



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 389**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)	A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)	A61K 47/18 (2006.01)
A61F 13/00 (2006.01)	A61L 15/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)	A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98957603 .8**

96 Fecha de presentación : **05.11.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1028708**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2000**

54 Título: **Composiciones tópicas para la administración de prostaglandina E₁.**

30 Prioridad: **05.11.1997 US 964509**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2010

73 Titular/es: **Nexmed Holdings, Inc.**
350 Corporate Blvd.
Robbinsville, New Jersey 08691, US

72 Inventor/es: **Buyuktimkin, Servet;**
Buyuktimkin, Nadir y
Yeager, James, L.

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

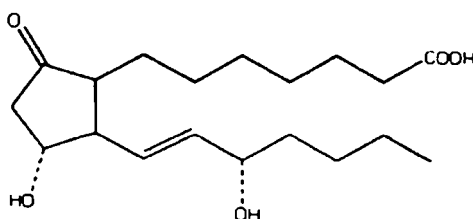
Composiciones tópicas para la administración de prostaglandina E₁.

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para la administración transdérmica de fármacos de prostaglandina en un paciente.

10 **Antecedentes de la invención**

La prostaglandina E₁ es un derivado del ácido prostanoico, un ácido de lípido de 20 átomos de carbono representado por la fórmula:



25 y se encuentra disponible comercialmente, por ejemplo gracias a Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Ltd. (Budapest, Hungría) bajo la denominación “Alprostadil USP”, y gracias a The Upjohn Company (Kalamazoo, Michigan) bajo la denominación “Prostin VR”.

30 La prostaglandina E₁ es un vasodilatador que resulta útil para mantener abiertos los vasos sanguíneos y, por lo tanto, para tratar la enfermedad vascular periférica, entre otras enfermedades. Aunque los beneficios potenciales de la administración transdérmica de la prostaglandina E₁ han sido reconocidos desde hace mucho tiempo, los esfuerzos anteriores para desarrollar una composición tópica para la administración de prostaglandina no han sido completamente exitosos.

35 En particular, en la actualidad no existe ningún proveedor comercial de una formulación semisólida tópica que resulte útil sin un dispositivo de soporte, tal como un parche, tira adhesiva y similar. Por ejemplo, la patente US nº 5.380.760, de Wendel *et al.*, se refiere a una formulación tópica de prostaglandina que incluye una lámina adhesiva sensible a la presión de poliisobutileno. La patente US nº 5.219.885 da a conocer composiciones transdérmicas que 40 comprenden derivados éster de prostaglandina E₁.

Por sí solos, muchos fármacos, incluyendo las formulaciones de prostaglandina, no permean suficientemente en la piel para proporcionar niveles de concentración de fármaco comparables a los obtenidos mediante otras vías de administración de fármaco. Para superar este problema, las formulaciones tópicas de fármaco típicamente incluyen 45 un potenciador de la penetración en la piel. Los potenciadores de la penetración en la piel también pueden denominarse intensificadores de la absorción, aceleradores, adyuvantes, solubilizadores, estimulantes de la sorción, etc. Con independencia del nombre, dichos agentes sirven para mejorar la absorción de un fármaco a través de la piel. Los intensificadores de la penetración ideales no sólo incrementan el flujo de fármaco a través de la piel, sino que lo hacen sin irritar, sensibilizar o dañar la piel. Además, los intensificadores de la penetración ideales no deberían 50 afectar a las formas de dosificación disponibles (por ejemplo crema o gel), o a la calidad cosmética de la composición tópica.

Se ha evaluado una amplia variedad de compuestos respecto a su efectividad en la intensificación de la tasa de penetración de los fármacos a través de la piel. Ver, por ejemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H.I. y Smith H.E. (editores), CRC Press Inc., Boca Raton, FL (1995), que realiza una revisión de la utilización y ensayo 55 de diversos intensificadores de la penetración de la piel, y Büyüktimkin *et al.*, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement, en: Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T.K., Pfister W.R., Yum S.I. (editores), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, IL (1997).

60 Todavía no se ha identificado una formulación completamente exitosa para la prostaglandina E₁. Por desgracia, la prostaglandina E₁ se transforma fácilmente mediante reacción de reorganización y otras reacciones. Esta relativa inestabilidad tiende a complicar los esfuerzos para formular una composición para la administración transdérmica.

La presente invención resuelve estos problemas al proporcionar una composición semisólida resistente a la separación 65 para la administración sostenida relativamente rápida de prostaglandina E₁.

Sumario de la invención

Una composición farmacéutica adecuada para la aplicación tópica comprende prostaglandina E₁, un intensificador de la penetración, una goma polisacárida, un compuesto lipofílico y un sistema tamponador ácido. El intensificador de la penetración es un éster de alcanato de alquil-2-(amino N,N-disustituido), un alcanato de (amino N,N-disustituido)-alcohol, o una mezcla de los mismos. El compuesto lipofílico puede ser un alcohol C₁ a C₈ alifático, un éster C₈ a C₃₀ alifático, o una mezcla de los mismos. La composición incluye un sistema tamponador capaz de proporcionar un valor de pH tamponado para dicha composición comprendido en el intervalo de entre 3 y 7,4. Si se desea, pueden incluirse estabilizantes y emulsionantes.

Las composiciones de la presente invención pueden adoptar la forma de un semisólido adecuado para la aplicación tópica. Durante la utilización como agente tópico, estas composiciones muestran una penetración y biodisponibilidad de prostaglandina relativamente elevadas sin necesidad de un malgasto de concentración de sobrecarga de prostaglandina. Las composiciones muestran además niveles reducidos de irritación, sensibilidad y daño de la piel.

Otros objetivos, fines, características, ventajas, formas de realización adicionales y similares resultarán evidentes para el experto en la materia a partir de la presente memoria y de las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos,

la figura 1 es un gráfico de la penetración acumulativa de prostaglandina E₁ a través de piel de muda de serpiente de siete composiciones de prostaglandina E₁ preparadas según la presente invención;

la figura 2 es un gráfico de comparación entre la penetración acumulativa de prostaglandina E₁ a través de piel de muda de serpiente de dos composiciones de prostaglandina E₁ preparadas según la presente invención, y de dos composiciones comparativas.

