

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 469**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2014 PCT/KR2014/007525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15064898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2014 E 14858248 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 3064197**

54 Título: **Composición farmacéutica antiinflamatoria tópica con formulación en crema de zileuton**

30 Prioridad:

30.10.2013 KR 20130130165

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

02.11.2018

73 Titular/es:

QURIENT CO. LTD. (100.0%)
Sampyeong-dong 16 Daewangpangyo-ro
712beon-gil Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 463-400, KR

72 Inventor/es:

NAM, KI YEAN;
KIM, JEONG JUN;
OH, SOO HYUN;
LEE, SAE YEON y
AHN, JI YE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 688 469 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica antiinflamatoria tópica con formulación en crema de zileutón.

Campo

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica tópica con formulación en crema de zileutón para el tratamiento de enfermedades cutáneas provocadas por leucotrieno.

Antecedentes

El leucotrieno es un metabolito del ácido araquidónico, y es muy conocido como un factor inflamatorio que está profundamente implicado en la provocación de inflamación, edema y secreción de moco y similares. Un inhibidor del leucotrieno muy conocido desarrollado hasta ahora es el zileutón ((±)-1-(1-(benzo[b]tiofen-2-il)etil)-1-hidroxiurea).

- 10 El zileutón es una mezcla de estereoisómeros: (R)-1-(1-(benzo[b]tiopen-2-il)etil)-1-hidroxiurea y (S)-1-(1-(benzo[b]tiofen-2-il)etil)-1-hidroxiurea. Ha sido aprobado como un fármaco oral para el tratamiento del asma, y se sabe que se puede administrar dos veces al día. Los ensayos clínicos han mostrado que el zileutón exhibe un efecto farmacéutico antiinflamatorio eficaz contra la reacción inflamatoria del asma.

- 15 Los ensayos clínicos han revelado que la administración oral de zileutón alivia los síntomas de la dermatitis atópica. Sin embargo, el zileutón no se está usando ampliamente a pesar de sus excelentes efectos antiinflamatorios debido a la toxicidad del compuesto.

El zileutón tiene una hepatotoxicidad significativa y, así, una administración oral de zileutón debe estar acompañada por un control de las funciones hepáticas del paciente.

Compendio

- 20 Por lo tanto, un propósito de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica tópica con una formulación en crema, capaz de aplicar zileutón tópicamente a lesiones cutáneas de enfermedades provocadas por reacciones inflamatorias cutáneas tópicas tales como dermatitis atópica, acné, diversos tipos de urticaria, psoriasis, eccema, enfermedades cutáneas ampollas tales como penfigoide ampolloso, conjuntivopatías, síndrome de Sjogren-Larsson, mastocitosis y similares, maximizar los efectos terapéuticos del zileutón mientras se minimiza la absorción a todo el cuerpo del paciente de modo que se minimice la toxicidad del compuesto.

Además, otro propósito de la presente invención es proporcionar un método para preparar una composición farmacéutica tópica con formulación en crema de zileutón.

- 30 A fin de alcanzar los propósitos, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica de tipo crema que comprende zileutón de 0,05 a 2% en peso como un ingrediente farmacéutico activo; agua de 30 a 34% en peso; vaselina blanca de 36 a 40% en peso; cera blanca de 4 a 8% en peso; propilenglicol de 16 a 22% en peso; Phospholipon 90H de 2 a 6% en peso; y conservante de 0,005 a 0,04% en peso.

La composición puede comprender zileutón de 0,1 a 1% en peso; agua de 31 a 33% en peso; vaselina blanca de 37 a 39% en peso; cera blanca de 5 a 7% en peso; propilenglicol de 18 a 20% en peso; Phospholipon 90H de 3 a 5% en peso; y conservante de 0,01 a 0,03% en peso.

- 35 La composición se puede usar para aliviar o tratar dermatitis atópica, acné, diversos tipos de urticaria, psoriasis, eccema, enfermedades cutáneas ampollas tales como penfigoide ampolloso, conjuntivopatías, síndrome de Sjogren-Larsson, acné en lesiones cutáneas de la mastocitosis y similares.

La composición puede ser para la aplicación tópica a piel humana y el zileutón puede ser zileutón racémico.

- 40 Otra realización de la presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica antiinflamatoria tópica de tipo crema, que incluyen mezclar zileutón de 0,05 a 2% en peso como un ingrediente farmacéutico activo, agua de 30 a 34% en peso; vaselina blanca de 36 a 40% en peso; cera blanca de 4 a 8% en peso; propilenglicol de 16 a 22% en peso; Phospholipon 90H de 2 a 6% en peso; y conservante de 0,005 a 0,04% en peso bajo una condición de mezclado de una temperatura de 30 a 80°C y 600 a 1.200 rpm, durante de 10 a 60 minutos.

- 45 Los métodos pueden incluir además enfriar los ingredientes activos mezclados a una temperatura de 20 y 30°C mientras se agita a 600 rpm o menos.

En el método, el zileutón puede ser zileutón racémico.

- 50 Como se menciona anteriormente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica de tipo crema que comprende zileutón como un ingrediente farmacéutico activo y exhibe efectos de tratamiento de enfermedades provocadas por reacciones inflamatorias cutáneas tópicas tales como dermatitis atópica, acné,

diversos tipos de urticaria, psoriasis, eccema, enfermedades cutáneas ampollasas tales como penfigoide ampolloso, conjuntivopatías, síndrome de Sjogren-Larsson, lesiones cutáneas de la mastocitosis, y similares.

