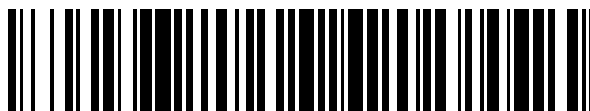


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 912**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2003 PCT/US2003/17220**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2003 WO03101480**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2003 E 03756329 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 1509243**

54 Título: **Administración tópica de fármacos utilizando la fosfatidilcolina.**

30 Prioridad:

31.05.2002 US 384597 P
30.05.2003 US 448632

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2017

73 Titular/es:

TRANSDERMAL BIOTECHNOLOGY, INC.
(100.0%)
639 Research Parkway
Meriden, CT 06450, US

72 Inventor/es:

PERRICONE, NICHOLAS V.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 632 912 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

Administración tópica de fármacos utilizando la fosfatidilcolina.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición de suministro tópico de fármacos. Más específicamente, esta invención se refiere a una composición que comprende un vehículo de fosfatidilcolina en fase cristal líquido multilamelar para utilizarse en el suministro transdérmico de insulina en la vasculatura dérmica.

Antecedentes de la invención

Los sistemas de administración transdérmica de fármacos se pueden diseñar para actuar localmente en el punto de aplicación o para actuar de forma sistémica introduciéndose en la circulación sanguínea del cuerpo. En estos sistemas, la administración puede conseguirse mediante la aplicación tópica directa de una sustancia o fármaco en forma de una pomada o similar o mediante la adhesión de un parche con un depósito que contiene el fármaco y lo libera a la piel de una manera controlada por tiempo.

Los sistemas de administración transdérmica para agentes tales como los fármacos, los compuestos para aliviar el dolor, las vitaminas y los compuestos de la mejora de la piel han estado en uso durante una serie de años. Sin embargo, estos sistemas normalmente han sido útiles sólo para la administración transdérmica de moléculas relativamente pequeñas. La estructura porosa de la piel permite que dichas moléculas pequeñas pasen de la epidermis a la dermis mediante difusión. Estos sistemas de administración transdérmica tales como las cremas se han desarrollado para su uso con analgésicos y compuestos de refinado de la piel. Los sistemas transdérmicos que utilizan un parche se han desarrollado para las terapias de nicotina y estrógenos. Las tecnologías de estradiol se describen en la Patente de Estados Unidos No. 6.521.250 de Meconi y otros. Sin embargo, las moléculas grandes, tales como la insulina, no son capaces de difundirse a través de la piel. Hasta la fecha no ha habido un método eficaz y económico para transportar tales moléculas a través de la epidermis para entrar en el torrente sanguíneo a través de la vasculatura dérmica. Guo J y otros. (Administración de fármacos, 7, 113-116, 2000) describen la administración transdérmica de insulina en ratones utilizando vesículas de lecitina como vehículo.

Se ha propuesto que las moléculas, incluyendo potencialmente a las moléculas más grandes, pueden ser transportadas a través de la piel cuando dichas moléculas están contenidas dentro de vesículas esféricas, según los casos llamadas micropartículas, microesferas, liposomas, vesículas de lípidos, transfersomas, formadas mediante la hidratación de un fosfolípido. Los recipientes resultantes son insolubles en agua y se dispersan y suspenden en un material base líquido que se aplica a la piel para administrar el fármaco. La Patente de Estados Unidos No. 6.165.500 de Cevc describe "las transfersomas", que son vesículas que contienen tanto un lípido como un tensioactivo, para lograr la administración transdérmica, basándose en una teoría de que la presión osmótica conducirá a las transfersomas a través de la dermis. Se han propuesto otras soluciones, incluyendo el uso de dispositivos de ultrasonidos para generar ondas de choque para ampliar los poros, el uso de corriente eléctrica para impulsar sustancias a través de la piel y el uso de microagujas para perforar la piel y suministrar los fármacos al torrente sanguíneo. (Véase Más que el parche: nuevas maneras de tomar medicamentos a través de la piel, New York Times, 2 de julio de 2002, página F5).

El documento WO 95/34287 describe cristales líquidos basados en lecitina para atrapar los fármacos que incluyen los antibióticos y las proteínas.

