

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 658**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34	(2006.01)	A61K 8/04	(2006.01)
A61K 8/37	(2006.01)		
A61K 8/55	(2006.01)		
A61K 8/85	(2006.01)		
A61K 9/06	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/14	(2007.01)		
A61K 47/24	(2006.01)		
A61K 47/34	(2007.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2009 PCT/EP2009/009349**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10072421**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09801418 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2381916**

54 Título: **Composición de hidrogel para el tratamiento de trastornos dermatológicos**

30 Prioridad:

23.12.2008 EP 08075966
23.12.2008 US 140107 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2020

73 Titular/es:

INTENDIS GMBH (100.0%)
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld, DE

72 Inventor/es:

STECKEL, HARTWIG y
HOFFMANN, KARIN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 739 658 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 de hidrogel para el tratamiento de trastornos dermatológicos

5 Antecedentes de la invención

5 [0001] La dermatitis perioral es un trastorno dermatológico de origen incierto. Los pacientes padecen pápulas rojas que suelen afectar el área perioral, los pliegues nasolabiales o el área periocular (Hafeez: Int J. Dermatol. 2003, 42 (7): 514) a veces acompañadas de descamación leve. Se reportan picazón o ardor en los pacientes. Las mujeres son más propensas a ser afectadas.

10 [0002] Se han sugerido un número de tratamientos incluyendo antibióticos orales (por ejemplo, tetraciclina), antibióticos tópicos (tales como metronidazol), inmunomoduladores (tales como Pimecrolimus) y corticosteroides (tales como furoato de mometasona). Sin embargo, estos tratamientos han sido criticados por sus efectos secundarios (Hengge: J Am Acad Dermatol. 2006, 54 (1): 1-15).

15 [0003] La dermatitis perioral también puede tratarse después de la terapia "nula", es decir, hacer algo acerca de la dermatitis y esperar hasta que mejore. Esta terapia "nula" a menudo no es aceptable desde la perspectiva del paciente, ya que los signos de la dermatitis perioral son estéticamente elegantes y pueden afectar la mente de los pacientes.

20 [0004] Los hidrogeles se conocen comúnmente como un portador para las sustancias farmacéuticas activas para el suministro tópico de fármacos para el tratamiento de, por ejemplo el acné, la rosácea, quemaduras o prurito. Como tales, los hidrogeles ofrecen un efecto refrescante a la piel, lo que apoya la acción terapéutica de la sustancia activa incorporada.

25 [0005] Los ejemplos de tales formulaciones de hidrogel que incluyen una sustancia farmacéutica activa se describen, por ejemplo, en el documento US 2003/119783 que describe un vehículo acuoso que contiene metronidazol en un gel para el tratamiento de la rosácea.

30 [0006] Estados Unidos 5.955.109 describe un vehículo gelificado acuoso que contiene el fármaco activo tretinoína unido a partículas de polímero para el tratamiento del acné.

35 [0007] Otras realizaciones de los hidrogeles se proporcionan en el documento WO 99/25332, US 2005/026982, WO 2007/082780 y US5,888,540. Sin embargo, todas estas formulaciones contienen al menos una sustancia farmacéutica activa (ingrediente farmacéuticamente activo), por ejemplo, ácido azelaico que no está dentro del alcance de la presente invención.

40 [0008] Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que una composición de hidrogel como se describe en esta solicitud, que no contiene cualquier fármaco activo es útil en el tratamiento de trastornos dermatológicos, especialmente dermatitis perioral.

45 [0009] El objeto de la presente invención por lo tanto es el uso de una composición de hidrogel que está esencialmente libre de compuestos de fármacos activos para la fabricación de un producto para el tratamiento de la dermatitis perioral.

