

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 639**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06	(2006.01)
A61K 38/15	(2006.01)
A61K 47/06	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2012 PCT/IB2012/051946**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12143868**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2012 E 12723241 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2699231**

54 Título: **Formulaciones tópicas de tipo suspensión que comprenden depsipéptido cíclico**

30 Prioridad:

20.04.2011 US 201161477297 P

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

29.01.2018

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

HAUG, CLAIRE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 651 639 T3

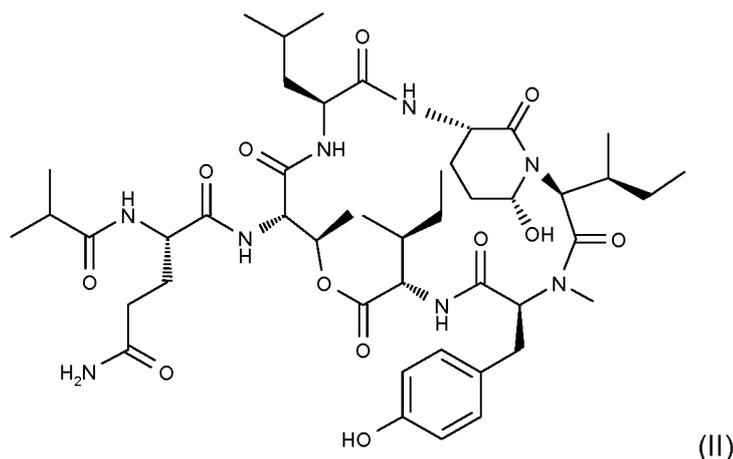
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Formulaciones tópicas de tipo suspensión que comprenden depsipéptido cíclico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a novedosas composiciones farmacéuticas tópicas en las que el principio activo es un depsipéptido cíclico de fórmula (II)



y a métodos para fabricar tales composiciones.

Antecedentes de la invención

10 El depsipéptido cíclico de fórmula (II) es útil para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias y/o hiperproliferativas y pruríticas de la piel, tales como dermatitis atópica, psoriasis, psoriasis pustular, rosácea, queloides, cicatrices hipertróficas, acné, síndrome de Netherton u otras dermatosis pruríticas tales como prurigo nodularis, picor no especificado de los ancianos así como otras enfermedades con disfunción de la barrera epitelial tales como piel envejecida.

15 El compuesto de fórmula (II) se describe en la Solicitud Internacional de Patente WO2009024527. Las formulaciones tópicas se describen por ejemplo en el documento WO2011003858. Jan D. Bos et al., "The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs" Exp. Dermatol. 2000: 9: 165-169; explica que los compuestos con un peso molecular superior a 500 Dalton presentan un desafío cuando la terapia tópica es el objeto. K. S. Bhatia et al., "Percutaneous Absorption of LHRH Through Porcine Skin: Effect of N-Methyl 2-Pyrrolidone and Isopropyl Myristate" Drug Development and Industrial Pharmacy 1997: 23,11: 1111-1114; se refiere a un estudio, en el mismo se ha investigado el efecto del pre-tratamiento con N-Metil-2-pirrolidona (NMP) y Miristato de isopropilo (IPM) en la permeabilidad *in vitro* de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) a través de la epidermis porcina.

20

Es deseable identificar composiciones, y usos de estas composiciones, que puedan mejorar la eficacia, biodisponibilidad, estabilidad y/o aceptación por parte del paciente.

25 Estos objetos se logran proporcionando una composición como se describe en el presente documento, proporcionando la composición para su uso en enfermedades, en particular para el tratamiento de enfermedades dermatológicas, como se describen en el presente documento y proporcionando un proceso para producir la composición como se describe en el presente documento.

30 Los aspectos adicionales de la invención se desvelan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones independientes, las realizaciones preferidas se desvelan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

El compuesto de fórmula (II) presenta dificultades altamente específicas en relación a la administración tópica y a las composiciones galénicas tópicas, en particular, problemas de estabilidad.

35 El compuesto de fórmula (II) muestra solamente una solubilidad moderada en agua y en tampones acuosos y una baja solubilidad en excipientes lipófilos. En los disolventes orgánicos polares, se observa una buena solubilidad. El compuesto de fórmula (II) tiene tendencia a la degradación en un ambiente hidrófilo, tal como agua y disolventes /

co-disolventes orgánicos polares, y está sujeto a la hidrólisis en la presencia de agua.

Para el tratamiento y la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente, es ventajoso un perfil específico de penetración y permeación con el fin de alcanzar una alta concentración del depsipéptido cíclico de fórmula (II) en la piel, mientras que se limite la permeación a través de la piel y, por consiguiente, se disminuya la exposición sistémica. Estos requerimientos especiales necesitan del desarrollo de una forma de dosificación no convencional.

De acuerdo con la presente invención se ha descubierto que se obtienen composiciones farmacéuticas estables que comprenden el depsipéptido cíclico de fórmula (II) teniendo perfiles adecuados de penetración y permeación. En consecuencia, disminuye el riesgo de que se presenten efectos secundarios indeseables potenciales, y/o el decaimiento del principio activo después de su almacenamiento, y se puede reducir el coste global de la terapia.

Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

"Principio activo" como se usa en el presente documento significa un depsipéptido cíclico de fórmula (II). "Principio activo" también pretende representar las formas amorfas y cristalinas tales como los polimorfos. "Principio activo" también pretende representar un solvato del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y sus mezclas. "Principio activo" también pretende representar el material que exhibe propiedades específicas en estado sólido, tales como las formas específicas de cristal y/o las formas molidas del "Principio activo", por ejemplo, en una forma micronizada.

"Solvato" como se utiliza en el presente documento significa una forma de cristal de un compuesto que contiene adicionalmente uno o más tipos de moléculas de disolvente, por ejemplo, acetato de etilo, acetonitrilo, agua, acetato de isopropilo, en una cantidad estequiométricamente definida. Preferentemente, los solvatos contienen un tipo de molécula de disolvente en la matriz del cristal.

Como se usa en el presente documento, la frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales alcalinotérreos o de ácido no tóxicas del principio activo. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o mediante la reacción por separado de las funciones básicas o ácidas con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, ciclopentanpropionato, dodecilsulfato, etansulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, metan-sulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluen-sulfonato y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o en aceite. Las sales de adición básicas se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o por separado mediante la reacción de restos de ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y similares, así como los cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina, incluyendo, pero no limitándose a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietil-amina, etilen-diamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina, y similares, y los aminoácidos básicos, tales como arginina, lisina y ornitina.

"Composición farmacéutica tópica" como se utiliza en el presente documento se conoce en el campo (véase por ejemplo la Farmacopea Europea, 6.3, 01/2009, 0132) y en el contexto de la presente invención se refiere en particular a una composición del tipo de suspensión. Tales composiciones comprenden i) el principio activo y ii) una matriz. La matriz (también denominada "base") contiene excipientes farmacéuticamente aceptables y se adapta para una aplicación tópica. Además, las composiciones de la invención pueden formularse como semi-sólidos, incluyendo geles, parches, espuma, tintura, solución, barra (labial) o pulverizado; cada uno de ellos en el tipo de suspensión. En consecuencia, las viscosidades de las composiciones de la invención pueden variar sobre un amplio intervalo; típicamente son semi-sólidas o líquidas, preferentemente semi-sólidas. Las composiciones de tipo de suspensión se caracterizan porque el principio activo se suspende en la matriz; preferentemente en forma de un "ungüento hidrófobo".

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas

realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en el presente documento, el término "inhibir", "inhibición", o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

5 Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar", "tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refieren a aliviar o mitigar al menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea física (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando", o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o el desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

15 Como se utiliza en el presente documento, un sujeto está "en necesidad de" tratamiento, si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida, a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "un", "uno", "el", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en el presente documento, o que sea claramente contradicho por el contexto.

20 A través de toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra "comprende", o las variaciones, tales como "que comprende" o "comprendiendo", así como la palabra "contienen", o las variaciones, tales como "contiene" o "conteniendo", se entenderán para implicar la inclusión de un entero o paso o grupo de enteros o pasos mencionado, pero no la exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

25 Además se entiende que las diferentes realizaciones, preferencias e intervalos de esta invención, como se proporcionan / se dan a conocer en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

30 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica que comprende un depsipéptido cíclico de fórmula (II), una matriz hidrófoba y un agente de consistencia. Es típicamente una composición de tipo suspensión.

El principio activo tiene tendencia a degradarse en el ambiente hidrófilo tal como el agua y los disolventes / co-disolventes orgánicos polares y está sujeto a la hidrólisis en presencia de agua.

35 Se descubrió que las composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden un depsipéptido cíclico de fórmula (II), una matriz hidrófoba y miristato de isopropilo como un agente de consistencia, permiten que el principio activo se formule en composiciones estables y permiten tener un perfil adecuado de penetración y permeación; en especial en vista del hecho de que el principio activo se suspende en la matriz y, por consiguiente, solamente una pequeña fracción de las moléculas se disuelve y está disponible para la penetración. Mediante el uso de un agente de consistencia, es posible aumentar el nivel del principio activo hasta un nivel farmacéuticamente benéfico en la piel sin irritación de la piel. Sin embargo, la permeación del principio activo a través de la piel era muy lenta, lo cual daba como resultado ninguna exposición sistémica o una exposición sistémica muy lenta, minimizando, por consiguiente, el riesgo de los efectos secundarios. Además, estas composiciones muestran una buena estabilidad física y química. Este aspecto de la invención se explicará con mayor detalle a continuación:

45 El principio activo puede obtenerse de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2009024527. Son particularmente adecuados para las composiciones de la invención los principios activos de la invención en forma micronizada ($x_{90} < 20$ micrómetros). La cantidad de principio activo en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, típicamente se proporciona en una cantidad eficaz. Una cantidad eficaz se refiere a una cantidad del principio activo que, cuando se administra a un mamífero (preferentemente a un ser humano), es suficiente para efectuar el tratamiento como se define más adelante. Las cantidades adecuadas para el principio activo pueden determinarse por la persona experta en los experimentos rutinarios; típicamente están en el intervalo de entre el 0,1 - 5 % en peso, preferentemente de entre el 0,5 - 2,0 % en peso, tal como el 0,5, el 0,8 o el 1,0 % en peso.