Sigue existiendo la necesidad de un sistema de administración transdérmica de fármacos con la permeabilidad de la piel mejorada y capacidad de transportar una amplia gama de sustancias o fármacos. Este problema es particularmente evidente en la administración transdérmica de sustancias compuestas de moléculas grandes, tales como los polipéptidos o las proteínas, que no pasan fácilmente a través de los poros de la piel. A falta de un sistema de administración transdérmica de fármacos de este tipo, el uso de inyecciones para administrar estas sustancias seguirá siendo el método de dosificación convencional, a pesar del dolor, la administración complicada y la invasividad general implicadas en el mismo.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para la administración transdérmica de insulina que comprende la formulación de una composición que contiene insulina en un vehículo de fosfatidilcolina cristalizada y la aplicación de la composición a la piel.

La presente invención proporciona una composición de acuerdo con la reivindicación 1. Las características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada

La fosfatidilcolina se utiliza como un vehículo para la administración tópica de fármacos de macromoléculas en la práctica de esta invención. La fosfatidilcolina es un componente básico de las bicapas de la membrana celular y el

fosfolípido principal que circula en el plasma. La fosfatidilcolina es altamente absorbible y suministra colina que se necesita para facilitar el movimiento de grasas y aceites a través de y mantener las membranas celulares en los animales.

Las composiciones de fosfatidilcolina (en la presente memoria abreviadas "composiciones PC") de la presente invención se formulan para contener macromoléculas solubles en PC, que se aplican a continuación a la piel para la administración transdérmica de la macromolécula. De acuerdo con la invención, el fármaco es insulina. Las composiciones PC de la invención son eficaces en el suministro de insulina que se administra convencionalmente por vía intramuscular, intravenosa u oral. También se describen fármacos macromoleculares que incluyen polipéptidos tales como la somatropina, las prostaglandinas, los glucocorticoides, los estrógenos, los andrógenos y similares.

Una ventaja de la invención es que la administración tópica es más fácil y más agradable como vía de administración que las inyecciones, en particular para la insulina que se debe dar a los pacientes por un período de tiempo o para toda la vida. Además, a diferencia de la administración oral en la que una cantidad considerable del fármaco puede ser destruida en el proceso digestivo, los fármacos en una aplicación tópica no se desperdician. La aplicación tópica permite una difusión estable del fármaco al área diana deseada sin las dosificaciones cíclicas típicas de los fármacos administrados oralmente o parenteralmente.

Las composiciones típicas de fosfatidilcolina de la presente invención son no polares y contienen aproximadamente el 85% de fosfatidilcolina. Por fosfatidilcolina se entiende una mezcla de diglicéridos de ácido esteárico, palmítico y oleico unidos al éster de colina de ácido fosfórico, comúnmente llamado lecitina. Se dispone de muchos productos comerciales de lecitina, como por ejemplo Lecithol®, Vitellin®, Kelecin® y Granulestin® porque la lecitina es ampliamente utilizada en la industria alimentaria. Las composiciones de la invención pueden contener lecitina sintética o natural, o mezclas de las mismas. Se prefieren las preparaciones naturales porque presentan características físicas deseables y son tanto económicas como no tóxicas.

Los fármacos macromoleculares se mezclan con la composición PC bajo condiciones para quedar atrapados en una bicapa de fosfatidilcolina. La fosfatidilcolina forma una bicapa que atrapa el fármaco macromolecular, contribuyendo a la estabilidad de la molécula activa y potenciando la penetración. La composición PC comprende una combinación vehículo-fármaco para ser aplicada de forma tópica. De acuerdo con la invención, el fármaco es la insulina.

