portadores muy apropiados para fármacos tópicamente administrados y son capaces de suministrar estos fármacos de modo muy eficaz a las capas de la piel por debajo del stratum corneum, es decir, la epidermis viable, pero también a la dermis y la hipodermis. Esto era particularmente inesperado según Hardung (tesis doctoral, Universidad “Albert-Ludwigs-University” de Friburgo, Alemania, 2008), quien investigó la idoneidad de SFAs como portadores para medicaciones tópicas usando, por ejemplo, testosterona como un fármaco modelo y quien llegó a la conclusión de que un SFA como F6H8 (ver más abajo para una explicación de la terminología de SFAs) no afecta una mayor penetración en la piel, interactúa con el stratum corneum o exhibe un efecto mejorador de la penetración (p. 103, primer párrafo entero). Sin embargo, a pesar de tales declaraciones desalentadoras en la técnica anterior, los inventores también investigaron el impacto de los SFAs y los portadores a base de SFA sobre el suministro de fármaco en las capas más profundas de la piel y las uñas usando piel humana extirpada (contrariamente a Hardung, quien usó piel de cerdo) y hallaron ahora, de modo sorprendente, que los SFAs son capaces, de hecho, de mejorar la penetración de fármacos en las capas de piel relevantes, como se mostrará más abajo con mayor detalle.

Como se usa en la presente, una composición farmacéutica es cualquier composición que comprende un ingrediente activo útil para la diagnosis, la prevención, el control o la terapia de una enfermedad, síntoma o condición de salud y al menos un portador o excipiente. Una formulación tópica es una composición que está en una forma apropiada para la administración tópica. En la presente invención, la composición es apropiada para administrar a la piel o un apéndice de la piel de un sujeto, que puede ser un ser humano o un animal. La piel puede ser piel intacta o lesionada, magullada, dañada o afectada de otro modo. Un apéndice de la piel es una estructura derivada de la piel y usualmente adyacente a ella, tales como un cabello, una glándula sudorípara o sebácea. Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o

ramificados, algunos de cuyos átomos de hidrógeno fueron reemplazados por flúor. Los alcanos semifluorados (SFAs) usados en la presente invención está compuestos de al menos un segmento hidrocarbonado no fluorado y al menos un segmento hidrocarbonado perfluorado. Los SFA tienen un segmento hidrocarbonado no fluorado unido a un segmento hidrocarbonado perfluorado, de acuerdo con la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$.

Otra nomenclatura que se usa en la presente se refiere a los SFA antes mencionados que tienen dos segmentos como RFRH, en donde R_F designa un segmento hidrocarbonado perfluorado, R_H designa un segmento no fluorado. De modo alternativo, los compuestos se pueden mencionar como FnHm y FnHmFo, respectivamente, en donde F significa un segmento hidrocarbonado perfluorado, H significa un segmento no fluorado y n, m y o es la cantidad de átomos de carbono del respectivo segmento. Por ejemplo, F3H3 se usa para perfluoropropilpropano. Más aún, este tipo de nomenclatura se emplea usualmente para compuestos que tienen segmentos lineales. En consecuencia, a menos que se indique otra cosa, se ha de asumir que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, más que 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

SFAs también se describen en los documentos EP-A 965 334, EP-A 965329 y EP-A 211126.

El segmento perfluorado es lineal y comprende de 4 a 12 átomos de carbono, y/o el segmento no fluorado es lineal y comprende de 4 a 8 átomos de carbono. Los SFAs preferidos incluyen en particular los compuestos F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10. En la actualidad, los más preferidos para llevar a cabo la invención son F4H5, F4H6, F6H6 y F6H8.

Opcionalmente, la composición puede comprender más de un SFA. Puede ser de utilidad combinar SFAs, por ejemplo, a fin de lograr una propiedad diana particular como cierta densidad, viscosidad o capacidad de solubilización para un ingrediente activo particular. Si se usa una mezcla de SFAs, también se prefiere que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10 y en particular uno de F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10 y en particular al menos dos miembros seleccionados de F4H5, F6H6, F4H8 y F6H8. Por otra parte, también se contemplan las mezclas de un alcano semifluorado, por ejemplo, F4H5, con un compuesto perfluorado, como bromuro de perfluorooctilo o perfluorodecalina o con otro material oleoso. Otros materiales oleosos incluirán, por ejemplo, aceites siliconados, triglicéridos (por ejemplo, triglicéridos de cadena media nativos o sintéticos) o compuestos tales como miristato de isopropilo. En algunas realizaciones preferidas, sin embargo, los compuestos perfluorados están ausentes.