Matriz hidrófoba: De acuerdo con este aspecto de la invención, la matriz contiene parafinas (dura, líquida, líquida ligera), aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, perfluorocarburos, semi-perfluorocarburos

y/o polisiloxanos líquidos. Típicamente, la matriz hidrófoba puede absorber solamente pequeñas cantidades de agua. Preferentemente, la matriz hidrófoba contiene uno o más tipos de hidrocarburos; preferentemente, al menos dos tipos de hidrocarburos. Se encontró que tal matriz dispersa una alta cantidad del principio activo, y produce una composición estable. Los hidrocarburos adecuados son conocidos en el campo y pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Los hidrocarburos adecuados incluyen hidrocarburos sólidos y líquidos que pueden ser lineales y/o ramificados. Tales hidrocarburos son excipientes conocidos para las composiciones farmacéuticas y están disponibles en el mercado (por ejemplo, como mezclas de componentes individuales). Los hidrocarburos adecuados incluyen "aceite mineral", "vaselina", "cera microcristalina". Una matriz hidrófoba adecuada puede contener hasta el 66 % en peso de aceite mineral, preferentemente del 20 - 40 % en peso de aceite mineral. Una matriz hidrófoba adecuada puede contener hasta el 98 % en peso de vaselina, preferentemente del 40 - 60 % en peso de vaselina. Una matriz hidrófoba adecuada puede contener hasta el 25 % en peso de cera microcristalina, preferentemente del 5 - 20 % en peso de cera microcristalina. Una matriz hidrófoba adecuada puede contener aceite mineral y vaselina en una proporción de entre 1:1 y 1:3, preferentemente de entre 1:1,5 y 1:2,0. Además, una matriz hidrófoba adecuada puede contener aceite mineral y cera microcristalina en una proporción de entre 1:0,2 y 1:1, preferentemente de entre 1:0,33 y 1:0,66.

Agente de consistencia: Como se utiliza en el contexto de esta invención, los agentes para modificar la consistencia, también denominados mejoradores de consistencia se conocen en este campo. Los compuestos apropiados pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que pueden utilizarse uno o más de estos agentes. Son particularmente adecuados los agentes de consistencia seleccionados a partir del grupo que consiste en ácidos grasos saturados y ésteres de ácidos grasos saturados. Se prefieren los ácidos grasos saturados, ésteres C6 - C30; se prefieren en particular los ácidos grasos saturados, ésteres C10 - C20. Además, se prefieren los ácidos grasos lineales, ésteres. Para los ésteres, se prefieren los grupos alquilo C1 - C4. Entre estos agentes de consistencia, es particularmente adecuado el miristato de isopropilo. La cantidad de agente de consistencia en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo, típicamente se proporciona en una cantidad eficaz. Las cantidades adecuadas del agente de consistencia pueden determinarse por la persona experta en los experimentos rutinarios; típicamente son de entre el 2,5 - 20 % en peso, preferentemente de entre el 2,5 - 10 % en peso de la composición total.

En una realización, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención, que no contiene excipientes adicionales. Por consiguiente, la composición de la invención solamente contiene (es decir, consiste en o consiste esencialmente en) el principio activo, uno o más hidrocarburos y miristato de isopropilo como un agente de consistencia. Tales composiciones se consideran ventajosas por ejemplo para una elaboración simple y/o para las poblaciones de pacientes con un aumento de irritación de la piel / potencial alérgico hacia otros excipientes.

En una realización adicional, la invención se refiere a una composición de acuerdo con este aspecto de la invención que contiene uno o más excipientes adicionales. Tales excipientes se conocen en el campo y pueden identificarse fácilmente por la persona experta. Los excipientes adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes, agentes de ajuste del pH / tampones, potenciadores de la penetración, conservantes, (co-)disolventes y estabilizantes. Tales excipientes se conocen en este campo, están disponibles en el mercado y pueden identificarse en los libros de texto convencionales, tales como el Handbook of Pharmaceutical Excipients por R.C. Rowe et al. Tales composiciones son ventajosas para adaptarse específicamente a las necesidades de los fabricantes o de los pacientes y, por consiguiente, mejoran las propiedades del producto (como la vida útil o el cumplimiento del paciente). Los excipientes adecuados adicionales se explican a continuación:

Los antioxidantes son conocidos en el campo y pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que pueden utilizarse uno o más antioxidantes. Se descubrió que el antioxidante estabiliza al agente de la invención. Preferentemente, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en derivados de fenol (por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA)); derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo), derivados de tocoferol (por ejemplo, Vitamina E, Vitamina E TPGS), derivados de bisulfito (bisulfito de Na, metabisulfito de Na), y tiourea. Más preferentemente, se selecciona del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), alfa-tocoferol, ácido ascórbico, o una mezcla de los mismos. De una manera particularmente preferible, el antioxidante es BHT. Una composición adecuada puede contener hasta el 2 % en peso de antioxidante, preferentemente 0,005 al 0,5 % en peso.

Los agentes gelificantes se conocen en el campo y pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que pueden utilizarse uno o más agentes gelificantes. Los agentes gelificantes se incluyen en las composiciones de esta invención para ajustar la viscosidad. Los agentes gelificantes que son adecuados para las formulaciones lipófilas son, por ejemplo, aerosil, polietileno, y jabón de aluminio. Una composición adecuada puede contener hasta el 10 % en peso de agente gelificante, preferentemente del 0,02 al 2 % en peso.

