



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 300 446**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02731080 .4**

(86) Fecha de presentación : **18.01.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1351685**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

(54) Título: **Formulación estabilizada de ligandos selectivos de receptores gamma del ácido retinoico.**

(30) Prioridad: **19.01.2001 US 262687 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

(73) Titular/es:
Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.
199 Grandview Road
Skillman, New Jersey 08558, US

(72) Inventor/es: **Rao, Chakradhara, S.;**
Wisniewski, Stephen, J.;
Zhang, Fa;
Liu, Jue-Chen y
Kim, Julia

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Formulación estabilizada de ligandos selectivos de receptores gamma del ácido retinoico.

Referencia cruzada

Esta solicitud reclama prioridad sobre la solicitud provisional con número de serie 60/262.687 presentada el 19 de enero de 2001.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la administración tópica de compuestos retinoides.

Antecedentes de la invención

El ácido retinoico es un retinoide comercializado tanto para el tratamiento tópico del acné (Retin-A[®], Ortho Dermatological, Skillman, Nueva Jersey) como para el tratamiento tópico de las arrugas finas, la hiperpigmentación moteada y la aspereza táctil de la piel facial (Renova[®], Ortho Dermatological). El compuesto está formulado en una variedad de geles, cremas y soluciones tópicas.

La patente de EE.UU. n° 5.726.191 ha comunicado recientemente una clase nueva de retinoides. De acuerdo con la patente '191, estos compuestos se pueden administrar por vía tópica en ungüentos, tinturas, cremas, soluciones, lociones, nebulizadores y suspensiones. No obstante, los solicitantes han encontrado que, aunque los miembros de esta clase de compuestos eran muy potentes en la unión al receptor retinoide, son químicamente inestables en las formulaciones tópicas.

De hecho, los solicitantes analizaron el Compuesto I, un compuesto de esta clase, en una vasta red de formulaciones farmacéuticas tópicas líquidas o semisólidas. Sin embargo, ninguna de estas formulaciones fue capaz de estabilizar lo suficiente el compuesto cuando se almacenó a temperatura ambiente (entre 20 a 30°C), lo que, por tanto, inhibe la capacidad de comercializar el compuesto en una formulación tópica.

La presente invención se refiere a la estabilización de esta nueva clase de retinoides de un modo adecuado para la administración tópica.

Resumen de la invención

La invención caracteriza un kit que comprende dos cámaras, en el que la primera cámara contiene un compuesto en forma sólida y la segunda cámara contiene un portador tópico en una cantidad capaz de disolver o dispersar dicho compuesto, donde dicho compuesto es de la Fórmula I, como se define más adelante.

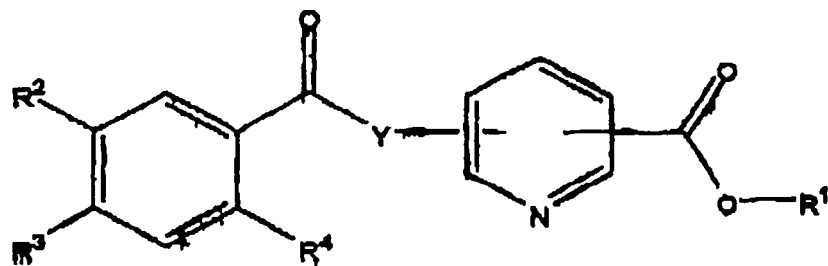
Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Se cree que un experto en la técnica puede, según la descripción de la presente memoria descriptiva, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las siguientes formas de realización específicas han de interpretarse como meramente ilustrativas y no limitantes del resto de la descripción de ningún modo.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que el entendido normalmente por un experto habitual en la técnica al que la invención pertenece.

La Fórmula I es la siguiente:

**Fórmula I**

en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es alquilo C_{1-6} o adamantilo;

R^3 es alquilo C_{1-6} o hidroxilo; o

R^2 y R^3 tomados juntos son $-(CR^6R^7)_n-$;

R^4 es alquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-OCH_2R^5$ o alcanilo C_{2-6} , o hidrógeno cuando R^3 es hidroxilo;

R^5 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} ;

R^6 y R^7 son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Y es oxígeno o azufre; y