Los SFAs líquidos son química y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas varían de 1,1 a 1,7 g/cm^3 y su tensión superficial puede ser de 19 mN/m. Los SFAs del tipo RFRH son insolubles en agua, pero también algo anfifílicos, con mayor lipofilicidad que se correlaciona con un mayor tamaño del segmento no fluorado. Nuevamente, para poner en práctica la presente invención, se seleccionará un SFA que tiene una densidad de al menos 1,2 g/cm^3. Los SFAs líquidos del tipo RFRH se usan en comercios para desplegar y reaplicar una retina, para un taponamiento a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000) y como soluciones de enjuague para aceite siliconado residual después de cirugía vitreorretinal. Experimentalmente, también fueron usados como sustitutos de la sangre (H. Meinert et al., Biomaterials, Artificial Cells and Immobilization Biotechnology, Vol. 21(5), pp. 583- 95,1993). Estas aplicaciones establecieron a los SFAs como compuestos fisiológicamente bien tolerados. Por otro lado, los SFAs no fueron usados como excipientes en productos farmacológicos aprobados hasta ahora.

Para permitir una administración conveniente en la piel o en los apéndices de la piel, la composición es preferentemente líquida o semisólida. Como se usa en la presente, semisólido significa que un material se comporta como un sólido después de ejercer una fuerza de cizallamiento baja, pero sobre cierto umbral de fuerza, el llamado “punto de rendimiento”, se comporta como un fluido viscoso. Ya sea líquida o semisólida, la composición puede representar una fase individual (es decir, una solución) o puede consistir en dos o más fases.

En una realización particular, por ejemplo, la composición está en la forma de una emulsión. Como se usa en la presente, una emulsión es un sistema que comprende una fase líquida dispersa (o interna o emulsificada o discontinua) dentro de una fase líquida o semisólida continua (o externa o coherente). Las dos fases no son miscibles. En una emulsión Ac/Ag (también mencionada como una emulsión de aceite en agua), una fase líquida orgánica no miscible con agua, que no tiene que ser un “aceite” por cualquier definición específica, se dispersa en una fase continua miscible con agua que puede o no estar comprendida sustancialmente de agua propiamente dicha. Dentro de las emulsiones, se prefieren las emulsiones de Ac/Ag para llevar a cabo la invención.

En otra realización, la composición está en la forma de una microemulsión. Una microemulsión es una mezcla transparente, termodinámicamente estable, ópticamente isotrópica de un componente lipofílico, un componente hidrofílico y un componente anfifílico. Normalmente, una microemulsión se forma espontáneamente cuando los componentes se combinan y se mezclan entre sí, sin requerir ingreso de energía como se requeriría normalmente para la formación de una emulsión “ordinaria”. Las microemulsiones pueden tener una fase lipofílica coloidal dispersa en una fase hidrofílica o una fase hidrofílica coloidalmente dispersa en una fase lipofílica. El tamaño de las fases dispersas está usualmente en el intervalo de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 400 nm y más a menudo, por debajo de aproximadamente 200 nm. En una de las realizaciones preferidas de la invención, el tamaño de partícula va

de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 100 nm. En términos de sus propiedades reológicas, la microemulsión puede estar en la forma de un líquido o un gel, es decir, en forma líquida o semisólida. En una realización preferida, la microemulsión está en forma líquida.