Los agentes para ajustar el pH o para proporcionar un tampón del pH se conocen en este campo. Los tampones apropiados pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición

farmacéutica final. Se entiende que pueden usarse uno o más de tales tampones. Una composición adecuada puede contener tales tampones para ajustar el pH de la composición de la invención en el intervalo de 4 - 8, preferentemente de 5 - 7, tal como 6,5.

5 Los potenciadores de la penetración se conocen en el campo y pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que pueden usarse uno o más conservantes. Como se utiliza en el presente documento, el término "potenciador de la penetración" se refiere a una sustancia que potencia, es decir, mejora, la penetración del principio activo cuando se administra tópicamente (epicutáneamente) a la piel o a la mucosa, por ejemplo, a la piel. Puede usarse una amplia gama de potenciadores de la penetración. Los potenciadores de la penetración adecuados pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en:

- alcoholes, tales como etanol, 2-propanol, propilenglicol, alcohol oleílico, alcohol linolenílico;
- ésteres de ácidos grasos tales como acetato de butilo, monolaurato de glicerol, oleato de dietilenglicol,
- ácidos grasos tales como ácido oleico;
- saponinas
- 15 - aminas tales como urea, N,N-dietil-m-toluamida;
- tensioactivos tales como Brij 36T, Pluronic^(R) F68,
- otros, tales como terpenos, dimetilsulfóxido, 1,3-dioxacicloalcanos (SEPA), azona, monoetiléter de dietilenglicol, isopropiladipato de dimetilo, dimetilisorbida.

20 La cantidad de potenciador de la penetración en la composición de la invención puede variar sobre un amplio intervalo y típicamente se proporciona en una cantidad eficaz. La penetración más alta también puede dar como resultado un aumento de la permeación, por ejemplo, un aumento de la permeación a través de la piel. Preferentemente, el suministro del principio activo a la circulación sistémica no se mejora, o no de una manera significativa (no hay permeación o no hay una permeación significativa). Las cantidades adecuadas del potenciador de la penetración pueden ser determinadas por la persona experta en los experimentos rutinarios; típicamente son de entre el 2,5 - 20 % en peso, preferentemente de entre el 2,5 - 10 % en peso de la composición total.

30 Los conservantes son conocidos en el campo y pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final. Se entiende que pueden usarse uno o más conservantes. Los conservantes se incluyen en las composiciones farmacéuticas de esta invención para aumentar la vida útil. Preferentemente, los conservantes se seleccionan del grupo de alcoholes (por ejemplo, alcohol bencílico), fenoles y parahidroxibenzoatos. Más preferentemente, los conservantes se seleccionan de parabenos, alcoholes, biguanidas, sales mercúricas, imidurea. Una composición adecuada puede contener hasta el 5 % en peso, preferentemente del 0,01 - 3 % en peso.

35 Los co-disolventes y disolventes son conocidos en el campo y pueden seleccionarse por una persona experta para que sean compatibles con la composición farmacéutica final; denotan un excipiente que disuelve el agente de la invención (parcial o completamente) y tiene una alta miscibilidad en agua. Un disolvente es un excipiente que disuelve el agente de la invención, pero que tiene una baja miscibilidad en agua. Por consiguiente, dependiendo del tipo de composición y de los otros excipientes presentes, un compuesto específico puede servir como un disolvente o como un co-disolvente. Se entiende que pueden usarse uno o más co-disolventes / disolventes.

40 El principio activo se puede preparar como se describe en la Solicitud Internacional de Patente WO2009024527. Se pueden incluir otros disolventes, por ejemplo disolventes que puedan haber tenido que usarse para la purificación o, como se menciona en la misma, en forma de sales.

45 De acuerdo con la presente invención, el principio activo puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente el 20 % en peso de la composición de la invención, por ejemplo, de aproximadamente el 0,05 % en peso. El principio activo preferentemente está presente en una cantidad del 0,5 al 5 % en peso de la composición, más preferentemente en una cantidad del 0,2 al 1 % en peso de la composición.

La invención se refiere, en un segundo aspecto, a un método para la elaboración de las composiciones como se describen en el presente documento, el cual comprende el paso de combinar los excipientes como se describe en el presente documento, para obtener una matriz hidrófoba, combinar la matriz obtenida de esta manera con el principio activo.

5 Una composición de acuerdo con esta invención se puede preparar mediante los procesos que son conocidos por sí mismos, pero todavía no aplicados para las presentes composiciones, en donde, por consiguiente, forman nuevos procesos. En general, la elaboración de una composición farmacéutica utiliza los procesos farmacéuticos convencionales, los cuales comprenden la etapa de combinar el principio activo con una matriz, por ejemplo, mediante mezcla, disolución y/o liofilización. Estas etapas también pueden comprender el calentamiento o el enfriamiento de los materiales utilizados. Como se ilustra anteriormente, el principio activo está disponible de acuerdo con los procesos conocidos; los componentes individuales de la matriz son cualquiera de aquellos conocidos por sí mismos, o están disponibles de acuerdo con los procesos conocidos.