- 5 Por otra parte, la composición farmacéutica de tipo crema según la presente invención tiene un perfil farmacocinético que permite que el zileutón, que es un inhibidor de leucotrieno, sea absorbido en la piel eficazmente pero minimizando la cantidad de absorción en todo el cuerpo del paciente y una estabilidad fisicoquímica.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un diagrama esquemático que ilustra resultados de una prueba efectuada para verificar los efectos médicos de la composición farmacéutica según la presente invención al aplicar la misma en un modelo de ratones atópicos;

- 10 la FIG. 2 es una gráfica que muestra los grosores de una oreja de ratón medidos después de aplicar tópicamente la composición farmacéutica según la presente invención en un modelo de ratones atópicos; y

las FIG. 3 y 4 muestran resultados de investigación del perfil farmacocinético de la composición farmacéutica según la presente invención en un cerdo enano.

Descripción detallada

- 15 A fin de proporcionar una formulación tópica de tipo crema que comprende zileutón como un ingrediente farmacéutico activo, que exhiba efectos de tratamiento eficaces para dermatitis atópica y acné y similares, los inventores de la presente invención buscaron ingredientes que se pudieran aplicar con zileutón entre los ingredientes que se usan en las formulaciones de tipo crema, y buscaron la relación de cantidades de los ingredientes para preparar una formulación en crema que los comprenda, y a continuación definieron la
- 20 concentración óptima del zileutón y las condiciones de estabilización para conseguir estabilidad fisicoquímica, y de ese modo completaron la presente invención.

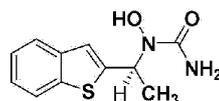
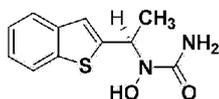
- Por lo tanto, se proporciona una composición farmacéutica tópica de tipo crema que comprende zileutón de 0,05 a 2% en peso como un ingrediente farmacéutico activo; agua de 30 a 34% en peso; vaselina blanca de 36 a 40% en peso; cera blanca de 4 a 8% en peso; propilenglicol de 16 a 22% en peso; Phospholipon 90H de 2 a 6% en peso; y
- 25 conservante de 0,005 a 0,04% en peso.

Más específicamente, la composición farmacéutica de tipo crema según la presente invención puede comprender zileutón de 0,1 a 1% en peso; agua de 31 a 33% en peso; vaselina blanca de 37 a 39% en peso; cera blanca de 5 a 7% en peso; propilenglicol de 18 a 20% en peso; Phospholipon 90H de 3 a 5% en peso; y conservante de 0,01 a 0,03% en peso.

- 30 Lo más específicamente, la composición farmacéutica tópica de tipo crema puede consistir en zileutón de 0,1 a 1% en peso; agua de 32% en peso; vaselina blanca de 38% en peso; cera blanca de 6% en peso; propilenglicol de 18 a 20% en peso; Phospholipon 90H de 4% en peso; y conservante de 0,02% en peso.

- En la presente memoria, el zileutón es una mezcla de estereoisómeros: (R)-1-(1-(benzo[b]tiopen-2-il)etil)-1-hidroxiurea y (S)-1-(1-(benzo[b]tiofen-2-il)etil)-1-hidroxiurea, en forma de polvo blanco, y puede ser zileutón
- 35 racémico. Esto es, la presente invención proporciona una composición de tipo crema optimizada para zileutón racémico como un ingrediente farmacéutico activo.

[Fórmula química 1]



- 40 El zileutón se puede sintetizar químicamente, o está disponible comercialmente (Cornerstone Therapeutics Inc., nombre del producto: ZYFLO, ZYFLO CR, etc.)

La vaselina blanca, la cera blanca, el propilenglicol y el Phospholipon 90H que se van a usar en la composición farmacéutica de la presente invención están disponibles comercialmente.

Como el conservante, se puede usar, pero sin limitación, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno, 2-fenoxietanol, ácido 4-hidroxibenzoico y similares. El conservante también está disponible comercialmente.

5 La composición farmacéutica según la presente invención se caracteriza por retener su estabilidad física y química durante 4 semanas bajo la condición de temperatura de 25 a 40°C.

10 Según una realización de la presente invención, el efecto médico de la composición farmacéutica tópica de tipo crema se ha verificado en una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado en ratón inducida por DNFB. El artículo de prueba se aplicó a la piel de un ratón 3 veces al día, y a continuación se midió el efecto médico. Por otra parte, una cantidad en exceso del zileutón se inyectó usando un vehículo de prueba no optimizado, acetona. Los resultados de la prueba mostraban que un incremento del grosor de la oreja del ratón provocado por inflamación y edema en el modelo de ratón administrado con la composición farmacéutica de tipo crema de la presente invención se inhibía eficazmente, probando que la composición tiene una función antiinflamatoria eficaz.

15 A fin de determinar si se incluye o no un efecto médico provocado por la absorción en todo el cuerpo, se evaluaron el patrón de la absorción en la piel y de absorción corporal. Para este propósito, se examinó una farmacocinética cutánea a partir de un cerdo enano que tenía la estructura cutánea más similar a un ser humano. Los resultados de la prueba mostraban patrones de absorción cutánea eficaces, pero no mostraban un patrón de exposición sistémica. Esto es, se identificó que una composición farmacéutica tópica de tipo crema según la presente invención induce eficazmente la absorción cutánea y minimiza la absorción corporal, probando que la composición según la presente invención es una formulación adecuada para la administración a piel humana.

20 Por lo tanto, una composición farmacéutica tópica de tipo crema según la presente invención exhibe un efecto antiinflamatorio al inhibir la formación de leucotrieno, y así es eficaz para aliviar o tratar enfermedades provocadas por una reacción inflamatoria cutánea tópica tal como dermatitis atópica, acné, diversos tipos de urticaria, psoriasis, eccema, enfermedades cutáneas ampollas tales como penfigoide ampolloso, conjuntivopatías, síndrome de Sjogren-Larsson, lesiones cutáneas de la mastocitosis, y similares.

25 El acné puede ser un acné inflamatorio seleccionado de un grupo que consiste en acné papuloso, acné pustuloso, acné papulopustuloso y acné inflamatorio grave.

La composición farmacéutica de tipo crema puede ser para aplicación tópica a piel humana. Más específicamente, se puede aplicar tópicamente de una a cuatro veces al día.