50 [0010] El término "compuesto activo fármaco" o "ingrediente farmacéuticamente activo" se refiere a compuestos con actividad farmacéutica ensayada demostrada en ensayos clínicos y aprobada como un fármaco por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA). El término "esencialmente libre de compuesto farmacológico activo" o "esencialmente exento de ingredientes farmacéuticamente activos" significa que no se pretende añadir "compuesto farmacéutico activo" o "ingrediente farmacéuticamente activo" a la composición. La cantidad total de ingredientes farmacéuticamente activos como resultado de una contaminación involuntaria es, por lo tanto, muy por debajo del 0,01%. La más preferida es una composición en la que no se puede detectar ninguna cantidad de ningún compuesto farmacológico activo (ingrediente farmacéutico) con métodos analíticos estándar utilizados en tecnología farmacéutica.

55 [0011] La composición de hidrogel de acuerdo con la invención se basa preferiblemente en una mezcla de propilenglicol, ácido poliacrílico, triglicéridos de cadena media y lecitina como se describe en la sección de ejemplos. Se pueden agregar varios ingredientes adicionales. El ácido benzoico se añade preferiblemente como conservante. Es importante saber que el ácido benzoico solo aplicado en las cantidades descritas a continuación no proporciona ningún efecto en el tratamiento de la dermatitis perioral u otro trastorno dermatológico. El ácido benzoico, por lo tanto, no se considera un compuesto farmacológico activo de acuerdo con esta invención.

60 [0012] Una composición en forma de un hidrogel que contiene menos de 0,01% de farmacéuticos activos, por lo tanto es un objeto de la invención. Más específicamente, un objeto de la invención es una composición en forma de un hidrogel que contiene menos de 0,01% de productos farmacéuticos activos, en el que el hidrogel contiene al menos un tensioactivo, propilenglicol, lecitina y un lípido. Una realización preferida de la invención es una composición en forma de un hidrogel que contiene menos de 0,01% de productos farmacéuticos activos de acuerdo con la

reivindicación 1, en donde el hidrogel contiene

- (i) 5-15% de propilenglicol
- (ii) 0-2% de ácido poliacrílico
- (iii) 0,5-3% de lecitina
- (iv) 0,5-3% de triglicéridos de cadena media o hidroxiestearato de macrogol-glicerol.

[0013] Las realizaciones más preferidas de la invención se proporcionan en el Ejemplo 1.

[0014] El hidrogel está fabricado de acuerdo con métodos de la técnica anterior, tales como en el documento US 6.534.070.

[0015] Sorprendentemente, la composición de acuerdo con la invención demuestra (además de su efecto en la dermatitis perioral como se describe en el presente documento) efectos beneficiosos en el tratamiento de diversos tipos de trastornos dermatológicos, como el acné (por ejemplo, el acné vulgar) y la dermatitis seborreica.

[0016] Por tanto, un objeto adicional de la invención es proporcionar un método de tratamiento para seres humanos que padecen trastornos dermatológicos, tales como la dermatitis perioral, dermatitis seborreica o acné, mediante la administración tópica de un hidrogel como se describe en este documento.

Ejemplos

[0017]

1.) Ejemplos de hidrogeles a usar en la indicación dermatitis perioral o en la indicación, dermatitis seborreica:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ácido benzoico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Edentato sódico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hidróxido sódico	0,2	0,1	0,2	2	-	0,1	0,1	0,2	0,2
Ácido poliacrílico	1,0	-	1,0	1,0	-	0,5	-	1,0	-
Copolímero de ácido acrílico	-	0,5	-	-	-	-	0,3	-	-
Hidroxietilcelulosa	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5
Goma de xantano	-	-	-	-	0,8	0,5	0,3	-	-
Propilglicol	12,0	8,0	12,0	6,0	12,0	12,0	12,0	8,0	8,0
Glicerol	-	-	-	6,0	-	-	-	8,0	-
Polisorbato 80	1,5	1,5	1,5	-	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Macrogol-glicerol-hidroxiestearato	-	-	-	1,5	-	-	-	-	-
Triglicéridos de cadena media	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	1,0	1,0
Dimeticona	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
Parafina líquida	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-
Lecitina	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0
Agua purificada a	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Datos proporcionados en porcentaje en peso (% en peso).									