Descripción detallada de la invención

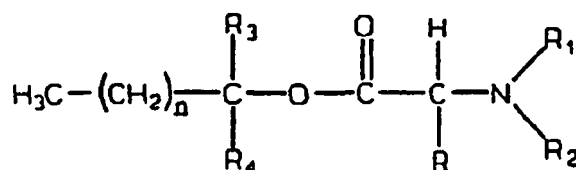
La composición farmacéutica de la presente invención según se da a conocer en la reivindicación 1 comprende prostaglandina E₁ o una sal o éster fisiológicamente compatible de la misma, un éster de alquil(amino N,N-disustituido), una goma polisacárida, un compuesto lipofílico, y un sistema tamponador ácido.

La prostaglandina E₁ es bien conocida por el experto en la materia. Puede hacerse referencia a diversas referencias de la literatura para sus actividades farmacológicas, efectos secundarios e intervalos de dosificación normales. Ver, por ejemplo, Physician's Desk Reference, 51ª edición, 1997; The Merck Index, 12ª edición, Merck & Co., N.J., 1996, y Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28ª edición, London, The Pharmaceutical Press, 1982.

La cantidad de prostaglandina E₁ en las composiciones farmacéuticas de la presente invención es una cantidad terapéuticamente efectiva, y necesariamente varía según la dosis deseada, la forma de dosificación (por ejemplo supositorio o tópica) y la forma particular de prostaglandina E₁ utilizada. La composición generalmente contiene entre 0,1 por ciento y 1 por ciento de prostaglandina E₁, preferentemente entre 0,3 por ciento y 0,5 por ciento, basado en el peso total de composición.

Un importante componente de la presente invención es el intensificador de penetración. El intensificador de penetración es un alcanato de alquil-2-(amino N,N-disustituido), un alcanato de (amino N,N-disustituido)-alcohol o una mezcla de los mismos. Para facilitar la referencia, los alcanatos de alquil-2-(amino N,N-disustituido) y los alcanatos de (amino N,N-disustituido)-alcohol pueden agruparse bajo la etiqueta de ésteres de alquil-2-(amino N,N-disustituido).

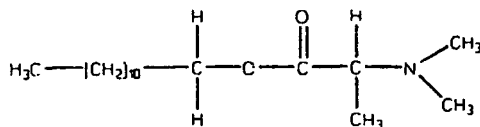
Los alcanatos de alquil-2-(amino N,N-disustituido) adecuados para la presente invención pueden representarse de la manera siguiente:



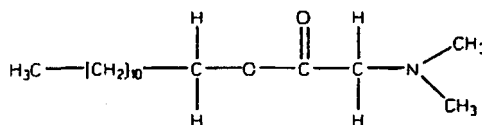
en los que n es un número entero que presenta un valor en el intervalo comprendido entre 4 y 18; R es un elemento del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁ a C₇, bencilo y fenilo; R₁ y R₂ son alquilo C₁ a C₇; y R₃ y R₄ son elementos del grupo constituido por hidrógeno, metilo y etilo.

ES 2 338 389 T3

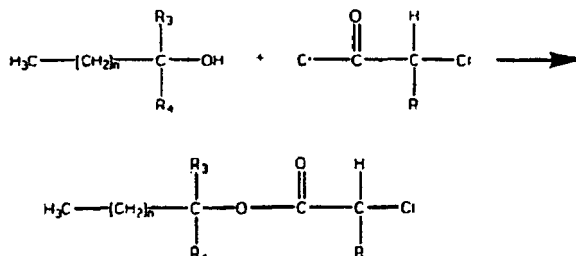
Los alcanos de alquil(amino N,N-disustituido) preferidos son acetatos de alquil C₄ a C₁₈-(amino N,N-disustituido) y propionatos de alquil C₄ a C₁₈-(amino N,N-disustituido). Entre los alcanos de alquil-2-(amino N,N-disustituido) específicos ejemplificativos se incluyen propionato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino) (DDAIP):



y acetato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino) (DDAA):

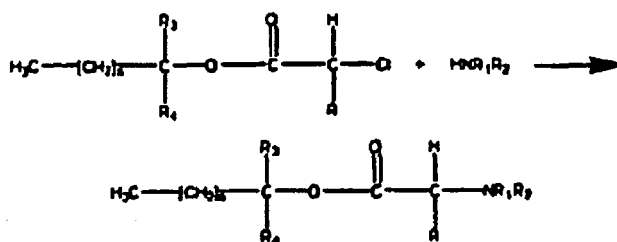


Los alcanos de alquil-2-(amino N,N-disustituido) son conocidos. Por ejemplo, el propionato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino) (DDAIP) se encuentra disponible de Steroids, Ltd. (Chicago, IL). Además, pueden sintetizarse alcanos de alquil-2-(amino N,N-disustituido) a partir de compuestos más fácilmente disponibles, tal como se describe en la patente US n° 4.980.378 de Wong *et al.* Tal como se describe en dicha patente, los alcanos de alquil-2-(amino N,N-disustituido) se preparan fácilmente mediante una síntesis en dos etapas. En la primera etapa, se preparan alquil-cloroacetatos de cadena larga mediante reacción de los alcoholes de cadena larga correspondientes con cloroformato de clorometilo o similar en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, típicamente en un solvente adecuado, tal como cloroformo. La reacción puede ilustrarse de la manera siguiente:



en la que R, R₃, R₄ y n son tal como se ha definido anteriormente. La temperatura de reacción puede seleccionarse de entre 10°C y 200°C o la de reflujo, siendo preferente la temperatura ambiente. La utilización de un solvente es opcional. En el caso de que se utilice un solvente, puede seleccionarse de entre una amplia diversidad de solventes orgánicos. De manera similar, la selección de base no resulta crítica. Entre las bases preferidas se incluyen aminas terciarias tales como trietilamina, piridina y similares. El tiempo de reacción generalmente se extiende entre una hora y tres días.

