



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 416**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01303901 .1**  
86 Fecha de presentación : **30.04.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1159956**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2001**

54 Título: **Preparaciones anhidras tópicas para la piel.**

30 Prioridad: **01.05.2000 US 562376**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73 Titular/es: **JOHNSON & JOHNSON CONSUMER  
COMPANIES, Inc.  
199 Grandview Road  
Skillman, New Jersey 08558-9418, US**

72 Inventor/es: **Burnett, Katherine M. y  
Kurtz, Ellen S.**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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**

Preparaciones anhidras tópicas para la piel.

**5 Campo de la invención**

La presente invención hace referencia a las preparaciones anhidras tópicas de la piel con una eficacia terapéutica elevada, baja toxicidad y la capacidad para dirigir o aumentar la liberación de los agentes activos a la piel, lo que da como resultado un índice terapéutico elevado y mejorado. La invención hace referencia además a los procedimientos para la realización y utilización de dichas composiciones.

**Antecedentes de la invención**

Los alcoholes, los polioles (como por ejemplo el propilén glicol), los tensoactivos (como por ejemplo el lauril sulfato sódico), los conservantes (como por ejemplo los parabenos, como el metil parabén), los ácidos (como por ejemplo el ácido ascórbico), y los solventes, por separado o en preparaciones tópicas, son conocidos por inducir la irritación, sensibilización, o las reacciones alérgicas y/o por aumentar la penetración en la piel. Los humectantes (como por ejemplo la glicerina), los solventes (como por ejemplo el polietilén glicol), los filtros solares (como por ejemplo el óxido de zinc), y los tensoactivos se hallan entre las entidades conocidas para retrasar la penetración cutánea de los agentes activos. Véase, Angleini, G. Contact Dermatitis 7, 1981; Belmonte, J. Pharma Sci 67:517, 1978; Catanzaro, J.M. J. Am. Acad. Dermatol 23 (1), 1981; Cooper, J. Pharm Sci 73:1153, 1984; Faucher, J Am Oil Chem Soc 56:776, 1979; Lathi, A. Contact Dermatitis 29, 1993; Trancik, R.J., Contact Dermatitis 8, 1982; Wahlberg, J.E. Acta Derm Venereol 64, 1984; Zatz, J.L. J. Soc Cosmet Chem 34:327, 1983.

Patel y col., patente americana U.S. 4.855.294, describen una composición que contiene glicerina y un procedimiento para reducir las propiedades irritantes de la piel de una composición intensificadora de un fármaco transdermal (es decir, la liberación por el pasaje real de un fármaco a través de la piel o el tejido de la mucosa).

Las composiciones basadas en glucocorticoides se han utilizado desde los años 40 para tratar las inflamaciones de la piel, la patente internacional WO92/18113 describe una solución líquida que contiene un agente antimicótico y un esteroide para utilizar como un lavado bucal. Hogi, F. Mykosen 23(8):426, 1980, reportan la actividad del ketoconazol en presencia de triaminoleno acetónido. Las composiciones de ketokonazol han demostrado recientemente que son efectivas en el tratamiento de las infecciones micóticas.

Las enfermedades cutáneas se caracterizan a menudo por la combinación de las condiciones inflamatorias y de las infecciones fúngicas, ya que los procesos inflamatorios de la piel crean predisposición para el crecimiento y proliferación de microorganismos patogénicos. En consecuencia, una terapia de un sólo fármaco con sólo un anti-inflamatorio o un agente antimicótico es a menudo insuficiente para tratar diversas enfermedades de la piel.

La patente americana U.S. 5.654.293 y la patente europea EP 0680 328 describen respectivamente un aceite tópico en emulsión acuosa y una composición farmacéutica que contienen ketoconazol y un glucocorticoide acetónido con un pH superior a 2,5 e inferior a 6.

Sin embargo, son bien conocidos los problemas de estabilidad derivados de la combinación de un esteroide 17-éster con un agente antimicótico imidazol tal como se describe en las patentes americanas U.S. 5.002.938 y 5.110.809. La preparación de una formulación que contenga tanto ketoconazol como un glucocorticoide se ve entorpecida por la desestabilización del esteroide en presencia de ketoconazol. Por ello, sigue considerándose un objetivo clínico todavía no alcanzado las terapias no tóxicas, eficaces y estables tópicamente dirigidas a la piel para el tratamiento de los trastornos cutáneos. En consecuencia, se requiere dicho tipo de aplicaciones y nuevos procedimientos para generar estas composiciones.