Para microemulsiones de acuerdo con la invención, se prefiere usar una fase oleosa que comprende de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % en peso de SFA y, con mayor preferencia, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 80 % en peso de SFA, siendo el resto de la fase oleosa otro aceite como miristato de isopropilo. Con respecto a la incorporación de componentes acuosos, tensioactivos y opcionalmente cotensioactivos, se pueden usar los constituyentes comúnmente conocidos de microemulsiones para formular la composición. La composición, ya sea que se formule como una solución, una microemulsión o una emulsión convencional, puede contener cualquier otro ingrediente farmacéuticamente aceptable según se requiera o que sea útil en vista de la aplicación pretendida. En una realización particular, se puede incorpora un disolvente o cosolvente adicional, por ejemplo, a fin de lograr una mayor solubilidad para un ingrediente activo específico, para modificar la viscosidad o la estabilidad de la formulación o para seguir mejorando la penetración cutánea del ingrediente activo. Tal cosolvente debería seleccionarse, de hecho, en tipo, calidad y cantidad tal como para mantener la tolerabilidad fisiológica de la formulación. Los cosolventes potencialmente apropiados incluyen etanol, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, pentilenglicol, polietilenglicol, parafina líquida, aceites triglicéridos, hidrofluorocarburos tales como HFA 134a y/o HFA 227 y mono- o diglicéridos líquidos. Entre ellos, el etanol y el pentilenglicol están entre los disolventes particularmente preferidos. Se halló que cantidades relativamente pequeñas de etanol pueden modificar de modo sustancial las propiedades solubilizantes de SFAs y permitir la incorporación de una cantidad de ingredientes activos a mayores concentraciones. Por ejemplo, la composición puede comprender hasta aproximadamente el 10 % en peso de etanol o hasta aproximadamente el 5 % en peso de etanol. Incluso a una baja concentración de hasta aproximadamente el 3 % en peso, el etanol puede ser un aditivo muy útil en la composición, según la sustancia farmacológica específica para suministrar. El pentilenglicol también es muy útil como cosolvente en general y, en particular, se halló que su incorporación es ventajosa en la formulación de microemulsiones.

Más aún, la composición puede comprender uno o varios estabilizantes, tensioactivos (en particular si la composición está en la forma de una emulsión o microemulsión), cotensioactivos (en particular si está en la forma de una microemulsión), agentes colorantes, antioxidantes (por ejemplo, α-tocoferol), espesantes (agentes mejoradores de la viscosidad como bentonita) y fragancias. Si está presente un tensioactivo, se puede seleccionar, por ejemplo, de fosfolípidos fisiológicamente aceptables (tales como fosfatidilcolinas); tensioactivos no iónicos tales como alcoholes grasos, glicéridos pegilados, ácidos grasos pegilados, alcoholes grasos pegilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitano pegilados y poloxámeros; tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, docusato sódico y desoxicolato sódico.

La composición se puede preparar por medio de técnicas comúnmente conocidas para la preparación de soluciones, emulsiones y microemulsiones farmacéuticas. Según su consistencia y uso específico, se pueden presentar en botellas, botellas de spray o tubos.

El ingrediente activo se selecciona de sustancias farmacológicas útiles para la prevención y en particular para el control y la terapia de psoriasis o acné. La invención parece útil en general para suministrar sustancias farmacológicas a las capas profundas de la piel, es decir, a la epidermis vital, la dermis y/o a la hipodermis que también se puede entender como parte del sistema integumentario. La administración tópica de las composiciones a la piel puede dar como resultado el suministro de la sustancia farmacológica al stratum corneum, así como la penetración a través del stratum corneum y el suministro de la sustancia farmacológica activa a estas capas de piel más profundas. Las enfermedades o condiciones cutáneas pueden afectar al stratum corneum, así como una o varias de las capas de piel más profundas. La composición se usa en la terapia de psoriasis e incorpora un inmunosupresor macrólido, seleccionado de tacrolimus, sirolimus, everolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus y ciclosporina A. El tacrolimus es uno de los fármacos de particular preferencia en este grupo. Los inventores hallaron que el tacrolimus puede ser muy efectivo (es decir, más rápido y más profundo que al usar las formulaciones convencionales) suministrado a las capas profundas y viables de la piel usando la composición de la invención (ver el Ejemplo 1).

Como se ilustra en el Ejemplo 1, la composición de la invención se puede usar para suministrar de modo efectivo un ingrediente activo como un inmunosupresor macrólido como, por ejemplo, tacrolimus, a las capas más profundas de la piel. Por ejemplo, al menos aproximadamente el 5% de la cantidad tópicamente administrada se puede suministrar a la epidermis vital en un lapso de sólo aproximadamente 30 minutos. La composición también se puede usar para suministrar el menos el 5% del fármaco tópicamente administrado a la dermis en un lapso de aproximadamente 30 minutos o incluso al menos aproximadamente el 10% de la dosis administrada. También en términos de suministro a la hipodermis, la composición se puede usar para suministrar al menos el 5% de la cantidad tópicamente administrada a esta capa dentro del mismo período de tiempo o incluso el 10% o más.