En la segunda etapa, el cloroacetato de alquilo de cadena larga se condensa con una amina apropiada según el esquema siguiente:

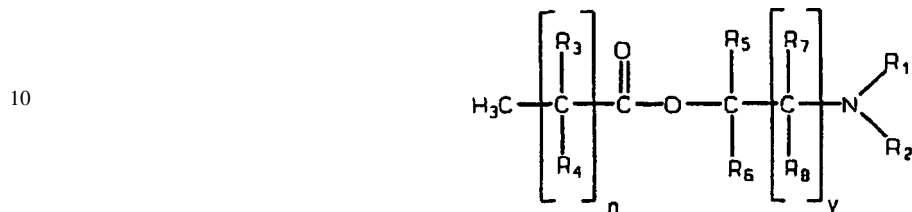


en el que n, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ son tal como se ha definido anteriormente. El exceso de reactivo amina típicamente se utiliza como la base, y la reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como éter. Esta

ES 2 338 389 T3

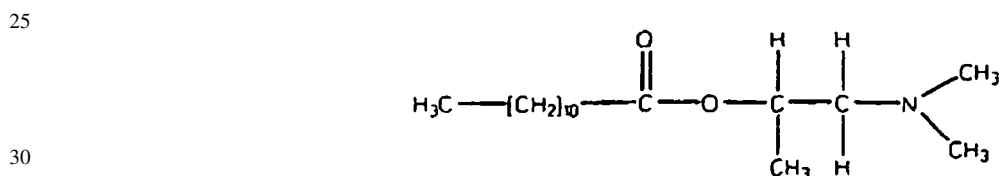
segunda etapa preferentemente se lleva a cabo a temperatura ambiente, aunque la temperatura puede variar. El tiempo de reacción habitualmente varía entre una hora y varios días. Pueden aplicarse técnicas convencionales de purificación para preparar el éster resultante para la utilización en un compuesto farmacéutico.

- 5 Los alcanoatos de (amino N,N-disustituido)-alcohol adecuados pueden representarse con la fórmula:

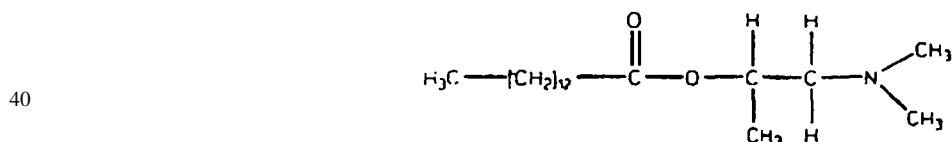


- 15 en la que n es un número entero que presenta un valor en el intervalo comprendido entre 5 y 18; y es un número entero que presenta un valor en el intervalo comprendido entre 0 y 5; R₁ y R₂ son elementos del grupo constituido por alquilo C₁ a C₈ y arilo C₁ a C₈; R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son elementos del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁ a C₈ y arilo C₁ a C₈; y R₈ es un elemento del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁ a C₈ y arilo C₁ a C₈.

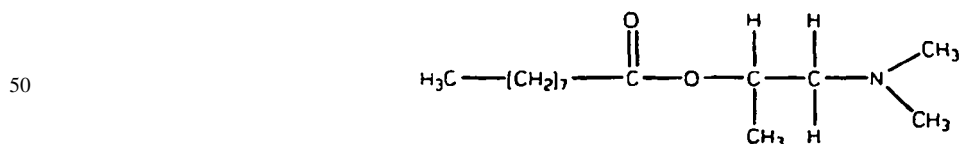
- 20 Los alcanoatos de (amino N,N-disustituido)-alcohol preferidos son alcanoatos de (amino N,N-disustituido)-alcohol de alquil C₅ a C₁₈ ácido carboxílico. Entre los alcanoatos de (amino N,N-disustituido)-alcohol ejemplificativos se incluyen dodecanoato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol (DAIPD):



- 35 miristato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol (DAIPM):



- 45 oleato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol (DAIPO):



- 55 Los alcanoatos de (amino N,N-disustituido)-alcohol se preparan fácilmente a partir de la reacción del aminoalcohol correspondiente con cloruro de lauroilo en presencia de trietilamina. Un solvente tal como cloroformo es opcional, aunque preferente. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol con cloruro de lauroilo en cloroformo y en presencia de trietilamina para formar dodecanoato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol (DAIPD).

- 60 Entre los intensificadores de penetración adecuados para la presente invención resulta generalmente preferido DDAIP.

- El intensificador de penetración se encuentra presente en una cantidad suficiente para incrementar la penetración de la prostaglandina E₁. La cantidad específica varía necesariamente según la tasa de liberación deseada y la forma específica de prostaglandina E₁ utilizada. Generalmente, esta cantidad se encuentra comprendida entre 0,5 por ciento y 10 por ciento, basado en el peso total de la composición. Preferentemente, el intensificador de la penetración es 5 por ciento en peso de la composición.

ES 2 338 389 T3

Las gomas polisacáridas también son un ingrediente importante para la presente composición. Las gomas representativas adecuadas son aquéllas incluidas en la categoría de goma galactomanano. Una goma galactomanano es un polímero carbohidrato que contiene unidades de D-galactosa y de D-manosa, u otros derivados de dicho polímero. Existe un número relativamente grande de galactomananos, de composición variable dependiendo de su origen.

5 La goma galactomanano está caracterizada porque presenta una estructura lineal de unidades de β -D-manopiranosilo unidas (1 $\rightarrow$ 4).

Las unidades de α -D-manopiranosilo de un miembro unidas (1 $\rightarrow$ 6) con la cadena principal, se encuentran presentes en forma de cadenas laterales. Entre las gomas galactomananos se incluyen la goma guar, que es el endospermo pulverizado de las semillas de cualquiera de dos plantas leguminosas (*Cyamopsis tetragonalobus* y *psoraloids*), y la goma garrofin, que se encuentra en el endospermo de las semillas del algarrobo (*Ceratonia siliqua*). La goma garrofin resulta preferida para la presente invención.

10

Entre otras gomas representativas adecuadas se incluyen goma de agar, goma carragenano, goma ghatti, goma Karaya, goma rhamsan y goma xantano. La composición de la presente invención puede contener una mezcla de diversas gomas, o una mezcla de gomas y polímeros ácidos.

15

Las gomas, y las gomas galactomanano en particular, son materiales bien conocidos. Véase, por ejemplo, Industrial Gums: Polysaccharides & Their Derivatives, Whistler R.L. y BeMiller J.N. (editores), 3ª edición, Academic Press, 1992, y Davidson R.L., Handbook of Water-Soluble Gums & Resins, McGraw-Hill Inc., N.Y., 1980. La mayoría de gomas se encuentran comercialmente disponibles en diversas formas, comúnmente polvos, y listas para utilizarse en alimentos y composiciones tópicas. Por ejemplo, la goma garrofin en forma de polvos se encuentra disponible de Tic Gums Inc. (Belcam, MD).

20

Las gomas polisacáridas se encuentran presentes en el intervalo comprendido entre 0,5 por ciento y 5 por ciento, basado en el peso total de la composición, siendo el intervalo preferido comprendido entre 0,5 por ciento y 2 por ciento. Se proporcionan composiciones ilustrativas en los ejemplos, posteriormente.