Aunque no se desea estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que el mecanismo siguiente ilustra cómo la composición PC actúa para transportar de manera eficiente el fármaco a través de la epidermis, lo que maximiza la penetración del fármaco. La composición PC, en fase cristal líquido, se dispone de forma holgada en forma multilamelar, estando el fármaco enlazado y atrapado dentro de las bicapas lipídicas formadas por la composición PC. Esto forma un complejo vehículo-fármaco de composición PC, dispuesta de forma holgada, pero estable. Cuando se coloca en la epidermis, el complejo vehículo-fármaco comienza a difundirse a través de la epidermis. La cadena molecular de la fosfatidilcolina permanece unida de forma holgada a la cadena molecular del fármaco y la difusión de las moléculas de fosfatidilcolina "arrastran" las moléculas del fármaco a lo largo de su paso a través de las capas de la piel. Además, las moléculas de fosfatidilcolina pueden comenzar a separarse del complejo vehículo-fármaco dispuesto de forma holgada y quedar integradas en la dermis. A medida que las moléculas de fosfatidilcolina se separan de la estructura bicapa fosfolipídica cristalizada del complejo vehículo-fármaco, las moléculas de fármaco se liberan. A medida que estas moléculas de fármaco son liberadas, están ahora dentro de la dermis y pueden entrar en la vasculatura dérmica para que puedan actuar en consecuencia en el torrente sanguíneo. Las moléculas de fármaco que fueron una vez demasiado grandes para difundirse por sí mismas en los poros de la epidermis, han sido forzadas en su lugar a través de la epidermis mediante los vehículos de fosfatidilcolina que de forma natural entran y se integran en las estructuras de bicapas lipídicas dentro de las células de la epidermis y/o la dermis y como consecuencia requieren liberar sus enlaces con las moléculas del fármaco y dejarlas libres dentro de la dermis.

Las composiciones PC preferidas comprenden la fosfatidilcolina en fase de cristal para aumentar la fluidez de la bicapa lipídica formada. Mediante la reducción de la rigidez y la holgura de la bicapa de fosfolípidos de la composición PC, se pueden incorporar moléculas más grandes en ella y se facilita la penetración de la composición vehículo-fármaco por la membrana celular. La piel es más permeable a la bicapa lipídica fluida, menos estructurada de la composición PC/vehículo-fármaco aplicada sobre la misma que al fármaco por sí mismo o atrapado en una vesícula organizada y dispuesta tal como un liposoma.

La bicapa lipídica armada de forma holgada de la composición vehículo-fármaco cristalizada se integra en la membrana celular, y como resultado, ha transportado el fármaco de forma que pueda entrar en el torrente sanguíneo para actuar sobre el cuerpo. La composición PC puede ser una fase cristal líquido multilamelar o una suspensión en fase cristal líquido en agua que puede convertirse en vesículas lipídicas líquidas multilamelares. En las composiciones de la presente invención, la composición PC es una fase cristal líquido multilamelar.

En formas de realización preferidas, las preparaciones no polares de fosfatidilcolina se formulan para contener ingredientes adjuntos, por ejemplo, el ácido lipoico y el palmitato de ascorbilo, además del fármaco macromolecular. Los ingredientes adjuntos actúan sinérgicamente para ayudar a minimizar la degradación y preservar de este modo

la integridad de las cadenas polipeptídicas de insulina y para mejorar la penetración transdérmica de la insulina activa de modo que pueda ser absorbida por la vasculatura dérmica.

Las composiciones PC de la invención contienen algunas polienilfosfatidilcolina (en la presente memoria abreviado "PPC") para mejorar la penetración epidérmica. Por "polienilfosfatidilcolina" se entiende cualquier fosfatidilcolina que lleva dos sustituyentes de ácidos grasos, en donde al menos uno es un ácido graso insaturado con al menos dos enlaces dobles tal como el ácido linoleico. Las PPC preferidas contienen una mezcla de sustituyentes tales como los encontrados en productos naturales tales como la lecitina de soja, que contiene el 11,7% de palmítico, el 4,0% de esteárico, el 8,6% de palmitoleico, el 9,8% de oleico, el 55,0% de linoleico y el 4,0% de sustituyentes del ácido linolénico y es un subproducto de la fabricación de aceite de soja.