10 En una realización, la invención se refiere a un método para la elaboración de una composición como se describe en el primer aspecto de la invención (es decir, una composición del tipo de suspensión), el cual comprende las etapas de:

- combinar todos los excipientes a una temperatura de entre 30 °C - 95 °C para obtener una fusión,
- agregar el principio activo, preferentemente a una temperatura de entre 30 °C y 95 °C, para obtener una suspensión,
- 15 ▪ homogeneizar la composición obtenida.
- opcionalmente enfriar la composición obtenida.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Abreviaturas:

- °C grado o grados Celsius
- 20 rpm revoluciones por minuto
- % en peso % en peso
- MBq mega Becquerel
- RH humedad relativa

Ejemplos

25 **1. Composiciones Farmacéuticas**

30 Se preparó un ungüento, de tipo de suspensión, mediante la combinación de los excipientes como se indican más adelante, con el compuesto de fórmula II. Específicamente, todos los componentes, como se indican más adelante, excepto para el compuesto de fórmula II, se combinaron y se calentaron a 80 °C con agitación, para obtener una fusión. El compuesto de la fórmula II se agregó a esta temperatura, y la mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo una humectación completa del compuesto de fórmula II. La suspensión se homogeneizó entonces con un Ultra-Turrax a 24.000 revoluciones por minuto durante 5 minutos a 80 °C. La composición obtenida se enfrió lentamente a 25 °C, para obtener una composición del tipo de suspensión.

	Ungüento Var A [%]	Ungüento Var B [%]	Ungüento Var C [%]	Ungüento Var D [%]
Compuesto de fórmula II	0,5	1,0	0,2	0,1
Vaselina blanca (vaselina)	54	53,5	54,3	54,4
Parafina líquida (aceite mineral)	30	30	30	30
Cera microcristalina (hidrocarburos)	12,5	12,5	12,5	12,5
Miristato de isopropilo	3,0	3,0	3,0	3,0

2. Pruebas de Estabilidad

35 2a) Estabilidad química

5 Las composiciones farmacéuticas, como se prepararon anteriormente, se probaron para determinar su estabilidad química. Después de 5 meses de almacenamiento a 5 °C, a temperatura ambiente, y a 40 °C, se detecta menos del 0,1 % del producto de degradación. Después de 12 meses de almacenamiento a 5 °C, a 25 °C/65 % de humedad relativa (RH), y a 30 °C/65 % de humedad relativa (RH), y después de 6 meses a 40 °C, se detectó menos del 0,1 % del producto de degradación. Se encontró que la estabilidad química de las composiciones es satisfactoria en condiciones a largo plazo de 5 °C durante 12 meses, y en condiciones aceleradas de 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) durante 6 meses. Se encontró que la estabilidad química de las composiciones es muy buena.

2b) Estabilidad física

10 Las composiciones farmacéuticas, como se prepararon anteriormente, se probaron para determinar su estabilidad física. Después de 5 meses de almacenamiento a 5 °C, a temperatura ambiente, y a 40 °C, se encontró una distribución de tamaños de partículas adecuada en todas las condiciones de almacenamiento. Después de 12 meses de almacenamiento a 5 °C, a 25 °C/65 % de humedad relativa (RH), y a 30 °C/65 % de humedad relativa (RH), y después de 6 meses a 40 °C, se encontró una distribución de tamaños de partículas adecuada en todas las condiciones de almacenamiento. Se encontró que la estabilidad física de las composiciones es satisfactoria en condiciones a largo plazo de 5 °C durante 12 meses, y en condiciones aceleradas de 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) durante 6 meses. Se encontró que la estabilidad física de las composiciones es muy buena.

2c) Prueba de ciclado de temperatura

20 Las composiciones farmacéuticas, Variedades B y C, se probaron en una prueba de ciclaje de temperatura. Las muestras se ciclaron entre 40 °C y 5 °C en intervalos de 24 horas durante un mes. Después se analizaron las características físicas de las muestras.

No se observaron cambios de la apariencia visual y microscópica. Se pudo observar un fuerte aumento de la viscosidad del ungüento.

2d) Prueba de congelación y descongelación

25 Las composiciones farmacéuticas, Variedades B y C, se probaron en una prueba de congelación y descongelación. Las muestras se almacenaron durante cuatro ciclos completos de congelación-descongelación a -20 °C durante 6 días, seguidos de 1 día a 25 °C/60 % de humedad relativa (RH). Las muestras se sacaron después de 28 días, y se analizaron las características físicas de las muestras. No se observaron cambios de la apariencia visual y microscópica, y no cambió la viscosidad del ungüento.

2e) Prueba en el uso

30 La composición farmacéutica, Variedad B, se probó en una prueba en el uso.

35 La muestra se colocó en tubos de aluminio blancos (10 gramos) con laca protectora interna, sin impresión, con membrana, equipados con una tapa de rosca blanca con punta integrada. Se retiraron aproximadamente 0,1 g del ungüento del tubo de 10 gramos dos veces al día (por la mañana y por la tarde) durante 7 y 14 días laborales. Después de cada retirada del ungüento, los tubos se cerraron herméticamente, y se guardaron a 25 °C hasta la siguiente retirada.

Después de un período en uso de 7 días y de 14 días a 25 °C, el ensayo del compuesto de la fórmula (II) permaneció sin cambios.