30 La presente invención también se refiere a un método de preparación para una composición farmacéutica tópica de tipo crema, incluyendo el método mezclar zileutón de 0,05 a 2% en peso como un ingrediente farmacéutico activo; agua de 30 a 34% en peso; vaselina blanca de 36 a 40% en peso; cera blanca de 4 a 8% en peso; propilenglicol de 16 a 22% en peso; Phospholipon 90H de 2 a 6% en peso; y conservante de 0,005 a 0,04% en peso bajo una condición de mezclado de una temperatura de 30 y 80°C y 600 a 1.200 rpm, durante de 10 a 60 minutos.

35 Más específicamente, el método de preparación para una composición farmacéutica tópica de tipo crema puede incluir mezclar zileutón de 0,1 a 1% en peso; agua de 31 a 33% en peso; vaselina blanca de 37 a 39% en peso; cera blanca de 5 a 7% en peso; propilenglicol de 18 a 20% en peso; Phospholipon 90H de 3 a 5% en peso; y conservante de 0,01 a 0,03% en peso.

40 Lo más específicamente, el método de preparación para una composición farmacéutica tópica de tipo crema puede incluir mezclar zileutón de 0,1 a 1% en peso; agua de 32% en peso; vaselina blanca de 38% en peso; cera blanca de 6% en peso; propilenglicol de 18 a 20% en peso; Phospholipon 90H de 4% en peso; y conservante de 0,02% en peso.

El método de preparación para una composición farmacéutica tópica de tipo crema puede incluir además enfriar los ingredientes activos mezclados bajo la condición de una temperatura de 20 y 30°C mientras se agita a 600 rpm o menos.

45 La composición farmacéutica tópica de tipo crema preparada a través del susodicho método puede retener su estabilidad durante 4 semanas a una temperatura de 25 a 40 °C, y así puede ser adecuada para la aplicación tópica.

En lo sucesivo en la presente memoria, se explicarán ejemplos de una composición farmacéutica tópica de tipo crema de la presente invención. Sin embargo, los ejemplos solo están destinados a ilustrar, pero no a limitar el alcance de la presente invención a los mismos.

50

Ejemplos

<Ejemplo> Preparación de composición de tipo crema de zileutón

1. Prueba de exploración para la idoneidad de la composición de tipo crema

5 Se exploró la idoneidad de componentes generalmente usados en una formulación de crema con respecto al zileutón, antes de preparar una formulación en crema de zileutón. Para este propósito, se disolvieron 5 mg de zileutón (nombre del producto: Q301) en 5 mg de excipiente, y a continuación se observaron los cambios de % de SRT (sustancias relacionadas totales) durante hasta 4 semanas bajo una condición de 50°C. Esto es, se probó la estabilidad del excipiente a 50°C.

10 Como resultado, según se ilustra en la Tabla 1 mostrada posteriormente, se encontró que el alcohol estearílico, el Phospholipon 90H, la cera blanca, el dióxido de titanio, la HPMC F4M, el carbómero (Carbopol 940), el estearato de propilenglicol y el almidón-octenilsuccinato de aluminio eran adecuados, mientras que se encontró que el éter cetearílico 20 era inadecuado.

[Tabla 1]

Nº	Excipiente	Relación API:Excipiente	Día 0			2 semanas, 50°C			4 semanas, 50°C		
			Apariencia	Recuperación %	SRT %	Apariencia	Recuperación %	SRT %	Apariencia	Recuperación %	SRT %
1	Zileutón (Q301)	API	-	-	2,378	Polvo blanco	101,47	3,311	Polvo blanco	99,12	2,711
							101,30	3,006		98,23	2,493
2	Alcohol estearílico	1:1	Polvo blanco	98,71	3,311	Polvo blanco	101,69	2,935	Polvo blanco	102,91	2,512
							101,28	2,796		98,77	2,567
3	Éter cetearílico 20	1:1	Polvo blanco	100,34	2,394	Polvo blanco	99,99	3,445	Semisólido blanco	97,59	3,632
							100,36	3,365		96,39	3,549
4	Phospholipon 90H	1:1	Polvo blanco	100,61	2,400	Polvo blanco	101,50	2,820	Polvo blanco	97,26	2,557
							102,21	2,846		103,30	2,429
5	Cera blanca	1:1	Polvo blanco	99,46	2,372	Polvo blanco	100,70	2,863	Polvo blanco	98,77	2,459
							102,20	2,843		97,31	2,381
6	Dióxido de titanio	1:1	Polvo blanco	100,59	2,344	Polvo blanco	102,55	2,803	Polvo blanco	99,14	2,507
							102,86	2,839		99,17	2,504
7	Hipromelosa (HPMC)	1:1	Polvo blanco	103,72	2,610	Polvo blanco	102,67	2,864	Polvo blanco	98,86	2,555
							102,97	2,949		100,86	2,580
8	Carbómero	1:1	Polvo blanco	99,34	3,326	Polvo blanco	102,45	2,385	Polvo blanco	99,63	2,330
							103,39	3,067		97,65	2,403

15 En la prueba de estabilidad en solución, se exploró la idoneidad con disolventes para solubilizar zileutón (etanol, PEG400, propilenglicol, hexilenglicol, Capryol 90, alcohol bencílico, agua). Con este propósito, se disolvieron 10 mg de zileutón en un vehículo de 2 ml, y a continuación se observaron los cambios de % de SRT en condiciones de 25°C, 40°C y 70°C, respectivamente.

ES 2 688 469 T3

Como resultado, según se ilustra en las Tablas 2 y 3 posteriores, la mayoría de los disolventes eran adecuados para zileutón bajo la condición de 25°C, pero eran inestables bajo la condición de 40°C o 70°C. La Tabla 2 muestra el resultado de la prueba de estabilidad de la solución a 25°C, y la Tabla 3 muestra el resultado de la prueba de estabilidad de la solución a 40°C o 70°C.

