

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 342**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 31/136 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2013 PCT/US2013/070613**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081674**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2013 E 13795979 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2922528**

54 Título: **Composiciones de dapsona y dapsona/adapaleno tópicas y métodos para el uso de las mismas**

30 Prioridad:

20.11.2012 US 201261728403 P
28.02.2013 US 201361770768 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2017

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

WARNER, KEVIN S.;
PARASHAR, AJAY P.;
SWAMINATHAN, VIJAYA y
BHATT, VARSHA

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 644 342 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 de dapsona y dapsona/adapaleno tópicas y métodos para el uso de las mismas

5 **Campo**

Las presentes realizaciones se refieren generalmente a composiciones útiles para tratar una variedad de afecciones dermatológicas. En particular, algunas realizaciones se refieren a composiciones de dapsona y dapsona/adapaleno y a métodos para el uso de las mismas.

10

Antecedentes

El acné es un grupo de dermatopatías frecuentes caracterizado por erupciones cutáneas denominadas "acneiformes" o de tipo acné, que pueden contaminarse con bacterias, tal como *Propionibacterium acnes*, y también pueden caracterizarse por inflamación. El acné tiende a producirse en zonas de la piel en las que las glándulas sebáceas son más activas, tales como la cara. El acné está asociado con trauma psicológico, y, si se deja sin tratar, puede conducir a la formación de cicatrices y desfiguración.

15

20

25

30

35

La clasificación y el diagnóstico de diversas afecciones de acné pueden ser complejos, e incluso contradictorios. Dada esta complejidad e impredecibilidad, a menudo se desarrolla la medicación y otras terapias, en una base de ensayo y error con el fin de determinar el ciclo de tratamiento más eficaz para un paciente particular. El resultado de cualquier régimen de tratamiento contra el acné particular varía enormemente de un paciente a otro, así como en la totalidad del tratamiento de un paciente particular. Además de la complejidad y la variabilidad de las afecciones de acné, la eficacia del tratamiento puede verse enormemente afectada por el cumplimiento de un paciente con el régimen de tratamiento. El cumplimiento del paciente durante el tratamiento contra el acné puede verse influenciado por efectos secundarios que, para los medicamentos tópicos, incluyen frecuentemente enrojecimiento, picor y descamación. La complejidad del régimen de fármacos también puede afectar negativamente al cumplimiento del paciente, particularmente cuando se recetan simultáneamente dos o más medicamentos tópicos diferentes. Otro factor que afecta negativamente al cumplimiento del paciente es el coste de un régimen de fármacos, que es considerablemente mayor cuando se recetan múltiples medicamentos. En algunos países, el acné se considera un problema estético, y los tratamientos contra el acné no están cubiertos por los seguros médicos, aumentando por tanto adicionalmente los costes para el paciente. Están disponibles determinadas composiciones para el tratamiento del acné. Muchas de las composiciones disponibles incluyen un agente activo conocido por tener actividad contra el acné. La estabilidad de composiciones con múltiples agentes contra el acné puede ser problemática. Además, estas composiciones pueden ser difíciles de fabricar.

40

Los problemas descritos anteriormente no están confinados al tratamiento para el acné, sino que también pueden aplicarse a una variedad de otras dermatopatías, incluyendo, pero sin limitarse a afecciones o clases de afecciones con etiología compleja o desconocida y que son difíciles de clasificar o diagnosticar, en las que, sin embargo, se sabe que la aplicación tópica de agentes es eficaz al menos en algunos casos. Los ejemplos de tales afecciones o clases de afecciones incluyen psoriasis, rosácea e ictiosis.

45

Por consiguiente, existe la necesidad continuada de composiciones y métodos usados en un tratamiento de una variedad de dermatopatías, tales como el acné, en las que la aplicación tópica es potencialmente eficaz. Las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento abordan estas y otras necesidades en la técnica.

Sumario

50

La dapsona, (4,4'-diaminodifenil-sulfona) es un medicamento que posee varias actividades farmacológicas beneficiosas. La dapsona se administra normalmente como uno de los agentes farmacológicos usados en el tratamiento de la lepra. La dapsona y sus derivados también son eficaces para el tratamiento de infecciones bacterianas, infecciones protozoicas tales como malaria, *Pneumocystis carinii*, e infecciones plasmónicas tales como toxoplasmosis.

55

La dapsona también es útil como agente antiinflamatorio. Se ha usado para tratar enfermedades cutáneas caracterizadas por la infiltración anómala de neutrófilos, tales como dermatitis herpetiforme, dermatosis con depósitos lineales de IgA, psoriasis pustulosa, piodermia gangrenosa, acné vulgar y síndrome de Sweet.

60

El uso de composiciones tópicas de dapsona puede ser problemático. Las composiciones tópicas pueden actuar como agentes de desecación para la piel. Retiran la grasa esencial y los suavizantes cutáneos naturales de la piel, volviéndola, por tanto, seca, con picor y agrietamiento. Sin embargo, la inclusión de emolientes cutáneos exógenos, aceites y similares, provoca la separación en fases y la precipitación de la dapsona. El uso de emulsionantes tópicos no resuelve la precipitación de la dapsona debido a la solubilidad reducida de la dapsona y a características físicas en conflicto de las fases de la composición resultante. En particular, se necesitan composiciones tópicas que incluyan dapsona y métodos que, por ejemplo, presenten eficacia mejorada, efectos secundarios reducidos, o

65

ambos, cuando se usan en un paciente particular con una dermatopatía. Tales composiciones tópicas mejoradas que incluyen dapsona y métodos de sus usos también se necesitan para mejorar el tratamiento de pacientes con acné o sospecha de acné. Las presentes composiciones de dapsona y dapsona/adapaleno pueden ser útiles para tratar una variedad de afecciones dermatológicas. Algunas composiciones útiles incluyen dapsona y/o adapaleno en un adyuvante de viscosidad polimérico. Algunas composiciones pueden ajustarse para optimizar el perfil de administración dérmico de dapsona para tratar eficazmente afecciones dermatológicas y mejorar la eficacia de los productos farmacéuticos aplicados a la piel. El éter monoetílico de dietilenglicol es un solubilizante para dapsona, permitiendo así que se preparen composiciones con concentraciones solubilizadas aumentadas de dapsona. Como resultado, las composiciones descritas en el presente documento son eficaces en el tratamiento de afecciones dermatológicas en un sujeto que lo necesita.