3. Dermatitis alérgica por contacto (ACD) en cerdos domésticos:

40 Para la sensibilización, 500 µl de 2,4-dinitrofluorobenceno al 10 % (DNFB, disuelto en sulfóxido de dimetilo (DMSO): acetona: aceite de oliva [1:5:3, v/v/v]) se aplicaron epicutáneamente en volúmenes divididos sobre los costados laterales internos y en la base de ambas orejas, y sobre ambas ingles. Una semana después, se provocaron reacciones de hipersensibilidad cutánea con 15 µl de DNFB al 1 % en 12 - 16 sitios sobre el lomo dorsolateral rasurado. Los sitios de prueba, de un tamaño de 7 cm², se dispusieron craneocaudalmente sobre ambos lados dorsales. Se aplicaron muestras de cincuenta µl de las formulaciones en 2 sitios de prueba cada una, sobre los
45 lados derechos, a las 0,5 y 6 horas después del estímulo en el día 8. Los sitios izquierdos contralaterales se trataron de una manera similar con el vehículo (placebo) solo. Los sitios de prueba se examinaron clínicamente 24 horas después del estímulo, cuando la inflamación llegó a su pico. Los cambios se calificaron sobre una escala de 0 a 4 (Tabla 3-1), permitiendo tener una calificación máxima combinada de 12 por sitio designado.

Tabla 3-1 Calificación de los signos clínicos de los sitios de prueba afectados con ACD

Calificación	Eritema / Intensidad	Eritema / Extensión	Induración
0	ausente	ausente	ausente
1	escasamente visible	pequeñas manchas	escasamente palpable
2	leve	manchas grandes	endurecimiento leve
3	pronunciado	confluyente	endurecimiento pronunciado
4	grave (o decoloración lívida)	enrojecimiento homogéneo del sitio de prueba	endurecimiento pronunciado y elevado del sitio de prueba

Los resultados se resumen en la Tabla 3-2.

Tabla 3-2 Calificación de la inhibición de la ACD clínica por las preparaciones de los compuestos

Preparación	% de inhibición comparándose con los controles tratados con vehículo	Significancia estadística
0,5 % crema + ácido linoleico*	22	p < 0,01
0,5 % crema - ácido linoleico**	13	ns
0,5 % ungüento Var A	16	p < 0,05
1,0 % ungüento Var B	38	p < 0,001
1,0 % en propilenglicol/etanol, 7/3 (v/v)	33	p < 0,01

* 0,5 % de crema + ácido linoleico - componentes: compuesto de fórmula II: 0,50 %, glicerina anhidra: 64,45 %, Miglyol 812 (triglicérido Mikett): 25,00 %, Sedefos 75: 9,00 %, butilhidroxitolueno: 0,05 %, ácido linoleico: 1,00 %.

** 0,5 % de crema - ácido linoleico - componentes: compuesto de fórmula II: 0,50 %, glicerina anhidra: 65,45 %, Miglyol 812 (triglicérido Mikett): 25,00 %, Sedefos 75: 9,00 %, butilhidroxitolueno: 0,05 %.

4. Estudio de penetración/permeabilidad de la piel *in vivo* de la formulación de tipo suspensión en cerdos

- 5 Con el objeto de determinar el flujo (la penetración) del compuesto epicutáneamente aplicado en la dermis en condiciones *in vivo*, se trataron áreas de un tamaño de 4 cm² sobre el lomo dorsolateral de los cerdos con las formulaciones de los compuestos 8, 4, 2, y 1 h antes de la disección. La epidermis se retiró de la piel cortada después de la separación por calor, y se analizaron las muestras perforadas de 6 milímetros de hojas dérmicas de 1 milímetro de espesor a partir de la piel desepidermizada, para determinar las concentraciones de los compuestos.
- 10 Este procedimiento hizo posible hacer determinaciones confiables de los niveles de fármaco en la dermis sin el riesgo de contaminación de los analitos con el fármaco residual no absorbido presente sobre la superficie de la piel o atrapado en el estrato córneo superficial.

Los niveles de fármaco obtenidos en la dermis se listan en la Tabla 4-1.

Tabla 4-1 Niveles de fármaco en la dermis de cerdo después de la aplicación tópica *in vivo*

Tiempo [h]	Ungüento Var B (1,0%)		Ungüento Var A (0,5%)	
	Concentración promedio (µg/g)	SEM (n)	Concentración promedio (µg/g)	SEM (n)
1	0,399	0,102 (8)	0,077	0,025
2	0,496	0,209 (8)	0,216	0,069
4	0,199	0,049 (8)	0,284	0,126
8	0,426	0,177 (8)	0,281	0,062

- 15 Las concentraciones alcanzadas en la piel después de la aplicación del 1 % y del 0,5 % de ungüento durante 1 - 8 horas fueron comparables con los niveles alcanzados en el ensayo de penetración en la piel *in vitro* en la piel entera después de 48 horas. (véase más adelante).