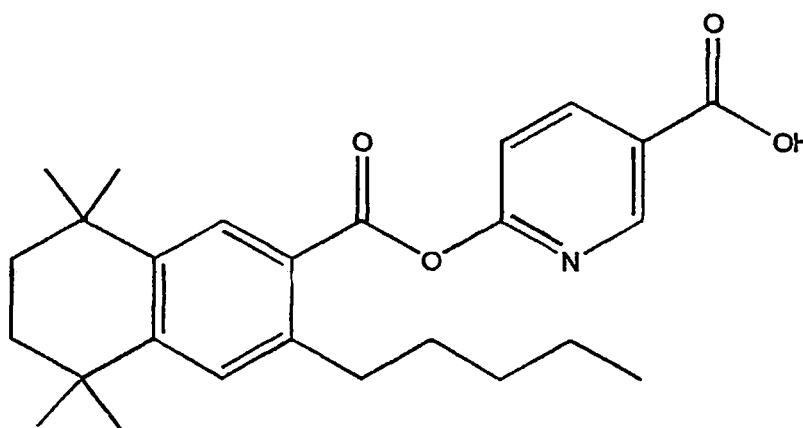
n es 3, 4 ó 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable del ácido carboxílico de fórmula I.

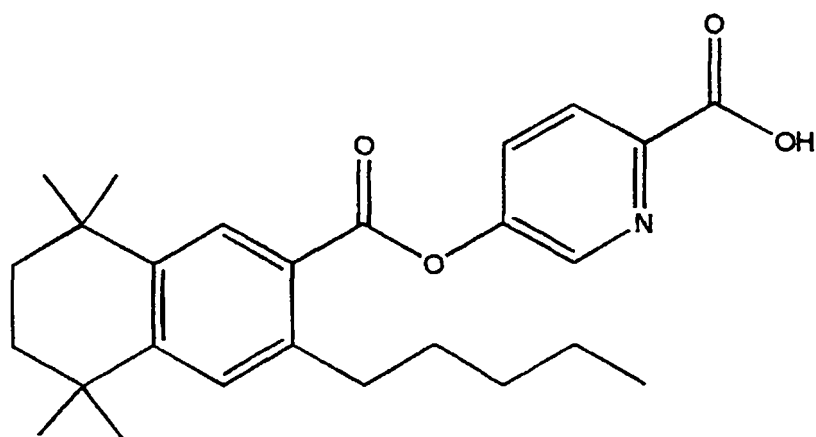
Las notaciones " C_{1-6} ", " C_{2-6} " y " C_{2-6} " usadas en la presente memoria descriptiva denotan grupos con de 1 a 6, de 2 a 6 y de 2 a 8 átomos de carbono, respectivamente. Los residuos de alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los residuos de alquilo de R^1 pueden ser de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Los residuos de alquilo de R^2 y R^3 pueden ser residuos de alquilo ramificado tales como terc-butilo. Los residuos de alquilo de R^4 y R^5 pueden ser de cadena lineal tales como etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Ejemplos de residuos de alqueno son residuos de alqueno de cadena lineal tales como vinilo, 1- y 2-propenilo y 2-butenilo. Etinilo, 1- y 2-propinilo y 1- y 2-butinilo son ejemplos de residuos de alquino. Ejemplos de residuos de alcanilo C_{2-8} son residuos de alcanilo de cadena lineal tales como acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y octanoilo.

En una forma de realización de la invención, el residuo de ácido piridina-carboxílico en los compuestos de Fórmula I es un residuo de ácido nicotínico, es decir, cuando R^1 es hidrógeno (p. ej., un residuo de ácido nicotínico unido en la posición 5 ó 6). En una forma de realización, R^2 y R^3 juntos son $-(CR^6R^7)_n-$. En otra forma de realización, R^2 y R^3 juntos son $-C(CH_3)_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2(CH_2)_2-$ o $C(CH_3)_2(CH_2)_4-$. En una forma de realización, Y es oxígeno. En una forma de realización, R^4 es alquilo C_{2-8} . En una forma de realización, R^1 es hidrógeno.

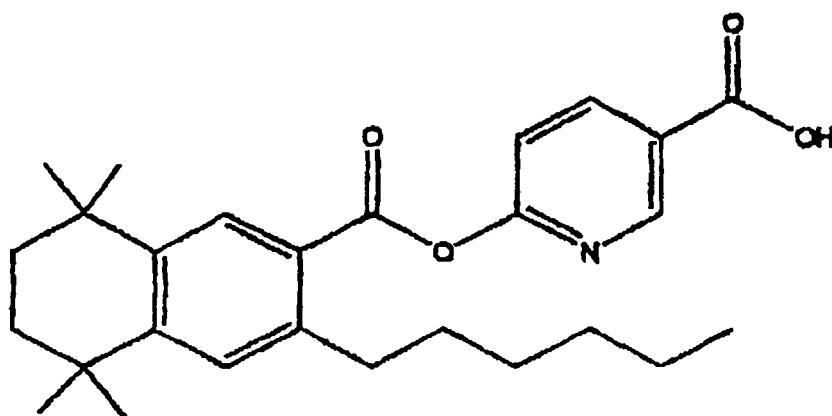
Ejemplos de compuestos de Fórmula I son los siguientes:



Compuesto I



Compuesto II



Compuesto III

Otros ejemplos de los compuestos de fórmula I son:

Ácido 6-(3-hexil-5,5-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il-carboniloxi)-nicotínico,

Ácido 6-(3-hex-1-enil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il-carboniloxi)-nicotínico,

Ácido 6-(6-hexil-3,3-dimetil-indan-5-il-carboxiloxi)-nicotínico,

Ácido 6-(3-butoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il-carboniloxi)-nicotínico,

Ácido 6-(3-adamantan-1-il-4-hidroxi-benzoiloxi)-nicotínico,

Ácido 6-(3-hexanoil-5,5,6,8-tetrametil-5,6,7,6-tetrahidro-naftalen-2-il-carboniloxi)-nicotínico, y

Ácido 6-(3-hexil-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il-carbonilsulfanil)-nicotínico.

En la patente de EE.UU. nº 5.726.191 se indican procedimientos de fabricación de compuestos de la presente invención.

ES 2 300 446 T3

En una forma de realización, el portador tópico está en una cantidad capaz de disolver sustancialmente el compuesto. En una forma de realización, el portador tópico está en una cantidad capaz de suspender el compuesto.

En una forma de realización, la primera cámara contiene una unidad de dosis del compuesto. En otra forma de realización, el portador tópico contiene un alcohol. En otra forma de realización, la segunda cámara además contiene un agente gelificante.

En una forma de realización, la primera cámara contiene múltiples unidades de dosis del compuesto. En otra forma de realización, el disolvente se selecciona del grupo constituido por adipato de diisopropilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisocetilo, triacetina, triglicérido caprílico/cáprico y miristato de isopropilo. En otra forma de realización, el kit además incluye una etiqueta que instruye al usuario en la refrigeración del compuesto tras la disolución.

En una forma de realización, el kit además comprende una tercera cámara que contiene una crema (p. ej., emulsión de agua en aceite o emulsión de aceite en agua) o un gel (p. ej., un gel acuoso, de vaselina o de silicona).

En una forma de realización, la primera cámara y la segunda cámara son contenedores separados (p. ej., viales). Después, el contenido de un contenedor puede añadirse y mezclarse con el contenido del otro contenedor (p. ej., el compuesto puede retirarse de su contenedor y añadirse y mezclarse con el portador tópico en su contenedor). En otra forma de realización, la mezcla resultante se administra usando un aplicador con brocha que puede o no estar almacenado en el otro contenedor. Ejemplos de tal administración son bien conocidos en la técnica, por ejemplo gel tópico Benzamycin®.

En otra forma de realización, las dos cámaras se encuentran dentro del mismo contenedor, pero están separadas por una pared que se puede romper con la aplicación de fuerza. Ejemplos de envases de dos cámaras para administrar unidades de dosis son bien conocidos en la técnica y están disponibles en el proveedor, tal como Klocke Verpackungs GmbH (Weingarten, Alemania). En otra forma de realización, la mezcla resultante se administra usando un aplicador con brocha que puede o no estar almacenado dentro del contenedor.

Las unidades de dosis también se pueden administrar usando un aplicador en barra, en el que el portador tópico se almacena dentro de la vaina del aplicador y está separado del extremo del aplicador de la barra mediante una pared rompible. El compuesto de Fórmula 1 está contenido dentro del extremo del aplicador de la barra (p. ej., punta de espuma o tela). Tras la rotura de la pared rompible, el portador tópico atraviesa el cabezal de espuma y disuelve/suspende el compuesto. Ejemplos de tales aplicadores son bien conocidos en la técnica, por ejemplo el aplicador Betadine PrepStick™ (Purdue Frederick, Norwalk, CT).

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos cutáneos tales como acné, psoriasis, fotodaños, daño ambiental, daño intrínseco por edad, arrugas, tumores (p. ej., melanomas), hiperpigmentación y aspereza cutánea. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para la estimulación de la cicatrización de heridas. Otros usos de la presente invención se indican en la patente de EE.UU. nº 5.726.191.

Como se ha mencionado antes, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son químicamente inestables una vez formulados en un portador tópico. Lo que se quiere decir con portador tópico es una formulación líquida o semisólida que se puede aplicar tópicamente en la piel. Ejemplos de portadores tópicos incluyen, entre otros, ungüentos, nebulizadores, cremas, lociones (p. ej., soluciones, suspensiones y emulsiones) o geles. El portador tópico es, preferentemente, anhidro.