Además, se ha encontrado que el uso de un adyuvante de viscosidad polimérico minimiza la intensidad del amarilleamiento de la composición provocado por la solubilidad aumentada de la dapsona en éter monoetílico de dietilenglicol. Además, el adyuvante de viscosidad polimérico influye en la cristalización de dapsona. Esto, a su vez, da como resultado composiciones con un aspecto mejorado (es decir, reducción en el tamaño de partícula que minimiza la sensación "arenosa" tras la aplicación).

En una realización, se proporcionan composiciones que incluyen dapsona, un primer agente solubilizante que es éter monoetílico de dietilenglicol, opcionalmente al menos un segundo agente solubilizante, un adyuvante de viscosidad polimérico y agua, en las que la dapsona está presente a una concentración de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p.

En una realización, se proporcionan composiciones que incluyen dapsona, un primer agente solubilizante que es éter monoetílico de dietilenglicol, opcionalmente al menos un segundo agente solubilizante, un adyuvante de viscosidad polimérico y agua, en las que la dapsona está presente a una concentración de aproximadamente el 3 % p/p al 8 % p/p.

En otra realización, se proporcionan composiciones para su uso en métodos para tratar una afección dermatológica. Tales métodos pueden realizarse, por ejemplo, administrando a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 presenta el efecto de un adyuvante de viscosidad en emulsión de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio sobre el cambio de color.

La figura 2 presenta el efecto de un adyuvante de viscosidad en emulsión de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio sobre el crecimiento de cristales de dapsona.

La figura 3 presenta el efecto de antioxidantes y agentes quelantes sobre el cambio de color.

Descripción detallada

Ha de entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicación, y no limitan las reivindicaciones. Tal como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluye," e "incluido," no es limitativo. Los encabezados de sección usados en el presente documento son solo con fines de organización y no debe interpretarse que limitan el objeto descrito.

Algunas realizaciones incluyen composiciones y productos para el tratamiento de dermatopatías y métodos de tratar dermatopatías. El término "dermatopatía" tal como se usa en el presente documento abarca afecciones, trastornos o enfermedades humanas o veterinarias que afectan a la piel. Tales dermatopatías incluyen, pero no se limitan a, afecciones que implican inflamación de la piel, afecciones que implican las glándulas sebáceas y folículos pilosos, afecciones caracterizadas por síntomas acneiformes, y afecciones que implican sequedad cutánea, engrosamiento de la piel o descamación cutánea. Las dermatopatías que pueden tratarse usando algunas composiciones, productos y métodos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, acné, rosácea, folliculitis, dermatitis perioral, fotoenvejecimiento, envejecimiento de la piel, psoriasis, ictiosis, dermatitis atópica, tratamiento de heridas crónicas, úlceras de decúbito, queratosis pilar, cicatrices, incluyendo cicatrices quirúrgicas y por acné, quistes sebáceos, dermatosis inflamatoria, hiperpigmentación postinflamatoria, eccema, xerosis, prurito, liquen plano, prurigo nodular, eccema y miliaria.

El término "acné," tal como se usa en el presente documento, abarca dermatopatías que implican síntomas acneiformes o de tipo acné. Por ejemplo, una dermatopatía caracterizada por erupciones foliculares, tales como pápulas y pústulas que se parecen al acné, puede clasificarse como acné. Debe entenderse que el término "acné" no ha de limitarse a enfermedades y afecciones caracterizadas por pápulas y pústulas, sino que puede

caracterizarse por una variedad de síntomas. También debe entenderse que un paciente particular que tiene acné puede estar en remisión, o el acné del paciente puede controlarse mediante tratamientos continuados, y por tanto, el paciente puede presentar síntomas reducidos o ser asintomático. Sin embargo, puede recomendarse el tratamiento continuado del acné en un paciente de este tipo con el fin de reducir la probabilidad del regreso de los síntomas del acné.

Los síntomas de acné o afecciones de tipo acné incluyen, pero no se limitan a, la aparición de diversas lesiones cutáneas. El término "lesión" se usa generalmente para indicar una parte de piel infectada o enferma. Una lesión puede implicar una glándula sebácea infectada. Algunas lesiones son más graves que otras. Los ejemplos de lesiones cutáneas son comedones, máculas, pápulas, pústulas, nódulos y quistes. El término "comedón" (en plural, "comedones") se usa para describir un folículo sebáceo taponado con suciedad, otras células, vellos diminutos o bacterias. Los comedones incluyen los denominados "puntos negros", que también pueden denominarse "comedones abiertos," que tienen una mancha o una superficie que aparece negra. Los comedones también incluyen bultos ligeramente inflamados de color carne, así como "puntos blancos", que tienen una mancha o una superficie que aparece blanca. El término "mácula" se refiere generalmente a una zona o mancha plana de la piel con un color cambiado, tal como una mancha roja. El término "pústula" se usa generalmente para referirse a una lesión inflamada llena de pus, o una pequeña elevación inflamada de la piel que está llena de pus. El término "pápula" se usa generalmente para referirse a una elevación pequeña, sólida y habitualmente inflamatoria de la piel que no contiene pus. El término "nódulo" se usa generalmente para referirse a una elevación de piel que es similar a una pápula pero es blanca y en forma de domo. Coloquialmente, una pápula, una pústula o un nódulo pueden denominarse "un grano" o "una espinilla". El término "quiste" se refiere generalmente a un saco membranoso anómalo que contiene una sustancia líquida o semilíquida que contiene glóbulos blancos, células muertas y bacterias. Los quistes pueden ser dolorosos y extenderse hacia capas más profundas de la piel.

En la ciencia dermatológica y la práctica dermatológica y cosmética, el acné puede clasificarse o categorizarse en uno o más tipos o categorías, según una o más líneas de categorización, tales como un tipo de síntomas observado predominantemente, la gravedad de la afección o la ubicación predominante. Debe entenderse que la clasificación de acné en uno de los subtipos no significa que las características de la afección clasificada se limiten a los síntomas asociados con el tipo específico.