Penetración en el estrato córneo de la piel del cerdo *in vivo*

- 20 La parte lateral de los muslos de cerdos domésticos se trataron tópicamente con ungüento Variedad B (1,0 %) 2 horas y, contralateralmente 0,5 horas antes de la disección de las muestras de piel tratadas. El exceso de material

aplicado se retiró limpiando con una toalla de papel. Se utilizaron cintas D Squame® (de 2,2 centímetros de diámetro, CuDerm) para retirar en serie 40 capas en serie del estrato córneo utilizando un émbolo accionado por presión de aire para obtener una presión uniforme. Los niveles de los compuestos se analizaron y se normalizaron al área de piel desprendida.

- 5 Los niveles de los compuestos en el estrato córneo (la suma de 40 extractos desprendidos con la cinta) sumaron un total de 3,6 µg/m² y 7,5 µg/cm², 0,5 y 2 horas después de la aplicación del ungüento Variedad B (1,0 %), respectivamente.

5. Penetración/permeación en la piel *in vitro* en piel abdominal de cadáver humano

Preparación de la piel

- 10 La piel abdominal de cadáver humano congelada se obtuvo en el West Hungarian Regional Tissue Bank, Győr, Hungría (lote N.º 090620-9 (= lote 1), y 090609-8 (= lote 2), a partir de un donante femenino de 69 años de edad y de uno de 61 años de edad, respectivamente. Antes de iniciar el experimento, la piel se mantuvo a -20 °C durante aproximadamente 4 meses. Las muestras de piel descongeladas se dermatomizaron hasta un grosor de 500 micrómetros con un dermatomo Aesculap (Aesculap AG, Tuttlingen, Alemania), se cortaron para ajustarse en el área de difusión, y se ensamblaron entre las cámaras donadora y receptora de las celdas de difusión Franz (Franz 1975).

Determinación de la integridad de la piel

- 20 La integridad de la piel se determinó mediante la evaluación de la permeación del agua tritiada (³H₂O) a través de la piel; se aplicaron 400 µl de ³H₂O (0,1 MBq/ml) a la superficie de la piel. Después de 30 minutos de equilibrarse, el ³H₂O se retiró de la piel con hisopos de algodón; se muestrearon 2 mililitros de la fase receptora (la composición del fluido receptor se describe más adelante) con el objeto de medir la fracción de ³H₂O que se permeó a través de la piel. La radioactividad en la fase receptora se midió mediante recuento de centelleos de líquido en un Sistema de Centelleo de Líquido 2500 TR (Packard Instr. Co., Meriden, CT, EUA). Para la corrección del apagado, se empleó un método externo estándar. Las curvas de corrección de apagado se establecieron por medio de patrones sellados (Packard Instr.)

- 25 Determinación de la permeación a través de la piel *in vitro* y penetración en la piel

- 30 La piel se utilizó como una membrana para separar las cámaras donadora y receptora de las celdas estáticas manuales Franz (volumen de aproximadamente 7,3 ml, diámetro interno de 16 mm). La cámara receptora se llenó con el fluido receptor (solución acuosa al 0,5 % de Brij 78 [Volpo20]) para estimular las condiciones fisiológicas humanas y la retirada sistémica del fármaco de la piel. El fluido receptor contenía además 100 U/ml de una mezcla de penicilina/estreptomicina al 1 % para prevenir la contaminación microbiológica.

Las áreas de piel efectivas para la difusión y los volúmenes del compartimento receptor estuvieron en el intervalo de 1,78 a 2,14 cm² (promedio de 2,01 cm²), y de 6,98 a 7,54 ml, respectivamente. La temperatura de las celdas se mantuvo constante utilizando un baño de agua circulante a 34 °C ± 1 °C. Se utilizaron constantemente barras de agitación magnética durante todo el experimento para asegurar la uniformidad del receptor.

- 35 Recolección y manejo de las muestras

- 40 Las formulaciones a-c (Tabla 5) en cantidades de 243 a 305 mg, y 0.300 ml de la formulación d, se aplicaron como una sola dosis sobre las muestras de piel montadas sobre las celdas de difusión Franz (correspondientes al tiempo de muestreo = 0 horas, de 3 a 4 celdas por formulación). Las formulaciones se dejaron sobre la piel durante 48 horas. Para evitar la evaporación y el resecamiento de las formulaciones, los compartimentos donadores de las celdas Franz se semi-obstruyeron con Parafilm (Parafilm® M) con orificios. Para la determinación del principio activo que se permeaba a través de la piel, se recolectaron alícuotas de 200 µl del fluido receptor a partir del compartimento receptor a las 4, 7, 20, 25.5, 28, 31, 44, y 48 h después de la aplicación. El volumen tomado a partir del compartimento receptor fue reemplazado cada vez con el mismo volumen de fluido receptor fresco con el objeto de mantener constante el volumen de fluido receptor total durante todo el período del ensayo.