**Resumen de la invención**

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporcionan composiciones anhidras para la liberación tópica de uno o más medicamentos. Estas composiciones comprenden:

(A) un solvente/aumentador de la penetración de entre el grupo consistente en el alcohol, el propilén glicol, o una combinación de lo mismo;

(B) un humectante/solvente seleccionado de entre el grupo consistente en el polietilén glicol, la glicerina, el sorbitol, el xilitol o cualquier combinación de los anteriores; y

(C) un vehículo anhídrido.

De acuerdo con una realización alternativa de la presente invención, se proporcionan composiciones anhidras para la liberación tópica de uno o más medicamentos que comprenden:

(A) un solvente/aumentador de la penetración de entre el grupo consistente en el alcohol, el propilén glicol, o una combinación de lo mismo;

5 (B) un humectante/solvente seleccionado de entre el grupo consistente en el polietilén glicol, la glicerina, el sorbitol, el xilitol o cualquier combinación de los anteriores;

(C) un vehículo anhidrido; y

10 (D) uno o más medicamentos.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporcionan procedimientos para la liberación tópica de uno o más medicamentos a un animal, tal como un paciente humano, que necesite los medicamentos. Los procedimientos comprenden la administración tópica al animal de las composiciones tal como se describe más arriba.

## 15 Descripción detallada de la invención

Las composiciones de la presente invención son típicamente cremas, geles, pomadas, lociones o líquidos. Estas composiciones son anhidras en tanto que no se ha añadido agua. Sin embargo, en la composición puede hallarse una cierta cantidad de agua asociada con diversos componentes. De forma característica, esta será inferior al 10 por ciento en peso, según el 100 por ciento en peso de la composición total. Preferentemente, las composiciones actuales son completamente anhidras.

Los solventes/intensificadores con una penetración adecuada para su utilización en la presente invención son los alcoholes, incluyendo, pero sin limitarse a éstos, el etanol, el propilén glicol, o una combinación de lo mismo. Los solventes/humectantes adecuados para utilizar aquí, incluyen, pero no se limitan a, el propilén glicol, la glicerina, el sorbitol, el xilitol o cualquier combinación de los anteriores. Los vehículos anhidros adecuados para utilizar aquí incluyen, pero sin limitarse a éstos, los alcoholes que bien pueden ser los mismos u otros distintos al intensificador alcohólico de penetración. Ejemplos no limitantes de dichos alcoholes son el isobutanol y el isopropil alcohol.

Los medicamentos que pueden liberarse tópicamente en las composiciones presentes incluyen, sin limitarse a éstos, los agentes antimicóticos, los agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antiacné, agentes antienvjecimiento, agentes antiprurito, agentes de protección, moduladores de la pigmentación de la piel, intensificadores del crecimiento capilar, inhibidores del crecimiento capilar, agentes de supresión capilar, agentes anticasca, agentes anti-seborreico, agentes anti-psoriasis, agentes exfoliantes, agentes de curación de heridas, agentes anti-ectoparasíticos, moduladores sebáceos, inmunomoduladores, hormonas, sensibilizadores, antibióticos, anti-irritantes, anestésicos, analgésicos, esteroides, anti-inflamatorios, sustancias de curación de heridas, sustancias de regeneración tisular, vitaminas incluyendo, pero sin limitarse a, los retinoides y similares, aminoácidos, péptidos, minerales, hidroxiácidos, incluyendo, pero sin limitarse a, los ácidos alfa- y beta-hidroxi, o cualquier combinación de lo anterior.

Ejemplos no limitantes de esteroides son los glucocorticoides y en particular la desonida. Un ejemplo no limitante de un antibiótico es la eritromicina. Los agentes antimicóticos y antibacterianos de tipo azol, como el antimicótico imidazol y agentes antibacterianos pueden utilizarse en las composiciones de la presente invención en su forma base. Por ejemplo, el ketoconazol, el miconazol, el itraconazol, el metromidazol, el elubiol, y similares relacionados con los antimicóticos imidazol y antibacterianos conocidos por los expertos en la materia son de utilidad en las formulaciones tópicas de la presente invención. Un agente antimicótico preferido es el ketoconazol.

