

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 218**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12	(2006.01) A61P 17/10	(2006.01)
A61K 8/04	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 8/368	(2006.01)	
A61K 8/37	(2006.01)	
A61K 8/34	(2006.01)	
A61K 8/49	(2006.01)	
A61K 8/73	(2006.01)	
A61K 8/86	(2006.01)	
A61P 17/04	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2009 PCT/EP2009/009350**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10072422**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09799045 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2381925**

54 Título: **Uso de una composición espumable esencialmente libre de ingredientes farmacéuticamente activos para el tratamiento de la piel humana**

30 Prioridad:

23.12.2008 EP 08022333
23.12.2008 US 140152 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:

INTENDIS GMBH (100.0%)
Lilienthalstrasse 4
12529 Schönefeld, DE

72 Inventor/es:

GRAUPE, KLAUS y
STÄDTLER, GERALD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 628 218 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

Uso de una composición espumable esencialmente libre de ingredientes farmacéuticamente activos para el tratamiento de la piel humana

Antecedentes y Estado de la Técnica

5 La presente descripción reivindica la prioridad de acuerdo con la Convención de París de la solicitud de Patente Europea EP 0802233.2 (fecha de entrega: 23 de dic., 2008) así como todos los beneficios de la solicitud de EE.UU. con n.º de serie 61/140.152 (fecha de entrega: 23 de dic., 2008). Se conoce en la técnica un número de composiciones espumables que contienen ingredientes farmacéuticamente activos para el tratamiento de diversas afecciones médicas de la piel o de las cavidades corporales. El estado de la técnica incluye los documentos WO
10 2005/018530, WO 2008/038140, US 2008/044444, US 2006/275218, US 2007/020213, US 2002/001599, WO 2004/037225,

WO 2005/011567, US 2005/0232869, US 2005/0069566 y otros, que se incorporan todos en el presente documento por referencia. Estas composiciones espumables y vehículos de espuma se han desarrollado ya que pueden contener un número de ingredientes farmacéuticos para el tratamiento de una diversidad de enfermedades de la piel
15 o de las cavidades corporales. Estas espumas son fáciles de aplicar a la piel y evitan escozor y sequedad, propiedades que han sido divulgadas de composiciones de espuma anteriores. Sin embargo, todas estas composiciones requieren la presencia de uno o más agentes farmacéuticamente activos tales como agentes antiinflamatorios (por ejemplo inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, derivados de ácido acetilsalicílico, ácidos dicarboxílicos o derivados de ácidos dicarboxílicos, agentes THF- α , agentes inmunosupresores, agentes
20 inmunorreguladores, glucocorticoides, esteroides u otros). Es innecesario mencionar que la necesidad de agentes farmacéuticamente activos es una desventaja, ya que tales agentes pueden tener efectos secundarios indeseados, al menos con algunos de los pacientes.

Descripción detallada de la invención

25 Se ha encontrado ahora sorprendentemente, que una composición espumable que está esencialmente libre de ingredientes farmacéuticamente activos, que consiste en

10,00 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,20 g/100 g	Alcohol cetosteárico
0,44 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,10 g/100 g	Ácido benzoico
3,00 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,08 g/100 g	Metilcelulosa
0,20 g/100 g	Goma xantana
1,00 g/100 g	Polisorbato 80
5,35 g/100 g	Dimetilisorbida
12,00 g/100 g	Propilenglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
8,00 g	Mezcla propelente

o que consiste en

10,87 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,09 g/100 g	Alcohol cetosteárico
0,54 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,10 g/100 g	Ácido benzoico
2,83 g/100g	Estearato de PEG-40
0,11 g/100 g	Metilcelulosa
0,27 g/100 g	Goma xantana
0,98 g/100g	Polisorbato 80

ES 2 628 218 T3

(continuación)

5,44 g/100 g	Dimetilisorbida
10,87 g/100 g	Propilenoglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
8,00 g	Mezcla propelente

o que consiste en

11,10 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
0,90 g/100 g	Alcohol cetoestearílico
0,60 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,11 g/100 g	Ácido benzoico
2,50 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,15 g/100 g	Metilcelulosa
0,25 g/100 g	Goma xantana
0,90 g/100 g	Polisorbato 80
5,75 g/100 g	Dimetilisorbida
11,80 g/100 g	Propilenoglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
7,00 g	Mezcla propelente