El acné de tipo comedón se caracteriza por la aparición de lesiones no inflamatorias, tales como puntos negros y puntos blancos. El acné quístico localizado se caracteriza por la aparición de algunos quistes en la cara, el pecho y la espalda. El acné quístico difuso se caracteriza por la aparición de quistes en zonas amplias de la cara, el pecho y la espalda. El acné nodular se caracteriza por la aparición de nódulos. El acné noduloquístico se caracteriza por la aparición de nódulos y quistes. El acné vulgar es una forma frecuente de acné caracterizado por la aparición de varios tipos de lesiones, que pueden aparecer juntas o por separado. Las lesiones de acné individuales duran habitualmente menos de dos semanas pero las pápulas y nódulos más profundos pueden persistir durante meses. El acné vulgar afecta frecuentemente a los adolescentes, pero también pueden aparecer, persistir o volverse más grave en la etapa adulta. El acné vulgar puede producirse en la cara, el pecho y la espalda y a veces incluso de manera más extensa.

Dependiendo de la gravedad, el acné puede ser leve, moderado o grave. El acné leve se categoriza generalmente por la aparición de puntos negros y puntos blancos, pero también puede incluir pápulas y pústulas. El acné moderado se caracteriza generalmente por la aparición de lesiones más dolorosas, arraigadas e inflamadas, que pueden dar como resultado cicatrices. El acné grave se caracteriza por la aparición de lesiones inflamatorias arraigadas, incluyendo quistes y nódulos que pueden ser dolorosos y producir cicatrices. El acné conglobata es una categoría de acné caracterizada por quistes altamente inflamatorios que se comunican debajo de la piel con abscesos y trayectos fistulosos "en madriguera".

Algunas otras dermatopatías que presentan síntomas de tipo acné que pueden tratarse por las composiciones y los métodos descritos en el presente documento se tratan a continuación. La piodermia facial, también conocida como rosácea fulminante, es una afección que aparece en mujeres y se caracteriza por la aparición abrupta de quistes y nódulos inflamados ubicados en la cara. La rosácea, que puede denominarse acné rosácea, es una afección que puede afectar tanto a la piel como a los ojos y se caracteriza por enrojecimiento, bultos, granos y, en estadios avanzados, piel engrosada en la nariz. En algunos sistemas de clasificación, la rosácea y el acné se consideran afecciones independientes. La rosácea se produce habitualmente en la cara, aunque a veces también están afectados el cuello y la parte superior del pecho. Se produce un grado leve de afectación del ojo (ocular) en más del cincuenta por ciento de las personas con rosácea. La dermatitis perioral se caracteriza por la aparición de diminutas pápulas, pústulas, bultos rojos y descamación con picor intenso. Se ubica habitualmente en la zona circundante de la boca y en la barbilla, o se extiende para afectar a los párpados y la frente. La foliculitis por bacterias gramnegativas es una infección bacteriana caracterizada por la aparición de pústulas y quistes, que se producen posiblemente como una complicación que resulta del tratamiento con antibióticos a largo plazo del acné vulgar.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" o "que trata" en referencia a una dermatopatía significan generalmente "que tienen un efecto positivo sobre una dermatopatía" y abarcan el alivio de al menos un síntoma de una dermatopatía, una reducción en la gravedad de las dermatopatías, o retraso, prevención o inhibición

de la progresión de la dermatopatía. Tratamiento no tiene por qué significar que la afección esté totalmente curada. Una composición o un producto útil para el tratamiento de una dermatopatía, o un método de tratamiento de una dermatopatía, solo necesita reducir la gravedad de una dermatopatía, reducir la gravedad de los síntomas asociados con la misma, proporcionar una mejora para la calidad de vida de un paciente, o retrasar, prevenir o inhibir el inicio de los síntomas de una dermatopatía.

En una realización, se proporcionan composiciones que incluyen dapsona, un primer agente solubilizante que es éter monoetílico de dietilenglicol, opcionalmente al menos un segundo agente solubilizante, un adyuvante de viscosidad polimérico y agua, en las que la dapsona está presente a una concentración de aproximadamente el 5 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 10 % p/p, de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 8 % p/p, de aproximadamente el 4 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p, o de aproximadamente el 5 %. En determinadas realizaciones, la dapsona está presente en la composición al 5,0 %, al 5,5 %, al 6,0 %, al 6,5 %, al 7,0 %, al 7,5 %, al 8,0 %, al 8,5 %, al 9,0 %, al 9,5 % o al 10,0 % p/p.

El adyuvante de viscosidad polimérico comprende un copolímero de acrilamida/acrilóildimetiltaurato de sodio, y puede incluir además isoheptadecano, oleato de sorbitano, agua y polisorbato 80. En algunas realizaciones, el adyuvante de viscosidad polimérico está presente a una concentración de aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p. En algunas realizaciones, el adyuvante de viscosidad polimérico está presente a una concentración de aproximadamente el 3 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p. En algunas realizaciones, el adyuvante de viscosidad polimérico está presente en la composición a aproximadamente el 4 % p/p.

En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 25 % p/p a aproximadamente el 40 % p/p. En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 30 % p/p a aproximadamente el 40 % p/p. En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 35 % p/p a aproximadamente el 40 % p/p.

En algunas realizaciones, el éter monoetílico de dietilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 40 % p/p, de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p, o de aproximadamente el 25 %.

En otra realización, se proporcionan composiciones que incluyen además adapaleno. En algunas realizaciones, el adapaleno está presente a una concentración de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,3 % p/p.

En algunas realizaciones, el segundo agente solubilizante se selecciona de alcoholes, glicoles, ésteres, éteres o siliconas. Tales segundos agentes solubilizantes incluyen, pero no se limitan a, PEG 400, ácido láctico, dimetil isosorbida, propilenglicol, carbonato de propileno, hexilenglicol, alcohol isoestearílico, alcohol bencilico, sebacato de dietilo y etanol.

En determinadas realizaciones, el segundo agente solubilizante es propilenglicol. En algunas realizaciones, el propilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 2 % p/p al 8 % p/p. En algunas realizaciones, el propilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 3 % p/p al 7 % p/p. En algunas realizaciones, el propilenglicol está presente en la composición a aproximadamente el 5 % p/p.