25

Una alternativa opcional a la goma polisacárida es un polímero de ácido poliacrílico. Una variedad común de polímero de ácido poliacrílico se conoce genéricamente como "carbómero". El carbómero es un polímero de ácido poliacrílico ligeramente entrecruzado con poliéter polialquénico. Se encuentra comercialmente disponible de B.F. Goodrich Company (Akron, Ohio) bajo la denominación "CARBOPOL™". Una variedad particularmente preferente de carbómero es la denominada "CARBOPOL 940".

30

Otros polímeros de ácido poliacrílico adecuados para la utilización en la puesta en práctica de la presente invención son los disponibles comercialmente bajo las denominaciones "Pemulen™" (B.F. Goodrich Company) y "POLYCARBOPHIL™" (A.H. Robbins, Richmond, VA). Los polímeros Pemulen™ son copolímeros de acrilatos de alquilo C₁₀ a C₃₀ y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico o uno de sus ésteres simples entrecruzado con un éter alílico de sacarosa o un éter alílico de pentaeritritol. El intensificador POLYCARBOPHIL™ es un ácido poliacrílico entrecruzado con divinilglicol.

35
40

En el caso de que se encuentren presentes polímeros de ácido poliacrílico, representan entre 0,5 por ciento y 5 por ciento de la composición, basado en el peso total de los mismos.

Otro componente importante de la presente invención es un compuesto lipofílico. El término compuesto lipofílico tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un agente que es tanto lipofílico como hidrofílico. Los alcoholes alifáticos C₁ a C₈, los ésteres alifáticos C₂ a C₃₀, y las mezclas de los mismos puede servir como compuesto lipofílico. Son alcoholes adecuados ilustrativos, etanol, n-propanol e isopropanol, mientras que los ésteres adecuados son acetato de etilo, acetato de butilo, laurato de etilo, propionato de metilo y miristato de isopropilo. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "alcohol alifático" incluye polioles tales como glicerol, propilenglicol y polietilenglicoles. Una mezcla de alcohol y éster resulta preferente, y en particular, una mezcla de etanol y laurato-miristato de etilo es más preferente.

45
50

La concentración de compuesto lipofílico requerida necesariamente varía según otros factores, tales como la consistencia semisólida deseada y los efectos deseados de estimulación de la penetración en la piel. La composición tópica preferente contiene un compuesto lipofílico en el intervalo de entre 7 por ciento y 40 por ciento en peso basado en el peso total de la composición. En el caso de que se utilice una mezcla de alcohol alifático y éster alifático, la cantidad preferente de alcohol se encuentra comprendida en el intervalo de entre 5 por ciento y 15 por ciento, mientras que la de éster alifático se encuentra en el intervalo comprendido entre 2 por ciento y 15 por ciento (nuevamente basada en el peso total de la composición).

55
60

Un componente opcional, aunque preferido, de la presente invención es un emulsionante. Aunque no es un factor crítico, un emulsionante adecuado generalmente mostrará un número de equilibrio hidrofílico-lipofílico superior a 10. Los ésteres de sacarosa, y específicamente el estearato de sacarosa, pueden servir como emulsionantes para la composición tópica de la presente invención. El estearato de sacarosa es un emulsionante bien conocido disponible de diversas fuentes comerciales. En el caso de que se utilice un emulsionante, resulta preferido el estearato de sacarosa presente hasta en un 2 por ciento, basado en el peso total de la composición. La cantidad preferida de emulsionante estearato de sacarosa también puede expresarse como una proporción en peso de emulsionante a goma polisacárida.

65

Resulta preferida una proporción de 1 a 6 de emulsionante a goma, y una proporción de 1 a 4 resulta más preferida para generar la consistencia sólida y resistencia a la separación deseadas.

La presente invención incluye un sistema tamponador ácido. Los sistemas tamponadores ácidos sirven para mantener o tamponar el pH de las composiciones dentro de un intervalo deseado. La expresión “sistema tamponador” o “tampón” tal como se utilizan en la presente memoria hacen referencia a un agente o agentes solutos que, en el caso de encontrarse en una solución en agua, estabilizan dicha solución frente a un cambio importante del pH (o de la concentración o actividad de los iones hidrógeno) al añadir ácidos o bases a la misma. El agente o agentes solutos que, de esta manera, son responsables de una resistencia al cambio del pH desde un valor de pH tamponado inicial en el intervalo indicado anteriormente son bien conocidos. Aunque existen innumerables tampones adecuados, el monohidrato de fosfato de potasio ha demostrado ser efectivo para las composiciones de la presente invención.

El valor final del pH de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dentro del intervalo fisiológicamente compatible. Necesariamente, el valor final de pH no resulta irritante para la piel humana. Sin violar esta restricción, el pH puede seleccionarse para mejorar la estabilidad de la prostaglandina E₁ y para ajustar la consistencia en caso necesario. Considerando dichos factores, el valor preferido de pH está comprendido entre 3,0 y 7,4. El intervalo de pH más preferido está comprendido entre 3,5 y 6,0.

El componente restante de la composición es agua, que necesariamente es agua purificada. La composición contiene agua en el intervalo comprendido entre 50 y 90 por ciento, basado en el peso total de la composición. Sin embargo, la cantidad específica de agua presente no resulta crítica, al ser ajustable para obtener la consistencia y/o concentración deseadas de los demás componentes.

Además, pueden añadirse intensificadores de penetración transdérmica conocidos, si se desea. A título ilustrativo: dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), 2-pirrolidona, N,N-dietil-m-toluamida (DEET), 1-dodecilazacloheptano-2-ona (Azone[®], una marca comercial registrada de Nelson Research), N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, tioglicolato de calcio, oxazolidinona, derivados dioxolano, derivados laurocapramo e intensificadores macrocíclicos, tales como cetonas macrocíclicas.

Pueden añadirse estabilizantes de la prostaglandina E₁, agentes colorantes, agentes reológicos y conservantes en la medida en que no limiten excesivamente la penetración en la piel de la prostaglandina E₁ o impidan la consistencia semisólida deseada.

Las formas de dosificación contempladas de la composición farmacéutica semisólida de la presente invención son cremas, geles y similares, también incluyendo, aunque sin limitación, composiciones adecuadas para la utilización con parches transdérmicos y dispositivos similares.