2) En un estudio observacional reciente, 16 pacientes que padecían dermatitis perioral fueron tratados con una formulación de hidrogel libre de activos (= libre de cualquier ingrediente farmacéutico activo). Sorprendentemente, observamos una mejora significativa del recuento global de lesiones, la puntuación de dermatitis perioral (POD) y la puntuación de la evaluación global de los investigadores (IGA) (Fig. 1 - 3).

3.) Los pacientes que padecen acné vulgar se tratan dos veces al día con una de las composiciones según el Ejemplo 1. Sorprendentemente, después de 6 semanas, la mayoría de los pacientes muestran una mejora clínica notable de su trastorno de la piel.

4.) Los pacientes que padecen dermatitis seborreica se tratan dos veces al día con una de las composiciones según el Ejemplo 1. Sorprendentemente, después de 6 semanas, la mayoría de los pacientes muestran una mejora clínica notable de su enfermedad dermatológica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en forma de un hidrogel que contiene menos del 0,01% de productos farmacéuticos activos, en donde el hidrogel contiene

- (i) 5-15% de propilenglicol
- (ii) 0-2% de ácido poliacrílico
- (iii) 0,5-3% de lecitina
- (iv) 0,5-3% de triglicéridos de cadena media o hidroxiestearato de macrogol-glicerol.

2. Una composición en forma de un hidrogel de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene menos del 0,01% de productos farmacéuticos activos, en donde el hidrogel consiste en una de las siguientes composiciones:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ácido benzoico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Edentato sódico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hidróxido sódico	0,2	0,1	0,2	2	-	0,1	0,1	0,2	0,2
Ácido poliacrílico	1,0	-	1,0	1,0	-	0,5	-	1,0	-
Copolímero de ácido acrílico	-	0,5	-	-	-	-	0,3	-	-
Hidroxietilcelulosa	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5
Goma de xantano	-	-	-	-	0,8	0,5	0,3	-	-
Propilglicol	12,0	8,0	12,0	6,0	12,0	12,0	12,0	8,0	8,0
Glicerol	-	-	-	6,0	-	-	-	8,0	-
Polisorbato 80	1,5	1,5	1,5	-	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Macrogol-glicerol-hidroxiestearato	-	-	-	1,5	-	-	-	-	-
Triglicéridos de cadena media	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	1,0	1,0
Dimeticona	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
Parafina líquida	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-
Lecitina	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0
Agua purificada a	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

3. Uso de un hidrogel según la reivindicación 1, que contiene menos del 0,01% de productos farmacéuticos activos para la fabricación de un producto para el tratamiento de la dermatitis perioral, el acné o la dermatitis seborreica, en donde el hidrogel contiene

- (i) 5-15% de propilenglicol
- (ii) 0-2% de ácido poliacrílico
- (iii) 0,5-3% de lecitina
- (iv) 0,5-3% de triglicéridos de cadena media o hidroxiestearato de macrogol-glicerol.

