



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 045**

51 Int. Cl.:
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05775762 .7**
96 Fecha de presentación : **01.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1758587**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

54 Título: **Utilización de una composición farmacéutica que comprende calcitriol y propionato de clobetazol para el tratamiento de la psoriasis.**

30 Prioridad: **17.06.2004 FR 04 06608**

73 Titular/es: **GALDERMA S.A.**
Zugerstrasse 8
6330 Cham, CH

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.01.2011

72 Inventor/es: **Andres, Philippe**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.01.2011

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 351 045 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

[0001] La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene, en un medio farmacéuticamente aceptable, calcitriol y propionato de clobetasol y con la utilización de esta composición para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la psoriasis.

[0002] La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a aproximadamente un 3% de la población francesa. Esta enfermedad se manifiesta por placas rojas recubiertas de escamas blanquecinas que se desprenden de la piel. Las placas de psoriasis se localizan frecuentemente en los codos, las rodillas, el cuero cabelludo y la zona lumbar, pero pueden alcanzar cualquier otra parte del cuerpo, como la cara, las manos, los pies, los pliegues o las uñas. La psoriasis puede sobrevenir a cualquier edad, pero los primeros brotes aparecen la mayor parte de las veces en la segunda o tercera década. Es una enfermedad crónica cuya evolución es imprevisible: a las fases de recidivas les suceden fases de remisión. Si bien esta enfermedad pone raramente en peligro la vida de una persona, tiene en cambio un fuerte impacto sobre su calidad de vida, dado su aspecto inestético y su cronicidad. En la psoriasis, algunas personas sufren de una sola placa de psoriasis localizada en una región bien precisa del cuerpo, mientras que otras sufren de una psoriasis extendida al conjunto del cuerpo.

[0003] Más concretamente, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que contiene calcitriol y propionato de clobetasol en las cantidades de la reivindicación 1, de tal manera que se observa un efecto sinérgico entre los dos principios activos en el tratamiento de la psoriasis.

[0004] La asociación de varios principios activos puede revelarse como ventajosa, ya que permite reducir

las dosis de los principios activos administrados y reducir así los efectos secundarios de estos principios activos. Sin embargo, tales asociaciones no son utilizadas de una manera clásica en el tratamiento de las afecciones dermatológicas, dados los problemas de estabilidad química y de interacciones entre los principios activos asociados en una misma formulación.

5
10 **[0005]** El calcitriol es la forma natural y activa de la vitamina D. Se utiliza especialmente para las carencias de calcio y para regular su homeostasis en el organismo.

15 **[0006]** El propionato de clobetasol, o 17-propionato de clobetasol, es un corticosteroide. El mecanismo de acción de los corticosteroides es atribuido a su inhibición de los procesos inflamatorios (Lange K et al., Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 13(2): 93-103 (2000)). En lo que sigue de la descripción, se utilizarán indistintamente propionato de clobetasol y 17-propionato de clobetasol.

20 **[0007]** El documento EE.UU. 4.610.978 describe composiciones para aplicación tópica en el tratamiento de las enfermedades dermatológicas, tales como, por ejemplo, la psoriasis, que contienen calcitriol. Estas composiciones pueden además contener un corticosteroide tal como, por ejemplo, la hidrocortisona o la dexametasona.

25 **[0008]** El documento WO 00/64450 describe una composición farmacéutica para uso dérmico que contiene un análogo de la vitamina D y un corticosteroide. Los ejemplos que se dan se relacionan más particularmente con composiciones que contienen calcipotriol (análogo de la vitamina D) y betametasona (corticosteroide). La comparación de las medidas de la eficacia en pacientes afectados de psoriasis de una composición que contiene calcipotriol solo, betametasona sola o la asociación de los dos principios
30
35 activos muestra que el efecto obtenido por la asociación

corresponde a un efecto aditivo. Así, respecto a este documento, el experto en la técnica no podía en modo alguno imaginar que la asociación de un análogo de la vitamina D con un corticosteroide pudiera presentar un efecto sinérgico. Además, este documento no describe específicamente la asociación de propionato de clobetasol con calcitriol.