Los ingredientes indicados anteriormente pueden combinarse en cualquier orden y modo que produzca una composición estable que comprenda una prostaglandina E₁ dispersada uniformemente en toda una formulación semisólida. Un enfoque disponible para preparar dichas composiciones implica dispersar homogéneamente la goma polisacárida (o ácido poliacrílico) en una solución de agua/tampón premezclada y después homogeneizar (es decir, mezclar) intensivamente la mezcla resultante, que se denominará “Parte A”. En caso de hallarse presente, el emulsionante se añade a la solución de agua/tampón antes de dispersar la goma polisacárida. Puede utilizarse cualquier procedimiento adecuado para ajustar el valor de pH de la Parte A hasta el nivel deseado, por ejemplo mediante la adición de ácido fosfórico o hidróxido sódico concentrado.

Separadamente se disuelve la prostaglandina E₁ bajo agitación en el compuesto lipofílico, que puede ser una mezcla de alcoholes, ésteres o alcohol con éster. A continuación, se añade el intensificador de penetración. Alternativamente, en el caso de que el compuesto lipofílico incluya tanto un alcohol como un éster, la prostaglandina E₁ puede disolverse en el alcohol antes de añadir el intensificador de penetración, seguido del éster. En cualquier caso, la mezcla resultante se denominará “Parte B”. La etapa final implica la adición lenta (por ejemplo, gota a gota) de la Parte B a la Parte A bajo mezcla constante.

La composición tópica resultante muestra las propiedades ventajosas indicadas anteriormente, incluyendo una permeación mejorada de la prostaglandina E₁ y la biodisponibilidad sin sobrecarga de fármaco, daño e inflamación relacionada de la piel reducidos y flexibilidad incrementada en el diseño de las formas de dosificación. Estas composiciones pueden utilizarse para el tratamiento prolongado de la enfermedad vascular periférica, la impotencia masculina y otros trastornos tratados con la prostaglandina E₁, evitando simultáneamente la baja biodisponibilidad y la rápida descomposición química asociada a otros procedimientos de administración. La aplicación de prostaglandina E₁ en una composición tópica de la presente invención en la piel de un paciente permite administrar continuamente una cantidad predeterminada de prostaglandina E₁ en el paciente y evitar efectos no deseables presentes en la administración única o múltiple de dosis más grandes mediante inyección. Mediante el mantenimiento de una tasa de dosificación sostenida, puede mantenerse mejor dentro del intervalo terapéutico óptimo el nivel de prostaglandina E₁ en el tejido diana del paciente.

La puesta en práctica de la presente invención se demuestra en los ejemplos siguientes. Estos ejemplos pretenden ilustrar la invención y no limitar el alcance de la misma. Por ejemplo, pueden incluirse en las composiciones ingredientes adicionales, tales como agentes colorantes, conservantes antimicrobianos, emulsionantes, perfumes, estabilizantes

ES 2 338 389 T3

de prostaglandina E_1 y similares, con la condición de que la composición resultante conserve propiedades deseables, tal como se ha indicado anteriormente. A menos que se indique lo contrario, cada composición se prepara mezclando convencionalmente entre sí los respectivos componentes indicados.

5 Ejemplo 1

Composición A tópica de prostaglandina E_1

10 La Composición A se preparó de la manera siguiente. Se formó la Parte B mediante la disolución de 0,1 partes de prostaglandina E_1 (Alprostadil USP) en 5 partes de alcohol etílico. A continuación, se mezclaron 5 partes de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo en la solución alcohólica de prostaglandina E_1 , seguido de 5 partes de laurato de etilo.

15 La Parte A se preparó partiendo de una solución de agua/tampón de pH 5,5. La solución de agua/tampón se preparó mediante la adición de suficiente monohidruro de fosfato sódico a agua purificada para crear una solución 0,1 M. Se ajustó el pH de la solución de agua/tampón a 5,5 con una solución de base fuerte (hidróxido sódico 1 N) y un ácido fuerte (ácido fosfórico 1 N). La solución tampón representaba aproximadamente 80 partes de la composición total.

20 A la solución tamponadora se añadieron 0,5 partes de estearato de sacarosa. A continuación, se dispersó la goma garrofin (en forma de polvos) en la solución tamponadora y se homogeneizó utilizando un homogeneizador. La Tabla 1, posteriormente, contiene una lista de ingredientes.

25 La composición resultante era un semisólido untable apto para su aplicación en la piel sin necesidad de dispositivos de soporte, tales como parches y tiras adhesivas. La composición era tanto de apariencia homogénea como resistente a la separación.

30 Se evaluó la Composición A para la penetración en la piel utilizando piel de muda de serpiente como modelo de barrera. La piel de muda de serpiente se obtuvo de la unidad de cuidados veterinarios de la University of Kansas. Tras extirpar las secciones de cabeza y cola, se dividió aleatoriamente la piel en secciones de ensayo y a continuación se hidrató mediante inmersión.

35 A continuación, se evaluaron las muestras utilizando celdas de difusión de tipo Franz (área superficial: 1,8 cm²). Específicamente, se montaron trozos de piel sobre una celda receptora de un conjunto de celdas de difusión vertical en el que se insertó una barra magnética pequeña y se rellenó con un tampón isotónico. Se montó un sello sobre la sección de piel, seguido de una celda donante. Las dos celdas se sujetaron juntas. Se aplicaron cantidades conocidas de las formulaciones en el fondo de un vial pequeño con tapa (peso 5 gramos) que encaja exactamente en la celda donante, para garantizar una distribución uniforme. Los viales se colocaron sobre la piel en la celda donante. Para reducir la evaporación de los ingredientes, la celda donante y el vial se juntaron cuidadosamente utilizando una banda adhesiva resistente al agua. Las celdas se transfirieron a un baño de agua bajo agitación (32°C). Se extrajeron muestras de las celdas cada hora durante cuatro horas y se analizaron para la concentración de prostaglandina E_1 , indicando los cambios de concentración la cantidad penetrada. Los ensayos con múltiples muestras de piel proporcionaron datos con los que se calcularon medias.

45 Para un comentario de la utilización de piel de muda de serpiente en la evaluación de la penetración de fármacos, véase la patente US n° 4.771.004, de Higuchi.

La prostaglandina E_1 penetró rápidamente a una tasa relativamente sostenida durante cuatro horas. Los resultados del estudio de penetración se presentan en la Tabla 2, posteriormente, y en la figura 1.

50 Ejemplo 2

Composición B tópica de prostaglandina E_1

55 Se preparó la Composición B utilizando los ingredientes indicados en la Tabla 1, posteriormente. La composición B contenía más prostaglandina E_1 que la Composición A. A pesar de esta carga de fármaco incrementada, la Composición B mostraba una consistencia semisólida y apariencia homogénea similares. Se midió la penetración de prostaglandina E_1 según la técnica descrita en el Ejemplo 1. La Composición B proporcionó una administración sostenida relativamente rápida de prostaglandina E_1 . Los resultados se proporcionan en la Tabla 2, posteriormente, y en la figura 1.