5 o que consiste en

12,00 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,00 g/100 g	Alcohol cetoestearílico
0,55 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,12 g/100 g	Ácido benzoico
2,60 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,18 g/100 g	Metilcelulosa
0,30 g/100 g	Goma xantana
0,95 g/100 g	Polisorbato 80
6,00 g/100 g	Dimetilisorbida
12,25 g/100 g	Propilenoglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
9,00 g	Mezcla propelente

o que consiste en

11,50 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,20 g/100 g	Alcohol cetosteárfico
0,70 g/100g	Estearato de glicerilo
0,15 g/100 g	Ácido benzoico
2,95 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,20 g/100 g	Metilcelulosa
0,32 g/100 g	Goma xantana
1,20 g/100 g	Polisorbato 80
5,90 g/100 g	Dimetilisorbida
11,50 g/100 g	Propilenoglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
8,50 g	Mezcla propelente

puede usarse para el tratamiento de piel humana, especialmente para el tratamiento de psoriasis.

5 Como propelente puede usarse un compuesto, que es un gas a temperatura ambiente a presión normal y que podría licuarse a presión incrementada a temperatura ambiente. Los propelentes útiles son butano, propano, isobuteno, éter dimetilico, gases de fluorocarburo o mezclas de los mismos.

10 La frase "compuestos farmacéuticamente activos" o "ingredientes farmacéuticamente activos" se refiere a compuestos que probaron actividad farmacéutica demostrada en pruebas clínicas y se aprobaron como fármacos por la Agencia Europea de Medicinas (EMA, por sus siglas en inglés) o la US Food and Drug Administration (FDA). La frase "esencialmente libre de compuestos farmacéuticamente activos" o "esencialmente libre de ingredientes farmacéuticamente activos" significa que no se ha destinado a añadirse "compuesto farmacéuticamente activo" o "ingrediente farmacéuticamente activo" a la composición. La cantidad total de ingredientes farmacéuticamente activos como resultado de la contaminación involuntaria está por lo tanto por debajo del 0,05 %, preferentemente por debajo del 0,01 %. Lo más preferido es una composición en la que no puede detectarse ninguna cantidad de
15 ingrediente farmacéutico con procedimientos analíticos convencionales usados en la tecnología farmacéutica.

Las composiciones espumables de acuerdo con la invención se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en la técnica que se conocen por un experto farmacéutico. Éstas se empaquetan normalmente en un recipiente con una válvula de salida. Los recipientes posibles en válvulas se describen asimismo en la técnica y no necesitan explicarse en este documento.

20 La composición espumable está sustancialmente libre de alcohol, es decir, libre de alcoholes de cadena corta (con una longitud de cadena de 1 - 4 átomos de carbono).

Una desventaja conocida de las composiciones del estado de la técnica es la solubilidad baja de los compuestos farmacéuticamente activos. Es por lo tanto una ventaja de las composiciones de acuerdo con las presentes invenciones que no haya necesidad de disolver ningún compuesto farmacéuticamente activo.

25 En ensayos clínicos se ha mostrado que composiciones espumables de acuerdo con la descripción proporcionada en el presente documento tienen propiedades beneficiosas, especialmente en el tratamiento de la rosácea. Fue muy sorprendente destacar que este efecto terapéutico se ha logrado sin aplicación de ningún ingrediente farmacéuticamente activo. Se pueden tratar un número de afecciones médicas con la composición de acuerdo con la presente invención tales como psoriasis

30 Adicionalmente las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse para un tratamiento profiláctico de la piel humana (por ejemplo en pacientes con una tendencia conocida a desarrollar tal enfermedad).

La composición espumable de acuerdo con la invención puede usarse también para un tratamiento cosmético de la piel humana.

35 Es por lo tanto otro aspecto de la invención proporcionar un procedimiento para tratar trastornos de la piel humana tales como psoriasis por aplicación tópica de una espuma como se describe en el presente documento a un paciente en necesidad de la misma.

Es un aspecto adicional de la invención proporcionar un procedimiento para un tratamiento profiláctico de la piel humana, especialmente para humanos con una tendencia conocida a desarrollar trastornos de la piel tales como psoriasis por aplicación tópica de una espuma como se describe en el presente documento a tal humano.