5 [Tabla 2]

Disolventes	Temperatura	SRT (%)				Grado de incremento de SRT %
		Día 0	Día 1	Día 3	Día 8	
Etanol	25 °C	1,255	1,014	1,951	2,137	0,882
Polietilenglicol (PEG-400)	25 °C	1,427	1,491	2,897	4,065	2,638
Propilenglicol	25 °C	1,457	1,624	1,478	2,132	0,675
Hexilenglicol	25 °C	1,505	1,448	1,583	1,980	0,475
Capryol 90	25 °C	1,623	1,444	1,478	2,201	0,578
Alcohol bencílico	25 °C	1,642	0,869	1,806	2,023	0,381
Agua	25 °C	1,424	1,879	1,816	1,965	0,541

[Tabla 3]

Disolventes	Temperatura	SRT (%)				Grado de incremento de SRT %
		Día 0	Día 1	Día 3	Día 8	
Etanol	40 °C	1,255	1,778	2,375	4,704	3,449
Polietilenglicol (PEG-400)	70 °C	1,427	43,725	94,366	97,142	95,715
Propilenglicol	70 °C	1,457	26,382	82,228	96,325	94,868
Hexilenglicol	70 °C	1,505	8,061	29,999	60,352	58,847
Capryol 90	70 °C	1,623	10,312	39,603	76,445	74,822
Alcohol bencílico	70 °C	1,642	11,350	20,397	24,250	22,608
Agua	70 °C	1,424	35,171	80,268	91,994	90,570

10

2. Prueba de optimización de las composiciones

Se combinaron los componentes determinados como adecuados en la susodicha prueba de exploración de la idoneidad, y se exploraron las relaciones de cantidades de disolventes e ingredientes estables bajo una condición de aceleración (30°C, 40°C).

5 Con este propósito, se mezclaron los ingredientes distintos a disolventes tales como propilenglicol y agua y similares bajo 70°C según las relaciones de cantidades divulgadas en la Tabla 4, y a continuación se añadieron y se mezclaron los disolventes restantes mientras se agitaba durante 30 minutos bajo una condición de 70°C y 800 rpm o menos. La composición mezclada se agitó a 100 rpm o menos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Esto es, la Tabla 4 posterior muestra los resultados de la prueba que se refiere a relaciones de ingredientes optimizadas.

10 [Tabla 4]

Ingredientes (%)	022-1	022-4	023-5	023-7	029-10	028-1	028-2	028-5	028-6	028-7	029-12	029-14
Zileutón (Q301)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Agua	-	-	-	57	16	-	-	10~31				
Vaselina blanca	43	38~48		24	20	43	38	18~31				
Cera blanca	6	6	6	6	5	7	7	5~9				
Propilenglicol (PG)	24	32~42		10	55	47	52	25~55				
Alcohol estearílico	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estearato de propilenglicol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phospholipon 90H	-	3	3	3	4	3	3	4	4	4	4	4
Etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10,5	10,5
Almidón-octenilsuccinato de aluminio	11	11	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Apariencia	Crema poco seca	Crema	Crema	Líquido	Pomada	Crema oleosa	Crema muy oleosa	Crema	Crema	Crema	Crema	Crema
Solubilidad aproximada (%)	-	-	-	-	<1,3 %	<3%	-	<0,1 %	<0,3 %	<0,7 %	<2,3 %	<2,5 %

15 Según se muestra en la Tabla 4, se encontró que las relaciones de composición de 022-4, 023-5, 028-5, 028-6, 028-7, 029-12 y 029-14 proporcionan una formulación de tipo crema adecuada. A partir del susodicho resultado, se confirmó que las relaciones de cantidades de agua, vaselina blanca, cera blanca y propilenglicol tienen una significación crítica en los susodichos intervalos.

3. Prueba de optimización del método de procesamiento de crema

20 Se exploró una condición que satisface la estabilidad física y química con una concentración de fármaco elegida (1%) basándose en las relaciones de cantidades descubiertas en la prueba de optimización de la composición. Con este propósito, los ingredientes distintos a los disolventes tales como propilenglicol y agua se mezclaron según las relaciones de cantidades divulgadas en la Tabla 5 bajo 70°C, y a continuación los disolventes restantes se mezclaron a 70°C y 800 rpm o menos. La composición en crema mezclada se agitó a o menos de 100 rpm y se enfrió hasta temperatura ambiente.

Las estabildades físicas se midieron al comprobar a simple vista si se producía o no separación de fases después de dejar una muestra durante un cierto período a una condición de 25°C, 30°C o 40°C. Esta es una prueba para descubrir un método de procesamiento optimizado para obtener una formulación en crema.

[Tabla 5]

5

Ingredientes (%)	030-1	030-2	030-3	030-4	032-4	033-1	033-2	033-3	033-4	033-5	033-6	033-7
Zileutón (Q301)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Agua	10~12								17~21			
Vaselina blanca	18~20								17~21			
Cera blanca	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Propilenglicol (PG)	51	51	53	55	55	51	54	51	48	52	54	56
Phospholipon 90H	4	4	4	4	4	5	5	4	4	4	4	4
Etanol	4,5~9								-	-	-	-
Tiempo de agitación (min.)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Conformación	Crema											
Solubilidad aproximada (%)	<2,1%	<1,8%	<2,7%	<2,7%	<2,3%	<2,1%	<2,1%	<2,1%	<1,3%	<1,5%	<1,7%	<2,1%
Estabilidad física a 25°C	Mala	Buena	Buena	Buena	Buena							

Según se divulga en la Tabla 5, se encontró que las condiciones de formulación de 033-4, 033-5, 033-6 y 033-7 proporcionan una excelente estabilidad física a 25°C de modo que se disuelve 1% de ingrediente farmacéutico activo o más. Por otra parte, las susodichas formulaciones en crema no comprenden etanol, y esto se debe a que el etanol deteriora la estabilidad física.