60 Ejemplo 3

Composición C tópica de prostaglandina E_1

65 Se preparó la Composición C utilizando los ingredientes indicados en la Tabla 1, posteriormente. La Composición C contenía más prostaglandina E_1 que la Composición A o B. La carga incrementada de fármaco presentó un efecto reducido o nulo sobre la consistencia o la apariencia, que se correspondían sustancialmente a las de las Composiciones A y B. Se midió nuevamente la penetración de prostaglandina E_1 según la técnica descrita en el Ejemplo 1. Según este

ES 2 338 389 T3

ensayo, la Composición C también proporcionaba una administración sostenida relativamente rápida de prostaglandina E_1 . Los resultados se presentan en la Tabla 2, posteriormente, y en la figura 1.

Ejemplo 4

Composición D tópica de prostaglandina E_1

Se preparó la Composición D utilizando los ingredientes indicados en la Tabla 1, posteriormente. Se incrementó nuevamente el nivel de prostaglandina E_1 sin afectar sustancialmente la consistencia y resistencia a la separación favorables. Se midió nuevamente la penetración de la prostaglandina E_1 según la técnica descrita en el Ejemplo 1. Los resultados se presentan en la Tabla 2, posteriormente, y en la figura 1.

Ejemplo 5

Composición E tópica de prostaglandina E_1

Se preparó la Composición E utilizando los ingredientes indicados en la Tabla 1, posteriormente. Para evaluar la repetibilidad de las composiciones según la presente invención, se aplicó nuevamente la receta de la Composición D para la Composición E. La repetibilidad fue confirmada sustancialmente por la consistencia semisólida y resistencia a la separación favorables de la Composición E. Se midió nuevamente la penetración de la prostaglandina E_1 según la técnica descrita en el Ejemplo 1. La administración de prostaglandina E_1 a partir de la Composición E fue nuevamente relativamente rápida y sostenida. Los resultados se presentan en la Tabla 2, posteriormente, y en la figura 1.

Ejemplo 6

Composición F tópica de prostaglandina E_1

El nivel de prostaglandina E_1 se incrementó nuevamente para la Composición F. Los ingredientes específicos se indican en la Tabla 1. La consistencia y resistencia a la separación favorables no experimentó ninguna reducción. Se presentan los resultados de un análisis de penetración en la Tabla 2, posteriormente, y en la figura 1.

Ejemplo 7

Composición G típica de prostaglandina E_1

Se preparó la Composición G utilizando los ingredientes indicados en la Tabla 1. Para la Composición G, se repitió la receta de la Composición E, excepto en que el componente éster (éster laurato) se omitió y se incrementó el nivel de etanol una cantidad correspondiente. La composición resultante también era un semisólido untable que presentaba una apariencia homogénea y resistencia a la separación. Los resultados del análisis de penetración se presentan en la Tabla 2, posteriormente, y en la figura 1. Aunque siguen siendo favorables, estos resultados reflejan el relativo beneficio para las composiciones de la presente invención de un compuesto lipofílico que incluye tanto un componente éster como un componente alcohol.

TABLA 1

Composiciones tópicas de prostaglandina E_1

Ingrediente (% en peso)		A	B	C	D	E	F	G
Parte A:	goma garrofín prehidratada	3	3	3	3	3	3	3
	agua/tampón (pH 5,5)	81	81	81	81	81	81	81
	estearato de sacarosa	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Parte B:	prostaglandina E_1	0,1	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4
	DDAIP	5	5	5	5	5	5	5
	etanol	5	5	5	5	5	5	10
	laurato de etilo	5	5	5	5	5	5	-

Ejemplo 8

Comparación entre perfiles de penetración

5 La Tabla 2 muestra la cantidad acumulativa de prostaglandina E_1 que penetra cada hora durante 4 horas para cada composición ejemplar según la presente invención. Estos datos demuestran la capacidad de la presente invención de administrar fármacos de prostaglandina E_1 transdérmicamente.

10 La figura 1 es un gráfico generado a partir de los datos presentados en la Tabla 2. Resulta significativo, y se encuentra bien representado en forma gráfica, las composiciones según la presente invención proporcionan una penetración efectiva en la piel relativamente rápida y a una tasa sostenida. Tal como se espera, la penetración acumulativa se incrementa con la carga incrementada de prostaglandina E_1 en la composición fuente.

TABLA 2

Penetración acumulativa de prostaglandina E_1 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Hora	A	B	C	D	E	F	G
1	1,96	3,37	5,47	7,20	7,09	10,38	3,03
2	5,49	9,72	18,06	21,26	16,6	25,03	8,17
3	11,25	18,18	30,34	35,53	28,24	42,18	12,93
4	13,98	23,48	38,49	47,98	41,1	52,13	18,71

30 Con el fin de evaluar adicionalmente la efectividad de las composiciones según la presente invención, se prepararon composiciones de ejemplo comparativo. Se preparó un primer ejemplo comparativo (Ejemplo comparativo 1) con la misma receta que las Composiciones D y E, excepto en que se omitió el intensificador de penetración DDAIP. Para un segundo ejemplo comparativo (Ejemplo comparativo 2), nuevamente se omitió el DDAIP, aunque se incrementó el nivel de etanol la cantidad correspondiente. Los ingredientes específicos utilizados se indican en la Tabla 3, a continuación.

TABLA 3

Ejemplos comparativos

	Ingrediente (% en peso)	Composición comparativa 1	Composición comparativa 2
Parte A:	goma garrofin prehidratada	3	3
	agua/tampón (pH 5,5)	86	81
	estearato de sacarosa	0,5	0,5
Parte B:	prostaglandina E_1	0,4	0,4
	etanol	5	10
	laurato de etilo	5	5

ES 2 338 389 T3

Se evaluó la penetración de la prostaglandina E1 según la técnica descrita en el Ejemplo 1. Se presentan los resultados en la Tabla 4, a continuación.

TABLA 4

Ejemplos comparativos

Penetración acumulativa de prostaglandina E1 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Hora	Composición comparativa 1	Composición comparativa 2
1	2,64	1,55
2	4,46	3,69
3	6,59	6,63
4	9,57	11,05

Los datos de la Tabla 4 se comparan gráficamente con las composiciones ejemplares que presentan la misma carga de prostaglandina E₁, las Composiciones D y E. Los datos de penetración demuestran que las composiciones según la presente invención se benefician mucho de la presencia del intensificador de penetración DDAIP.