Otros componentes que pueden hallarse en las composiciones de la presente invención incluye, pero no se limita a, los emolientes, agentes quelantes, ajustadores de pH, antioxidantes, agentes gelificantes, viscosantes, colorantes, fragancias, estabilizantes de UV, pantallas solares, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

Ejemplos no limitantes de ajustadores de pH son el ácido málico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el glicólico, el ácido benzoico, el ácido ascórbico, o cualquier combinación de lo anterior. Ejemplos no limitantes de antioxidantes son el propil galato, el ácido ascórbico, el palmitato ascorbil, el hidroxianisol butilados (BHA), el hidroxitolueno butilado (BHT), el tocoferol, como el alfa-tocoferol, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Un ejemplo no limitante de un viscosante es la hidroxipropil celulosa.

Las cantidades de cada uno de los componentes de la presente composición son típicamente aquellas cantidades efectivas para lograr el propósito de dicho ingrediente. Por ejemplo, la cantidad del intensificador de penetración es típicamente una cantidad efectiva intensificadora de la penetración. Preferentemente, las composiciones incluyen desde el 1,0 a aproximadamente el 50 por ciento en peso de solvente/intensificador de penetración, desde aproximadamente 10 al 80 por ciento en peso de humectante/solvente, desde 0 a aproximadamente el 10 por ciento en peso de emoliente e intensificador estético combinado, desde 0 a aproximadamente el 2 por ciento en peso de agente quelante y un ajustador de pH combinado, desde el 0 a aproximadamente el 2 por ciento en peso de anti-oxidante, desde el 0 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de agente gelificante y viscosante combinados, y un vehículo anhidro, según el 100 por ciento en peso de la composición total.

Preferentemente, la cantidad de agente gelificante de hidroxipropil celulosa se hallará dentro del intervalo de 0 a aproximadamente el 3 por ciento en peso, según el 100 por ciento en peso de la composición total.

## ES 2 272 416 T3

Las cantidades preferidas de medicamentos específicos son desde aproximadamente el 0,0001 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento en peso, preferentemente desde aproximadamente el 0,5 al 3 por ciento en peso, y más preferentemente de aproximadamente el 2 por ciento en peso de un agente antimicótico y en particular el ketoconazol; desde aproximadamente el 0,0001 al 10 por ciento en peso, preferentemente desde aproximadamente el 0,01 por ciento al 2,0 por ciento en peso, y más preferentemente desde el 0,05 por ciento en peso, de un glucocorticosteroide y en particular la desonida; preferentemente desde aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,5 por ciento en peso, y más preferentemente desde aproximadamente el 0,02 a aproximadamente el 0,1 por ciento en peso de una vitamina y en particular una forma todo-trans de ácido retinoico, tretinoina; y preferentemente desde aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 por ciento en peso, y más preferentemente desde aproximadamente el 0,1 al 3 por ciento en peso de un antibiótico y en particular la eritromicina, según el 100 por cien en peso de la composición total.

Las cantidades del intensificador de penetración, del solvente y del vehículo pueden equilibrarse para solubilizar el medicamento.

Las composiciones de la presente invención se administran tópicamente en cantidades efectivas terapéuticamente del medicamento aquí incorporado.

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mediante la penetración pueden prepararse mezclando el intensificador/solvente de penetración, el humectante/solvente, y un vehículo anhidro en un primer recipiente primario hasta su uniformidad. Los medicamentos o agentes activos pueden entonces añadirse y mezclarse hasta su uniformidad. Cualquiera de los agentes quelantes, ajustadores de pH, antioxidantes, emolientes, intensificadores estéticos, fragancias, estabilizantes UV, pantallas solares, colorantes y similares pueden añadirse y mezclarse hasta su uniformidad. Los viscosantes y agentes gelificantes pueden añadirse y mezclarse hasta su uniformidad. Y a continuación, puede empaquetarse la producción final.

### Descripción de las realizaciones preferidas

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitaciones. Todas las cantidades se proporcionan en porcentajes en peso según el 100 por cien en peso de la composición total, salvo que se indique lo contrario.