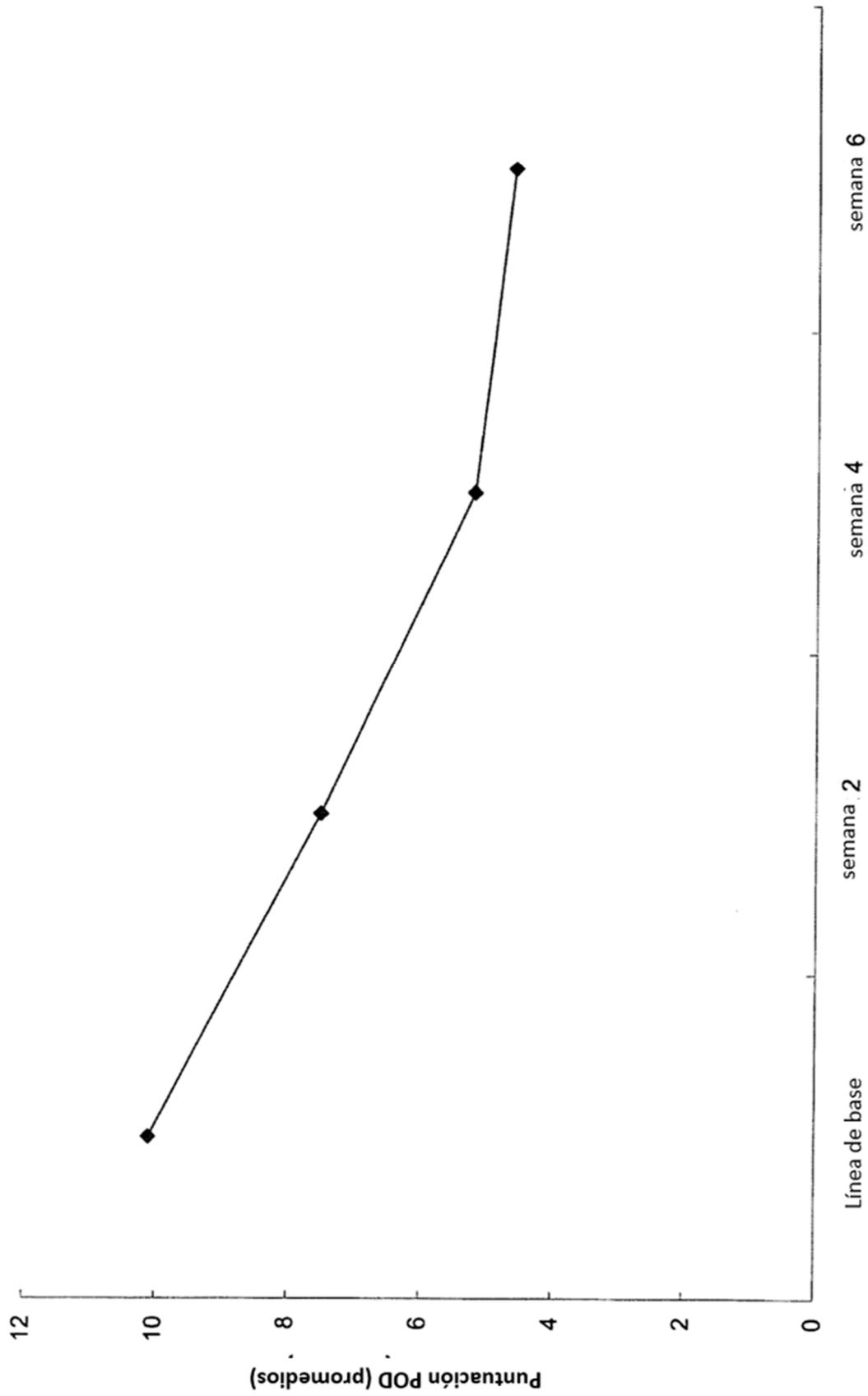
4. Uso de un hidrogel según la reivindicación 2, que contiene menos del 0,01% de productos farmacéuticos activos para la fabricación de un producto para el tratamiento de la dermatitis perioral, el acné o la dermatitis seborreica, en donde el hidrogel consiste en una de las siguientes composiciones.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ácido benzoico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Edentato sódico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Hidróxido sódico	0,2	0,1	0,2	2	-	0,1	0,1	0,2	0,2
Ácido poliacrílico	1,0	-	1,0	1,0	-	0,5	-	1,0	-
Copolímero de ácido acrílico	-	0,5	-	-	-	-	0,3	-	-
Hidroxietilcelulosa	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5
Goma de xantano	-	-	-	-	0,8	0,5	0,3	-	-
Propilglicol	12,0	8,0	12,0	6,0	12,0	12,0	12,0	8,0	8,0
Glicerol	-	-	-	6,0	-	-	-	8,0	-
Polisorbato 80	1,5	1,5	1,5	-	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Macrogol-glicerol-hidroxiestearato	-	-	-	1,5	-	-	-	-	-