En determinadas realizaciones, el segundo agente solubilizante es carbonato de propileno. En algunas realizaciones, el carbonato de propileno está presente a una concentración de aproximadamente el 2 % p/p al 8 % p/p. En algunas realizaciones, el carbonato de propileno está presente a una concentración de aproximadamente el 3 % p/p al 7 % p/p. En algunas realizaciones, el carbonato de propileno está presente en la composición a aproximadamente el 5 % p/p.

En determinadas realizaciones, el segundo agente solubilizante es etanol. En algunas realizaciones, el etanol está presente a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p. En algunas realizaciones, el etanol está presente a una concentración de aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 4 % p/p. En algunas realizaciones, el etanol está presente en la composición a aproximadamente el 3 % p/p.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen además metilparabeno.

En otras realizaciones, las composiciones incluyen además homopolímero de carbómero de tipo C. En algunas realizaciones, el homopolímero de carbómero de tipo C está presente a una concentración de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p. En otras realizaciones, el homopolímero de carbómero de tipo C está presente a una concentración de aproximadamente el 0,85 % p/p a aproximadamente el 1,0 % p/p.

En algunas realizaciones, las composiciones incluyen además un agente neutralizante. En determinadas realizaciones, el agente neutralizante es un tampón iónico o amina. En determinadas realizaciones, el agente neutralizante es hidróxido de sodio o trietanolamina. El uso de un agente neutralizante da como resultados

composiciones que tienen normalmente un pH de desde 5,5 hasta 6,5.

5 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen además un agente quelante. En algunas realizaciones, el agente quelante es ácido etilendiaminatetraacético (EDTA). El EDTA está normalmente presente en las composiciones de desde aproximadamente el 0,02 % p/p hasta aproximadamente el 0,04 % p/p. En determinadas realizaciones, el EDTA está presente en las composiciones a aproximadamente el 0,03 % p/p.

10 Las composiciones descritas en el presente documento están normalmente en forma de un gel, una emulsión, una crema, un líquido, una pasta, una loción, una nanoemulsión, una microemulsión, una emulsión inversa o una crema liposomal.

Realizaciones

15 Las siguientes realizaciones están contempladas específicamente en el presente documento.

20 Realización 1. Una composición que comprende dapsona, un primer agente solubilizante que es éter monoetílico de dietilenglicol, opcionalmente al menos un segundo agente solubilizante, un adyuvante de viscosidad polimérico, que comprende copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio, agua, en la que la dapsona está presente en la composición a una concentración del 3 % p/p al 10 % p/p.

Realización 2. La composición según la realización 1, en la que el éter monoetílico de dietilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 10 % p/p a aproximadamente el 40 % p/p.

25 Realización 3. La composición según la realización 1, en la que el éter monoetílico de dietilenglicol está presente a una concentración de aproximadamente el 20 % p/p a aproximadamente el 30 % p/p.

Realización 4. La composición según la realización 1, en la que el éter monoetílico de dietilenglicol está presente en la composición a una concentración de aproximadamente el 25 % p/p.

30 Realización 5. La composición según la realización 1, que comprende además adapaleno.

Realización 6. La composición según la realización 5, en la que el adapaleno está presente a una concentración de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,3 % p/p.

35 Realización 7. La composición según la realización 1, en la que el segundo agente solubilizante se selecciona de un alcohol, un glicol, un éster o un éter.

40 Realización 8. La composición según la realización 1, en la que el segundo agente solubilizante es PEG 400, ácido láctico, dimetil isosorbida, propilenglicol, carbonato de propileno, hexilenglicol, alcohol isoestearílico, sebacato de dietilo o etanol.

Realización 9. La composición según la realización 8, en la que el segundo agente solubilizante es propilenglicol.

45 Realización 10. La composición según la realización 9, en la que el propilenglicol está presente en la composición a una concentración de aproximadamente el 5 % p/p.

Realización 11. La composición según la realización 8, en la que el segundo agente solubilizante es carbonato de propileno.

50 Realización 12. La composición según la realización 11, en la que el carbonato de propileno está presente en la composición a una concentración de aproximadamente el 5 % p/p.

Realización 13. La composición según la realización 8, en la que el segundo agente solubilizante es etanol.

55 Realización 14. La composición según la realización 13, en la que el etanol está presente en la composición a una concentración de aproximadamente el 3 % p/p.

60 Realización 15. La composición según la realización 1, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico comprende un copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio.

Realización 16. La composición según la realización 1, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico está presente a una concentración de aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p.

65 Realización 17. La composición según la realización 1, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico está presente a una concentración de aproximadamente el 4 % p/p.