REIVINDICACIONES

1. Composición tópica, que comprende:

prostaglandina E₁ o una sal o éster fisiológicamente compatible de la misma,

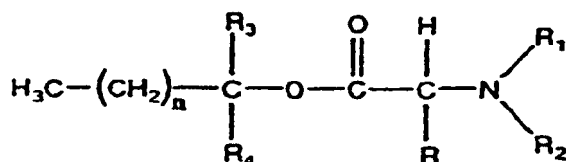
un intensificador de la penetración en la piel que se selecciona de entre el grupo constituido por un alcanato de alquil-2-(amino N,N-disustituido), un alcanato de amino N,N-disustituido y una mezcla de los mismos,

una goma polisacárida,

un compuesto lipofílico que se selecciona de entre el grupo constituido por un alcohol alifático C₁ a C₈, un éster alifático C₈ a C₃₀ y una mezcla de los mismos; y

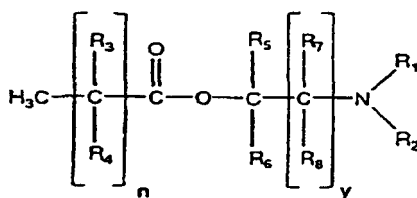
un sistema tamponador ácido capaz de proporcionar un valor de pH tamponado para dicha composición en el intervalo comprendido entre 3 y 7,4.

2. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que el intensificador de penetración en la piel se representa mediante la fórmula:



en la que n es un número entero que presenta un valor en el intervalo comprendido entre 4 y 18; R se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁ a C₇, bencilo y fenilo; R₁ y R₂ son alquilo C₁ a C₇; y R₃ y R₄ se seleccionan de entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y etilo.

3. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que el intensificador de penetración en la piel se representa mediante la fórmula:



en la que n es un número entero que presenta un valor en el intervalo comprendido entre 5 y 18; y es un número entero que presenta un valor en el intervalo comprendido entre 0 y 5; R₁ y R₂ se seleccionan de entre el grupo constituido por alquilo C₁ a C₈ y arilo C₁ a C₈; R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁ a C₈ y arilo C₁ a C₈; y R₈ se selecciona de entre el grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁ a C₈ y arilo C₁ a C₈.

4. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que dicho intensificador de penetración es un alquilo C₄ a C₁₈ (acetato de amino N,N-disustituido) o un alcanato de (amino N,N-disustituido)-alcanol de un ácido carboxílico C₅ a C₁₈.

5. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que dicho intensificador de penetración se selecciona de entre el grupo constituido por acetato de dodecil (N,N-dimetilamino), propionato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino), dodecanoato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol, miristato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol y oleato de 1-(N,N-dimetilamino)-2-propanol.

6. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que dicha goma polisacárida es una goma galactomanano.

7. Composición tópica según la reivindicación 6, en la que dicha goma galactomanano es una goma garrofín o una goma guar.

ES 2 338 389 T3

8. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto lipofílico se selecciona de entre el grupo constituido por etanol, un alcohol alifático poliol, miristato de isopropilo, laurato de etilo, una mezcla de etanol y miristato de isopropilo y una mezcla de etanol y laurato de etilo.

5 9. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que dicho intensificador de penetración es un propionato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino), dicha goma polisacárida es una goma garrofn, y dicho compuesto lipofílico es una mezcla de etanol y laurato de etilo.

10 10. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que dicha goma polisacárida es de 0,5 a 5 por ciento en peso de goma garrofn, dicho intensificador de penetración es de 0,5 a 25 por ciento en peso de propionato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino), y dicho compuesto lipofílico es una mezcla de 0,5 a 80 por ciento en peso de etanol y de 0,5 a 80 por ciento en peso de miristato de isopropilo, basado en el peso total de composición.

15 11. Composición tópica según la reivindicación 1, en la que dicha goma polisacárida es 0,5 a 5 por ciento en peso de goma garrofn, dicho intensificador de penetración es 0,5 a 5 por ciento en peso de propionato de dodecil-2-(N,N-dimetilamino) y dicho compuesto lipofílico es una mezcla de 0,5 a 25 por ciento en peso de etanol y de 0,5 a 25 por ciento en peso de laurato de etilo, basados en el peso total de la composición.

20 12. Composición tópica según la reivindicación 1 a 11, que contiene además un emulsionante.

13. Composición tópica según la reivindicación 12, en la que dicho emulsionante es un éster de sacarosa.

14. Composición tópica según la reivindicación 12, en la que dicho emulsionante es estearato de sacarosa.

25 15. Composición tópica de prostaglandina, que comprende:

prostaglandina E₁,

30 un intensificador de penetración seleccionado de entre el grupo constituido por un alcanato de alquil-2-(amino N,N-disustituido), un alcanato de (amino N,N-disustituido), y una mezcla de los mismos,

un polímero de ácido poliacrílico;

35 un compuesto lipofílico seleccionado de entre el grupo constituido por un alcohol alifático C₁ a C₈, un éster alifático C₈ a C₃₀, y una mezcla de los mismos; y

un sistema tamponador ácido capaz de proporcionar un valor tamponado de pH para dicha composición en el intervalo comprendido entre 3 y 7,4.

40 16. Composición tópica según la reivindicación 15, en la que dicho polímero de ácido poliacrílico es un carbómero.