10 Posteriormente, como una prueba para optimizar el método de procesamiento para una formulación de tipo crema, a fin de averiguar si el tiempo de agitación afecta a la conformación de la crema, se aplicaron tiempos de agitación de 5 minutos, 30 minutos y 60 minutos y a continuación se observó. Como resultado, según se ilustra en la Tabla 6 posteriormente, el tiempo de agitación de 30 minutos se confirmó como la condición optimizada.

[Tabla 6]

Ingredientes (%)	031-1	062-1	037-1
Zileutón(Q301)	-	-	-
Agua	10~26		
Vaselina blanca	17~29		
Cera blanca	6	6	6
Propilenglicol (PG)	35~56		
Phospholipon 90H	4	4	4
Etanol	6,5	-	-
Suma total de ingredientes	100	100	100
Tiempo de agitación (min.)	5	30	60
Apariencia	Líquido cremoso	Crema	Crema
Solubilidad aproximada (%)	-	0,3%	<1,3%
Estabilidad física a 30°C		Buena	

4. Prueba de optimización de disolvente

5 Se determinó que usar una cantidad excesiva de propilenglicol para ajustar hasta 1% de concentración de fármaco tiene un efecto negativo sobre la estabilidad física de la composición, y así se buscó una relación de composición de alta estabilidad con una concentración de fármaco inferior.

10 En un caso de incremento de una escala de una muestra, las formulaciones en crema 036-1 y 040-1 mostraban baja estabilidad física pero alta estabilidad química. Por lo tanto, a fin de mejorar la estabilidad física de la composición después de incrementar la escala de la muestra, se preparó una formulación de tipo crema con una cantidad de carga de fármacos reducida. Con este propósito, se seleccionó la formulación 062-1 y, basándose en esta composición de tipo crema, la cantidad de carga de fármaco se elevó hasta 1%, y a continuación se exploró un disolvente capaz de obtener estabilidad química mientras se retiene estabilidad física.

15 La susodicha prueba de exploración se efectuó al mezclar ingredientes distintos a los disolventes tales como propilenglicol, agua y similares a 70°C según la relación de composición divulgada en la Tabla 7 posterior, y a continuación mezclar los restantes disolventes según la relación de composición de la Tabla 7 bajo una condición de agitación de 800 rpm o menos durante 30 minutos a 70°C. La composición mezclada se agitó a o menos de 100 rpm y se enfrió hasta temperatura ambiente.

La estabilidad química se evaluó al medir los cambios en el % de SRT a través de análisis por LC después de dejar una muestra durante un cierto período bajo una temperatura de 25°C o 40°C.

20

[Tabla 7]

Ingredientes (%)	N-metilpirrolidona (NMP)			Capryol 90			Alcohol bencílico			
	064-1	066-1	067-1	078-2	080-1	080-2	073-4	073-5	073-6	073-7
Zileutón (Q301)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Agua	24~26			20~24			37~41			
Vaselina blanca	29~33			29~33			38~42			
Cera blanca	6	6	6	12~24			6			
Propilenglicol (PG)	24	24	24	-	-	-	-	-	-	-
Alcohol estearílico	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-
Estearato de propilenglicol	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-
Phospholipon 90H	4	4	4	4	4	4	-	-	4	4
Etanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Almidón-octenilsuccinato de aluminio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N-metilpirrolidona (NMP)	10	10	8	-	-	-	-	-	-	-
Alcohol bencílico	-	-	-	-	-	-	14	14	10	10
Capryol 90	-	-	-	28	28	28	-	-	-	-
Dimetilsulfóxido	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tiempo de agitación (min.)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Apariencia	Líquida	Líquida	Crema	Crema	Crema	Crema	Crema	Crema	Crema	Crema
Solubilidad aproximada (%)	1%	1%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%				
Estabilidad física a 30°C			Mala							
Estabilidad física a 40°C				Mala	Mala	Mala	Mala	Mala	Mala	Mala

Según se ilustra en la Tabla 7, el NMP y el alcohol bencílico se exploraron como disolventes, pero ambos mostraban mala estabilidad física con separación de fases. Por otra parte, Capryol 90 se exploró como un disolvente, pero todos mostraban mala estabilidad física debido a la separación de fases.

5

Por consiguiente, el método de procesamiento se cambió de la condición 062-1, y una cantidad de carga de fármaco se incrementó hasta 1%, y de ese modo se descubrió una composición de tipo crema que satisface tanto la concentración de fármaco buscada como la estabilidad física. Sin embargo, en cuanto a la estabilidad química, se observó un cambio significativo del % de SRT después de 3 semanas bajo una condición de temperatura de 40°C.

Por otra parte, según se ilustra en la Tabla 8 posterior, se efectuó una prueba para determinar un intervalo de cantidades crítico después de seleccionar un excipiente y una relación de composición aproximada que puedan satisfacer los criterios como una crema tópica.

[Tabla 8]

5

Ingredientes (%)	Criterios	079-1	083-1
Zileutón (Q301)	-	-	-
Agua	30~40	32	32
Vaselina blanca	36~40	33	38
Cera blanca	4~8	6	6
Propilenglicol(PG)	16~22	25	19
Phospholipon 90H	2~6	4	4
Apariencia	Crema	Crema	Crema
Estabilidad física durante 4 semanas bajo 40°C	Estable	Separación de fases observada en la 4ª semana	Estable

Según se muestra en la Tabla 8, se observó que en el caso de una formulación en la que se usaba un excipiente en una cantidad fuera del intervalo de cantidades crítico, la estabilidad física se deterioraba. Esto es, como en la formulación 079-1 de la Tabla 8, cuando la relación de cantidades de vaselina blanca y propilenglicol es 33 y 25, respectivamente, esto es fuera del intervalo de cantidades crítico, se observaba a simple vista que la estabilidad física se deterioraba debido a la separación de la fase oleosa y la fase acuosa que empezaba a partir de la 4ª semana.