- Realización 18. La composición según la realización 1, que comprende además metilparabeno.
- Realización 19. La composición según la realización 1, que comprende además interpolímero de carbómero de tipo A, interpolímero de carbómero de tipo B u homopolímero de carbómero de tipo C.
- 5 Realización 20. La composición según la realización 19, en la que el homopolímero de carbómero de tipo C está presente a una concentración de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p.
- 10 Realización 21. La composición según la realización 19, en la que el homopolímero de carbómero de tipo C está presente a una concentración de aproximadamente el 0,85 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p.
- Realización 22. La composición según la realización 19, en la que el interpolímero de carbómero de tipo A está presente a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p al 2 % p/p.
- 15 Realización 23. La composición según la realización 19, en la que el interpolímero de carbómero de tipo B está presente a una concentración de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,5 % p/p.
- Realización 24. La composición según la realización 1, que comprende además un agente neutralizante.
- 20 Realización 25. La composición según la realización 24 en la que el agente neutralizante es NaOH o trietanolamina.
- Realización 26. La composición según la realización 1 que comprende además un agente quelante.
- 25 Realización 27. La composición según la realización 26, en la que el agente quelante es ácido etilendiaminatetraacético.
- Realización 28. La composición según la realización 27, en la que el ácido etilendiaminatetraacético está presente a una concentración de aproximadamente el 0,02 % p/p a aproximadamente el 0,04 % p/p.
- 30 Realización 29. La composición según la realización 27, en la que el ácido etilendiaminatetraacético está presente en la composición a aproximadamente el 0,03 % p/p.
- Realización 30. La composición según la realización 1, en la que la composición está en forma de un gel, una suspensión, una emulsión, una crema, un líquido, una pasta, una loción, una nanoemulsión, una microemulsión, una emulsión inversa o una crema liposomal.
- 35 Realización 31. Una composición según la realización 1 para su uso en un método para tratar una afección dermatológica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según la realización 1.
- 40 Realización 32. La composición según la realización 31, en la que la afección es acné vulgar, rosácea, dermatitis atópica, tratamiento de heridas crónicas, úlceras de decúbito, queratosis pilar, quistes sebáceos, dermatosis inflamatoria, hiperpigmentación postinflamatoria, eccema, xerosis, prurito, liquen plano, prurigo nodular, dermatitis, eccema o miliaria.
- 45 Realización 33. La composición según la realización 32, en la que la afección es acné vulgar.
- Realización 34. La composición según la realización 1, 2, 3 o 4, que comprende además adapaleno.
- 50 Realización 35. La composición según la realización 34, en la que el adapaleno está presente a una concentración de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,3 % p/p.
- Realización 36. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34 o 35, en la que el segundo agente solubilizante se selecciona de un alcohol, un glicol, un éster o un éter.
- 55 Realización 37. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35 o 36, en la que el segundo agente solubilizante es PEG 400, ácido láctico, dimetil isosorbida, propilenglicol, carbonato de propileno, hexilenglicol, alcohol isoestearílico, sebacato de dietilo o etanol.
- 60 Realización 38. La composición según la realización 37, en la que el segundo agente solubilizante es propilenglicol.
- Realización 39. La composición según la realización 38, en la que el propilenglicol está presente en la composición a una concentración de aproximadamente el 5 % p/p.
- 65 Realización 40. La composición según la realización 37, en la que el segundo agente solubilizante es carbonato de propileno.

ES 2 644 342 T3

- Realización 41. La composición según la realización 40, en la que el carbonato de propileno está presente en la composición a una concentración de aproximadamente el 5 % p/p.
- 5 Realización 42. La composición según la realización 37, en la que el segundo agente solubilizante es etanol.
- Realización 43. La composición según la realización 42, en la que el etanol está presente en la composición a una concentración de aproximadamente el 3 % p/p.
- 10 Realización 44. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico comprende un copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio.
- Realización 45. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 o 44, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico está presente a una concentración de aproximadamente el 2 % p/p a aproximadamente el 6 % p/p.
- 15 Realización 46. La composición según la realización 45, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico está presente a una concentración de aproximadamente el 4 % p/p.
- 20 Realización 47. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 o 46, que comprende además metilparabeno.
- Realización 48. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 o 47, que comprende además interpolímero de carbómero de tipo A, interpolímero de carbómero de tipo B u homopolímero de carbómero de tipo C.
- 25 Realización 49. La composición según la realización 48, en la que el homopolímero de carbómero de tipo C está presente a una concentración de aproximadamente el 0,7 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p.
- 30 Realización 50. La composición según la realización 48, en la que el homopolímero de carbómero de tipo C está presente a una concentración de aproximadamente el 0,85 % p/p a aproximadamente el 1,5 % p/p.
- Realización 51. La composición según la realización 48, en la que el interpolímero de carbómero de tipo A está presente a una concentración de aproximadamente el 1 % p/p al 2 % p/p.
- 35 Realización 52. La composición según la realización 48, en la que el interpolímero de carbómero de tipo B está presente a una concentración de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 0,5 % p/p.
- Realización 53. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 o 52, que comprende además un agente neutralizante.
- 40 Realización 54. La composición según la realización 53, en la que el agente neutralizante es NaOH o trietanolamina.
- Realización 55. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53 o 54, que comprende además un agente quelante.
- 45 Realización 56. La composición según la realización 55, en la que el agente quelante es ácido etilendiaminatetraacético.
- Realización 57. La composición según la realización 56, en la que el ácido etilendiaminatetraacético está presente a una concentración de aproximadamente el 0,02 % p/p a aproximadamente el 0,04 % p/p.
- 50 Realización 58. La composición según la realización 56, en la que el ácido etilendiaminatetraacético está presente en la composición a aproximadamente el 0,03 % p/p.
- 55 Realización 59. La composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 o 58, en la que la composición está en forma de un gel, una suspensión, una emulsión, una crema, un líquido, una pasta, una loción, una nanoemulsión, una microemulsión, una emulsión inversa o una crema liposomal.
- 60 Realización 60. Una composición según la presente invención para su uso en un método para tratar una afección dermatológica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición según la realización 1, 2, 3, 4, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58 o 59.
- 65 Realización 61. Una composición según la realización 60 en la que la afección es acné vulgar, rosácea, dermatitis

atópica, tratamiento de heridas crónicas, úlceras de decúbito, queratosis pilar, quistes sebáceos, dermatosis inflamatoria, hiperpigmentación postinflamatoria, eccema, xerosis, prurito, liquen plano, prurigo nodular, dermatitis, eccema o miliaria.

5 Realización 62. Una composición según la realización 60, en la que la afección es acné vulgar.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren solamente algunas realizaciones y de ningún modo deben interpretarse como limitativos de las reivindicaciones.

10 **Ejemplos**

Ejemplo 1

15 La tabla 1 enumera dos formulaciones (que contienen niveles equivalentes de éter monoetílico de dietilenglicol) que muestran el efecto de un agente espesante a base de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio sobre el tamaño de partícula de dapsona. La figura 2 presenta el efecto de un agente espesante a base de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio sobre el crecimiento de cristales de dapsona. La imagen microscópica de ENA (éter monoetílico de dietilenglicol al 30 %, agente espesante a base de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio al 4 %) en comparación con ENC (éter monoetílico de dietilenglicol al 30 %, Carbopol 980 al 1 %) muestra una clara diferencia en el tamaño de partícula de la dapsona. Se observaron cristales más grandes en la muestra con homopolímero de carbómero de tipo C (ENC frente a ENA).