Por tanto, con el fin de asegurar la estabilidad de tales compuestos, deben almacenarse en forma sólida y después reformularse en un portador tópico próximo al momento de la primera aplicación (p. ej., en un plazo de siete días antes de la primera administración tópica en dicho compuesto). En una forma de realización, el compuesto se reformula en un plazo de cuarenta y ocho (48) horas antes de la primera administración tópica de dicho compuesto. En una forma de realización, el compuesto es mezclado por un médico, farmacéutico o por el usuario final.

La siguiente es una descripción de la fabricación de varias formulaciones tópicas de la presente invención. Un experto habitual en la técnica puede preparar de forma análoga otras formulaciones de la invención.

Ejemplo 1

La estabilidad del Compuesto I se analizó en las siguientes veintiocho formulaciones tópicas diferentes que se exponen en la Tabla 1. Finsolv®TN es un benzoato de alquilo C12-15 de Fintex, Inc. (Elmwood Park, NJ) Miglyol®812 de Huls AG (Marl, Alemania) y Neobee®1053 de Stepan Company (Northfield, IL) son, cada uno, un triglicérido de caprílico/cáprico.

TABLA 1

Formulación nº	Portador	Volumen %
Formulación 1	Sebacato de diisopropilo	100
Formulación 2	Sebacato de diisopropilo	60
	Ciclometicona	40
Formulación 3	Miglyol®812	100
Formulación 4	Laurato de isopropilo	100
Formulación 5	Sebacato de diisopropilo	50
	Laurato de isopropilo	50
Formulación 6	Adipato de diisopropilo	50
	Ciclometicona	50
Formulación 7	Adipato de diisopropilo	100
Formulación 8	Adipato de diisopropilo	50
	Laurato de isopropilo	50
Formulación 9	Propilenglicol	100
Formulación 10	PEG 400	100
Formulación 11	Carbonato de propileno	100
Formulación 12	Isosorbido de dimetilo	100
Formulación 13	Miglyol®812	100
Formulación 14	Finsolv®TN	100
Formulación 15	Glicerina	100
Formulación 16	Miristato de isopropilo	100
Formulación 17	Ciclometicona	100
Formulación 18	Dimeticona	100
Formulación 19	Aceite mineral	100
Formulación 20	Aceite de girasol	100
Formulación 21	Aceite de soja	100
Formulación 22	Neobee®1053	100
Formulación 23	Aceite de sésamo	100
Formulación 24	Acetato de butilo	100
Formulación 25	Isopropanol	100
Formulación 26	PEG 400	30
	Etanol	70
Formulación 27	Triacetina	100
Formulación 28	Tributirina	100

El procedimiento general para preparar las formulaciones anteriores es el siguiente. Un Compuesto 1 de 500 mg se pesó y transfirió a un batidor de vidrio de 800 ml que contiene 500 g de uno de los portadores anteriores. A continuación, la formulación se agitó con un mezclador de palas (agitador de tipo RZR50 de Caframo en Warton, Ontario, Canadá) a 100 RPM hasta que el compuesto se disolvió/dispersó completamente en el portador.

Alrededor de 20 g de cada una de las formulaciones resultantes se envasaron después en 24 viales de centelleo de vidrio transparente de un volumen de 20 ml (Wheaton Disposable Scintillation Vials de Wheaton Scientific en

ES 2 300 446 T3

Milleville, NJ) y se etiquetaron. A continuación, grupos de ocho de tales viales se almacenaron a 4°C, TA (22°C) y/o 40°C para los estudios de estabilidad.

Las muestras de las formulaciones a cada una de las anteriores tres temperaturas se analizaron periódicamente para determinar la estabilidad química del Compuesto 1. El compuesto se analizó usando un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Los resultados de este análisis se indican en la Tabla 2, indicando la cantidad de Compuesto 1 restante en la formulación tras un cierto número de días a temperaturas especificadas. La degradación química del Compuesto 1 se vio en todas las formulaciones almacenadas a 22°C y/o 40°C, lo que demuestra una necesidad de fabricar la formulación próxima al momento de la administración y/o refrigerar la formulación después de que se ha fabricado.