10

La Tabla 9 posterior muestra posibles formulaciones según el resultado de la prueba.

[Tabla 9]

Ingredientes (%)	Posibles formulaciones	
	081-1	081-2
Zileutón (Q301)	1	1
Agua	32	26
Vaselina blanca	32	29
Cera blanca	6	6
Propilenglicol (PG)	25	34
Phospholipon 90H	4	4
Suma total de ingredientes	100	100
Tiempo de agitación (min.)	30	30
Apariencia	Crema	Crema
Solubilidad aproximada (%)	1%	1%
Estabilidad física a 40°C	Buena	Buena
Estabilidad química a 40°C (% de SRT)	6,65% de cambios durante 3 semanas	9,79% de cambios durante 3 semanas

5 Según se muestra en la Tabla 9, las formulaciones 081-1 y 081-2 satisfacían las condiciones requeridas para el desarrollo hasta una fase clínica 2. Además, a fin de desarrollar la formulación final, se efectuó adicionalmente un experimento para desarrollar una relación de composición y un método de procesamiento nuevos mientras se medía la estabilidad química bajo una condición de aceleración a 30°C de 062-1.

10 Según esto, según se muestra en la Tabla 10 posterior, la cantidad de propilenglicol se optimizó, y se añadió propilenparabeno como un conservante. Como resultado, las formulaciones en crema 089-1 y 089-2 de las relaciones de composición de la Tabla 10 satisfacían las estabilidades química/física bajo una condición de aceleración de 30°C.

[Tabla 10]

Ingredientes	089-1 (% en peso)	089-2 (% en peso)
Q301 (zileutón)	0,1	1
Agua	32	32
Vaselina blanca	38	38
Cera blanca	6	6
Propilenglicol	19,88	18,98
Phospholipon 90H	4	4
Conservante (propilparabeno)	0,02	0,02
Suma total de ingredientes	100	100
Tiempo de agitación (min.)	30	30
Apariencia	Crema	Crema
Estabilidad física	Buena durante 4 semanas	Buena durante 4 semanas
Estabilidad química (SRT %)	1,4% de cambios durante 4 semanas a 30°C	1,4% de cambios durante 4 semanas a 30°C

Por otra parte, se confirmó que las formulaciones en crema de los ejemplos comparativos que tenían las relaciones de composición de la Tabla 11 posterior no exhibían buenas estabilidades química/física bajo una condición de aceleración de 30°C en el intervalo de concentración de fármaco buscado que puede proporcionar una actividad farmacéutica eficaz.

5

[Tabla 11]

Ingredientes	058-1 (% en peso)	059-1 (% en peso)
Q301 (zileutón)	0,7	0,7
Agua	24	22
Vaselina blanca	25	27
Cera blanca	3	3
Propilenglicol	46	46
Phospholipon 90H	1	1
Conservante (propilparabeno)	0,02	0,02
Tiempo de agitación (min.)	30	30
Apariencia	Crema	Crema
Estabilidad física	Separación de fases observada a 30°C	Separación de fases observada a 30°C

<Experimento 1> Evidencia de investigación conceptual usando la formulación 089

- 5 Se efectuó una prueba in vivo para identificar si la formulación 089 del ejemplo anterior muestra o no efectos médicos cuando se administra a piel en un modelo animal de dermatitis atópica en ratones. Con este propósito, ratones BALB/c se dividieron en 4 grupos, que consistía cada uno en 10 ratones. Los grupos se dividieron en un vehículo (acetona), un grupo de control positivo (0,05 mg de dexametasona/oreja) y grupos de zileutón. Y los grupos de zileutón se dividieron en casos en los que se usaban acetona (1 mg/oreja) y formulación en crema de 089 (0,2 mg/oreja y 0,02 mg/oreja) como un vehículo, respectivamente.

10 Según se ilustra en la FIG. 1, el día 0 y el día 1, se aplicaron una vez 25 µl de solución de DNFB (dinitrofluorobenceno) al 0,5% sobre las orejas de todos los grupos para provocar inflamación. A continuación, el día 5, se aplicaron una vez de nuevo 20 µl de DNFB al 0,3% para provocar inflamación en las orejas. A continuación, se aplicaron a las orejas dexametasona y zileutón disueltos en vehículo de acetona 1 hora, 6 horas y 23 horas después de la estimulación el día 5. El grosor de las orejas se midió 24 horas después de la estimulación el día 5, y a continuación se recogieron tejidos de la oreja para la observación histopatológica.

15 Según se ilustra en la FIG. 2, en el grupo en el que se usaba la formulación 089 como vehículo, Q301 (API: ingrediente farmacéutico activo, por sus siglas en inglés) se aportaba eficazmente a la piel, inhibiendo eficazmente de ese modo el incremento del grosor de la oreja provocado por inflamación y edema en comparación con los grupos en los que se usaba acetona.

20 A través de observación histopatológica, se observó la excelente función antiinflamatoria del zileutón.

[Tabla 12]

Moldeo de prueba	Ratón BALB/c, hembra 6~8 semanas de edad (17~20g)						
Dosificación							
Grupo	Fármaco (formulación)	Nº	Vía	Concentración (mg/ml o %)	ml o mg/oreja	mg de API/oreja	Régimen (Tiempo)
1	Vehículo (Acetona)	10	Tópica	N/A	0,02 ml	N/A	1,6,23
2	Dex (Acetona)	10	Tópica	2,5 mg/ml	0,02 ml	0,05	1,6,23
3	Q301 (Acetona)	10	Tópica	50 mg/ml	0,02 ml	1	1,6,23
4	Q301 (formulación 089-2)	10	Tópica	1%	20 mg	0,2	1,6,23
5	Q301 (formulación 089-1)	10	Tópica	0,1%	20 mg	0,02	1,6,23
Medida	* Peso * Grosor de la oreja * Observación histopatológica (edema, inflamación, formación de costra)						

<Experimento 2> Prueba de investigación farmacocinética usando cerdos enanos

- 5 Es necesario averiguar a partir del Experimento 1 si se incluyen o no efectos médicos por absorción a todo el cuerpo. A fin de identificar el nivel de absorción cutánea y exposición sistémica de la formulación final, se pueden usar cerdos enanos que tienen estructuras cutáneas muy similares a las de los seres humanos. Por lo tanto, se observó la farmacocinética cutánea en cerdos enanos que tenían las estructuras cutáneas más similares a los seres humanos usando la formulación 089 que es para la formulación clínica derivada en el procedimiento de desarrollo de la formulación en crema.