ES 2 739 658 T3

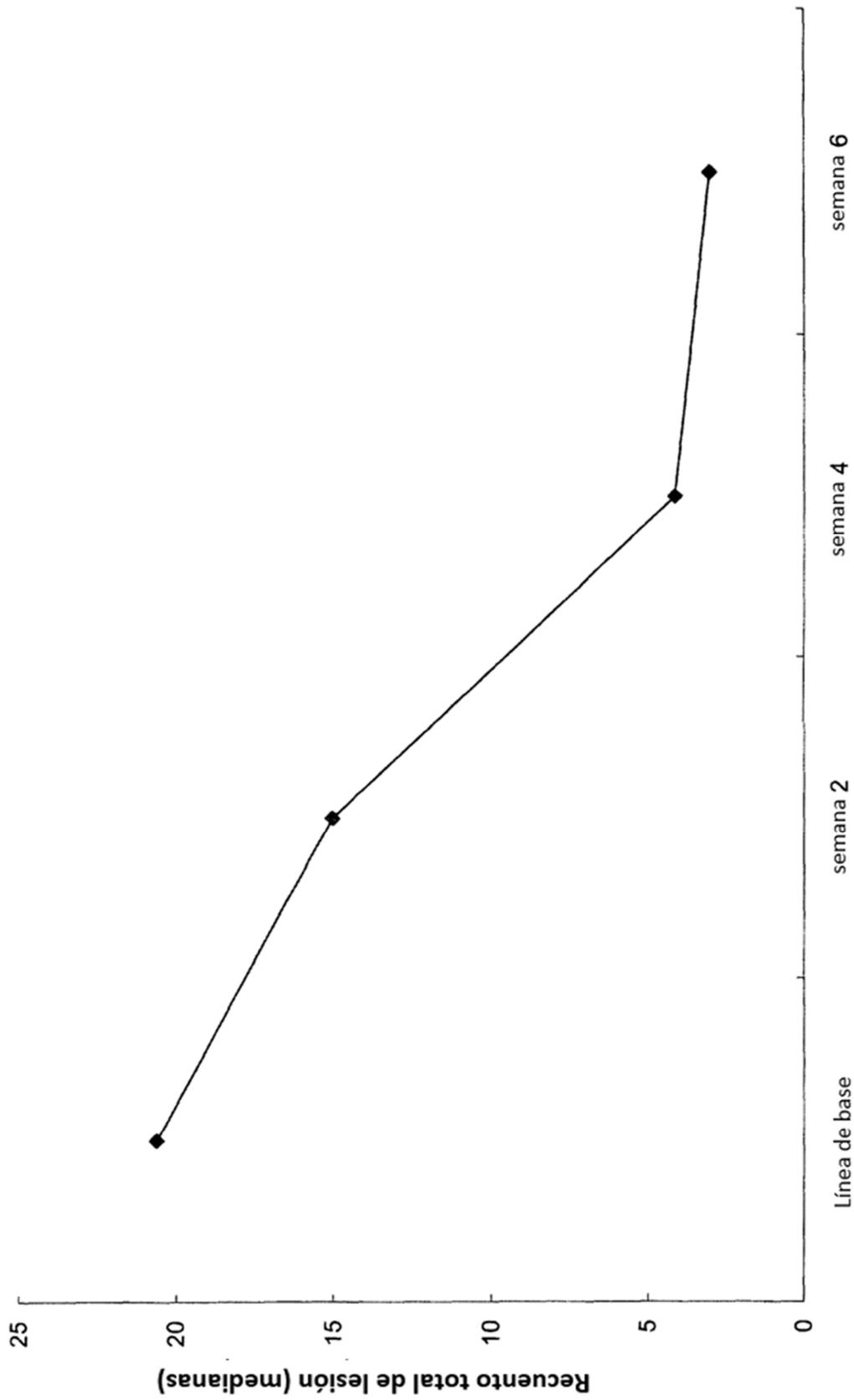
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
5	Triglicéridos de cadena media	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	1,0	1,0
	Dimeticona	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
	Parafina líquida	-	-	-	-	1,0	-	-	-	-
	Lecitina	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0
	Agua purificada a	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
10										
15										
20										
25										
30										
35										
40										
45										
50										
55										
60										
65										