Determinados tipos de lecitina de soja, por ejemplo, contienen niveles más altos de polienilfosfatidilcolina, con dilinoleilfosfatidilcolina (18:2-18:2 fosfatidilcolina) como la especie de fosfatidilcolina más abundante, que la lecitina convencional de calidad alimentaria y son útiles en la formulación de las composiciones de insulina fosfatidilcolina de la invención. Alternativamente, la lecitina de soja convencional se enriquece con PPC añadiendo extractos de soja que contienen altos niveles de PPC. Según se utiliza en la presente memoria, este tipo de fosfatidilcolina se llama fosfatidilcolina "enriquecida con PPC", incluso cuando el término abarca la lecitina obtenida a partir de fuentes naturales que presentan niveles de PPC superiores a las variedades de soja ordinarias. Estos productos están disponibles comercialmente en American Lecithin, Rhône-Poulenc y otros vendedores de lecitina. American Lecithin comercializa sus productos con una designación "U", que indica altos niveles de insaturación; El producto de Rhône-Poulenc es un extracto de soja que contiene aproximadamente el 42% de dilinoleilfosfatidilcolina y aproximadamente el 24% de palmitoilinoleilfosfatidilcolina (16:0-18:2 PC) como componentes PC principales.

Las composiciones PC se utilizan para la administración transdérmica de insulina. También se describen fármacos polipéptidos que se administran por vía transdérmica utilizando formulaciones y pueden ser pequeños, por ejemplo, la oxitocina y la vasopresina nonapéptidos o grandes, por ejemplo, la gonadotropina y la somatropina. Las composiciones PC descritas incluyen aquellas que administran fármacos que incluyen, pero no limitados a, la oxitocina, la vasopresina, la somatotropina, la calcitonina, la gonadotropina coriónica, menotropinas, folitropinas, somatostatinas, progestinas y combinaciones de cualquiera de estas. Estos fármacos son fácilmente disponibles de una variedad de fuentes comerciales. La insulina, por ejemplo, se comercializa con los nombres comerciales Humulin®, Novolin®, Humalog® e Inutal®. La somatotropina se comercializa bajo los nombres comerciales Gentropin®, Humatrope®, Nutropin® y Serostim®. Algunos de estos productos y otros polipéptidos contienen secuencias porcinas. Las composiciones preferidas de la invención se formulan preferiblemente con polipéptidos humanos recombinantes. Una ventaja de la invención es que las composiciones PC insulina se formulan con ingredientes comercialmente disponibles.

Un ejemplo de una preparación de insulina tópica, no limitativo, se formuló mediante la combinación del 0,75% de metilparabeno con una preparación de fosfatidilcolina comercial comercializada como una solución denominada NAT-8729 (que contiene PEG-400 al 40% y P.G. al 5%) mezclando durante una hora o más para emulsionar. A esto se añade lentamente fluido "Dow Corning 200-5 o 10 cst" (1% en peso), se mezcla la formulación y a continuación se añade lentamente fluido "Dow Corning 190" (1% en peso) y se mezcla la formulación adicionalmente para proporcionar un vehículo de insulina estándar. Antes de la administración tópica, se añade insulina a un nivel de aproximadamente 3,8 mg/ml para proporcionar aproximadamente 100 unidades de insulina por ml.

Otro ejemplo de una composición de la hormona de crecimiento pituitaria (la somatotropina), no limitativo, se formuló con el 85% de fosfatidilcolina a la que se añadió ácido lipoico y palmitato de ascorbilo como antioxidantes. La somatotropina se dispersó fácilmente en la fosfatidilcolina y permaneció estable en ella. La hormona del crecimiento pareció penetrar bien en la piel cuando la composición se aplicó de forma tópica.

Se aprecia que lo anterior es ilustrativo y no limitativo de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un vehículo de fosfatidilcolina en fase cristal líquido multilamelar que atrapa la insulina, en donde el vehículo de fosfatidilcolina comprende polienilfosfatidilcolina.
2. La composición de la reivindicación 1 en donde la composición contiene el 85% del vehículo de fosfatidilcolina.
- 5 3. La composición de las reivindicaciones 1 o 2 en donde el vehículo de fosfatidilcolina es la lecitina de soja.
4. La composición de las reivindicaciones 1, 2 o 3 que comprende además uno o más de palmitato de ascorbilo y ácido lipoico.