10 Con este propósito, se aplicaron 20 mg de Q301 (API: Ingrediente farmacéutico activo) a 100 cm² de piel usando la formulación 089. Después de aplicar la formulación 089, se midió la concentración de zileutón en plasma 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 8 horas más tarde. Después de aplicar la formulación 089, se midió la concentración de zileutón en la piel 1 y 8 horas más tarde. Para la medida de la concentración de zileutón en la piel, la piel se separó en las capas superficial, subcutánea, dérmica y epidérmica. La capa subcutánea se separó usando el método de abrasión con esparadrapo y las medidas de las concentraciones de zileutón se efectuaron para diferentes profundidades de tira 1, tira 2-5, tira 6-12 y tira 13-24. Las condiciones de prueba son como se ilustran en las Tablas 13 y 14.

[Tabla 13]

Grupo	Número de cerdos Bamma	Tratamiento					
	(Nº/Género)	Fármaco de prueba	Dosis (mg/cm ²)	Concentración (mg API/g crema)	Vehículo	Vía	Tipo de muestra obtenido
1	6 hembras	Zileutón (Q301)	0,2 (API)	10	Formulación 089-1	Administración tópica	Plasma, piel
Almacenamiento del artículo de prueba: Desecado a 4°C			Comentarios: Se usaron animales de pesos corporales de 15~20 kg, y la superficie de administración era 10 cm X 10 cm				
Ayuno nocturno de los animales: No							

[Tabla 14]

Grupo	Vía de administración	ID animal	Esquema de muestreo y administración (tiempo)										
			-0,5	0	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	6	8
1	Tópica	1~3	P	D	P	0	P+S	-	-	-	-	-	-
		4~6	P	D	-	P	-	P	P	P	P	P	P+S
P: Recójase sangre y sepárese el plasma D: Adminístrese fármaco a los animales en un momento determinado P+S: Recójase sangre y piel y sepárese el plasma de la sangre. Extráigase la capa córnea antes de obtener la muestra de piel. Sepárense las capas dérmica y epidérmica de la piel.													
Anticoagulante: K2-EDTA													

5 Según se ilustra en las FIG. 3 y 4, la formulación 089 mostraba un patrón de absorción cutánea eficaz, mientras que no mostraba un patrón de exposición sistémica en los cerdos enanos. Se puede observar que la formulación en crema que usa propilenglicol induce eficazmente la absorción cutánea y minimiza la absorción corporal, y así es adecuada como una futura posible formulación de zileutón para la administración cutánea.

10 Aunque esta invención se ha descrito en relación con lo que se consideran actualmente realizaciones preferibles, se ha de entender que la presente invención está destinada a cubrir diversos cambios, modificaciones y disposiciones equivalentes. Es obvio que la presente invención se puede poner en práctica mediante modificaciones apropiadas de las susodichas realizaciones. Por lo tanto, las susodichas realizaciones no limitan el alcance de la presente invención que está determinado por las reivindicaciones.

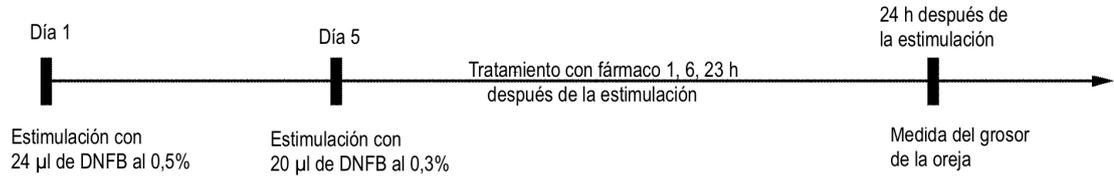
Aplicabilidad industrial

15 La presente invención es para proporcionar una formulación en crema de zileutón para el tratamiento tópico de una enfermedad cutánea provocada por leucotrieno y es una invención aplicable industrialmente.