5 **[0009]** En el documento FR 2.848.454, la Solicitante descubrió que la asociación del calcitriol con propionato de clobetasol permitía obtener un efecto sinérgico en el tratamiento de determinadas afecciones dermatológicas, tales como la psoriasis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto y la dermatitis seborreica.

10 **[0010]** El documento de Lahfta M. et al., *European Journal of Dermatology*, 13(3), 2003, 261, describe un estudio de tratamiento de la psoriasis consistente en la administración de una crema de propionato de clobetasol al 0.05% por la mañana y de un ungüento de calcitriol a 3 µg/g por la noche durante 2-4 semanas, seguida de la administración del calcitriol solo hasta la semana 12.

15 **[0011]** La Solicitante ha descubierto ahora, de manera sorprendente, que cantidades particulares de propionato de clobetasol y de calcitriol permitían obtener un efecto sinérgico particularmente interesante en el tratamiento de la psoriasis, de tal forma que las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos no sean aplicadas más que una sola vez al día sobre la o las partes de la piel afectada(s) por la psoriasis. Se obtiene este efecto ventajoso gracias a la aplicación de los dos principios activos en el mismo momento sobre su sitio de acción.

20 **[0012]** La presente invención tiene, pues, por objeto una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la psoriasis caracterizada por contener propionato de clobetasol y calcitriol en una cantidad apropiada para una aplicación una vez al día sobre la o las partes de la

25

30

35

piel afectada(s) por la psoriasis.

[0013] La composición de la invención contiene 3 μg de calcitriol por gramo de composición y 250 μg de propionato de clobetasol por gramo de composición.

5 **[0014]** La composición de la invención contiene además uno o más excipientes farmacéuticos adaptados para una aplicación tópica.

[0015] Según un modo de realización ventajoso, la composición de la invención se presenta en forma de un
10 gel, de una crema, de una pomada, de una loción o de una solución.

[0016] Preferentemente, las cremas pueden ser formuladas a partir de una mezcla de aceite mineral o de una mezcla de cera de abejas y de agua, que se emulsiona instantáneamente, a la que se añaden el calcitriol y el propionato de clobetasol, disuelto en una pequeña cantidad
15 de aceite, tal como el aceite de almendra.

[0017] Preferentemente, las lociones pueden ser preparadas disolviendo el calcitriol y el propionato de clobetasol en un alcohol de elevada masa molecular, tal como el polietilenglicol.
20

[0018] Las pomadas pueden ser formuladas mezclando una solución de calcitriol y de propionato de clobetasol en un aceite tal como el aceite de almendra en parafina caliente y dejando luego que la mezcla se enfríe.
25

[0019] Los geles pueden ser preparados preferentemente dispersando o disolviendo el calcitriol y el propionato de clobetasol en una proporción apropiada en un gel de tipo carbómero, poloxámero o celulósico.

30 **[0020]** Aún se pueden añadir otros ingredientes a la composición tópica, tales como conservantes, por ejemplo el DL-alfa-tocoferol, o perfumes, si es necesario.

[0021] La presente invención se relaciona igualmente con la utilización de una asociación de propionato de clobetasol y de calcitriol para la fabricación de un me-
35

dicamento destinado al tratamiento de la psoriasis, cuyo medicamento contiene las cantidades reivindicadas de propionato de clobetasol y de calcitriol, con el fin de ser aplicado una vez al día sobre la o las partes de la piel afectada(s) por la psoriasis.

[0022] Las cantidades respectivas de propionato de clobetasol y de calcitriol son tal como se ha definido anteriormente.

[0023] Además, el medicamento contiene uno o más excipientes farmacéuticos adaptados para una aplicación tópica y se presenta en forma de gel, de crema, de pomada, de loción o de solución.

Descripción de las figuras:

[0024]
Las Figuras 1 y 2 representan la media de la TSS en función del tiempo de las siete composiciones estudiadas y descritas en el ejemplo 1 que se da a continuación.