Teniendo en cuenta el espesor típico de las respectivas capas de piel, la composición se puede usar para suministrar en un lapso de aproximadamente 30 minutos al menos aproximadamente el 15% de la dosis de fármaco tópicamente administrada hasta una profundidad de al menos aproximadamente 10 µm. En otras realizaciones, se suministra al menos aproximadamente el 20% de la dosis hasta una profundidad de al menos aproximadamente 10 µm. La

composición también se puede usar para suministrar al menos aproximadamente el 10% del fármaco tópicamente administrado hasta una profundidad de 100 µm o más en un lapso de aproximadamente 30 minutos; o al menos aproximadamente el 15% o al menos aproximadamente el 20% de la dosis, respectivamente.

En otra realización, la enfermedad por tratar es acné, como acne vulgaris u otra forma de erupción acneiforme. En este caso, el ingrediente activo se selecciona de los agentes antiinfecciosos azitromicina, eritromicina, clindamicina o minociclina.

La invención también se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Tacrolimus se disolvió en un portador líquido que comprende F6H8 y etanol al 3,8 % en peso para obtener una solución transparente con una concentración de tacrolimus de 1 mg/mL. La piel humana extirpada se obtuvo de un centro quirúrgico de reducción de mama. Las muestras de piel se lavaron con solución de cloruro de sodio isotónica. Las capas adiposas subcutáneas se retiraron. Se recortaron piezas circulares de 20 mm de diámetro (3,14 cm^2), se soportaron con una gasa de filtro y se montaron en celdas de difusión FRANZ de modo tal que el lado de la dermis estuviera en contacto con el fluido aceptor (PBS pH 7,4), que se agitaba continuamente y se mantenía a 32 °C. Se evitó la pérdida por evaporación por medio de una tapa de vidrio.

Sobre cada muestra de piel (lado de la epidermis), se colocó una cantidad de 20 µL de la solución de tacrolimus y se esparció en forma homogénea. Después de un tiempo de ensayo de 30 min, 300 min o 1000 min, respectivamente, se recolectó la solución de tacrolimus restante en las muestras y se retiraron las muestras de piel. De cada espécimen, se obtuvieron tres pequeñas biopsias por punción de 6 mm de diámetro (0,2827 cm^2) y se congelaron. A -40 °C, las biopsias por punción se criomicrotomizaron de la siguiente manera:

-1 tira de 10 µm de espesor, correspondiente al stratum corneum

- 4 tiras de 20 µm cada una, correspondientes a la epidermis vital

- 5 x 5 tiras de 40 µm cada una, correspondientes a 5 capas de dermis

Todas las tiras y los fragmentos restantes se extrajeron y se determinó la cantidad de tacrolimus por medio de HPLC-MS. Más aún, el fluido aceptor y el fluido retirado del stratum corneum después de cada ensayo también se analizaron respecto del tacrolimus. Cada ensayo se realizó por triplicado, usando piel de tres diferentes donantes.

Para establecer una comparación, se realizó una serie similar de experimentos usando un ungüento comercial de tacrolimus (Protopic® 0,1 %, Astellas Pharma, 20 mg por muestra de piel y celda de FRANZ).

Como resultado, se halló que la penetración de tacrolimus en las capas de piel relevantes era claramente superior en el caso de la solución de acuerdo con la invención. Por ejemplo, ya después de 30 minutos se halló aproximadamente el 9% de la dosis administrada en la epidermis vital y aproximadamente el 12% se halló en las capas de la dermis (ver la Fig. 1). Para fines comparativos, la formulación comercial suministró sólo aproximadamente el 2,5% de la dosis a la epidermis vital y sólo aproximadamente el 5% a la dermis durante el mismo período de tiempo (ver la Fig. 2). Después de 1000 minutos, la cantidad en la dermis era de aproximadamente el 30% de la dosis en el caso de la solución de la invención (ver la Fig. 1), pero sólo aproximadamente el 12,5% en el caso de la preparación comercial (ver la Fig. 2). Todas las veces, la profundidad de penetración era mucho mayor para la composición de la invención (ver la Fig. 3) que para el producto comercial (ver la Fig. 4).