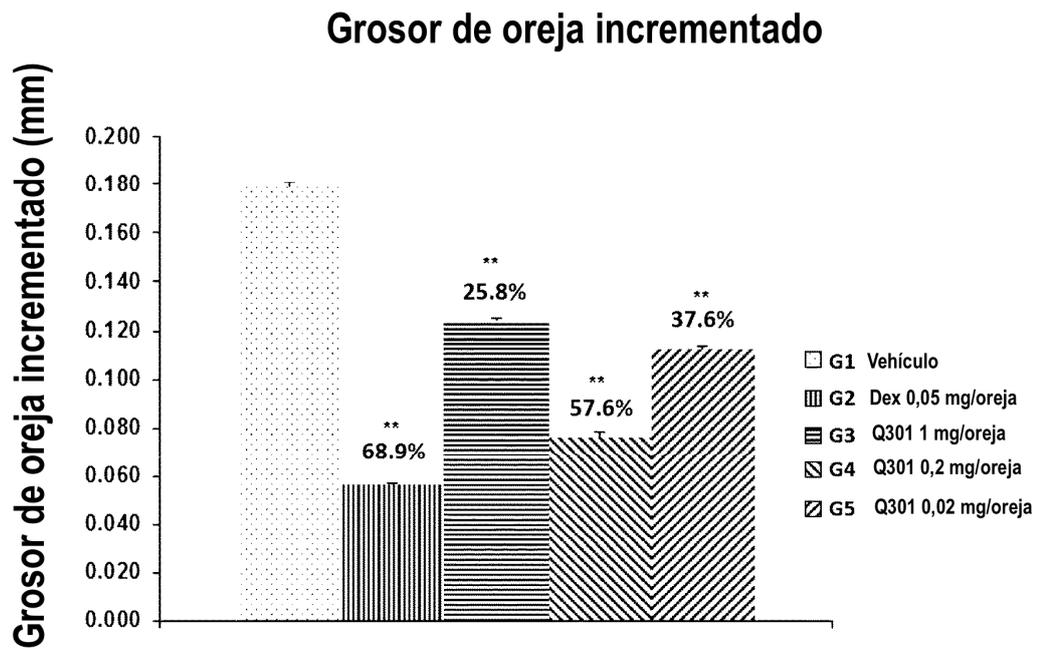
REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica antiinflamatoria tópica de tipo crema, que comprende:
 zileutón de 0,05 a 2% en peso como un ingrediente activo; agua de 30 a 34% en peso; vaselina blanca de 36 a 40% en peso; cera blanca de 4 a 8% en peso; propilenglicol de 16 a 22% en peso; Phospholipon 90H de 2 a 6% en peso; y conservante de 0,005 a 0,04% en peso.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende zileutón de 0,1 a 1% en peso como un ingrediente activo; agua de 31 a 33% en peso; vaselina blanca de 37 a 39% en peso; cera blanca de 5 a 7% en peso; propilenglicol de 18 a 20% en peso; Phospholipon 90H de 3 a 5% en peso; y conservante de 0,01 a 0,03% en peso.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, en donde el conservante es uno o más seleccionados de un grupo que consiste en metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno, 2-fenoxietanol y ácido 4-hidroxibenzoico.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso para el alivio o el tratamiento de dermatitis atópica, acné, urticaria, psoriasis, eccema, enfermedades cutáneas ampollasas tales como penfigoide ampolloso, conjuntivopatías, síndrome de Sjogren-Larsson, o acné en lesiones de la mastocitosis.
5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición es para aplicación tópica a piel humana.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el zileutón es zileutón racémico.
7. Un método para preparar una composición farmacéutica antiinflamatoria tópica de tipo crema, que comprende:
 mezclar zileutón de 0,05 a 2% en peso como un ingrediente activo; agua de 30 a 34% en peso; vaselina blanca de 36 a 40% en peso; cera blanca de 4 a 8% en peso; propilenglicol de 16 a 22% en peso; Phospholipon 90H de 2 a 6% en peso; y conservante de 0,005 a 0,04% en peso bajo una condición de mezclado de una temperatura de 30 a 80°C y 600 a 1.200 rpm, durante de 10 a 60 minutos.
8. El método según la reivindicación 7, en donde el método comprende mezclar zileutón de 0,1 a 1% en peso; agua de 31 a 33% en peso; vaselina blanca de 37 a 39% en peso; cera blanca de 5 a 7% en peso; propilenglicol de 18 a 20% en peso; Phospholipon 90H de 3 a 5% en peso; y conservante de 0,01 a 0,03% en peso.
9. El método según la reivindicación 7 u 8, en el que el conservante es uno o más seleccionados de un grupo que consiste en metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno, butilparabeno, 2-fenoxietanol y ácido 4-hidroxibenzoico.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende además enfriar los ingredientes activos mezclados a una temperatura de 20 a 30°C mientras se agita a 600 rpm o menos.
11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que el zileutón es zileutón racémico.

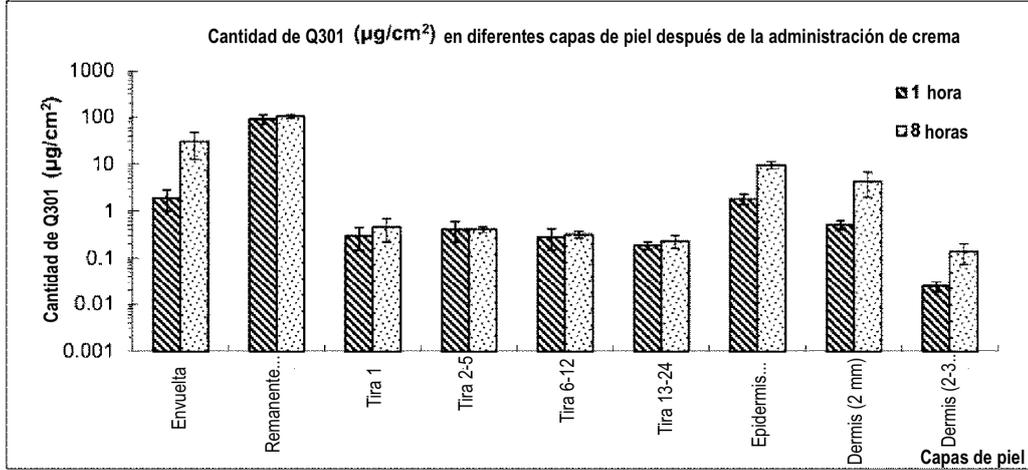
[FIG. 1]



[FIG. 2]



[FIG. 3]



[FIG. 4]

Concentración plasmática de la Crema 1 (Q301) después de TP a 20 mg/cm^2 (ng/ml)							
Tiempo (h)	Concentración por animal						Media (ng/ml)
	P1	P2	P3	P4	P5	P56	
-0,50	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND
0,25	BQL	6,14	BQL	--	--	--	ND
0,50	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
1,00	BQL	BQL	BQL	--	--	--	ND
1,50	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	ND
2,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
3,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
4,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
6,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND
8,00	--	--	--	BQL	BQL	BQL	ND