Tabla 1. Formulaciones sometidas a prueba para determinar el tamaño de cristales de dapsona

N.º de formulación	ENA	ENC
Dapsona	7,5	7,5
Éter monoetílico de dietilenglicol	30	30
Homopolímero de carbómero de tipo C.	--	1
Agente espesante a base de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio	4	--
Metilparabeno	0,2	0,2
Disolución de ajuste del pH	pH 5,5-7	pH 5,5-7
Agua	c.s.p 100	c.s.p 100

25 Ejemplo 2

Las composiciones de ejemplo contempladas para su uso tal como se describe en el presente documento se exponen en la tabla 2 a continuación:

30 Tabla 2.

N.º de composición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dapsona	5-10									
Adapaleno	---					0,1-0,3				
Éter monoetílico de dietilenglicol	30	35	40	30	35	30	35	40	30	35
Homopolímero de carbómero de tipo C	---			0,85-1,5		---	---	---	0,85-1,5	
Emulsión de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio	4		---			4		---		
Metilparabeno	0,2									
Disolución de ajuste del pH/NaOH	pH 5,5-6,5									
Agua purificada	c.s.p 100									

35 Ejemplo 3

Se añadieron antioxidantes y agentes quelantes tales como metabisulfito de sodio, ácido cítrico y EDTA a las formulaciones para ayudar a ralentizar o detener completamente cualquier formación de impurezas. La tabla 3 presenta la composición de las formulaciones sometidas a prueba. La formulación A7 con metabisulfito de sodio minimizó la intensidad del color amarillo provocado por el aumento de solubilidad de dapsona en éter monoetílico de dietilenglicol y mantuvo la baja intensidad de color a lo largo del tiempo en condiciones aceleradas (40 °C). Véase la figura 3 para comprobar el aspecto de las formulaciones a lo largo de 4 semanas. La tabla 4 presenta el panel de formulación que resume otras opciones de formulación con agentes quelantes y antioxidantes.

Tabla 3. Composiciones sometidas a prueba que contienen antioxidantes o agentes quelantes

N.º de composición	A5	A6	A7
Dapsona	7,5		
Éter monoetílico de dietilenglicol	35	40	35
Homopolímero de carbómero de tipo C	1,25	---	1,25
Emulsión de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio	---	4	---
EDTA	0,05		---
Ácido cítrico anhidro	0,1		---
Metabisulfito de sodio	---		0,2
Metilparabeno	0,17		0,2
Propilparabeno	0,03		---
Disolución de ajuste del pH/NaOH	pH 5,5-6,5		
Agua purificada	c.s.p 100		

5 Tabla 4. Panel de formulación que resume otras opciones de formulación

N.º de composición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dapsona	5-10									
Adapaleno	---					0,1-0,3				
Éter monoetílico de dietilenglicol	30	35	40	30	35	30	35	40	30	35
Homopolímero de carbómero de tipo C	---			0,85-1,5		---			0,85-1,5	
Emulsión de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio	4		---			4		---		
EDTA	0-0,1									
Ácido cítrico	0-0,1									
Metabisulfito de sodio	0-0,5									
Metilparabeno	0,2									
Disolución de ajuste del pH/NaOH	pH 5,5-6,5									
Agua purificada	c.s.p 100									

Ejemplo 4

10 En la tabla 5 a continuación, se exponen composiciones de ejemplo adicionales contempladas para su uso tal como se describe en el presente documento.

Tabla 5. Ejemplos adicionales que contienen un neutralizador alternativo

Materiales	% p/p					
	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6
Dapsona	7,5					
Adapaleno	---			0,3		--
Éter monoetílico de dietilenglicol	30	35	40	30	40	25
Homopolímero de carbómero de tipo C	1					
Metilparabeno	0,2					
Trietanolamina (TEA) c.s.	pH 5,5-6,5					
Ácido clorhídrico c.s.	pH 5,5-6,5					
Agua purificada	c.s.p 100					

15

Ejemplo 4

En la tabla 6 a continuación, se exponen composiciones de ejemplo adicionales contempladas para su uso tal como se describe en el presente documento.

Tabla 6. Ejemplos adicionales (que contienen codisolventes, estabilizador y agente espesante alternativo)

Materiales	% p/p					
	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5	6-6
Dapsona	7,5		10	7,5		
Adapaleno	--		0,3			
Éter monoetílico de dietilenglicol	25	35	35	25	30	40
Propilenglicol	5					
Carbonato de propileno	5					
Etanol (absoluto)	3			--	3	
EDTA	0,03					
Interpolímero de carbómero de tipo A	--			1,5		
Interpolímero de carbómero de tipo B	--			0,3		
Emulsión de copolímero de acrilamida/acrilóildimetiltaurato de sodio	4			--		4
Metilparabeno	0,2					
Trietanolamina	--			c.s.p pH 5,5 - 6,5		
Agua purificada	c.s.p 100					

5 Ejemplo 5

Se representa otra composición útil en la tabla 7.

Tabla 7

10

Componente	Cantidad (% p/p)
Dapsona	5-8
Adapaleno	0,1-0,3
Éter monoetílico de dietilenglicol	40,00
Propilenglicol	5,00
Etanol (absoluto)	3,00
Ácido etilendiaminatetraacético (EDTA)	0,03
Metilparabeno	0,20
Sepineo P 600	4,00
Agua purificada	c.s.

Ejemplo 6

Se representa otra composición útil en la tabla 8.

15

Tabla 8

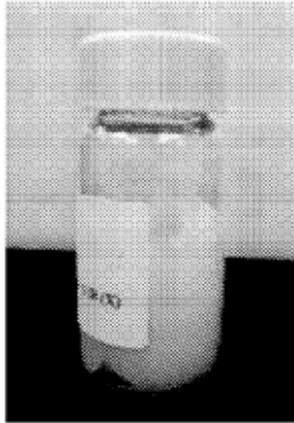
Componente	Cantidad (% p/p)
Dapsona	5,0
Éter monoetílico de dietilenglicol	25
Metilparabeno	0,2
Carbopol 980	0,85
Hidróxido de sodio	0,2
Agua purificada	c.s.