Las Figuras 3 y 4 representan el número de sujetos cuya lesión se ha curado en función del tiempo de las siete composiciones estudiadas y descritas en el ejemplo 1 que se da a continuación.

[0025] El ejemplo siguiente ilustra la invención y no la limita en modo alguno.

EJEMPLO 1: Evaluación de la eficacia de cuatro composiciones diferentes de la invención en la «prueba modificada de Dumas-Scholtz: tratamiento en minizonas en la psoriasis»

[0026] Se realizó el estudio comparativo descrito a continuación, «*monocéntrico, aleatorizado, intraindividual con investigador oculto y controlado por un comparador activo*», para evaluar la eficacia y la tolerancia local de cuatro composiciones objeto de la invención que contienen diferentes concentraciones de propionato de clobetasol y de calcitriol, en comparación con tres com-

posiciones que no son objeto de la invención.

[0027] Las cuatro composiciones objeto de la invención son las siguientes:

5 - composición que contiene, respectivamente, 250 μg de propionato de clobetasol y 9 μg de calcitriol por gramo de composición, a saber, más particularmente una crema que contiene 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de propionato de clobetasol en asociación con un ungüento que contiene 9 $\mu\text{g}/\text{g}$ de calcitriol;

10 - composición que contiene, respectivamente, 250 μg de propionato de clobetasol y 3 μg de calcitriol por gramo de composición, a saber, más particularmente una crema que contiene 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de propionato de clobetasol en asociación con un ungüento que contiene 3 $\mu\text{g}/\text{g}$ de calcitriol (Silkis®);

15 - composición que contiene, respectivamente, 500 μg de propionato de clobetasol y 9 μg de calcitriol por gramo de composición, a saber, más particularmente una crema que contiene 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ de propionato de clobetasol (Derموال®) en asociación con un ungüento que contiene 9 $\mu\text{g}/\text{g}$ de calcitriol;

20 - composición que contiene, respectivamente, 500 μg de propionato de clobetasol y 3 μg de calcitriol por gramo de composición, a saber, más particularmente una crema que contiene 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ de propionato de clobetasol

[0028] (Derموال®) en asociación con un ungüento que contiene 3 $\mu\text{g}/\text{g}$ de calcitriol (Silkis®).

[0029] Las tres composiciones que no son objeto de la invención son las siguientes:

30 - composición comercializada bajo la denominación «Daivobet®», constituida por un ungüento de la combinación de 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ de dipropionato de betametasona (corticosteroide) y 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ de calcipotriol como sustancias activas;

- composición que contiene 250 µg de propionato de clobetasol por gramo de composición en asociación con el vehículo de Silkis (ungüento que asocia vaselina y aceite de parafina);

5 - composición que contiene 500 µg de propionato de clobetasol por gramo de composición (Derموال®) en asociación con el vehículo de Silkis (ungüento de vaselina/aceite de parafina).

[0030] El objetivo del estudio es identificar y seleccionar las concentraciones de calcitriol y de propionato de clobetasol que presentan, tras aplicación del tratamiento durante 21 días a 29 sujetos afectados de psoriasis (65,5% de hombres y 34,5% de mujeres), un perfil de eficacia superior a los de una composición de Dai-
10 vobet® y de composiciones que contienen únicamente propionato de clobetasol, estando presente dicho propionato de clobetasol en una misma concentración que la de una composición que contiene una asociación de propionato de clobetasol y de calcitriol.

20 Metodología:

[0031] Se aplicaron aleatoriamente las siete composiciones estudiadas a siete emplazamientos sobre una o más placas psoriásicas de idéntica gravedad localizadas sobre las piernas (excluyendo la cara anterior de la tibia), sobre el tronco o sobre los brazos.

[0032] Se aplicaron las diferentes composiciones en condiciones normales de utilización, es decir, sin oclusión, una sola vez al día, salvo el domingo, un total de 18 veces en total (o sea, 21 días de experimentación).