#### Ejemplo 1

Una composición anhidra para la administración tópica de ketoconazol y desonida se preparó con la formulación de la Tabla 1 siguiente.

TABLA 1

|    |                                     |            |
|----|-------------------------------------|------------|
| 40 | Formulación de ketoconazol/Desonida |            |
|    | Ingrediente                         | % p/p      |
| 45 | ketoconazol                         | 0 - 2      |
|    | Desonida                            | 0,0 - 0,05 |
|    | Propilén glicol                     | 20         |
| 50 | Polietilén glicol                   | 20         |
|    | glicerina                           | 20         |
| 55 | PPG-15 estearil éter                | 0 - 2      |
|    | Hidroxipropil celulosa              | 1,5 - 2,0  |
|    | Ácido ascórbico                     | 0,0 - 0,3  |
| 60 | Ácido cítrico                       | 0,0 - 0,1  |
|    | Hidroxitolueno butilado             | 0,0 - 0,1  |
| 65 | Etanol c.s.p.                       | 100        |

## ES 2 272 416 T3

Ejemplos comparativos 1A-C

Se prepararon las composiciones con las formulaciones de las Tablas 2-4 de más abajo.

TABLA 2

| Formulación de ketoconazol/Desonida |          |  |
|-------------------------------------|----------|--|
| Ingrediente                         | % p/p    |  |
| Ketoconazol                         | 0 - 2    |  |
| Desonida                            | 0 - 0,05 |  |
| Propilén glicol                     | 10       |  |
| Estearil glicol                     | 4        |  |
| Cetil alcohol                       | 4        |  |
| Sorbitán monostearato               | 2        |  |
| Polisorbato 60                      | 1,5      |  |
| Aceite mineral                      | 1        |  |
| Fosfato sódico dibásico             | 0,25     |  |
| Ácido cítrico                       | 0,24     |  |
| Ácido benzoico                      | 0,2      |  |
| Hidroxianisol butilado              | 0,005    |  |
| Agua purificada                     | 100      |  |

TABLA 3

| Formulación de ketoconazol/Desonida |           |  |
|-------------------------------------|-----------|--|
| Ingrediente                         | % p/p     |  |
| ketoconazol                         | 0 - 2     |  |
| Desonida                            | 0 - 0,05  |  |
| Propilén glicol                     | 20        |  |
| Polietilén glicol                   | 10        |  |
| glicerina                           | 30        |  |
| PPG-15 estearil éter                | 2         |  |
| Hidroxipropil celulosa              | 1,5 - 2,0 |  |
| Ácido ascórbico                     | 0 - 0,3   |  |
| Ácido cítrico                       | 0 - 0,1   |  |
| Hidroxitolueno butilado             | 0 - 0,1   |  |
| Etanol c.s.p.                       | 100       |  |

## ES 2 272 416 T3

TABLA 4

| Formulación de Ketoconazol/Desonida |                         |            |
|-------------------------------------|-------------------------|------------|
|                                     | Ingrediente             | % p/p      |
|                                     | ketoconazol             | 0 - 2      |
|                                     | Desonida                | 0,0 - 0,05 |
|                                     | Propilén glicol         | 20         |
|                                     | Polietilén glicol       | 20         |
|                                     | glicerina               | 20         |
|                                     | PPG-15 estearil éter    | 2          |
|                                     | Hidroxipropil celulosa  | 1,5 - 2,0  |
|                                     | Ácido ascórbico         | 0,0 - 0,3  |
|                                     | Ácido cítrico           | 0,0 - 0,1  |
|                                     | Hidroxitolueno butilado | 0,0 - 0,1  |
|                                     | Etanol c.s.p.           | 100        |

### Ejemplo 2

Una composición anhidra para la administración tópica de la forma todo-trans del ácido retinoico también conocido conocida como tretinoína, se preparó con la formulación de la Tabla 5 siguiente.