Ejemplo de referencia 2

Una solución de D,L-α-tocoferol radiomarcado en F6H8 con una concentración de 10 mg/mL se preparó y se usó para una serie de experimentos de penetración en la piel por analogía al Ejemplo 1, usando piel humana extirpada, con algunas diferencias en el procedimiento del Ejemplo 1 como se describe más abajo.

La cantidad de la formulación aplicada a cada muestra de piel era de 6 mg. El período de ensayo era de 100 min. Después del período de ensayo, el stratum corneum de cada muestra se retiró por el método de pelado pelicular (20 tiras). Sin embargo, se obtuvieron tiras de epidermis vital y la dermis por microtomía a -40 °C.

Con fines comparativos, se prepararon y ensayaron tres formulaciones de ungüento de la Farmacopea, incorporando la misma concentración de D,L-α-tocoferol: “Unguentum emulsificans aquosum” (DAB), “Basiscreme” (DAC) y “Lanae alcoholum unguentum aquosum” (DAB).

Como resultado, era sorprendente hallar que la formulación a base de SFA daba como resultado una concentración mucho mayor de tocoferol en la epidermis vital que las tres formulaciones convencionales (ver la Fig. 5).

Ejemplo de referencia 3

Las series de experimentos del Ejemplo 2 se repitieron por analogía, pero usando betametasona-17,21-dipropionato radiomarcado como ingrediente activo a una concentración de 1 mg/mL en vez de tocoferol. Otra diferencia era que la formulación a base de SFA del fármaco contenía 2,5 % en peso de etanol.

Aquí, se halló que la concentración de fármaco en las capas de piel era la más alta en el caso de la formulación a base de SFA de la invención, con una clara diferencia entre las formulaciones ensayadas con respecto al stratum corneum y la epidermis vital, pero menor diferenciación en la dermis (ver Fig. 6).

Ejemplo 4

Se preparó una microemulsión a base de SFA con tacrolimus. Básicamente, se disolvieron 10 mg de tacrolimus en 1,5 mg de Tween® 80 y 2 g de Brij® 30. Luego se añadieron 2 g de 1,2-pentanodiol, seguido por 0,3 g de F6H8 y 0,7 g de miristato de isopropilo. Después de una buena agitación, se añadieron 4 g de agua y la mezcla se homogeneizó hasta que tuviera un aspecto transparente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica para usar en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que afecta la piel o un apéndice de la piel, que comprende una cantidad efectiva de un ingrediente activo y un alcano semifluorado de acuerdo con la fórmula

RFRH

en donde RF es un segmento hidrocarbonado perfluorado lineal con 4 a 12 átomos de carbono y RH es un grupo alquilo lineal con 4 a 8 átomos de carbono, en donde la enfermedad que afecta la piel es acné y el ingrediente activo es un agente antiinfeccioso seleccionado de azitromicina, eritromicina, clindamicina y minociclina; o la enfermedad que afecta la piel es psoriasis y el ingrediente activo es un inmunosupresor macrólido seleccionado de tacrolimus, sirolimus, everolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus y ciclosporina A; y en donde la composición se ha de administrar a la piel o un apéndice de la piel.

2. La composición para usar según la reivindicación 1, en donde el alcano semifluorado se selecciona de F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8, en donde F significa un segmento hidrocarbonado perfluorado, H significa un segmento no fluorado y la cantidad es la cantidad de átomos de carbono del respectivo segmento.

3. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que está en la forma de una solución, emulsión o microemulsión líquida o semisólida.

4. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un cosolvente fisiológicamente aceptable que se selecciona preferentemente de etanol, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, pentilenglicol, polietilenglicol, parafina líquida, aceites triglicéridos, hidrofluorocarburos tales como HFA 134a y/o HFA 227 y mono- o diglicéridos líquidos.

5. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la enfermedad o la condición afecta la epidermis vital, la dermis y/o la hipodermis de la piel.

6. La composición para usar según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ingrediente activo se suministra a la epidermis vital, la dermis y/o la hipodermis de la piel.