30 **[0033]** Las aplicaciones de las composiciones son efectuadas de la manera siguiente: se aplica en un primer tiempo únicamente el propionato de clobetasol y, cuando este último ha penetrado por completo, se aplica en las mismas condiciones el calcitriol o el vehículo de Silkis
35 sin período de latencia entre las dos aplicaciones.

[0034] Se hicieron evaluaciones clínicas (*puntuaciones de eritema, de infiltración, de descamación y de curación*) durante la selección de los pacientes, en su inclusión (Línea basal) y a los 4, 8, 11, 15, 18 y 22 días del estudio. También se registraron acontecimientos indeseables.

[0035] El criterio principal medido es el área bajo la curva («Area Under Curve», AUC) calculada del día 1 al día 22 (evaluación final) sobre la TSS (Total Sum Score = suma de las puntuaciones individuales de eritema, de infiltración y de descamación).

[0036] Se llevó a cabo el análisis estadístico por medio de un análisis de la varianza incluyendo "Sujeto", "Zona" y "Tratamiento", seguido de una prueba de Tukey para comparaciones múltiples.

[0037] Las figuras 1 y 2 representan la media de la TSS (Total sum score = adición de las puntuaciones individuales para el eritema, la descamación y la infiltración) en función del tiempo de siete composiciones diferentes objeto o no de la invención y descritas en este ejemplo.

[0038] En la figura 1, la curva unida por rombos negros corresponde al tratamiento con una composición «Dai-vobet®».

[0039] La curva unida por cuadrados grises corresponde al tratamiento con una composición que contiene 250 µg de propionato de clobetasol por gramo de composición.

[0040] La curva unida por triángulos blancos corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 250 µg de propionato de clobetasol y 3 µg de calcitriol por gramo de composición.

[0041] La curva unida por cruces negras corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 250 µg de propionato de clobetasol y 9 µg de calcitriol por gramo de composición.

[0042] En la figura 2, la curva unida por rombos negros corresponde al tratamiento con una composición «Dai-vobet®».

5 **[0043]** La curva unida por cuadrados grises oscuros corresponde al tratamiento con una composición que contiene 500 µg de propionato de clobetasol por gramo de composición.

10 **[0044]** La curva unida por triángulos blancos corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 500 µg de propionato de clobetasol y 3 µg de calcitriol por gramo de composición.

15 **[0045]** La curva unida por cruces negras corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 500 µg de propionato de clobetasol y 9 µg de calcitriol por gramo de composición.

[0046] Las figuras 3 y 4 representan el número de sujetos cuya lesión se curó en función del tiempo de siete composiciones diferentes objeto o no de la invención y descritas en este ejemplo.

20 **[0047]** En la figura 3, la curva unida por rombos negros corresponde al tratamiento con una composición «Dai-vobet®».

25 **[0048]** La curva unida por cuadrados grises oscuros corresponde al tratamiento con una composición que contiene 250 µg de propionato de clobetasol por gramo de composición.

30 **[0049]** La curva unida por triángulos blancos corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 250 µg de propionato de clobetasol y 3 µg de calcitriol por gramo de composición.

[0050] La curva unida por cruces negras corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 250 µg de propionato de clobetasol y 9 µg de calcitriol por gramo de composición.

35 **[0051]** En la figura 4, la curva unida por rombos ne-

gros corresponde al tratamiento con una composición «Dai-vobet®».

[0052] La curva unida por cuadrados grises oscuros corresponde al tratamiento con una composición que contiene 500 µg de propionato de clobetasol por gramo de composición.

[0053] La curva unida por triángulos blancos corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 500 µg de propionato de clobetasol y 3 µg de calcitriol por gramo de composición.

[0054] La curva unida por cruces negras corresponde al tratamiento con una composición de la invención que contiene, respectivamente, 500 µg de propionato de clobetasol y 9 µg de calcitriol por gramo de composición.

Resultados:

[0055] 29 sujetos en total fueron aleatorizados e incluidos en el estudio. No se excluyó a ninguno de ellos de los análisis.