TABLA 5

| Formulación de Tretinoína |                         |            |
|---------------------------|-------------------------|------------|
|                           | Ingrediente             | % p/p      |
|                           | Tretinoína              | 0,05       |
|                           | Propilén glicol         | 20         |
|                           | Polietilén glicol       | 20         |
|                           | glicerina               | 20         |
|                           | PPG-15 estearil éter    | 2          |
|                           | Hidroxipropil celulosa  | 1,5 - 2,0  |
|                           | Ácido cítrico           | 0,0 - 0,15 |
|                           | Hidroxitolueno butilado | 0,0 - 0,1  |
|                           | Etanol c.s.p.           | 100        |

## ES 2 272 416 T3

### Ejemplo 3

Una composición para la administración tópica de eritromicina se preparó con la formulación de la Tabla 6 siguiente.

TABLA 6

| Formulación de Eritromicina |           |  |
|-----------------------------|-----------|--|
| Ingrediente                 | % p/p     |  |
| Eritromicina                | 2         |  |
| Propilén glicol             | 20        |  |
| Polietilén glicol           | 20        |  |
| glicerina                   | 20        |  |
| PPG-15 estearil éter        | 0 - 2     |  |
| Hidroxipropil celulosa      | 1,5 - 2,0 |  |
| Ácido cítrico               | 0,0 - 0,5 |  |
| Etanol c.s.p.               | 100       |  |

### Ejemplo 4 y Ejemplo comparativo 4A

#### *Ensayo de inflamación cutánea*

Los ésteres de forbol aplicados tópicamente se sabe que son inductores de la inflamación cutánea. Los corticosteroides son altamente efectivos en reducir la inflamación inducida por éster de forbol (por ejemplo TPA) de manera dependiente de la dosis. En consecuencia, este modelo se utilizó para evaluar la actividad relativa anti-inflamatoria de corticosteroides.

Los estudios de dosis-respuesta a la inflamación cutánea (edema auricular por TPA en un modelo murino) se realizaron con las composiciones del Ejemplo 1 (Ejemplo 4) y el Ejemplo comparativo 1A (Ejemplo comparativo 4A). Los resultados se muestran en la Tabla 7 siguiente.

TABLA 7

| Actividad cutánea anti-inflamatoria |                                    |        |                                  |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------|----------------------------------|
|                                     |                                    |        |                                  |
| % Desonida                          | Ejemplo 4<br>% Inhibición ED50 (%) |        | Ejemplo 4<br>% Inhibición D50(%) |
| 0,0000                              | 0                                  | 0,0015 | 0<br>0,0054                      |
| 0,0003                              | 30,40                              |        | 15,36                            |
| 0,003                               | 57,43                              |        | 39,05                            |
| 0,03                                | 87,08                              |        | 74,79                            |

La composición del Ejemplo 1 (Ejemplo 4) (ED50 = 0,0015%) fue tres veces más activa tópicamente y más potente en su actividad anti-inflamatoria de la piel que la del Ejemplo comparativo 1A (Ejemplo comparativo 4A) (ED<sub>50</sub> = 0,0054%)

## ES 2 272 416 T3

### Ejemplo 5 y Ejemplos 5A y 5B

#### *Ensayo cutáneo antimicótico*

Los estudios de inhibición *in vitro* en piel de cadáver se realizaron para cuantificar la actividad antifúngica y para demostrar la actividad biológica de la piel humana utilizando los compuestos del Ejemplo I (Ejemplo 5), Ejemplo comparativo 1A (Ejemplo comparativo 5A), y crema NIZORAL® (crema con ketoconazol al 2%) (Janssen Pharmaceutica) (Ejemplo comparativo 5B). Los resultados se muestran en la Tabla 8 siguiente.

TABLA 8

| Actividad antifúngica de la piel                                                                                                            |                                 |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                                                             | Zona clara para <i>P. ovale</i> | Zona clara para <i>T. rubrum</i> |
| Ejemplo 5                                                                                                                                   | 11 mm                           | 13 mm                            |
| Ejemplo comparativo 5A                                                                                                                      | 3 mm                            | 0 <sup>1</sup>                   |
| Ejemplo comparativo 5B                                                                                                                      | 3                               | 0 <sup>1</sup>                   |
| <sup>1</sup> Sólo se observó una zona de inhibición parcial para este organismo donde continuó creciendo; no se produjo ninguna zona clara. |                                 |                                  |

*T. rubrum* es uno de los organismos principales que causan trastornos micóticos de la piel incluyendo la tinea corporis, tinea cruris y tinea pedis. Los resultados indican que la composición del Ejemplo 1 (Ejemplo 5) demostraron una actividad antifúngica de la piel significativa (zona clara) contra el dermatofito común *T. rubrum*. La composición del Ejemplo Comparativo 1A (Ejemplo comparativo 5A) y de la crema NIZORAL® (Ejemplo Comparativo 5B) sólo mostró una actividad mínima.