5 Es un aspecto adicional de la invención proporcionar un procedimiento de un tratamiento cosmético de la piel humana por aplicación tópica de una espuma como se describe en el presente documento a un humano.

Para todas estas aplicaciones descritas en el presente documento (terapéuticas, profilácticas o cosméticas) se ha descubierto que las composiciones esencialmente libres de compuestos farmacéuticos activos envasadas en un recipiente con una válvula de salida son las más útiles.

Ejemplos

10 **Ejemplo 1**

Las siguientes composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

Ingrediente	Función	[g/100 g]	[g/100 g]	[g/100 g]	[g/100 g]	[g/100 g]
		A	B	C	D	E
Triglicérido caprílico/cáprico	Emoliente	10,00	10,87	11,10	12,00	11,50
Alcohol cetoestearílico	Estabilizante	1,20	1,09	0,90	1,00	1,20
Estearato de glicerilo	Estabilizante	0,44	0,54	0,60	0,55	0,70
Ácido benzoico	Conservante	0,10	0,10	0,11	0,12	0,15
Estearato de PEG-40	Emulsionante	3,00	2,83	2,50	2,60	2,95
Metilcelulosa	Estabilizante de espuma	0,08	0,11	0,15	0,18	0,20
Goma xantana	Estabilizante de espuma	0,20	0,27	0,25	0,30	0,32
Polisorbato 80	Emulsionante	1,00	0,98	0,90	0,95	1,20
Dimetilisorbida	humectante	5,35	5,44	5,75	6,00	5,90
Propilenglicol	humectante	12,00	10,87	11,80	12,25	11,50
Hidróxido sódico	Neutralizar	pH hasta 4,5	pH hasta 4,5	pH hasta 4,5	pH hasta 4,5	hasta pH 4,5
Agua purificada	Fase externa	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g	hasta 100 g
		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Mezcla propelente	Coadyuvante de espumación	8,00	8,00	7,00	9,00	8,50
Total		108,00	108,00	107,00	109,00	108,50

La composición de acuerdo con el ejemplo 1 B muestra las propiedades más beneficiosas.

Ejemplo 3

15 Los pacientes que sufren de soriasis se tratan con la composición de acuerdo con la invención. La composición se aplica varias veces en un día, preferentemente al menos tres veces en un día. Después de dos semanas de aplicación los pacientes muestran significativamente menos síntomas de soriasis. Los síntomas están decreciendo adicionalmente a lo largo del tiempo tras continuación de la aplicación como se describe anteriormente.

Ejemplo 4

20 El uso de las composiciones de acuerdo con el ejemplo 1 se ha comparado con una divulgación de la técnica anterior y se han recogido los siguientes datos. Se cree que el documento US 2008/044444 es la técnica anterior más cercana. El Ejemplo 9 del documento US 2008/044444 desvela una composición de ácido dicarboxílico que es comparable con la composición de la reivindicación 1 pero contiene un 15 % de ácido acelaico. El ácido acelaico se sabe que es eficaz en el tratamiento de rosácea. Es por ejemplo parte de una formulación en gel vendido bajo las marcas comerciales Finacea® y Skinoren Gel® y aprobada por diversas autoridades reguladoras incluyendo la FDA.

25 Las composiciones de ácido acelaico tales como Finacea se consideran por lo tanto una terapia convencional en el tratamiento de rosácea. El documento US 2008/044444 (véase el párrafo [0186]). No hay, sin embargo, datos específicos que proporcionen eficacia de tal composición en el tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados.

El solicitante ha llevado a cabo investigaciones clínicas que comparan una composición como se describe en el

presente documento con una composición de la técnica anterior como se describe en el ejemplo 9 del documento US 2008/044444. Una composición de espuma que contiene ácido acelaico de acuerdo con el ejemplo 9 del documento US 2008/044444 (en lo sucesivo denominado "espuma Aza") se ha estudiado en un estudio de 12 semanas explorador, multicentro, de doble ciego comparado con una composición de acuerdo con el ejemplo 1 b de la presente solicitud libre de cualquier ingrediente farmacéuticamente activo. Se han tratado más de 80 pacientes: aproximadamente un 50 % con la espuma que contiene ácido acelaico (espuma Aza), el otro 50 % con la composición de espuma de acuerdo con el ejemplo 1 b. Los pacientes mencionados se han tratado dos veces al día durante 12 semanas tópicamente. Los resultados se presentan en las figuras adjuntas:

Las Figuras 1 y 2 muestran puntuaciones de Investigators Global Assessment (IGA) para las dos composiciones antes y después del tratamiento demostrando la gravedad evaluada de la enfermedad. Los investigadores clínicos tuvieron que puntuar la gravedad de la rosácea papulopustular antes y después del tratamiento. La Figura 1 muestra la puntuación IGA de acuerdo con la invención, la Figura 2 la puntuación IGA de la composición de acuerdo con el Ejemplo 9 del documento US 2008/044444. Todos los datos se proporcionan como porcentaje de pacientes tratados. La Figura 1 y 2 indican una eficiencia comparable de ambas composiciones: se ha descubierto que un número de pacientes que padecen formas de moderadas a graves de rosácea papulopustular antes del tratamiento se desplazaron a formas de sanas a suaves. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos. Este descubrimiento es sorprendente a los expertos ya que el ácido acelaico es un fármaco bien reconocido y una terapia convencional en el tratamiento de rosácea. Fue por lo tanto bastante sorprendente que una composición espumable de acuerdo con el ejemplo 1 de la presente solicitud libre de ácido acelaico muestra resultados comparativos.

Adicionalmente, se ha medido una puntuación de telangiectasia durante la examinación. Los investigadores han preguntado para comparar en el mismo estudio aleatorizado doble ciego la intensidad de gravedad de telangiectasia. Al final del periodo de 12 semanas los investigadores han preguntado para evaluar si los pacientes de intensidad de telangiectasia se habían mejorado, se habían mantenido sin cambios o habían empeorado. Los resultados se presentan en la figura 3. Es muy sorprendente notar que el número de pacientes con puntuación mejorada de telangiectasia es mucho mayor en comparación con el tratamiento con la espuma que contiene ácido acelaico.

Adicionalmente, el número de casos adversos (tales como picor, escozor y quemazón) se habían contado. Solamente se han informado los casos adversos suaves o moderados, no se había informado casos adversos graves durante este estudio clínico. Como se demuestra en la figura 4, el número total de eventos adversos es significativamente mayor en la composición de la técnica anterior en comparación con la composición de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición espumable esencialmente libre de ingredientes farmacéuticamente activos que consiste en

10,00 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,20 g/100 g	Alcohol cetosteárilico
0,44 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,10 g/100 g	Ácido benzoico
3,00 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,08 g/100 g	Metilcelulosa
0,20 g/100 g	Goma xantana
1,00 g/100 g	Polisorbato 80
5,35 g/100 g	Dimetilisorbida
12,00 g/100 g	Propilenglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
8,00 g	Mezcla propelente

5 o que consiste en

10,87 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,09 g/100 g	Alcohol cetosteárilico
0,54 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,10 g/100 g	Ácido benzoico
2,83 g/100g	Estearato de PEG-40
0,11 g/100 g	Metilcelulosa
0,27 g/100 g	Goma xantana
0,98 g/100g	Polisorbato 80
5,44 g/100 g	Dimetilisorbida
10,87 g/100 g	Propilenglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100	Agua purificada
8,00 g	Mezcla propelente

o que consiste en

11,10 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
0,90 g/100 g	Alcohol cetosteárilico
0,60 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,11 g/100 g	Ácido benzoico
2,50 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,15 g/100 g	Metilcelulosa
0,25 g/100 g	Goma xantana
0,90 g/100 g	Polisorbato 80
5,75 g/100 g	Dimetilisorbida
11,80 g/100 g	Propilenglicol

ES 2 628 218 T3

(continuación)

hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
7,00 g	Mezcla propelente

o que consiste en

12,00 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,00 g/100 g	Alcohol cetosteárico
0,55 g/100 g	Estearato de glicerilo
0,12 g/100 g	Ácido benzoico
2,60 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,18 g/100 g	Metilcelulosa
0,30 g/100 g	Goma xantana
0,95 g/100 g	Polisorbato 80
6,00 g/100 g	Dimetilisorbida
12,25 g/100 g	Propilenoglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
9,00 g	Mezcla propelente