[0056] Eficacia: Se ilustran las AUC de la TSS en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1:

Composiciones estudiadas	AUC de la TSS
Propionato de clobetasol 250 µg/g + calcitriol 3 µg/g	66,96
Propionato de clobetasol 500 µg/g + calcitriol 3 µg/g	68,98
Propionato de clobetasol 500 µg/g + vehículo de calcitriol	69,60
Propionato de clobetasol 500 µg/g + calcitriol 9 µg/g	71,12
Propionato de clobetasol 250 µg/g + calcitriol 9 µg/g	77,64
Propionato de clobetasol 250 µg/g + vehículo de calcitriol	82,65

Daivobet®	84,20
-----------	-------

Conclusión:

[0057] Los resultados obtenidos, en términos de *AUC de la TSS (criterio primario)*, para una composición que contiene propionato de clobetasol 250 µg/g y calcitriol 3 µg/g (*AUC* = 66,96) son estadísticamente superiores a los obtenidos para:

- una composición que contiene propionato de clobetasol 250 µg/g y un vehículo (*AUC* = 82,65) y
- para una composición de Daivobet® (*AUC* = 84,20).

[0058] Se observaron los mismos resultados para el *AUC media de la infiltración*. En los otros criterios, se observó la misma tendencia sin alcanzar significación estadística. Inocuidad: Se han referido *catorce acontecimientos indeseables*, ninguno de los cuales estaba ligado al tratamiento o condujo a una *salida prematura del ensayo*.

[0059] En estas condiciones de estudio, una composición que contenía 250 µg/g de propionato de clobetasol y 3 µg/g de calcitriol mostró resultados significativamente mejores en cuanto a eficacia que el propionato de clobetasol 250 µg/g solo y que el Daivobet®. Además, esta asociación mostró resultados de eficacia parecidos al propionato de clobetasol 500 µg/g solo (figuras 1 y 2).

[0060] Las asociaciones del propionato de clobetasol 500 µg/g con el calcitriol (3 µg/g y 9 µg/g) no mostraron una diferencia significativa en términos de eficacia en comparación con el propionato de clobetasol 500 µg/g solo (véase la figura 2). El conjunto de las siete composiciones estudiadas fue bien tolerado.

[0061] La composición que contenía 250 µg/g de propionato de clobetasol y 3 µg/g de calcitriol mostró resultados mejores en términos de curación (véanse las fi-

guras 3 y 4) con respecto:

- al propionato de clobetasol solo (250 $\mu\text{g/g}$),

5 - al propionato de clobetasol 250 $\mu\text{g/g}$ en asociación con 9 $\mu\text{g/g}$ de calcitriol y

- al Daivobet[®] (Figura 3).

[0062] Las composiciones que contienen, respectivamente, una asociación:

10 - de 500 $\mu\text{g/g}$ de propionato de clobetasol y de 3 $\mu\text{g/g}$ de calcitriol y

- de 500 $\mu\text{g/g}$ de propionato de clobetasol y de 9 $\mu\text{g/g}$ de calcitriol

15 permiten obtener resultados sensiblemente similares a los obtenidos con 500 $\mu\text{g/g}$ de propionato de clobetasol solo y superiores a los obtenidos con Daivobet[®] (Figura 4).

Reivindicaciones

1. Composición farmacéutica destinada al tratamiento de la psoriasis, **caracterizada por** incluir 250 μg de propionato de clobetasol por gramo de composición y 3 μg de calcitriol por gramo de composición para una aplicación una vez al día sobre la o las partes de la piel afectada(s) por la psoriasis.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada por** incluir uno o más excipientes farmacéuticos adaptados para una aplicación tópica.

3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada por** presentarse en forma de gel, de crema, de pomada, de loción o de solución.

4. Utilización de una asociación de propionato de clobetasol y de calcitriol para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la psoriasis, cuyo medicamento contiene una cantidad de 250 μg de propionato de clobetasol y de 3 μg de calcitriol, con el fin de ser aplicado una vez al día sobre la o las partes de la piel afectada(s) por la psoriasis.