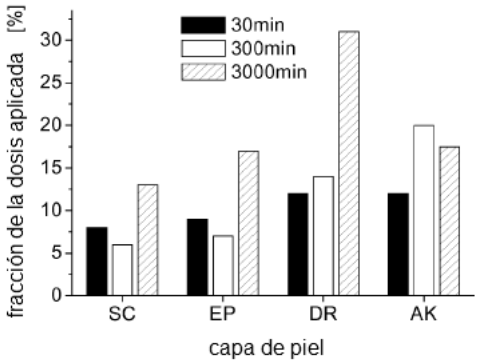
fracción de la dosis aplicada [%]
30min
300min
3000min
0
5
10
15
20
25
30
SC
EP
DR
AK
capa de piel

Fig. 1

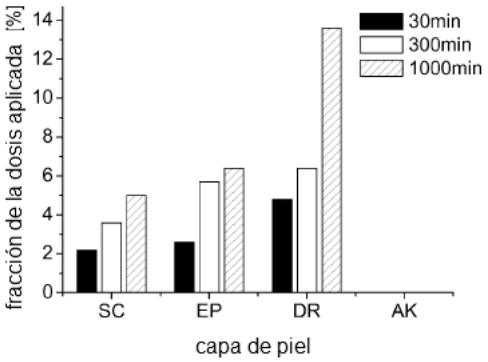
fracción de la dosis aplicada [%]
30min
300min
1000min
0
2
4
6
8
10
12
14
SC
EP
DR
AK
capa de piel

Fig. 2

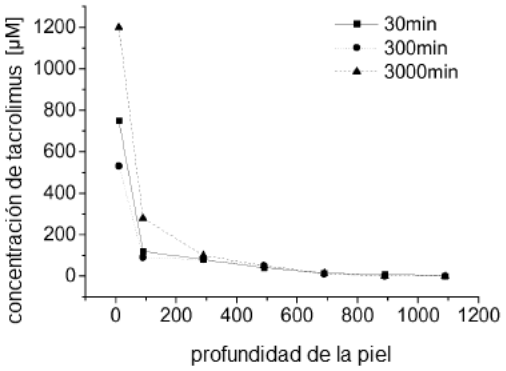
concentración de tacrolimus [µM]
1200
1000
800
600
400
200
0
0
200
400
600
800
1000
1200
profundidad de la piel
30min
300min
3000min

Fig. 3

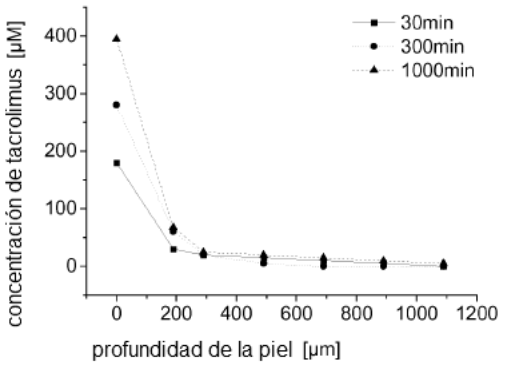
concentración de tacrolimus [µM]
400
300
200
100
0
0
200
400
600
800
1000
1200
profundidad de la piel [µm]
30min
300min
1000min

Fig. 4

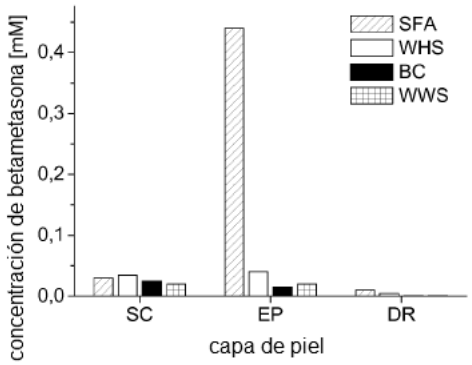
concentración de betametasona [mM]
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
SC
EP
DR
capa de piel
SFA
WHS
BC
WWS

Fig. 5

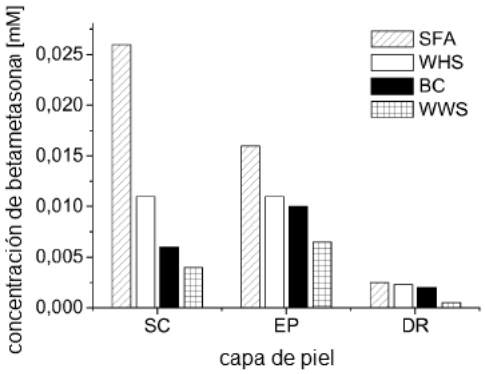
concentración de betametasona [mM]
0,025
0,020
0,015
0,010
0,005
0,000
SC
EP
DR
capa de piel
SFA
WHS
BC
WWS

Fig. 6