5 o que consiste en

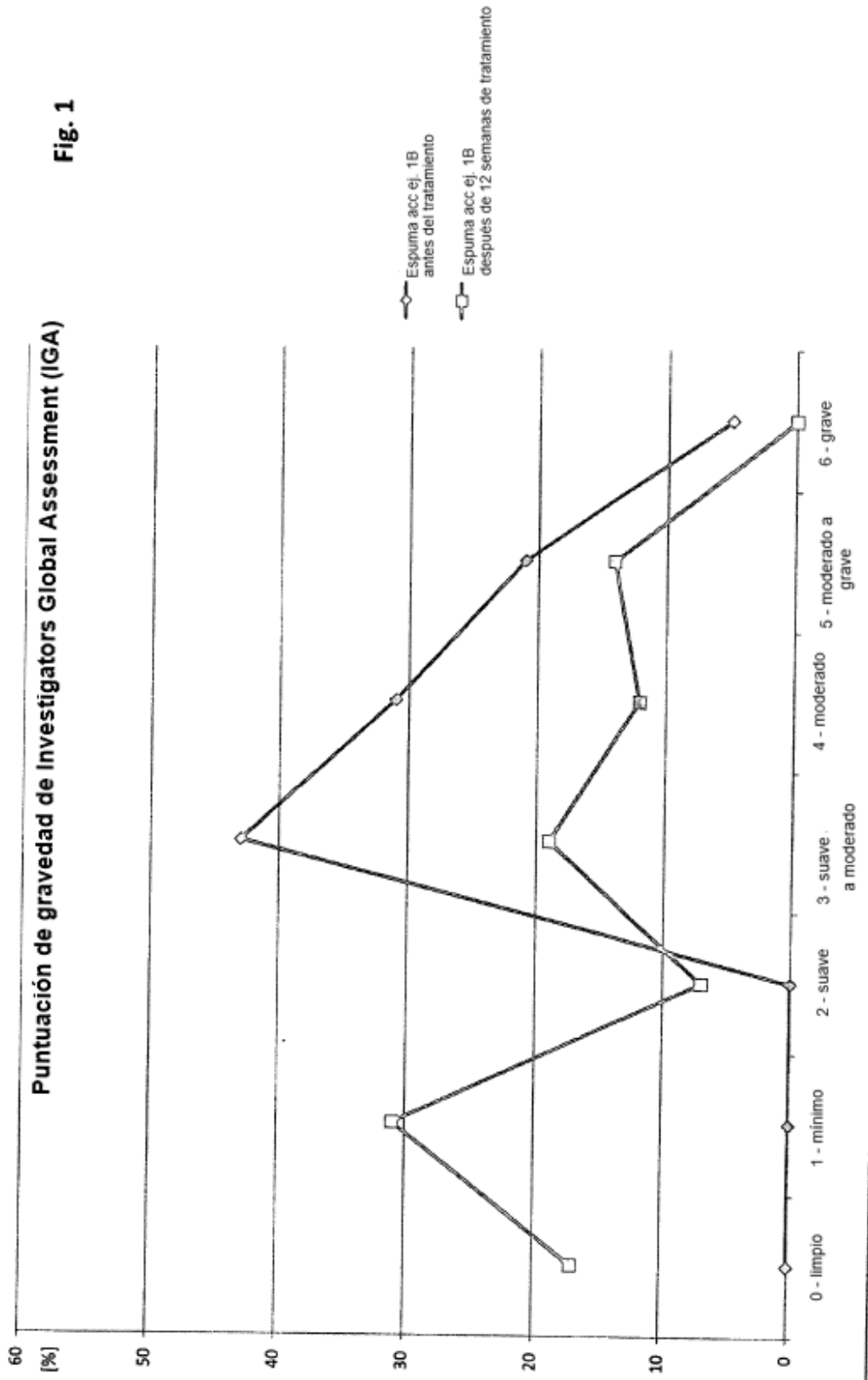
11,50 g/100 g	Triglicérido caprílico/cáprico
1,20 g/100 g	Alcohol cetosteárico
0,70 g/100g	Estearato de glicerilo
0,15 g/100 g	Ácido benzoico
2,95 g/100 g	Estearato de PEG-40
0,20 g/100 g	Metilcelulosa
0,32 g/100 g	Goma xantana
1,20 g/100 g	Polisorbato 80
5,90 g/100 g	Dimetilisorbida
11,50 g/100 g	Propilenoglicol
hasta pH 4,5	Hidróxido de sodio
hasta 100 g	Agua purificada
8,50 g	Mezcla propelente

para la fabricación de un medicamento envasado en un recipiente con una válvula de salida para su uso en el tratamiento de psoriasis o para la profilaxis del mismo o para la fabricación de un producto cosmético envasado en un recipiente con una válvula de salida.