A *P. ovale* se le ha atribuido un importante papel en la etiología de diversas dermatosis, como la Dermatitis Seborreica. La composición del Ejemplo 1 (Ejemplo 5) también demostró una actividad antifúngica excepcional contra la levadura *P. ovale*, mientras que la del Ejemplo comparativo 1A (Ejemplo comparativo 5A) y la crema NIZORAL® (Ejemplo comparativo 5B) sólo presentó una actividad mínima.

### Ejemplos 6 y 7 y Ejemplos comparativos 6A-E y 7A

#### *Cuantificación de la liberación dirigida e intensificada en la piel*

Se realizaron estudios de difusión celular de Franz con piel humana de cadáver para demostrar la biodisponibilidad de los medicamentos como el ketoconazol y la desonida con las composiciones del Ejemplo 1 (Ejemplo 6 y 7), crema NIZORAL® (Ejemplos comparativos 6A, 6C y 6E), crema DesOwen® (crema desonida al 0,05%) (Galderma) (Ejemplos comparativos 7B, 7C y 7E), Ejemplo 1A (Ejemplos comparativos 6B y 7A), y Ejemplo comparativo 1B (Ejemplos comparativos 6D y 7F).

Los resultados se muestran en las Tablas 9 y 10 siguientes.

Tabla 9

## Liberación dirigida de ketoconazol a la piel

| Ejemplo  | Formulación                            | Epidermis  | Dermis     | Receptor   |
|----------|----------------------------------------|------------|------------|------------|
| 6B       | (Ketoconazol al 2%, desonida al 0,05%) | 0,33±0     | 0,55±0     | 0,2±0      |
| 6C       | (crema de ketoconazol al 2%)           | 0,64±0,0   | 1,18±0,0   | 0,12±0,0   |
| Prueba 2 |                                        |            |            |            |
| 6        | (Ketoconazol al 2%, desonida al 0,05%) | 2,44±0,65  | 1,24±0,78  | 0,5±0,05   |
| 6A       | (crema de ketoconazol al 2%)           | 0,205±0,01 | 0,371±0,10 | 1,017±0,24 |
| Prueba 3 |                                        |            |            |            |
| 6D       | (Ketoconazol al 2%, desonida al 0,05%) | 1,843±0,37 | 1,77±1,01  | 0,950±0,43 |
| 6E       | (crema de ketoconazol al 2%)           | 0,112±0,03 | 0,195±0,08 | 0,428±0,15 |

Tabla 10

## Liberación dirigida de desonida a la piel

| Ejemplo  | Formulación                            | Epidermis   | Dermis     | Receptor   |
|----------|----------------------------------------|-------------|------------|------------|
| 7A       | (Ketoconazol al 2%, desonida al 0,05%) | 2,64±0      | 1,85±0     | 1,6±0      |
| 7B       | (crema de desonida al 0,05%)           | 2,37±0,0    | 2,03±0,0   | 2,99±0,0   |
| Prueba 2 |                                        |             |            |            |
| 7        | (Ketoconazol al 2%, desonida al 0,05%) | 1,222±0,65  | 1,125±0,78 | 0,677±0,06 |
| 7C       | (crema de desonida al 0,05%)           | 1,372±0,21  | 0,718±0,43 | 12,49±1,83 |
| Prueba 3 |                                        |             |            |            |
| 7D       | (Ketoconazol al 2%, desonida al 0,05%) | 1,359±0,447 | 1,905±1,09 | 0,516±0,13 |
| 7E       | (crema de desonida al 2%)              | 0,853±0,03  | 1,04±0,31  | 3,677±1,24 |