Fig. 1



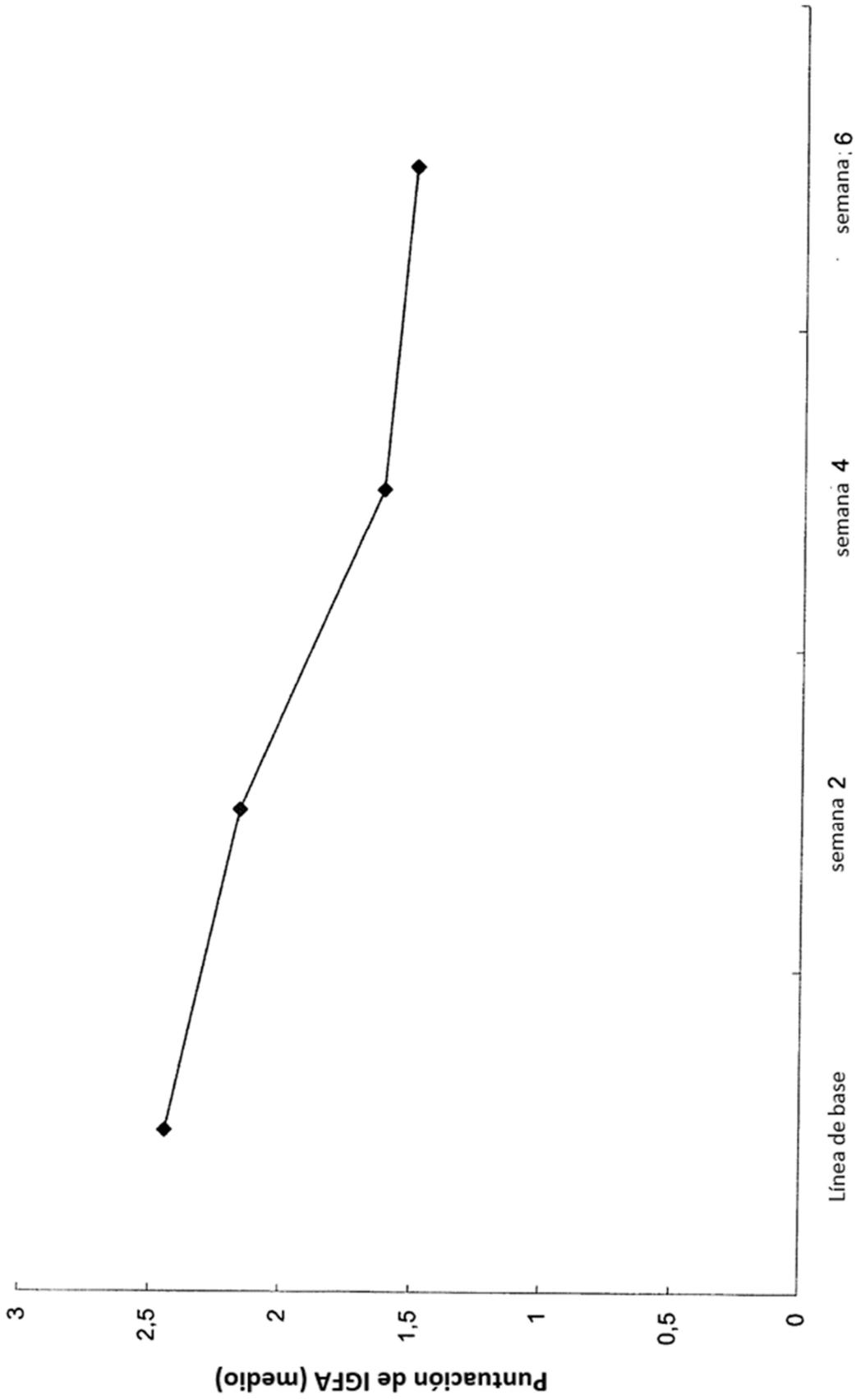
Reducción de puntuación media de POD después del tratamiento con hidrogel durante 6 semanas

Fig. 2



Reducción de recuento medio de lesión después del tratamiento con hidrogel durante 6 semanas

Fig. 3



Reducción de puntuación media de IGA después del tratamiento con hidrogel durante 6 semanas