- 10 2. Uso de una composición espumable esencialmente libre de ingredientes farmacéuticamente activos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el propelente es butano, propano, isobuteno, éter dimetílico, gases de fluorocarburo o mezclas de los mismos.

Puntuación de gravedad de Investigators Global Assessment (IGA)

Fig. 1



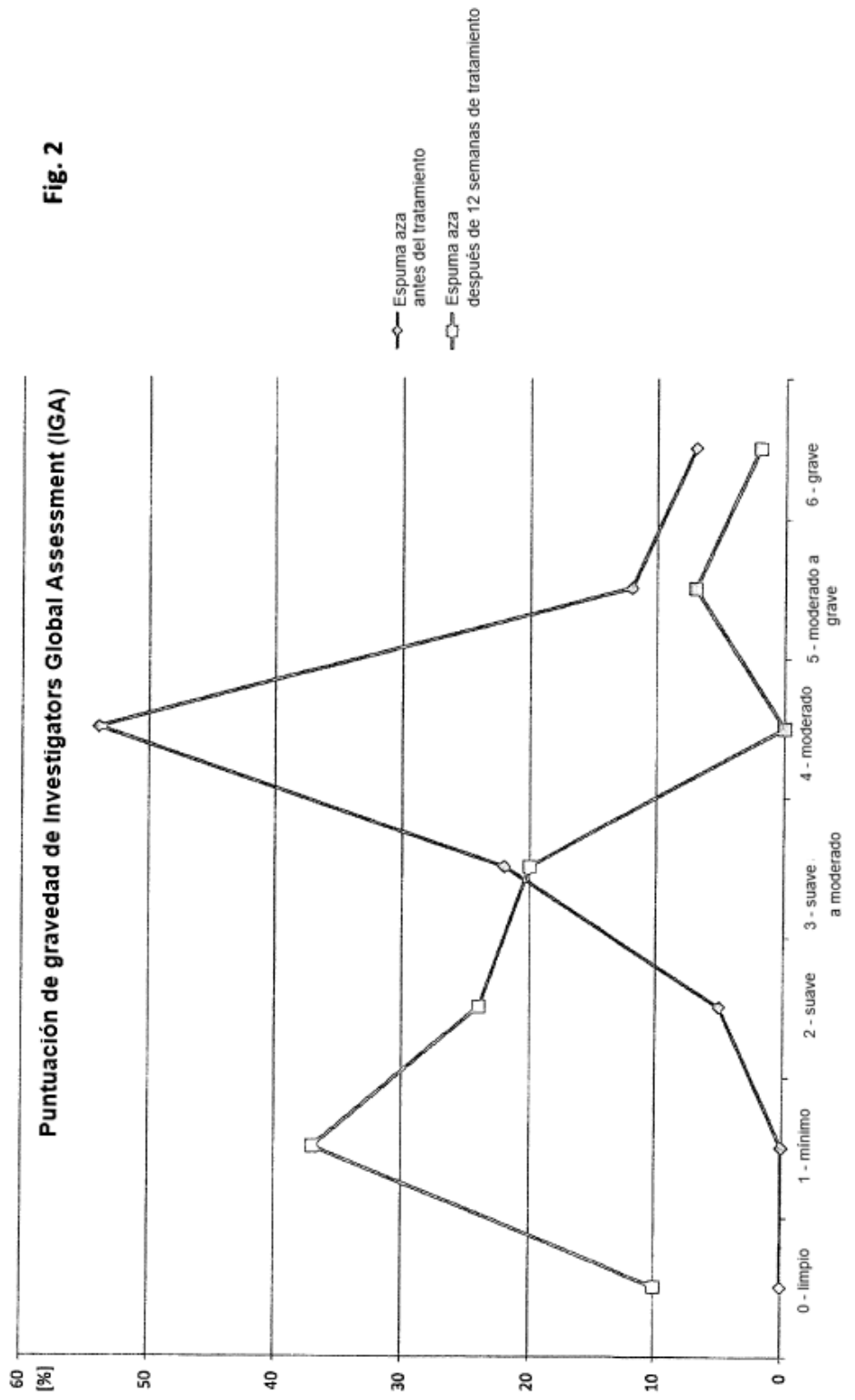


Fig. 2

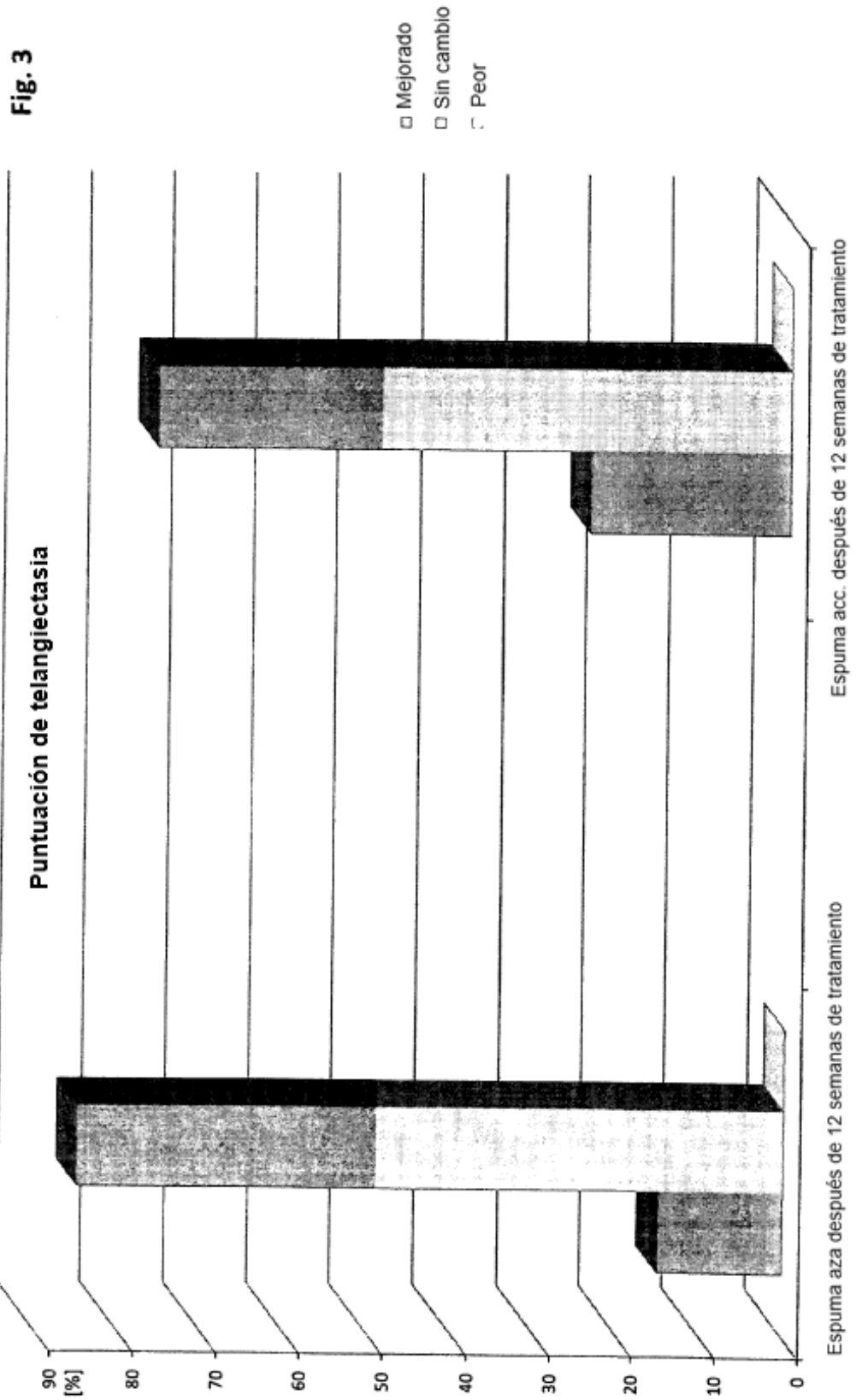


Fig. 4

Casos adversos relacionados con la composición