TABLA 2

Formulación Nº	Días	% Restante		
		4°C	22°C	40°C
Formulación 1	84	102	89	64
Formulación 2	84	101	90	68
Formulación 3	56	100	93	60
Formulación 4	56	100	97	87
Formulación 5	56	100	96	80
Formulación 6	90	87	84	63
Formulación 7	90	87	80	57
Formulación 8	90	100	93	69
Formulación 9	36	82,39	-	0,71
Formulación 10	36	93,56	-	0,71
Formulación 11	70	100,77	-	40,18
Formulación 12	18	96,84	-	65,36
Formulación 13	70	93,46	-	49,09
Formulación 14	36	100,48	-	2,23
Formulación 15	29	97,44	-	84,09
Formulación 16	22	95,43	-	86,18
Formulación 17	85	100	-	83
Formulación 18	30	98,16	-	76,18
Formulación 19	70	104,83	-	84,38
Formulación 20	70	102,20	-	51,83
Formulación 21	22	101,34	-	83,82
Formulación 22	21	100	97,38	88,62
Formulación 23	23	102,66	-	86,77
Formulación 24	34	100	-	55,48
Formulación 25	18	100	80,79	5,96
Formulación 26	13	100	86,74	9,13
Formulación 27	23	100	96,41	93,81
Formulación 28	22	100	97,49	86,08

ES 2 300 446 T3

Se entiende que, aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior está destinada a ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

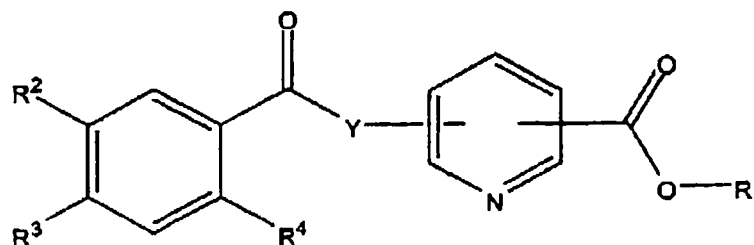
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un kit que comprende dos cámaras, en el que dicha primera cámara comprende un compuesto en forma sólida y la segunda cámara comprende un portador tópico en una cantidad capaz de disolver o dispersar dicho compuesto donde dicho compuesto es de Fórmula I.



Fórmula I

en la que

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es alquilo C₁₋₆ o adamantilo;

R³ es alquilo C₁₋₆ o hidroxilo; o

R² y R³ tomados juntos son -(CR⁶R⁷)_n-;

R⁴ es alquilo C₂₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, -OCH₂R⁵ o alcanilo C₂₋₈, o hidrógeno cuando R³ es hidroxilo;

R⁵ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆;

R⁶ y R⁷ son hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

Y es oxígeno o azufre; y

n es 3, 4 o 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable del ácido carboxílico de fórmula I.

2. Un kit de la reivindicación 1, en el que dicho portador tópico está en una cantidad capaz de disolver sustancialmente dicho compuesto.

3. Un kit de la reivindicación 1, en el que dicho portador tópico está en una cantidad capaz de suspender dicho compuesto.

4. Un kit de la reivindicación 2, en el que dicha segunda cámara comprende una unidad de dosis de dicho compuesto y dicho portador tópico comprende un alcohol.

5. Un kit de la reivindicación 4, en el que dicho alcohol se selecciona del grupo compuesto por etanol, alcohol isopropílico o propilenglicol.

6. Un kit de la reivindicación 1, en el que dicha primera cámara además comprende un agente gelificante.

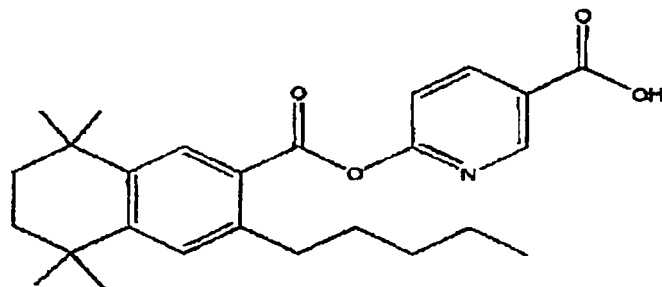
7. Un kit de la reivindicación 2, en el que dicha primera cámara comprende múltiples unidades de dosis de dicho compuesto y dicho disolvente se selecciona del grupo compuesto por adipato de diisopropilo, sebacato de diisopropilo, adipato de diisocetilo, triacetina, triglicérido caprílico/cáprico y miristato de isopropilo.

8. Un kit de la reivindicación 7, en el que dicho kit además comprende una etiqueta que instruye al usuario sobre la refrigeración de dicha formulación.

9. Un kit de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 0,1% en peso del peso combinado del compuesto y el portador tópico.

10. Un kit de la reivindicación 2, en el que dicho kit comprende además una tercera cámara que comprende una crema o un gel.

11. Un kit de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.