La composición del Ejemplo 1 demostró una liberación dirigida de ketoconazol y desonida en los compartimientos cutáneos. Se liberó una mayor cantidad de ketoconazol en la epidermis que en la dermis pero menos en el receptor versus la crema NIZORAL<sup>®</sup>. Se liberó una cantidad comparable de desonida de la composición del Ejemplo 1 en la epidermis y la dermis pero inferior en el receptor con respecto a la crema NIZORAL<sup>®</sup>. Se liberó una cantidad comparable de desonida de la composición del Ejemplo 1 en la epidermis y la dermis e inferior en el receptor con respecto a la crema DesOwen<sup>®</sup> (Ejemplos comparativos 7B, 7C y 7E). Cantidades reducidas de medicamentos con ketoconazol y desonida en el compartimiento del receptor de la composición del Ejemplo 1 pueden traducirse clínicamente a una absorción sistémica menor de los fármacos y, en consecuencia, una toxicidad sistémica menor del fármaco. La composición del Ejemplo comparativo 1A respecto a cremas de NIZORAL<sup>®</sup> y DesOwen<sup>®</sup> liberaron menos ketoconazol en la epidermis y la dermis pero una cantidad superior en el receptor respecto a la crema NIZORAL<sup>®</sup>.

Los resultados globales indican que la composición del Ejemplo 1 dio como resultado una liberación dirigida de los fármacos en la piel con cantidades superiores de medicamentos en los sitios propuestos de la epidermis y la dermis respecto al Ejemplo comparativo 1A, crema NIZORAL® y crema DesOwen®. Los resultados demuestran una liberación mejor dirigida en la piel y efectos más farmacológicos debido a la composición del Ejemplo 1. Además, la composición del Ejemplo 1 demostró positivamente menos permeabilidad cutánea desde la piel al receptor que podría traducirse clínicamente en una toxicidad inferior. Por el contrario, la composición del Ejemplo comparativo 1A da como resultado una mayor permeabilidad del ketoconazol en el fluido del receptor que podría presentar efectos sistémicos tóxicos y en consecuencia negativos clínicamente.

#### 10 Ejemplo 8 y Ejemplos comparativos 8A y 8B

##### *Prueba de irritación acumulada*

Los estudios de irritación dérmica de las composiciones del Ejemplo 1 (Ejemplo 8), Ejemplo comparativo 1B (Ejemplo comparativo 8A), y Ejemplo comparativo 1C (Ejemplo comparativo 8B) se realizaron con conejos albinos para determinar la irritación relativa utilizando grados medios de eritema y edema. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tal como se muestra en la Tabla 11, la composición del Ejemplo 1 fue menos irritante que los Ejemplos comparativos 1B y 1C ( $p < 0,05$ ). La glicerina sola no redujo por sí sola las irritaciones.

Además, la combinación de disminución de la irritación de la composición del Ejemplo 1 y su eficacia acentuada se tradujo en un índice terapéutico elevado y mejorado.

| Tabla 11                                                                          |   |     |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---|-----|-----|-----|-----|
| Prueba de irritación acumulativa (valoración diaria combinada de eritema y edema) |   |     |     |     |     |
| Día                                                                               | 0 | 5   | 10  | 15  | 19  |
| Ejemplo 8                                                                         | 0 | 1,6 | 2,6 | 1,8 | 0,7 |
| Ejemplo comparativo 8A                                                            | 0 | 2,4 | 3,5 | 3,1 | 1,3 |
| Ejemplo comparativo 8B                                                            | 0 | 2,5 | 3,9 | 3,1 | 1,5 |

#### Ejemplo 9

##### *Prueba del parche en lesión cutánea repetida*

La composición del vehículo del Ejemplo 1, es decir, la composición sin ketoconazol o desonida, fue evaluada por su potencial para inducir sensibilización dérmica por contacto en individuos humanos.

Un total de 216 individuos hombres y mujeres se evaluaron durante un periodo de 6 semanas. Después de la selección, se aplicó un parche semi-oclusivo con el material de prueba nueve veces durante tres semanas. Después de un periodo de descanso y la observación de la zona de aplicación de la prueba, se realizó una prueba de estímulo.

Durante la fase de inducción, tres sujetos presentaron reacciones de bajo nivel. Dos otros individuos únicamente presentaron sequedad. Las zonas originales de la prueba no presentaron reacciones en los individuos durante el periodo de descanso y en el estímulo. Únicamente, dos individuos presentaron reacciones de bajo nivel en la fase de estímulo.