REIVINDICACIONES

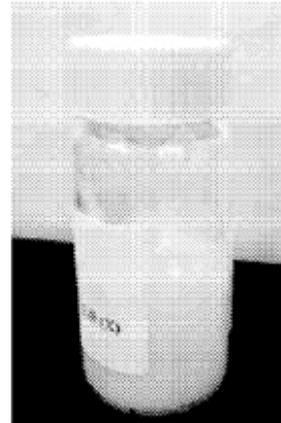
- 5 1. Composición que comprende dapsona, un primer agente solubilizante que es éter monoetílico de dietilenglicol, opcionalmente al menos un segundo agente solubilizante, un adyuvante de viscosidad polimérico, y agua, en la que la dapsona está presente en la composición a una concentración del 3 % p/p al 10 % p/p, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico comprende un copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el éter monoetílico de dietilenglicol está presente a una concentración del 20 % p/p al 30 % p/p, preferiblemente a una concentración del 25 % p/p.
3. Composición según la reivindicación 1, que comprende además adapaleno, opcionalmente a una concentración del 0,1 % p/p al 0,3 % p/p.
- 15 4. Composición según la reivindicación 1, en la que el segundo agente solubilizante es PEG 400, ácido láctico, dimetil isosorbida, propilenglicol, carbonato de propileno, hexilenglicol, alcohol isoestearílico, sebacato de dietilo o etanol.
- 20 5. Composición según la reivindicación 1, en la que el segundo agente solubilizante es propilenglicol.
6. Composición según la reivindicación 1, en la que el segundo agente solubilizante es carbonato de propileno.
- 25 7. Composición según la reivindicación 1, en la que el segundo agente solubilizante es etanol.
8. Composición según la reivindicación 1, en la que el adyuvante de viscosidad polimérico está presente a una concentración del 2 % p/p al 6 % p/p, preferiblemente a una concentración del 4 % p/p.
- 30 9. Composición según la reivindicación 1, que comprende además metilparabeno.
10. Composición según la reivindicación 1, que comprende además interpolímero de carbómero de tipo A, interpolímero de carbómero de tipo B u homopolímero de carbómero de tipo C.
- 35 11. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un agente neutralizante, en la que el agente neutralizante es preferiblemente NaOH o trietanolamina.
12. Composición según la reivindicación 1, que comprende además ácido etilendiaminatetraacético.
- 40 13. Composición según la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar una afección dermatológica que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición.
- 45 14. Composición para su uso según la reivindicación 13, en la que la afección es acné vulgar, rosácea, dermatitis atópica, tratamiento de heridas crónicas, úlceras de decúbito, queratosis pilar, quistes sebáceos, dermatosis inflamatoria, hiperpigmentación postinflamatoria, eccema, xerosis, prurito, liquen plano, prurigo nodular, dermatitis, eccema o miliaria, y en la que la afección es preferiblemente acné vulgar.

Aspecto de las formulaciones tras 4 semanas de almacenamiento

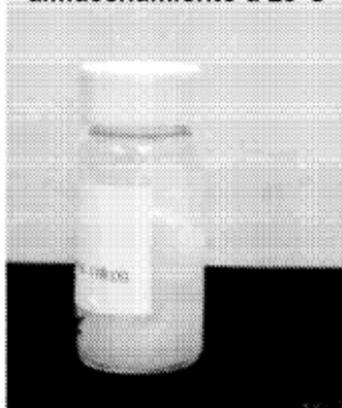
A1 en el momento inicial



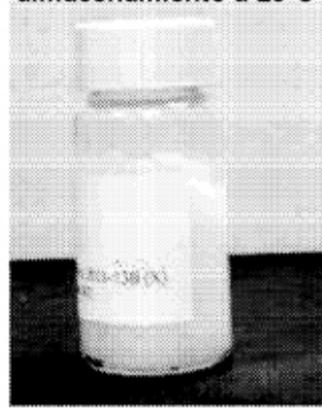
A2 en el momento inicial



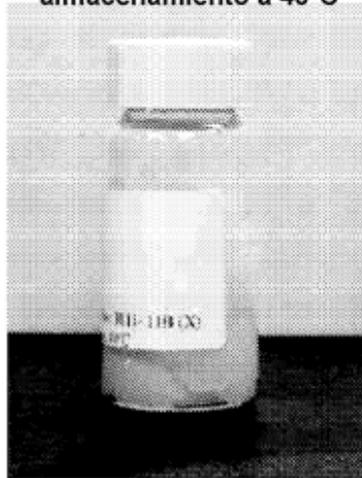
A1 tras 4 semanas de almacenamiento a 25°C