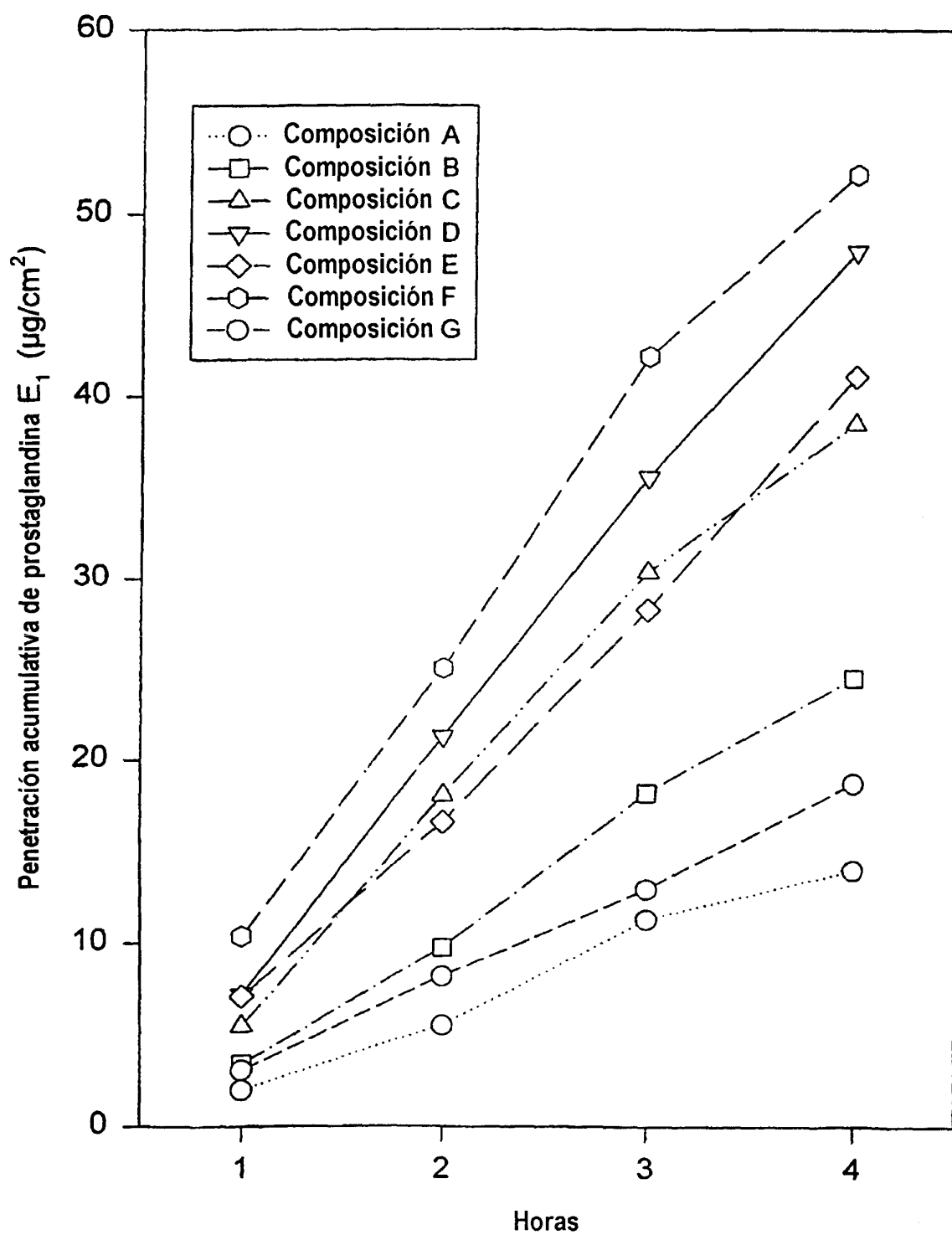
45

50

55

60

65



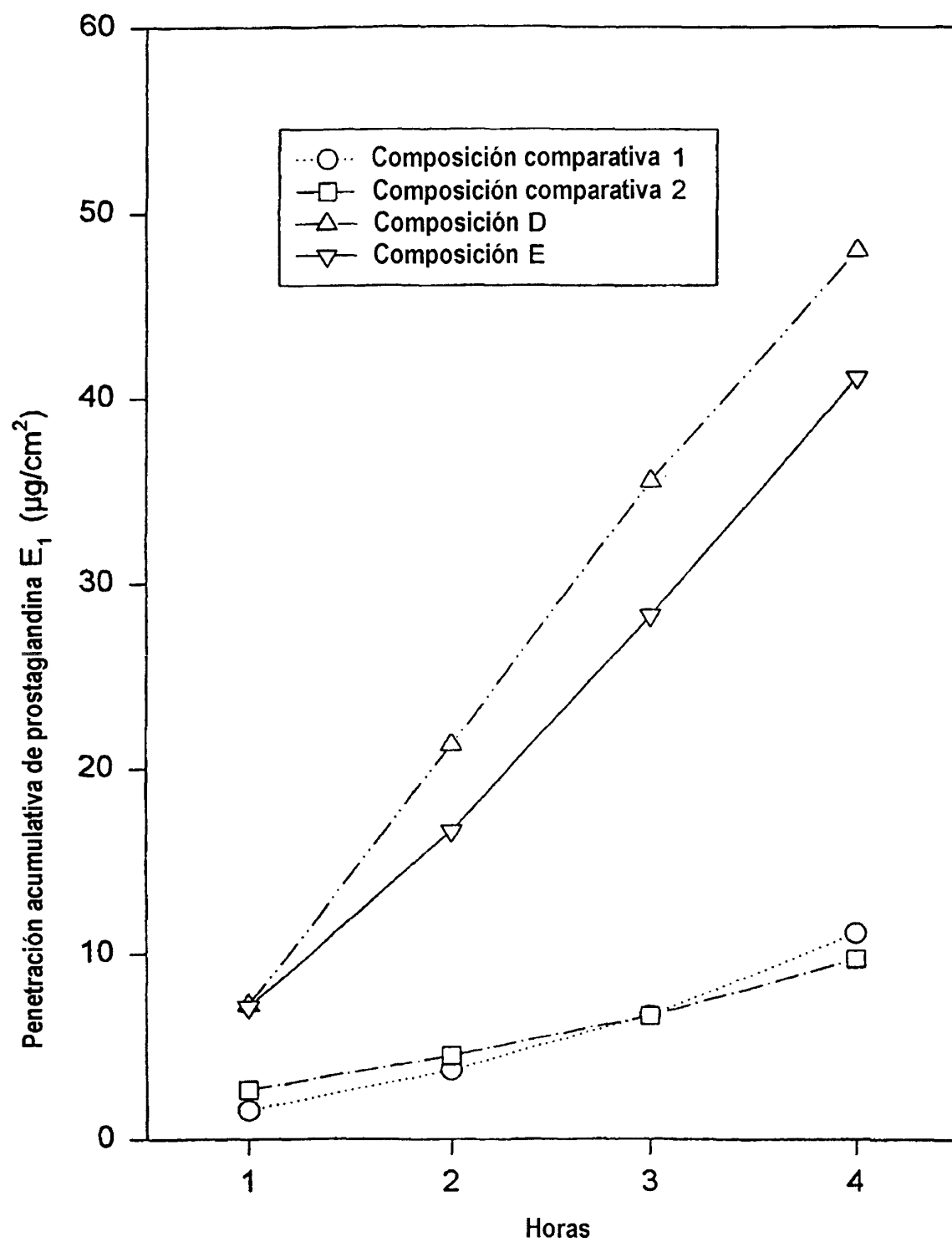


FIG. 2