Estos resultados clínicos indican que la composición del vehículo del Ejemplo 1, después de la aplicación repetida, no indujo una sensibilización dérmica por contacto en los sujetos humanos.

REIVINDICACIONES

1. Composición anhidra formulada para la liberación tópica que comprende:

- (a) un alcohol seleccionado entre el etanol, isobutanol e isopropanol;
- (b) propilén glicol;
- (c) polietilén glicol;
- (d) glicerina; y
- (e) por lo menos un azol seleccionado de entre el miconazol, itraconazol, metronidazol y elubiol,

y en donde la composición se formula como un gel.

2. Composición según la reivindicación 1, en donde al menos un azol es soluble.

3. Composición según la reivindicación 1, en donde al menos la cantidad de un azol es de hasta el 2 por ciento en peso.

4. Composición según la reivindicación 1, en donde la cantidad de polietilén glicol es del 10 al 20 por ciento en peso.

5. Composición según la reivindicación 4, en donde la cantidad de polietilén glicol es del 20 por ciento en peso.

6. Composición según la reivindicación 1, en donde la cantidad de propilén glicol es del 10 al 20 por ciento en peso.

7. Composición según la reivindicación 6, en donde la cantidad de propilén glicol es del 20 por ciento en peso.

8. Composición según la reivindicación 1, en donde la cantidad de glicerina es del 20 al 30 por ciento en peso.

9. Composición según la reivindicación 1, en donde la cantidad de glicerina es del 20 por ciento en peso.

10. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además PPG-15 estearil éter.

11. Composición según la reivindicación 10, en donde la cantidad de PPG-15 estearil éter es de hasta el 2 por ciento en peso.

12. Composición según la reivindicación 11, en donde la cantidad de PPG-15 estearil éter es del 2 por ciento en peso.

13. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además hidroxipropil celulosa.

14. Composición según la reivindicación 13, en donde la cantidad de hidroxipropil celulosa es del 1,5 al 2 por ciento en peso.

15. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además ácido ascórbico.

16. Composición según la reivindicación 15, en donde la cantidad de ácido ascórbico es de hasta el 0,3 por ciento en peso.

17. Composición según la reivindicación 16, en donde la cantidad de ácido ascórbico es del 0,3 por ciento en peso.

18. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además hidroxitolueno butilado.

19. Composición según la reivindicación 18, en donde la cantidad de hidroxitolueno butilado es del 0,1 por ciento en peso.

20. Composición según la reivindicación 19, en donde la cantidad de hidroxitolueno butilado es del 0,1 por ciento en peso.

21. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además ácido cítrico.

22. Composición según la reivindicación 21, en donde la cantidad de ácido cítrico es de hasta el 0,1 por ciento en peso.

## ES 2 272 416 T3

23. Composición según la reivindicación 22, en donde la cantidad de ácido cítrico es del 0,1 por ciento en peso.

24. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además desonida.

5 25. Composición según la reivindicación 24, en donde la cantidad de desonida es de hasta el 0,05 por ciento en peso.

26. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende además uno o más colorantes.

10 27. Composición anhidra según la reivindicación 1, que comprende además:

(f) PPG-15 estearil éter;

(g) hidroxipropil celulosa;

15 (h) ácido ascórbico

(i) hidroxitolueno butilado; y

20 (j) ácido cítrico

28. Composición según la reivindicación 27, en donde la composición comprende además desonida.

29. Composición anhidra según la reivindicación 27, que comprende además uno o más colorantes.

25 30. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para utilizar como un medicamento.

31. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno micótico de la piel en un mamífero.

30 32. Utilización según la reivindicación 31, en donde el mamífero es un humano.

33. Utilización según la reivindicación 32, en donde el trastorno micótico de la piel está asociado con la presencia de *T. rubrum* o *P. ovale*.

35 34. Utilización según la reivindicación 33, en donde el trastorno micótico de la piel es la tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis o la dermatitis seborreica.

40 35. Utilización según la reivindicación 34, en donde el trastorno micótico de la piel es la dermatitis seborreica.

36. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29 en la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento de *T. rubrum* o *P. ovale*.

45

50

55

60

65