- 45 Al final del período de tratamiento (48 horas después de la aplicación), se retiró cuidadosamente la formulación residual sobre la superficie de cada muestra de piel con un aplicador de hisopo de algodón, y el área de la aplicación se lavó con un algodón que contenía agua, y se secó suavemente con nuevos aplicadores de algodón. El procedimiento se repitió tres veces. Entonces se separó el estrato córneo de la piel mediante 21 desprendimientos con cinta utilizando una cinta adhesiva comercial (Scotch® 550, 3M). El primer desprendimiento se desechó con el objeto de evitar la contaminación potencial a partir de la formulación, y los 20 desprendimientos restantes se colocaron en frascos (los desprendimientos números 2-6, 7-11, 12-16, 17-21 se pusieron juntos). Se tomaron biopsias del área tratada de la piel desprendida con una perforadora de 1,2 cm de diámetro, y se pesaron. Los

fluidos receptores, los desprendimientos con cinta, y las pieles desprendidas se congelaron y se mantuvieron a -20 °C hasta el análisis. La concentración del depsipéptido cíclico de la fórmula (II) en las muestras se determinó mediante un análisis de LC-MS/MS validado; el límite inferior de la cuantificación fue de 0,5 ng/ml (fluido receptor y desprendimientos) o de 5 ng/g (muestras de piel).

5

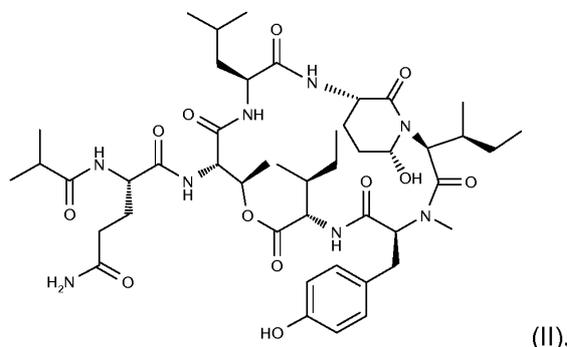
Tabla 5 – Resultados (promedio ± SD [intervalo], n = 1 - 4)

Formulación/ depsipéptido cíclico de la fórmula (II)	Ungüento Var D (0,1%)	Ungüento Var A (0,5%)	Ungüento Var B (1,0%)	1% en propilenglicol / etanol 7/3 (vol/vol)
Concentración en el estrato córneo: 2-21 desprendimientos (ng/cm ²)	3270 [2730-3810]	5330 ± 3730 [2090-10600]	4920 ± 3180 [1250-6680]	50,3 ± 62,1 [0,00-120]
Concentración en la piel después de 48 horas (ng/cm ²)	2,17 ± 3,68 [0,187-7,69] 0,330 ± 0,013 ^a	11,4 ± 15,1 [1,02-33,7] 3,90 ± 0,259 ^a	20,8 ± 32,4 [0,479-68,5] 4,91 ± 0,749 ^a	185 ± 196 [1,32-391]
Concentración en la piel después de 48 horas (ng/g)	48,1 ± 83,3 [5,08-173] 6,40 ± 0,144 ^a	204 ± 300 [16,9-652] 54,7 ± 3,36 ^a	370 ± 606 [9,63-1270] 70,1 ± 10,3 ^a	3520 ± 3620 [39,4-7260]
Flujo [intervalo] (ng/cm ² /h)	0,825 ± 1,65 [0,00-3,30] 0,00 ± 0,00 ^a	0,970 ± 1,94 [0,00-3,88] 0,00 ± 0,00 ^a	4,63 ± 9,26 [0,00-18,5] 0,00 ± 0,00 ^a	25,0 ± 26,0 [0,00-51,8]
Tiempo de reposo (h)	0,422 NC ^a	15,4 NC ^a	13,2 NC ^a	17,9

^a valor más alto (valor extremo) excluido, SD calculada para n>2

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica que comprende un depsipéptido cíclico de fórmula (II)



una matriz hidrófoba y miristato de isopropilo como un agente de consistencia.

- 5 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de un ungüento hidrófobo.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 a 2, en la que la matriz hidrófoba incluye uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en parafinas, aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos, ceras, perfluorocarburos, semi-perfluorocarburos y polisiloxanos líquidos.
- 10 4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la matriz hidrófoba incluye al menos dos tipos de hidrocarburos seleccionados de aceite mineral, vaselina y cera microcristalina.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende además uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en antioxidantes, agentes gelificantes, agentes de ajuste del pH / tampones, potenciadores de la penetración, conservantes, (co-)disolventes y estabilizantes.
- 15 6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende además uno o más potenciadores de la penetración.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el depsipéptido cíclico de fórmula (II) está presente en una cantidad entre el 0,1 - 5 % en peso de la composición total, el agente de consistencia está presente en una cantidad entre el 2,5 - 20 % en peso de la composición total y la matriz hidrófoba contiene hasta el 66 % en peso de aceite mineral, hasta el 98 % en peso de vaselina, hasta el 25 % en peso de cera microcristalina.
- 20 8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o hiperproliferativas y pruríticas de la piel tales como acné, dermatitis atópica, psoriasis, psoriasis pustular, rosácea, queloides, cicatrices hipertróficas, síndrome de Netherton u otras dermatosis pruríticas, tales como prurigo nodularis, picor no especificado de los ancianos, así como otras enfermedades con disfunción de la barrera epitelial tales como piel envejecida.
- 25 9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o hiperproliferativas y pruríticas de la piel tales como dermatitis atópica, psoriasis, psoriasis pustular, rosácea, queloides, cicatrices hipertróficas, acné, síndrome de Netherton u otras dermatosis pruríticas, tales como prurigo nodularis, picor no especificado de los ancianos, así como otras enfermedades con disfunción de la barrera epitelial tales como piel envejecida.
- 30