A2 tras 4 semanas de almacenamiento a 25°C



A1 tras 4 semanas de almacenamiento a 40°C



A2 tras 4 semanas de almacenamiento a 40°C

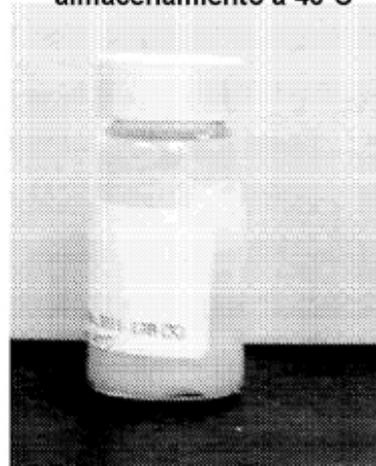


Figura 1

**Imágenes de luz polarizada de dapsona
en formulaciones en suspensión**

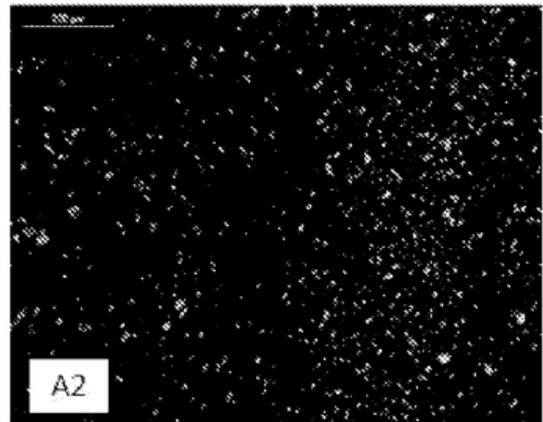
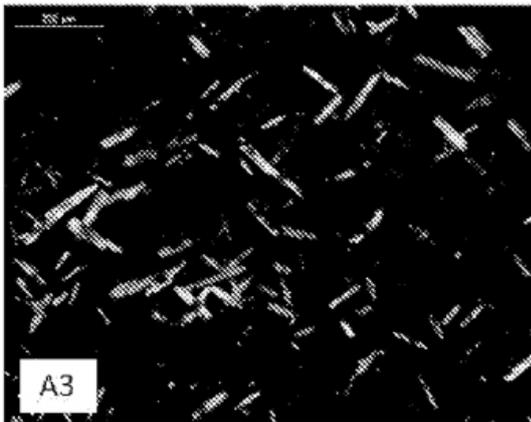
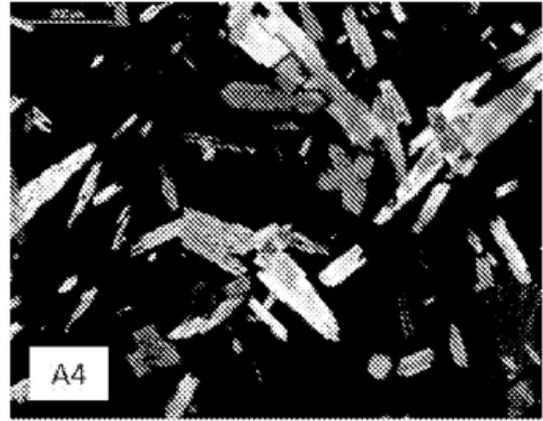
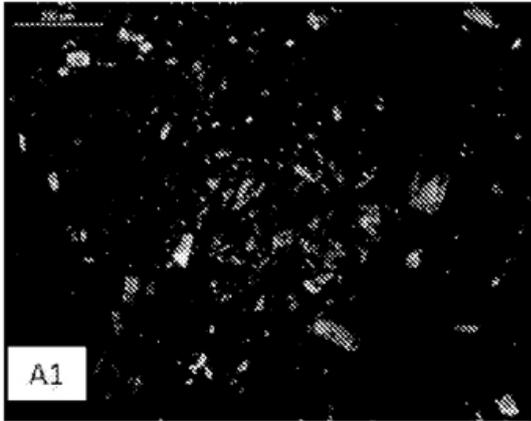


Figura 2

**Aspecto de las formulaciones con antioxidantes
o agentes quelantes durante 4 semanas**

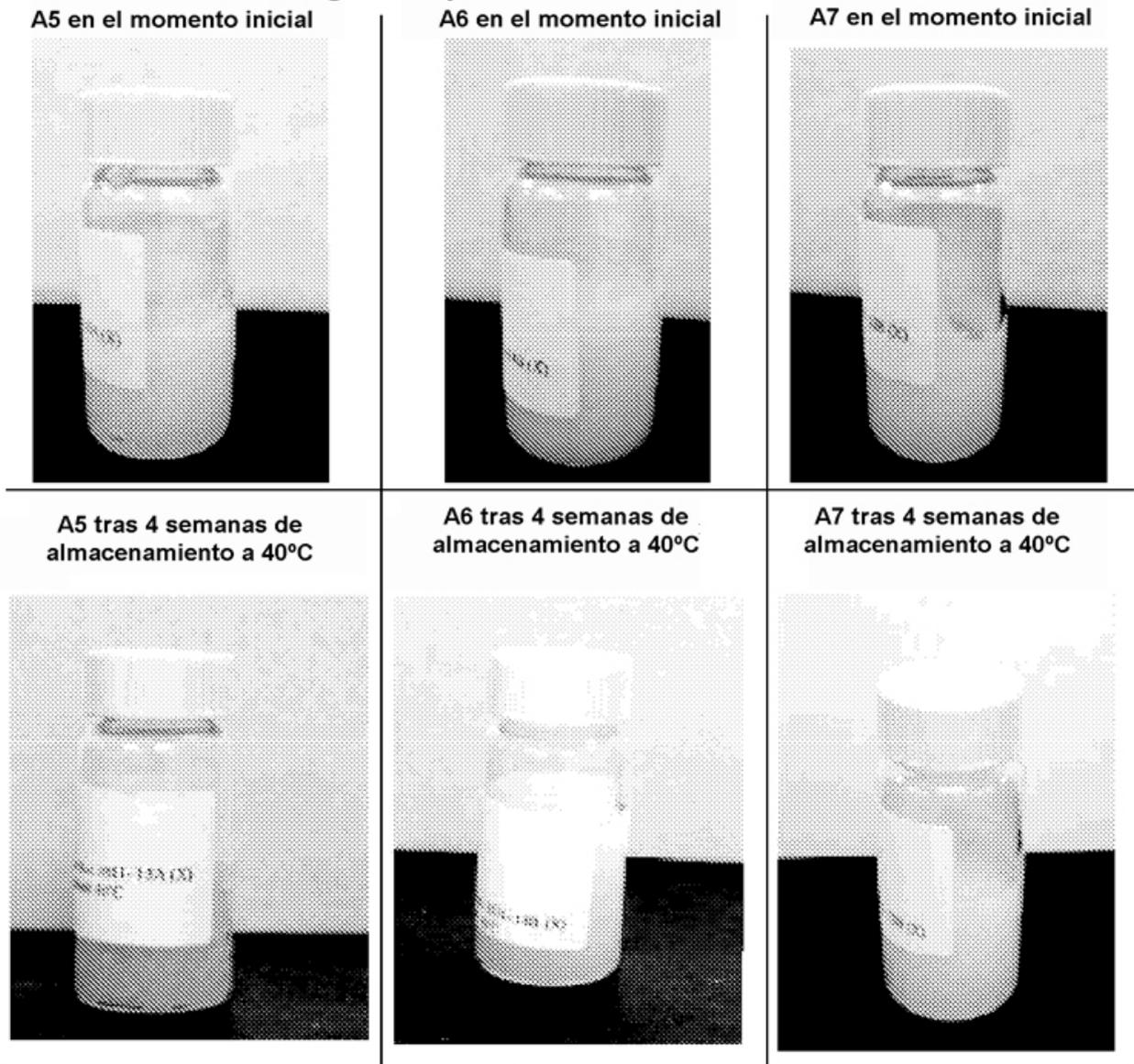


Figura 3