5. Utilización según la reivindicación 4, donde el medicamento contiene uno o más excipientes farmacéuticos adaptados para una aplicación tópica.

6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, donde el medicamento se presenta en forma de gel, de crema, de pomada, de loción o de solución.

Figura 1

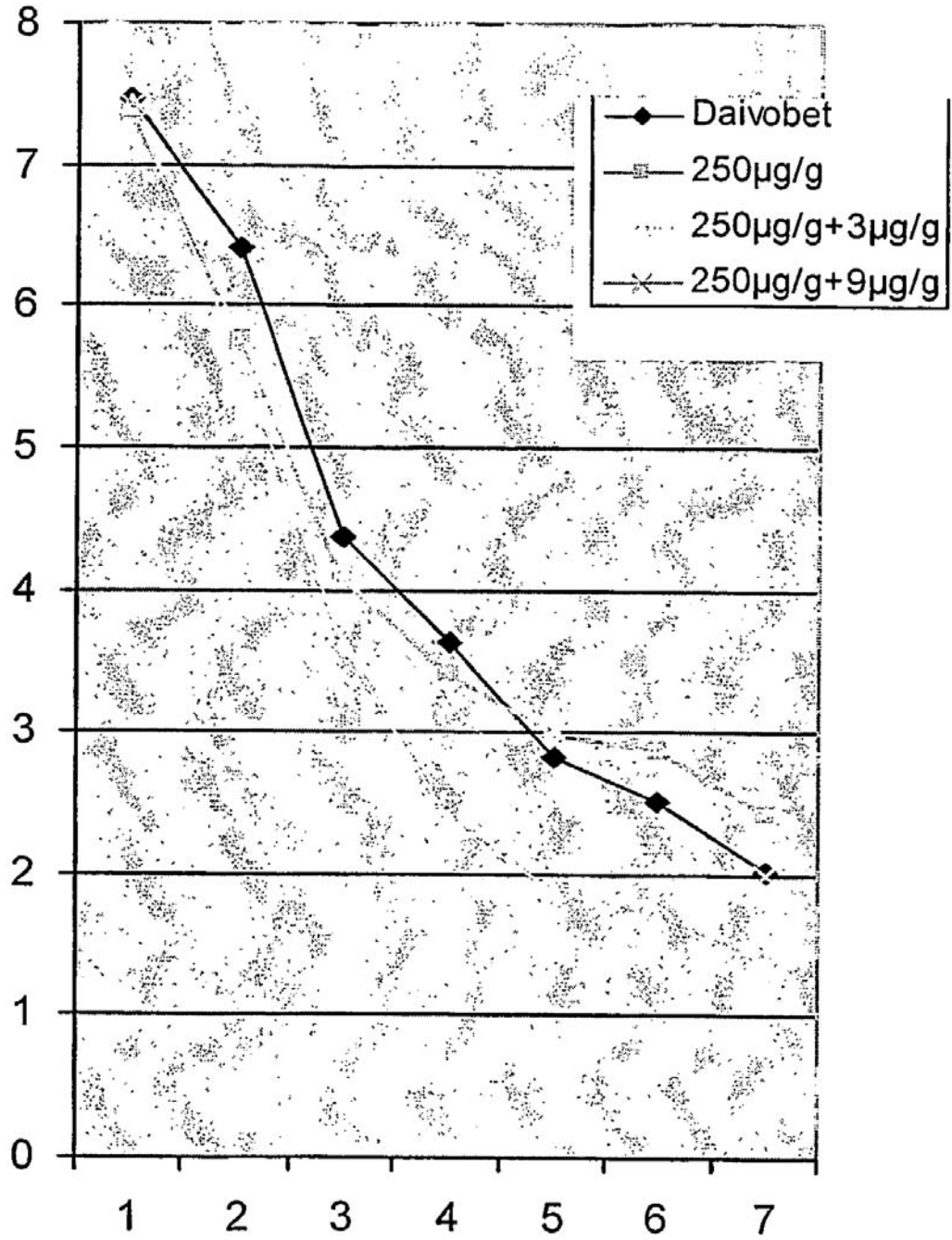


Figura 2

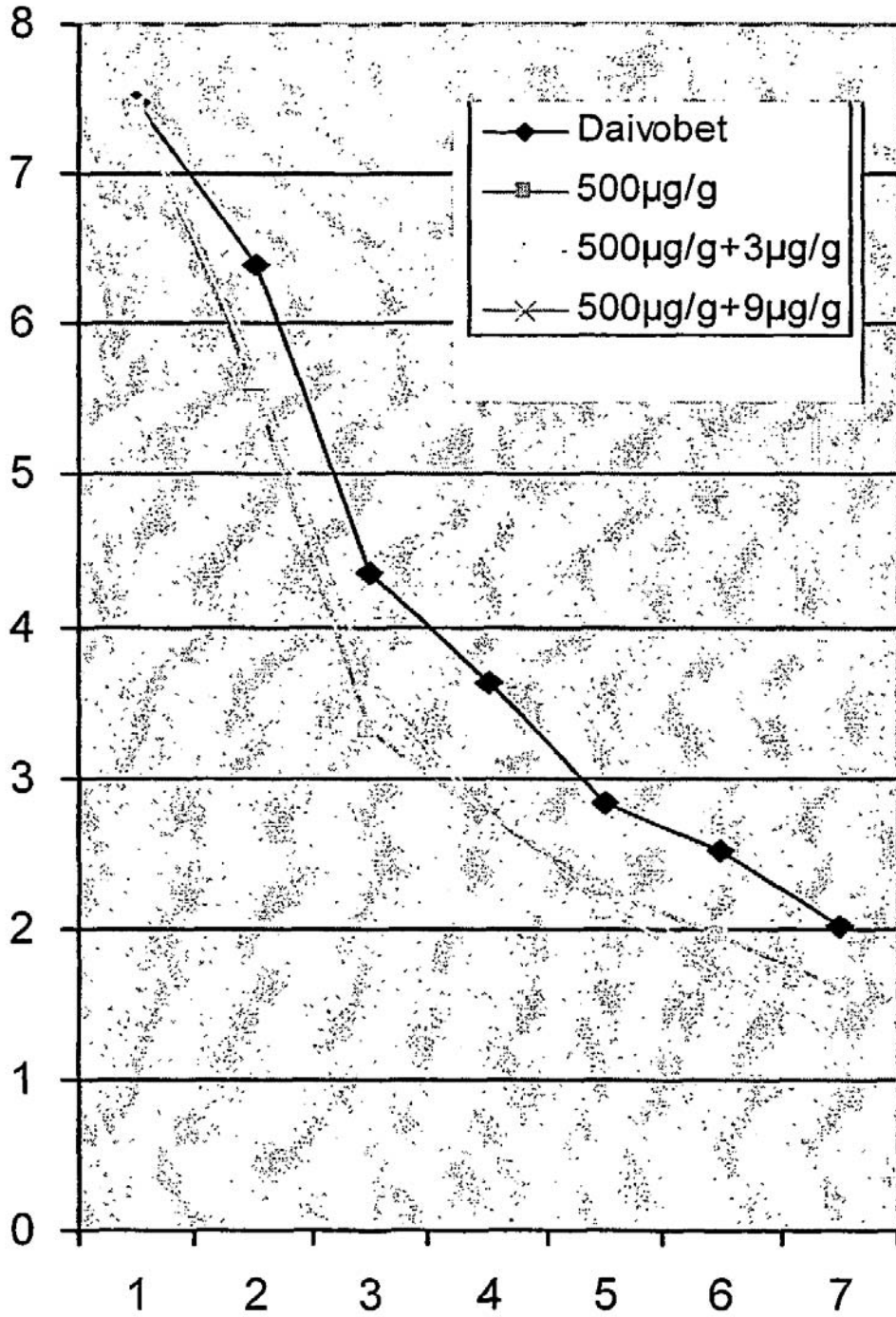


Figura 3

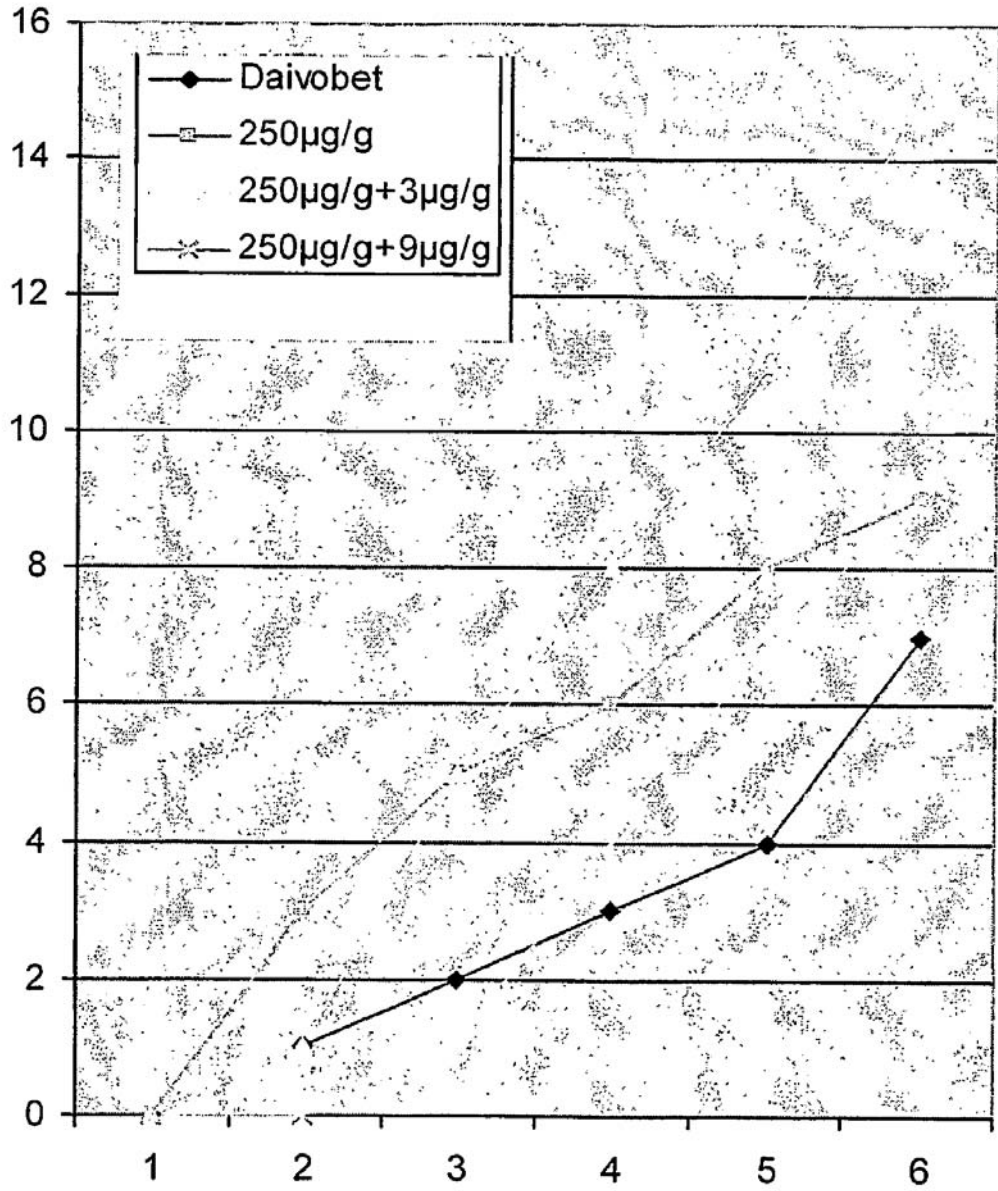


Figura 4

